



# Zanzare: un rischio per la salute

Il Piano regionale arboviroosi:  
quali miglioramenti alla luce dell'esperienza 2018



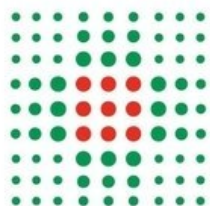
Bologna, 26 Novembre 2018

Sala "20 maggio 2012"  
Terza Torre - Viale della Fiera 8

## Aspetti clinici della malattia da West Nile virus

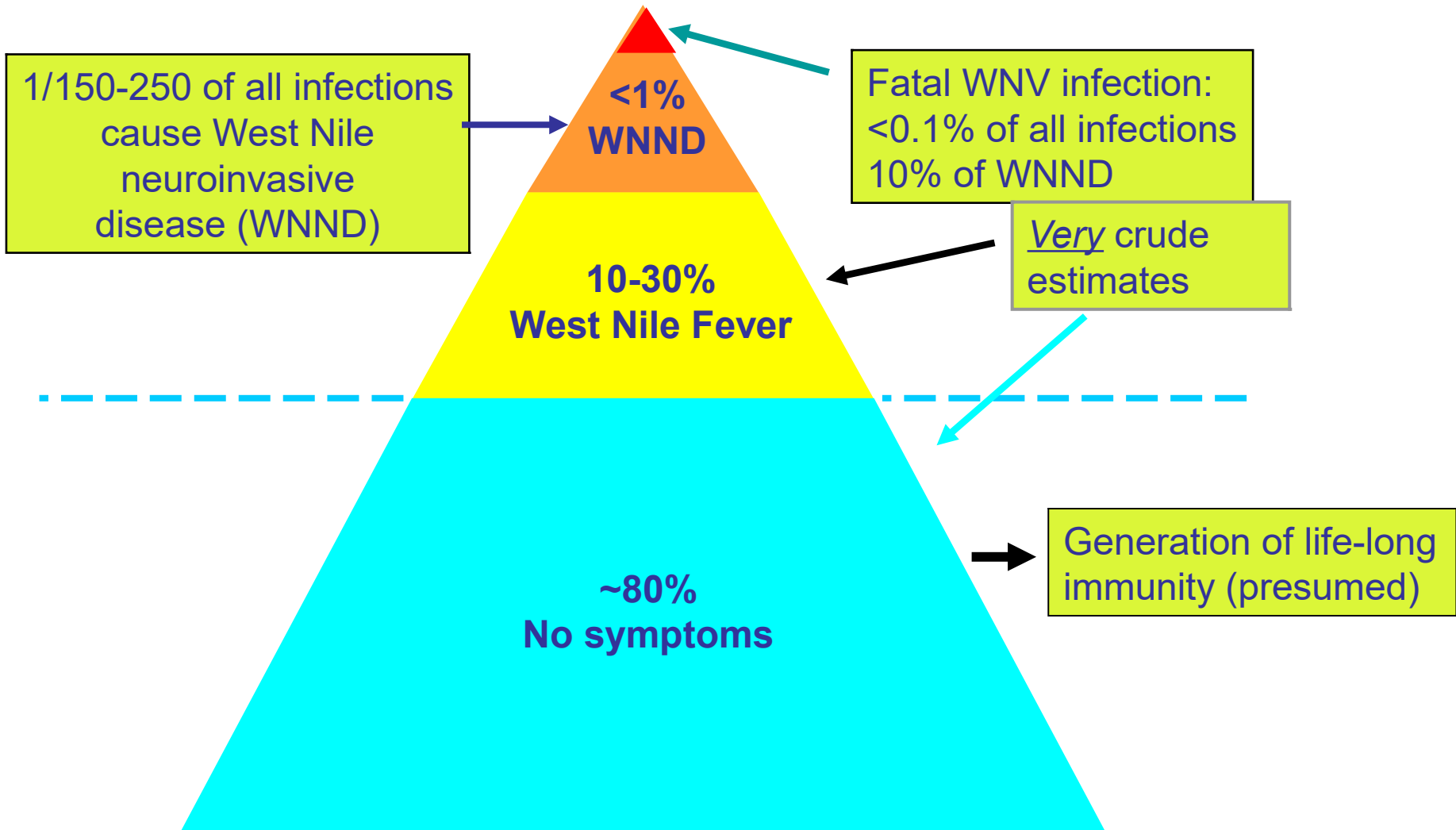
Luciano Attard

Percorso del Paziente con Malattie Infettive  
ad Alta Trasmissibilità e delle Emergenze Infettivologiche  
Clinica Malattie Infettive  
Policlinico Ospedaliero-Universitario S.Orsola-Malpighi



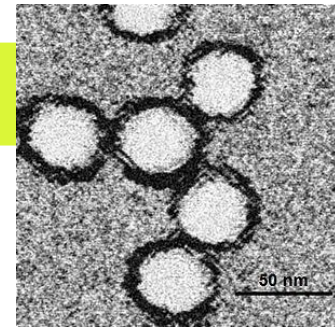


# Infezione da WNV





# Patogenesi infezione da WNV



Puntura zanzara infetta



Saliva rilascia WNV nel derma



Virus replica in Cheratinociti, cell. Langerhans e Dendritiche



Cell.Dendritiche (CD) migrano nei linfonodi afferenti



CD passano nel sangue (**viremia primaria**)



WNV replica nel SRI (Fegato, Milza, Linfonodi)



