

EPIDEMIOLOGIA

Storia e distribuzione geografica

Il West Nile virus è tra gli arbovirus maggiormente distribuiti nel mondo essendo presente in tutti i continenti ad eccezione dell'Antartide.

Dopo il primo isolamento in Uganda non vi sono state più segnalazioni fino al 1950, quando nel distretto sanitario di Sinbis in Egitto, il WNV è stato ritrovato nel sangue di tre bambini apparentemente sani.

Tra gli anni '60 e '80 il WNV è stato isolato da zanzare, uccelli e mammiferi in diversi paesi dell'Europa (Spagna, Portogallo, Romania, Repubblica Ceca, Slovacchia, Polonia, Russia), come in Africa, Medio Oriente ed India.

Durante tale periodo in Africa e in India si sono verificate diverse epidemie. Tra queste la più grave, con circa 3000 casi clinici nell'uomo, si è verificata in Sudafrica nel 1974.

Nei paesi del Bacino del Mediterraneo dagli anni '90 si è registrato un costante aumento nel numero delle epidemie (link al bollettino del Mediterraneo).

Tabella 1. Focolai in Africa, Europa e Asia dal 1990 al 2012

Paesi e specie colpite			
Anno	Africa	Europa	Asia
1994	Algeria (U)		
1995			
1996	Marocco (E)	Romania (E + U)	
1997	Tunisia (U)	Romania (U) · Rep. Ceca (U)	
1998		Italia (E)	Israele (E)
1999	Repubblica Democratica del Congo (U)	Russia (U)	
2000		Francia (E)	Israele (U)
2001		Croazia (E)	
2002		Croazia (E)	
2003	Marocco (E) - Tunisia (U)	Francia (E + U) · Ungheria (U)	
2004		Francia (E) · Spagna (U) · Portogallo (U) · Russia (U)	
2005		Russia (U)	
2006		Francia (E) · Romania (E) · Russia (U)	
2007		Russia (U)	Emirati Arabi (E)
2008		Romania (U) · Italia (E + U) · Ungheria (U)	
2009	Madagascar (E)	Italia (E + U)	
2010	Marocco (E)	Bulgaria (E) · Grecia (E + U) · Italia (E + U) · Portogallo (E) · Romania (E + U) · Russia (U) · Spagna (E) · Turchia (U) · Ungheria (U)	
2011	Tunisia (U)	Grecia (E + U) · Romania (U) · Russia (U) · Albania (U) · Italia (E + U) · Repubblica di Macedonia (E + U) · Turchia (U) · Spagna (E) · Ucraina (U) · Ungheria (U)	Israele (U)
2012		Grecia (E + U) · Russia (U) · Italia (E + U) · Croazia (E + U) · Romania (U) · Serbia (U) · Ungheria (U) · Kosovo (U) · Ex Repubblica iugoslava di Macedonia (U)	Israele (U) · Territorio Palestinese occupato (U)

U: uomo - E: equide

Al 1999 risale la prima comparsa del WNV nel continente americano: dalla città di New York il virus si è diffuso in tutti gli Stati Uniti interessando uomini, cavalli e uccelli selvatici. Nel corso di tale epidemia è stata segnalata un'elevata mortalità negli uccelli selvatici, soprattutto corvidi.

Successivamente il virus si è diffuso progressivamente sia verso Nord, interessando il Canada, sia verso Sud raggiungendo il Messico, alcuni stati dell'America Centrale, la regione Caraibica e l'America Meridionale. Dal 2003 il WNV è considerato endemico nel Nord America.

Situazione epidemiologica in Italia

Il primo focolaio italiano risale alla tarda estate del 1998 quando, in Toscana si sono verificati alcuni casi di WND clinicamente manifesta in cavalli stabulati nell'area circostante il Padule di Fucecchio.

In seguito a tale evento, il Ministero della Salute ha attivato dal 2002 il Piano nazionale di sorveglianza per la West Nile Disease con l'obiettivo di monitorare l'introduzione e la circolazione del virus su tutto il territorio nazionale.

