

INTERVISTA AD ANTONIO RAELE

La sorveglianza integrata nella gestione delle arbovirosi



¹CLAUDIO DE LIBERATO, ²ANTONIA PALADINO, ³MAURIZIO FERRI, ⁴GAIA AUTORINO

¹Dirigente PTA UOC Diagnostica Generale IZS Lazio e Toscana "M. Aleandri", Sede di Roma

²Dirigente Veterinario Sanità Animale ASL Toscana Sud Est, Colline dell'Albegna (GR)

³Coordinatore scientifico SIMeVeP

⁴Dirigente Veterinario Sanità Animale ULSS9 Scaligera

Il 27 febbraio scorso, il Ministero della Salute, in collaborazione con SIVeMP e SIMeVeP, ha organizzato a Roma un Convegno Nazionale dal titolo "Malattie trasmesse da vettori, con un focus specifico su Febbre emorragica Crimea-Congo (CCHF) ed Encefalite da zecca (TBE)". La partecipazione di autorevoli esperti di diverse discipline afferenti alla medicina veterinaria, medicina umana, parasitologia, biologia ed ecologia ha dimostrato, ancora una volta, come l'approccio multidisciplinare "One Health" consenta di affrontare le problematiche sanitarie da molteplici angolazioni, permettendo lo sviluppo di strategie di prevenzione, sorveglianza e controllo delle malattie più complete e mirate. Durante le sessioni, sono stati discussi

aspetti chiave come la biologia di vettori e ospiti, le dinamiche di trasmissione, il ruolo dell'avifauna migratoria, l'influenza dei cambiamenti climatici, lo scenario epidemiologico europeo e italiano, le strategie di sorveglianza integrata, le attività di ricerca, il contributo del CESME e la gestione pratica dei casi. Da questo incontro sono emersi diversi spunti di riflessione e l'esigenza di approfondire alcuni temi. Uno di questi riguarda la Febbre emorragica Crimea-Congo (CCHF).

La CCHF è una malattia infettiva zoonotica causata da un virus della Famiglia Bunyaviridae, genere Nairovirus, responsabile di episodi di febbri emorragiche nell'uomo, con un tasso di mortalità che va dal 10% al 40%. Il virus può essere

trasmesso attraverso punture di zecche o il contatto diretto con sangue, escrezioni e secrezioni di pazienti infetti e di animali che fungono da ospiti del virus.

Le zecche del genere *Hyalomma*, in particolare la specie *Hyalomma marginatum*, sono i principali vettori del CCHFV. Esse possono infestare ruminanti domestici e selvatici e altri animali selvatici come lepri, ricci, roditori e numerose specie di uccelli [14] e, attraverso la loro puntura, svolgono un ruolo cruciale nella trasmissione del virus all'uomo.

Larve e ninfe di *H. marginatum* possono rimanere attaccate all'ospite fino a 26 giorni; questo fa sì che, qualora la larva si attacchi ad un uccello migratore, possano essere trasportate su lunghe distanze. Durante la migrazione primaverile in particolare, zecche del genere *Hyalomma* possono essere trasportate da uccelli migratori dall'Africa subsahariana fino al nostro Paese, costituendo un possibile mezzo di introduzione del virus della CCHF alle nostre latitudini. Durante le operazioni di inanellamento degli uccelli migratori effettuate durante il passo primaverile in diverse stazioni situate lungo la costa tirrenica, è abba-

stanza comune il riscontro di uccelli con attaccate zecche, per lo più del genere *Hyalomma*. Inoltre, trattandosi di zecche particolarmente adattate a climi caldi e aridi, con i cambiamenti climatici in atto stanno espandendo il loro areale di distribuzione, come testimoniato dalla presenza ormai stabile di *Hyalomma marginatum* nel sud della Francia, da cui era assente fino a 25 anni fa. Va inoltre considerato che queste zecche oltre ad essere vettori del virus della CCHF, ne sono anche reservoir; le femmine infette, infatti, trasmettono il virus alla progenie per via transovarica (trasmissione verticale), dando origine ad una nuova generazione portatrice del virus. Attraverso questo meccanismo il virus può perpetuarsi nella popolazione di zecche per anni, anche in assenza di ospiti di amplificazione vertebrati (figura 1).

Sebbene siano stati riportati alcuni segni clinici aspecifici in ruminanti viremici (febbre, abbattimento, calo produzione latte), tutti gli animali infetti possono essere classificati come refrattari (tutti gli uccelli tranne gli struzzi) o asintomatici. Proprio per questo, i primi possono svolgere un ruolo impor-

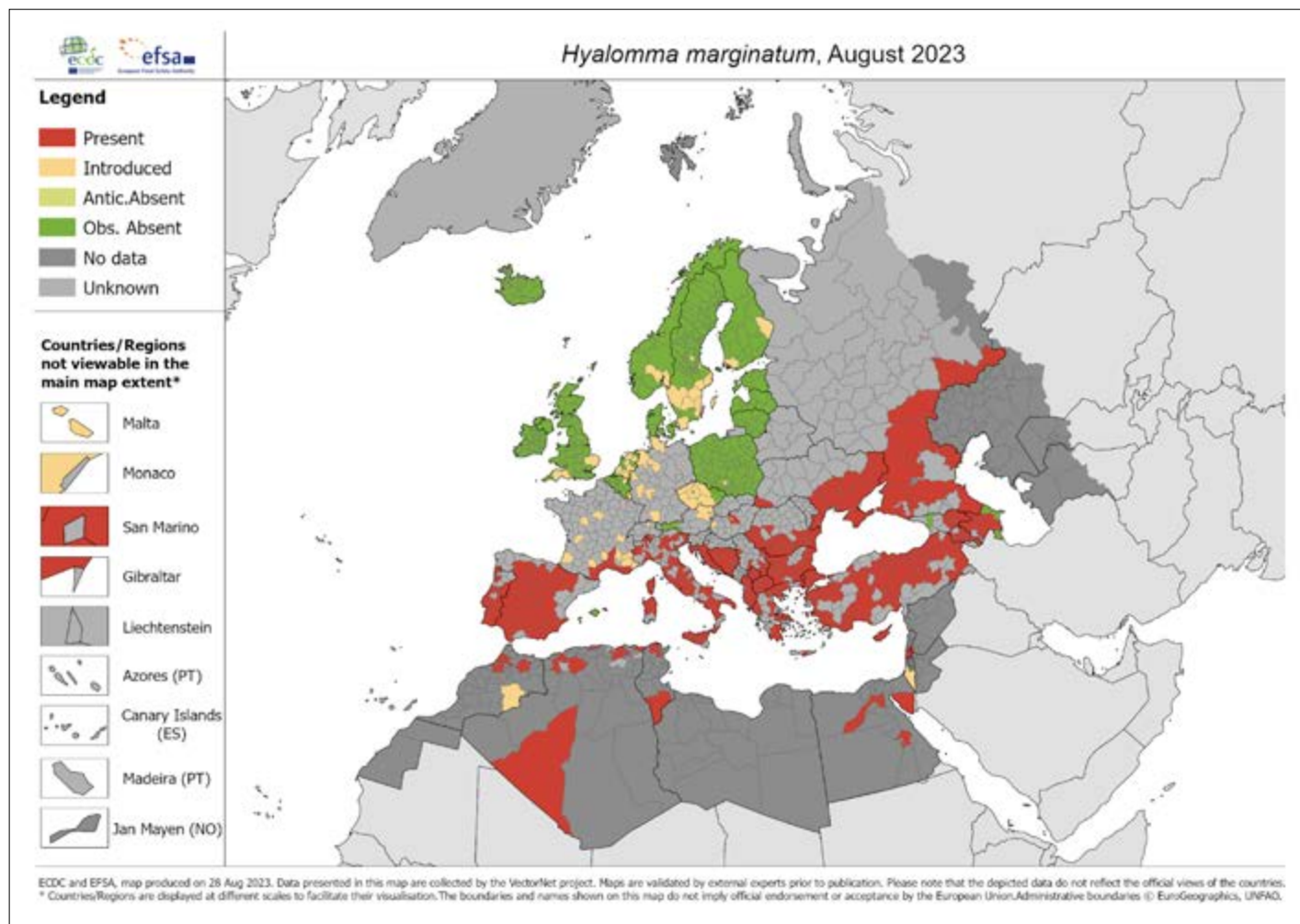


Figura 1. Distribuzione di *Hyalomma marginatum*.

tante nell'introduzione di zecche infette in Regioni del mondo indenni, mentre i secondi possono fungere da serbatoi per la diffusione e circolazione del virus.