A distanza di 10 anni dalla prima notifica, nell'agosto 2008, la WND è ricomparsa in Italia nell'area del delta del Po. Così come il ceppo del 1998, anche quello del 2008 non ha causato letalità significativa nei volatili, tuttavia al contrario di quanto avvenne in Toscana, per la prima volta nel nostro paese l'infezione è stata in grado di provocare sintomatologia clinica non solo negli equidi ma anche nell'uomo.

Le attività di sorveglianza hanno consentito di verificare la circolazione del virus West Nile in Italia anche negli anni successivi, rilevando una progressiva comparsa dei focolai anche in aree non interessate in precedenza dall'infezione.

Il numero di focolai registrati negli anni 1998-2017 nelle diverse regioni italiane interessate dall'infezione, così come il numero di positività riscontrate (uomo, equidi ed uccelli), sono riepilogati in dettaglio nella Tabella 1.

Anno	Regione	N. focolai	N. focolai con sintomi clinici (equidi)	Equidi		Uomo*	Uccelli	
				Casi totali	Morti/ Abbattuti		Sinantropici	Selvatici
1998	Toscana	1	1	14	6	0	ND	ND
2008	Emilia Romagna- Veneto- Lombardia	273	18	32	5	9	ND	ND
2009	Emilia Romagna- Veneto- Lombardia- Friuli Venezia Giulia- Toscana- Lazio	137	32	223	9	18	17	5
2010	Emilia Romagna- Veneto- Molise- Sicilia	67	11	128	5	6	3	1
2011	Friuli Venezia Giulia- Veneto- Sardegna- Basilicata- Calabria- Sicilia	91	41	197	14	15	5	6
2012	Friuli Venezia Giulia- Veneto- Sardegna- Lazio	30	13	63	3	45	16	5
2013	Emilia Romagna- Lombardia- Veneto- Puglia- Calabria- Sicilia- Sardegna	35	11	50	1	70	16	63
2014	Friuli Venezia Giulia- Lombardia- Veneto- Emilia Romagna- Piemonte- Puglia	17	6	27	2	24	40	8
2015	Emilia Romagna- Lombardia- Piemonte- Veneto- Puglia- Sardegna	26	6	30	5	48	59	12
2016	Emilia Romagna- Lombardia- Piemonte- Veneto- Toscana- Lazio- Sardegna	46	15	52	4	71	67	25
2017	Emilia Romagna- Lombardia- Piemonte- Veneto- Toscana- Lazio- Sardegna	51	6	93	1	55	45	25

Tabella 1: distribuzione dei focolai e dei casi confermati di WND in Italia negli anni 1998-2017.

*Il dato numerico relativo all'uomo comprende sia i casi di malattia neuro invasiva da virus West Nile (WNND), sia i casi di febbre (WNF)

I risultati dell'analisi filogenetica effettuata sui ceppi isolati in Italia nel 1998, 2008 e 2009 ne hanno stabilito l'appartenenza al lineage 1, sub-cluster Mediterraneo/Kenya, evidenziando un'elevata similitudine con alcuni ceppi isolati in Paesi del Bacino del Mediterraneo.

Tale elemento ha avvalorato l'ipotesi secondo la quale l'origine dei focolai italiani sia da attribuire all'introduzione del WNV dall'Africa sub-sahariana o da altre aree endemiche mediante le migrazioni di uccelli.

Il notevole grado di conservazione dell'intero genoma virale dei ceppi responsabili dei focolai del 2008 e del 2009, inoltre, fa ritenere che il virus sia stato capace di sopravvivere nel corso del periodo inter-epidemico, superando l'inverno e dando vita ad un nuovo ciclo di trasmissione nel 2009 nelle aree infette del Nord Italia.