Endemica in Africa, Balcani, Medio Oriente e Sudest asiatico, la CCHF è stata a lungo considerata una malattia tipicamente tropicale/subtropicale. Le attuali dinamiche climatiche, demografiche e sociali però ci impongono di prestare seria attenzione al potenziale emergere di queste patologie anche altrove. Già nel 2009, studi condotti dal laboratorio di virologia dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani individuavano la CCHF come una "un pericolo alle porte" [1].

La Febbre Emorragica Crimea-Congo in Europa

Più da vicino nel contesto europeo, i primi casi autoctoni di CCHF sono stati segnalati in Grecia nel 2008 e, successivamente, nel 2015 in Spagna. Uno studio retrospettivo condotto dall'ECDC nel 2020 e pubblicato nel 2021, aveva inoltre dimostrato che un caso di CCHF si era verificato nella stessa provincia spagnola già nel 2013. Nel 2022, è stata rilevata la presenza del virus nel sud della Francia, in zecche della specie *Hyalomma marginatum* prelevate in prossimità di allevamenti bovini risultati precedentemente sieropositivi.

Infine, il 14 agosto 2024 è stato notificato il primo caso confermato di CCHF in Portogallo. Il caso riguardava un uomo di oltre 80 anni il quale, a seguito dei sintomi manifestati, non specifici, è deceduto. Dall'indagine epidemiologica è emerso che il paziente non aveva viaggiato all'estero (caso autoctono), ma aveva effettuato alcune attività agricole nella zona in cui risiedeva. Al momento non sono stati identificati ulteriori casi della malattia in quel Paese.

L'Italia, trovandosi lungo importanti rotte migratorie, è potenzialmente esposta al rischio di introduzione del virus. Uno studio condotto nel 2016 [2], nell'ambito del progetto Piccole Isole, si era focalizzato sulla probabilità di introduzione e diffusione del CCHFV. La ricerca ha analizzato 282 zecche da uccelli migratori in 13 siti di inanellamento del centro-sud Italia e 580 pecore al pascolo nelle zone costiere del centro Italia, aree di transito dell'avifauna migratrice proveniente da paesi dell'Africa subsahariana endemici per CCHFV.

L'80,8% delle zecche analizzate apparteneva al genere *Hyalomma* ed erano state rinvenute su 139 (0,28%) dei 50.325 uccelli migratori monitorati. Nessuna delle zecche e delle pecore valutate durante quello studio era risultata positiva al virus. Durante un analogo studio iniziato nel 2017, è stata rilevata la presenza di RNA di CCHFV in una zecca della specie *Hyalomma rufipes* prelevata da un uccello migratore (*Saxicola rubetra*) inanellato sull'isola di Ventotene (Lazio) [12]. Le successive analisi genetiche hanno indicato che il ceppo identificato aveva origine africana, escludendo pertanto una diffusione diretta dall'Europa orientale (foto 1).

Abbiamo intervistato su questo tema il Dr. Donato Antonio Raele, Dirigente Veterinario presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata (IZSPB).

Domanda: Dr. Raele cosa vi ha spinto ad indagare sulla CCHF?

Donato Antonio Raele: Le arbovirosi costituiscono una delle maggiori sfide per la salute pubblica a livello globale, anche in considerazione del cambiamento climatico. Sebbene siano particolarmente diffuse nelle regioni tropicali e subtropicali, anche le aree temperate, dove sono presenti i vettori competenti, possono essere a rischio. A oggi, sono stati identificati oltre 100 virus classificati come arbovirus, comprendenti sia agenti autoctoni sia agenti di possibile importazione, tutti in grado di provocare malattie nell'uomo. Nel Piano Nazionale di Prevenzione, Sorveglianza e Risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025 vengono esaminati diversi gruppi virali, tra cui Togaviridae (*Alphavirus*) e Flaviviridae (*Flavivirus*). Il piano include anche i Bunyavirales, noti per la loro associazione con la Febbre emorragica Congo-Crimea e considerati tra i virus emergenti in Europa. Le evidenze scientifiche sulla circolazione del virus della CCHF in paesi che si affacciano sul Mediterraneo come la Spagna, la Francia, la Grecia e l'Albania mostrano come, tra i territori a rischio introduzione e possibile circolazione virale, non si può in nessun modo escludere il nostro Paese. Sebbene l'assenza di sintomi in animali viremici sia certamente uno ostacolo per la "early detection", la sierologia risulta essere uno strumento quanto mai prezioso per la sorveglianza delle arbovirosi e soprattutto per la CCHF. La Puglia e la Basilicata, come tante regioni del centro-sud Italia, ospitano contemporaneamente, in nicchie naturali scarsamente antropizzate, sia aree di sosta per uccelli migratori, sia specie di zecche competenti vettorialmente nella trasmissione del virus CCHF, che animali vertebrati amplificatori del virus. L'IZSPB sta provvedendo quindi a sorvegliare alcune aree maggiormente a rischio di introduzione, al fine di costruire modelli predittivi sul rischio per l'uomo.

D: Lo studio di Fanelli et. al, 2022 rappresenta la prima evidenza sierologica del virus della febbre emorragica di

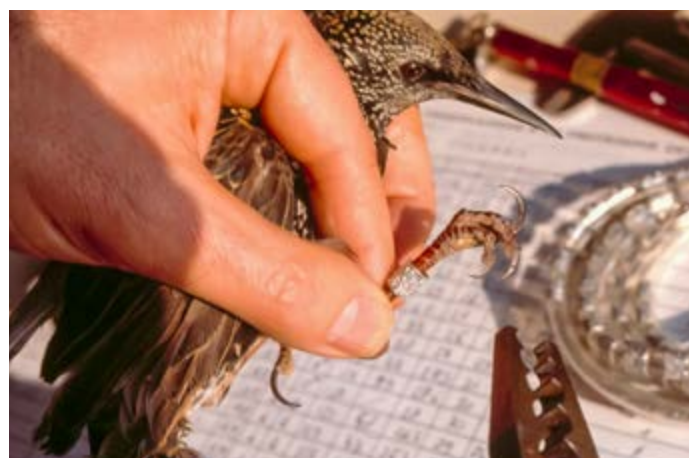


Foto 1. Inanellamento di uno storno (foto Dr. Alessandro Montemaggiore)..

Crimea-Congo in bovini transumanti in Italia, può raccontarci?

D.A.R.: Sempre nell'ottica di fotografare la situazione epidemiologica in Basilicata, il gruppo dell'UNIBA e dell'IZ-SPB ha, nel 2022, fornito la prima evidenza sierologica della presenza del virus della febbre emorragica di Crimea-Congo (CCHFV) nei bovini transumanti in Italia.

La ricerca aveva analizzato campioni di sangue prelevati da bovini transumanti, ovvero animali che vengono spostati stagionalmente tra diverse aree di pascolo. Sono stati processati 794 campioni di siero bovino utilizzando un test ELISA commerciale. La sieroprevalenza a livello individuale e di allevamento è stata rispettivamente del 1,89% e 29,63%. Abbiamo effettuato anche una analisi statistica dei risultati, analisi che ha evidenziato una correlazione significativa tra l'esposizione al CCHFV e l'età degli animali: il rischio di infezione risultava cinque volte superiore nei bovini di età compresa tra 11 e 22 anni rispetto a quelli di età tra 1 e 4 anni. La rilevazione di anticorpi contro CCHFV nei bovini autoctoni ha suggerito che il virus sia circolato nell'area di studio e che ulteriori approfondimenti erano necessari. Approfondimenti che nel 2024 hanno mostrato una sola positività in 137 sieri di ovini

esaminati e l'assenza di circolazione virale nei cinghiali testati. Sono stati raccolti e processati, inoltre, numerosi esemplari di zecche ma nessun artropode è stato ritrovato positivo ai test molecolari. Si può verosimilmente supporre quindi che il virus della CCHF, arrivato in Basilicata con zecche infette trasportate da uccelli migratori, non abbia trovato le condizioni ideali per consolidarsi nei territori interessati.