A partire dal 2011, le analisi della sequenza genomica dei ceppi virali circolanti ha evidenziato l'ingresso in Italia del

WNV lineage 2. Inizialmente limitato alle regioni nord orientali del paese, è oggi il lineage prevalente sul territorio nazionale sebbene ogni anno continuano ad essere segnalate sporadiche positività nei confronti del lineage 1.

Ulteriori informazioni relative alla situazione epidemiologica WND in Italia e nel Bacino del Mediterraneo sono consultabili sul sito www.izs.it.

Modalità di trasmissione

Il WNV è mantenuto in natura da un ciclo primario di trasmissione zanzara-uccello-zanzara (ciclo endemico): le zanzare ornitofile adulte (vettori) si infettano pungendo uccelli viremici (ospiti amplificatori). Il WNV, una volta ingerito, è in grado di diffondere nell'organismo della zanzara, dove si moltiplica localizzandosi a livello delle ghiandole salivari per poi essere trasmesso all'ospite vertebrato. Il periodo di tempo che intercorre dall'assunzione del virus sino alla sua localizzazione nelle ghiandole salivari del vettore viene definito "periodo di incubazione estrinseca" ed identifica il periodo che trascorre tra il pasto infettante e il momento in cui la zanzara è di nuovo in grado di trasmettere il virus all'ospite vertebrato. Il ciclo secondario (ciclo epidemico) si manifesta quando, a causa di particolari condizioni ecologiche, ospiti accidentali, come il cavallo e l'uomo, entrano nel ciclo di trasmissione e sono interessati dall'infezione. In questo caso artropodi vettori, chiamati vettori ponte, sono capaci di trasmettere il virus ad ospiti diversi dai volatili come cavalli e uomini.

Sono considerati ospiti accidentali a fondo cieco l'uomo, gli equidi e altri mammiferi. In questi ospiti il virus, non raggiunge nel torrente circolatorio concentrazioni sufficientemente elevate da infettare i vettori e, pertanto, il ciclo di trasmissione non riesce a perpetuarsi.

In Europa il ciclo di trasmissione del WNV può essere confinato in due principali ecosistemi: rurale (selvatico) che si istaura in prossimità delle zone umido-paludose tra uccelli selvatici e zanzare ornitofile e sinantropico/urbano che si istaura tra uccelli sinantropici o domestici e zanzare che possono effettuare il pasto di sangue sia sugli uccelli che sull'uomo.

Nelle specie di uccelli suscettibili all'infezione è stata descritta anche una possibile trasmissione diretta del virus: il WNV è infettante per via orale ed è stato riscontrato in tamponi orali e cloacali degli uccelli infetti. È probabile pertanto che pratiche quali l'accoppiamento, l'alimentazione dei nidiacei, il cannibalismo, la predazione e la necrofagia possano permettere l'ulteriore diffusione del virus. È stata inoltre accertata una trasmissione verticale nelle zanzare vettore ma, in entrambi i casi, l'importanza epidemiologica sembra essere marginale.

Nell'uomo sono state accertate altre modalità di trasmissione: ferite durante necroscopie o punture con aghi infetti da parte del personale di laboratorio, emotrasfusioni da un donatore viremico (il monitoraggio del sangue donato è una delle principali misure adottate a seguito di circolazione virale), trapianti d'organo, trasmissione transplacentare, trasmissione a seguito dell'allattamento da parte di una madre infetta.

I vettori

Una delle peculiarità di questo *Flavivirus* è la possibilità di essere trasmesso da differenti generi e specie di zanzare. I principali vettori competenti sono alcune tra le specie di zanzare ornitofile, appartenenti al genere *Culex*, sempre strettamente associate alla trasmissione del WNV durante i focolai. In Europa il virus è stato isolato da 8 specie di zanzare; i principali vettori sono *Cx. pipiens* e *Cx. modestus*, *Coquillettidia richiardii*. In particolare *Cx. pipiens* è generalmente considerato il principale vettore di WNV in Europa.

Le zanzare cessano la loro attività durante i mesi freddi, tuttavia è stata dimostrata la capacità del virus di sopravvivere, durante questo periodo, nelle zanzare infette che superano l'inverno in luoghi chiusi.