D: Quali successive indagini avete portato avanti come IZSPB?

D.A.R.: In Puglia sono presenti diverse aree umide significative dal punto di vista geomorfologico e meta di sosta/svernamento di numerose specie aviarie selvatiche. Intrecciando queste aree con i dati entomologici abbiamo individuato zone a maggior rischio di introduzione del virus CCHF. Già nel 2024 avevamo rilevato la presenza di bovini ed equini sieropositivi sul promontorio del Gargano, Puglia Nord. Le operazioni di siero sorveglianza e di cattura di zecche sul territorio investigato sono state quindi potenziate.

D: Quali erano le attese e quali, invece, i risultati dello studio condotto in Puglia?

D.A.R.: Vista l'alta prevalenza di animali sieropositivi in



Foto 2. Esemplari di *Hyalomma detritum* catturati su bovino (foto Dr. Raele).



Foto 3. Esemplare di *Hyalomma detritum* su bovino.

Spagna, in Francia e in Albania, ci aspettavamo risultati simili anche in Italia. In Basilicata le sieroprevalenze per animali e per mandria erano rispettivamente dell'1,89% e 29,63%.

I dati ottenuti, in linea con i dati europei, sono sovrapponibili a paesi con circolazione nei ruminanti e senza casi nell'uomo. L'indagine in Puglia ha avuto risultati differenti. Lo studio, che ha coinvolto 670 bovini podolici sul Gargano, ha di fatto confermato anche in Puglia la presenza di numerosi animali sieropositivi al CCHFV. Al contrario degli animali Lucani, i bovini podolici pugliesi hanno mostrato tuttavia alcune differenze peculiari.

In primis il numero di capi positivi, 105/670 testati, ovvero il 15% e, più importante, la presenza di animali sieropositivi anche in fasce di età inferiore all'anno di vita. In alcune aziende, la quota di animali sieropositivi raggiungeva il 100% degli animali esaminati. L'assenza di sintomi negli animali, l'assenza di vettori positivi e, soprattutto, l'assenza di segnalazioni di malattia nell'uomo, ha fatto emergere alcuni dubbi sul kit Elisa commerciale usato per lo screening sierologico.

Tutti i sieri positivi sono, ad oggi, in attesa quindi di conferma. Il test di Siero Neutralizzazione del virus, prova "gold standard" per la conferma dei campioni, deve essere condotto in laboratori BSL-4, strutture di massima sicurezza progettate per la manipolazione di patogeni ad alto rischio di trasmissione.

Ovviamente, in attesa delle necessarie verifiche, è quanto mai importante ricordare alcune norme di prevenzione ovvero:

- protezione contro le zecche. L'uso di repellenti per insetti e la protezione contro le punture di zecche sono misure importanti, soprattutto per coloro che lavorano in ambienti agricoli o rurali. Tra le possibili misure preventive l'uso di repellenti per insetti, Indossare abiti protettivi e il controllo personale accurato al ritorno da escursioni in aree boschive o dove è accertata la presenza di zecche;
- controllo del contatto animale-uomo. La manipolazione sicura degli animali, in particolare quelli da allevamento, e l'adozione di misure igieniche appropriate (uso di guanti, disinfezione) sono fondamentali per prevenire la trasmissione;
- sorveglianza e monitoraggio. L'identificazione precoce dei focolai, attraverso la sorveglianza sanitaria negli animali e nelle persone, è cruciale per prevenire l'eventuale diffusione della malattia.

Attualmente, non sono disponibili vaccini per la CCHF, ma sono in corso studi per sviluppare trattamenti antivirali e presidi immunizzanti.

I trattamenti sintomatici e il supporto medico tempestivo (in particolare nelle fasi acute) sono fondamentali per ridurre i rischi connessi alla salute.