Animali recettivi

La presenza di anticorpi specifici nei confronti del West Nile virus è stata rilevata negli uomini, in un'ampia varietà di specie di uccelli domestici e selvatici, in numerosi mammiferi selvatici e domestici, ed anche negli anfibi e nei rettili. L'ampio spettro di animali interessati testimonia la grande capacità del virus di infettare un elevato numero di specie. Tuttavia i vertebrati che rivestono un ruolo importante per la malattia sono:

- **gli uccelli**, principali ospiti vertebrati del WNV. Alcuni studi sperimentali e le osservazioni di campo hanno identificato le specie appartenenti agli ordini dei Passeriformi, dei Caradriformi e Strigiformi come i principali ospiti reservoir ed amplificatori del virus in considerazione dei livelli di viremia elevati e persistenti che si sviluppano in queste specie. Una delle ipotesi che spiegherebbe il verificarsi di sporadici focolai di WNV in Europa, anche in aree distanti tra di loro, si baserebbe sull'introduzione accidentale e ripetuta nel tempo del

virus attraverso gli uccelli migratori. Durante lo svernamento in Africa gli uccelli possono infettarsi e, durante la migrazione primaverile, nei mesi di aprile-maggio, trasportare il virus verso Nord in Europa, dove trasmettono l'infezione alla popolazione autoctona dei vettori in grado, a loro volta, di trasferire il virus agli uccelli di specie stanziali (ospiti amplificatori). Tutto questo si realizzerebbe nel giro di 2-3 mesi. Una volta stabilito il ciclo endemico e di amplificazione tra la popolazione di uccelli selvatici e di vettori, l'infezione può accidentalmente trasmettersi attraverso la puntura delle zanzare anche a mammiferi presenti nella stessa area geografica, incluso l'uomo ed il cavallo, dove l'infezione si rende clinicamente manifesta. L'interessamento, quindi, delle specie di mammiferi avviene tardivamente nel corso della stagione epidemica, e ciò spiega il motivo per cui in Europa i focolai clinici di WND si evidenziano tra luglio e settembre.

- **gli equidi e l'uomo**, ospiti terminali dell'infezione o a fondo cieco epidemiologico in quanto non sviluppano una viremia tale da infettare i vettori e contribuire così alla prosecuzione del ciclo di trasmissione. La sintomatologia clinica, riconducibile a WNV, è riscontrabile nell'uomo, negli equidi e negli uccelli anche se, generalmente, la maggior parte delle infezioni decorre in modo asintomatico.

Morbilità e mortalità/letalità

Uccelli

Fino al 1997, il virus era considerato non patogeno per gli uccelli; nel '98 in Israele, però, alcune specie di uccelli migratori (cicogne) e domestici (oche) presentarono sintomatologia nervosa e mortalità. Successivamente, durante l'epidemia nord americana, il virus si è dimostrato altamente patogeno per alcuni uccelli, in particolare per i corvidi. Al di fuori del continente nord americano, la comparsa di sintomi neurologici e mortalità in uccelli a seguito di infezione con il WNV è considerato un evento sporadico descritto in alcune specie tra i passeriformi, i columbiformi, gli strigiformi, gli accipitriformi, i charadriformi e i falconiformi.

Equidi

Una morbilità significativa negli equidi (cavalli, asini e muli) è spesso associata alla circolazione del WNV. Nei cavalli è stato stimato che circa il 10% degli animali infetti sviluppa la forma clinica e le percentuali di letalità negli equidi sono variabili e generalmente comprese tra il 10 e il 20%. Tuttavia l'esistenza di condizioni epidemiologiche peculiari può influenzare l'andamento dell'infezione nelle differenti aree geografiche affette dalla circolazione virale. Una sintesi esaustiva dei dati relativi alla morbilità e mortalità evocata dal WNV negli equidi dell'UE e dei paesi limitrofi in corso di focolaio è proposta nella tabella 2.

Paese	Anno	N. focolai	N. focolai con sintomi clinici	Equidi nei focolai				Prevalenza dei casi totali	Prevalenza dei casi clinici	Letalità
				N. equidi presenti	N. casi totali	N. equidi con sintomi	Morti/Soppressi			
Italia	2008	273	18	1941	563	32	5	29,01%	1,65%	0,89%
	2009	137	32	1398	223	37	9	15,95%	2,65%	24,32%
	2010	67	11	415	128	11	5	30,84%	2,65%	45,45%
	2011	91	41	881	197	58	14	22,36%	6,58%	24,14%
	2012	30	13	313	63	15	3	20,13%	23,81%	20,00%
	2013	35	11	308	50	12	1	16,23%	24,00%	8,33%
	2014	17	6	257	27	6	2	10,51%	22,22%	33,33%
	2015	26	6	302	30	6	5	9,93%	20,00%	16,67%
	2016	33	13	310	37	13	4	7,25%	35,14%	10,81%
	2017	51	6	517	93	6	1	18,00%	6,45%	1,00%
Portogallo	2017	1	1	42	1	1	0	2,38%	2,38%	0,00%
	2016	1	1	2	1	1	0	50%	50%	0%
	2015	3	3	82	4	4	0	4,88%	4,88%	0%
	2010	2	2	71	2	2	1	2,82%	2,82%	1%
Spagna	2017	Non noto	Non noto	Non noto	15	Non noto	Non noto	Non noto	Non noto	Non noto
	2011	5	Non noto	44	11	Non noto	1	25,00%	Non noto	9%
	2010	31	2	845	39	2	2	4,62%	0,24%	5%
Francia	2017	1	Non noto	151	1	Non noto	Non noto	0,66%	Non noto	Non noto
	2015	35	26	262	49	34	5	18,70%	12,98%	0-5,26%
	2006	4	1	63	4	1	1	6,35%	1,59%	25%
Croazia	2014	1	0	2	1	0	0	50,00%	0%	0%
	2012	11	0	87	12	0	0	13,79%	0%	0%
Grecia	2017	12	1	65	13	1	0	Non noto	Non noto	Non noto
	2014	4	0	51	4	0	0	7,84%	0%	0%
	2013	10	2	559	15	2	1	2,68%	0%	7%
	2012	14	3	100	15	3	0	15,00%	3,00%	0%
	2011	17	0	374	23	0	1	6,15%	0%	0%
	2010	27	3	559	30	3	3	5,37%	1%	10%
Romania	2010	3	Non noto	9	6	Non noto	0	66,67%	Non noto	Non noto
FYROM	2011	4	0	51	10	0	0	19,61%	0%	0%
Bulgaria	2010	2	0	118	8	0	0	6,78%	0%	0%

Tabella 2. Dati relativi alla morbilità e mortalità negli equidi (focolai UE 2010-2017). Fonte:OIE

Uomo

Nell'uomo le infezioni da WNV hanno un decorso asintomatico nell'80% dei casi. Nelle aree endemiche, il 15-20% dei pazienti colpiti manifestano una sindrome simil-influenzale definita come "West Nile fever" (WNF) Meno dell'1% dei soggetti infetti sviluppa sintomi neurologici, definiti come "West Nile neuroinvasive disease" (WNND). I pazienti che sviluppano encefaliti da WNV hanno un elevato tasso di mortalità, generalmente compreso tra il 10-30%. Sulla base dei dati raccolti sull'uomo, negli Stati Uniti fra il 1999 ed il 2002, la letalità riscontrata è stata del 6,1%, a fronte di una percentuale del 21% di soggetti con sintomatologia clinica. Nel corso del 2010 le diverse evidenze di circolazione virale nei paesi del bacino del Mediterraneo, sono state caratterizzate da letalità inferiori al 10% in Russia, Romania ed Israele, superiori in Grecia (13%) e Turchia (42,9%).