In attesa delle necessarie verifiche, l'IZSPB continuerà a svolgere il suo ruolo prezioso nel complesso sistema di

sorveglianza delle arbovirosi, inclusa la febbre emorragica Crimea-Congo (CCHF), operando con impegno costante per monitorare e contrastare la diffusione delle malattie trasmesse da vettori (foto 2 e 3).

Conclusioni

La febbre emorragica Congo Crimea è una malattia endemica in Africa, Asia, Medio Oriente ed Europa dell'Est. Negli ultimi anni, tuttavia, la notifica dei casi di CCHF in Europa è in aumento, soprattutto nei Paesi del sud dell'Europa, laddove le temperature medie sono più alte e le condizioni ecologiche sono particolarmente favorevoli alle zecche del genere *Hyalomma*.

Secondo un articolo di *Eurosurveillance*, pubblicato l'11 marzo 2010, le ragioni di questa nuova emergenza risiedono nei cambiamenti climatici e in fattori antropogenici quali modifiche nell'utilizzo della terra, pratiche agricole, caccia e movimenti di bestiame, che possono influenzare le dinamiche di trasmissione del virus da parte dei vettori. Considerata l'ampia distribuzione delle zecche del genere *Hyalomma* in Europa meridionale, le possibili vie di introduzione della malattia (l'Italia è uno dei Paesi maggiormente interessati da rotte migratorie di uccelli dall'Africa e dall'Asia), le numerose specie animali che fungono da serbatoio, le condizioni climatiche ed ecologiche favorevoli dei Paesi mediterranei, non può essere trascurata l'eventualità che la malattia in futuro possa espandersi e il nostro Paese è attualmente considerato a medio rischio di introduzione. Sebbene non elencata all'interno del Reg. (UE) 2018/1882, la CCHF riveste comunque una certa importanza per la sanità pubblica veterinaria. È infatti una malattia soggetta a notifica per l'Organizzazione mondiale della sanità animale (WOAH) e, in quanto zoonosi virale trasmessa da artropodi, è sottoposta a sorveglianza epidemiologica (Direttiva 2003/99/CE, Allegato 1). La sua eventuale comparsa in nuove zone geografiche la qualificerebbe, inoltre, come malattia emergente ai sensi dell'art. 6 del Reg. (UE) 2016/429.

Quasi sempre asintomatica nei nostri animali domestici, i quali agiscono principalmente da serbatoi del virus, non essendo soggetta a particolari provvedimenti sanitari in caso di notifica in uno Stato Membro, la CCHF interessa soprattutto per l'impatto sulla salute umana. Dal 2015 l'OMS la considera una delle malattie infettive di importanza prioritaria e dal potenziale pandemico.

Tuttavia, può risultare complesso prevenire l'insorgere di una minaccia non manifesta.

Per mitigare questo rischio sono essenziali una sorveglianza continua e l'educazione pubblica, soprattutto tra i gruppi target e gli operatori sanitari, garantendo una diagnosi tempestiva e la prevenzione di potenziali epidemie.

Pertanto, la sorveglianza integrata è il miglior strumento per fronteggiare la CCHF. La gestione delle arbovirosi ne-

cessita di una sinergia e di un approccio multidisciplinare e collaborativo tra diversi ambiti. In questo contesto, la medicina veterinaria costituisce un tassello fondamentale, che necessita del contributo di entomologi, medici, ornitologi e altre figure, imprescindibili per una lotta integrata e una risposta efficace.

Sul tema della valutazione del rischio dell'infezione degli animali nell'Unione Europea con vettori artropodi, l'EFSA ha di recente ricevuto un mandato dalla Unità G2-Animal Health della Commissione Europea per l'assistenza tecnica e scientifica, e la richiesta di tre opinioni scientifiche su: potenziali vie di trasmissione di infezioni trasmesse da vettori elencate e non elencate, mappatura dell'efficacia delle misure di sorveglianza, prevenzione e controllo, e mappatura dei vettori.

Il parere scientifico dovrebbe anche valutare il ruolo del cambiamento climatico e la potenziale evoluzione della virulenza o trasmissibilità. Inoltre, considerata la natura zoonotica di alcune arbovirosi che richiede un approccio One Health, è stata ritenuta rilevante anche la collaborazione con l'ECDC.

Sebbene il termine One Health sia frequentemente utilizzato, la sua applicazione pratica può talvolta risultare sfuggente. Eventi formativi come quello tenutosi al Ministero della Salute a Roma lo scorso 27 febbraio, hanno il merito di fornire un esempio concreto di approccio integrato per la gestione delle malattie da vettore.

Un sentito ringraziamento va ai Dottori Montemaggiori (Associate Researcher Università La Sapienza) e Morelli (CESME-IZSAM) per il prezioso contributo, e al Dottor Donato Antonio Raele per averci dedicato il suo tempo e averci raccontato l'esperienza dell'IZSPB.

Si ringraziano, inoltre, la SIMeVeP e il SIVEMP per aver reso possibile questo incontro.

Bibliografia e sitografia

1. Pittalis S., Meschi S., Castillett M. C., Di Caro A., Puro V. : Febbre emorragica virale Crimea-Congo: un pericolo alle porte. *Le Infezioni in Medicina*, n. 3, 133-140, 2009.
2. De Liberato C., Frontoso R., Magliano A., Montemaggiori A., Autorino G.L., Sala M., Bosworth A., Scicluna M.T. : Monitoring for the possible introduction of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Italy based on tick sampling on migratory birds and serological survey of sheep flocks. *Prev Vet Med.* 2018 Jan 1;149:47-52.
3. Fanelli A., Buonavoglia D., Lanave G., Monaco F., Quaranta V., Catanzariti R., Ruiz-Fons F., Buonavoglia C.: First serological evidence of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in transhumant bovines in Italy. *Transbound Emerg Dis.* 2022 Nov; 69(6):4022-4027.
4. Baz-Flores S., Herraiz C., Peralbo-Moreno A., Barral A., Arnal M.C., Ruiz-Fons F. et al.: Mapping the risk of exposure to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the Iberian Peninsula using Eurasian wild boar (*Sus scrofa*) as a model. *Ticks and Tick-borne Diseases* Volume 15, Issue 1, January 2024, 102281.
5. Bernard C., Holzmüller P., Bastien M., Combes B., Jori F. et al.: Systematic Review on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Enzootic Cycle and Factors Favoring Virus Transmission: Special Focus on France, an Apparently Free-Disease Area in Europe. *Front. Vet. Sci.*, 19 July 2022 Sec. Veterinary Infectious Diseases, Volume 9 - 2022.
6. Kiwan P., Masse S., Piorkowski G., Ayhan N., Gasparine M., Vial L., Charrel R., de Lamballerie X., and Falch A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks Collected from Cattle, Corsica, France, 2023. *Emerging Infectious Diseases* Volume 30, Number 5-May 2024.
7. Kiwan P., Gasparine M., Charrel R., Falch A., et al.: Serological evaluation of Crimean-Congo Hemorrhagic fever in humans with High-Risk professional exposure and in residual sera collected in 2022-2023 across Corsica (France). *One Health* Volume 20, June 2025, 101020, Elsevier.
8. Babaoglu A. R. et al., 2023: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection in Domestic Ruminants in Van Province, a Non-endemic Region in Turkey. *Indian Journal of Animal Research*, 1, 6.
9. Matthews J. et al., 2023: Serological Prevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection in Small Ruminants and Cattle in The Gambia. *Pathogens*, 12, 749.
10. Espunyes J. et al., 2021: Hotspot of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Seropositivity in Wildlife, Northeastern Spain. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 27, No. 9.
11. Mancuso E., Toma L., Polci A., d'Alessio S., Di Luca M., Orsini M., Di Domenico M., Marcacci M., Mancini G., Spina F., Goffredo M., Monaco F.: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Genome in Tick from Migratory Bird, Italy. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 25, No. 7, July 2019.
12. Eslava M., Carlos S., and Reina G. : Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: An Emerging Threat in Europe with a Focus on Epidemiology in Spain. *Pathogens* 2024, 13, 770.
13. Harry Hoogstraal: The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *Journal of Medical Entomology*, Volume 15, Issue 4, 22 May 1979, Pages 307-417.
14. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>
15. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.10.19504-en>