Citolisi con **viremia secondaria**



(~7 gg)

Comparsa anticorpi neutralizzanti (IgM) con clearance WNV

# West Nile Fever

## (WNF)

# WNF: presentazione clinica

- Periodo: più spesso tra luglio e settembre
- Incubazione: 2-14 gg (immunodepressi anche > 21 gg)
- Età: nessuna fascia d'età prediletta, ma max incidenza tra 40 e 60 aa
- Sesso: più frequente nel sesso femminile
  
- Esordio: usualmente improvviso
- Sintomi frequenti (>50% dei casi): cefalea, febbricola/febbre, astenia generalizzata, mialgie, rash (spesso alla defervescenza) morbilliforme o maculopapulare usualmente non pruriginoso e non palmo-plantare
- Sintomi meno comuni: Artralgie, brividi, dolore oculare, vomito, diarrea, linfadenomegalie
- Complicanze rare: epatite, pancreatite, miocardite, rabdomiolisi, corioretinite, vitreite, diabete insipido, miosite
  
- WNV IgM nel siero possono non essere ancora presenti all'esordio clinico (se quadro compatibile da ripetere a 10 gg dall'inizio dei sintomi)
  
- Durata sintomi: giorni-settimane usualmente con remissione completa. Possibile astenia prolungata (anche per mesi)

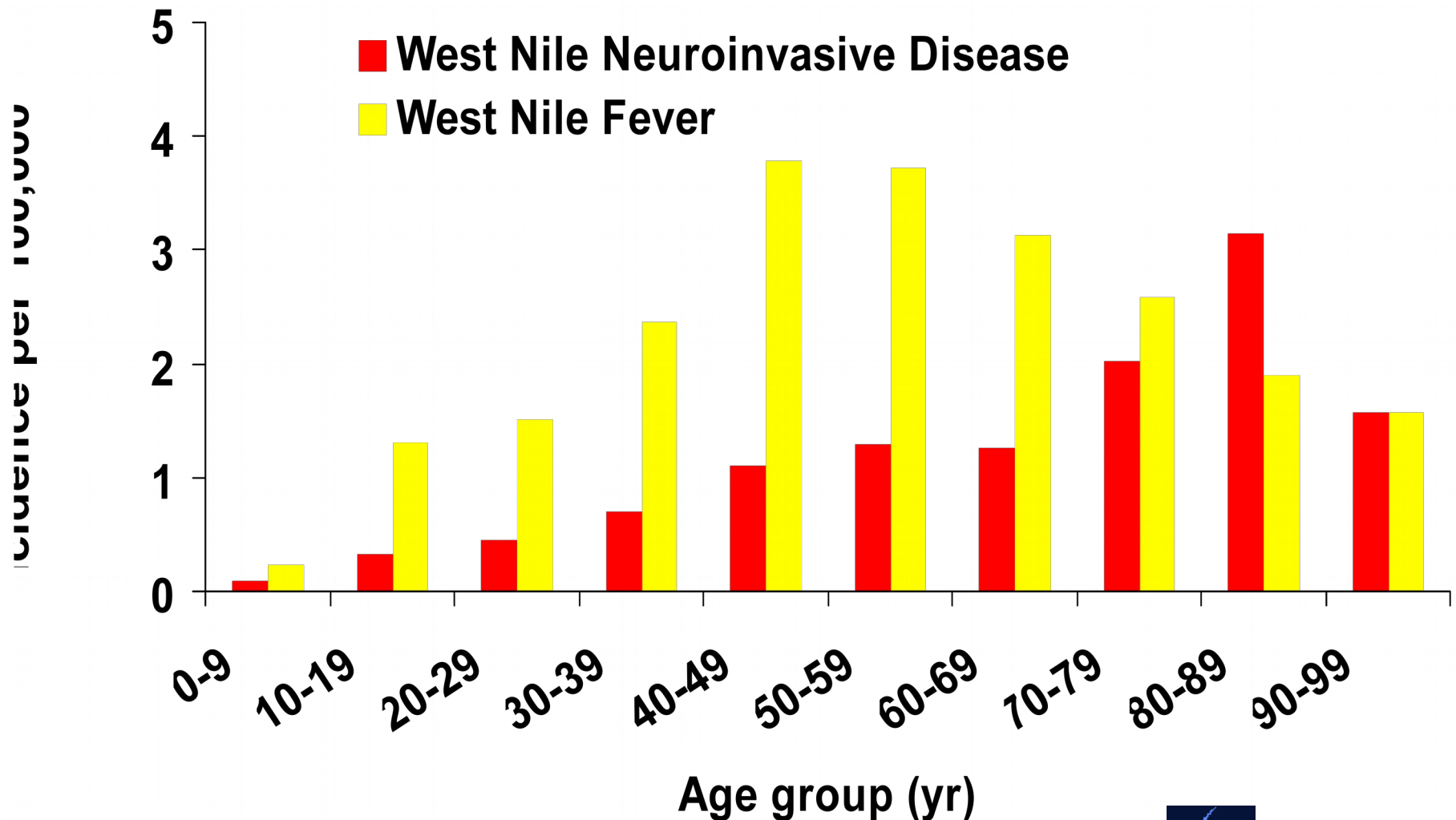
# WNF rash



# WNF rash



# *West Nile virus infections, by age group & clinical category -- United States, 2003*



Source: Hayes, N. 5th Nat'l Conf. on West Nile Virus, 2004



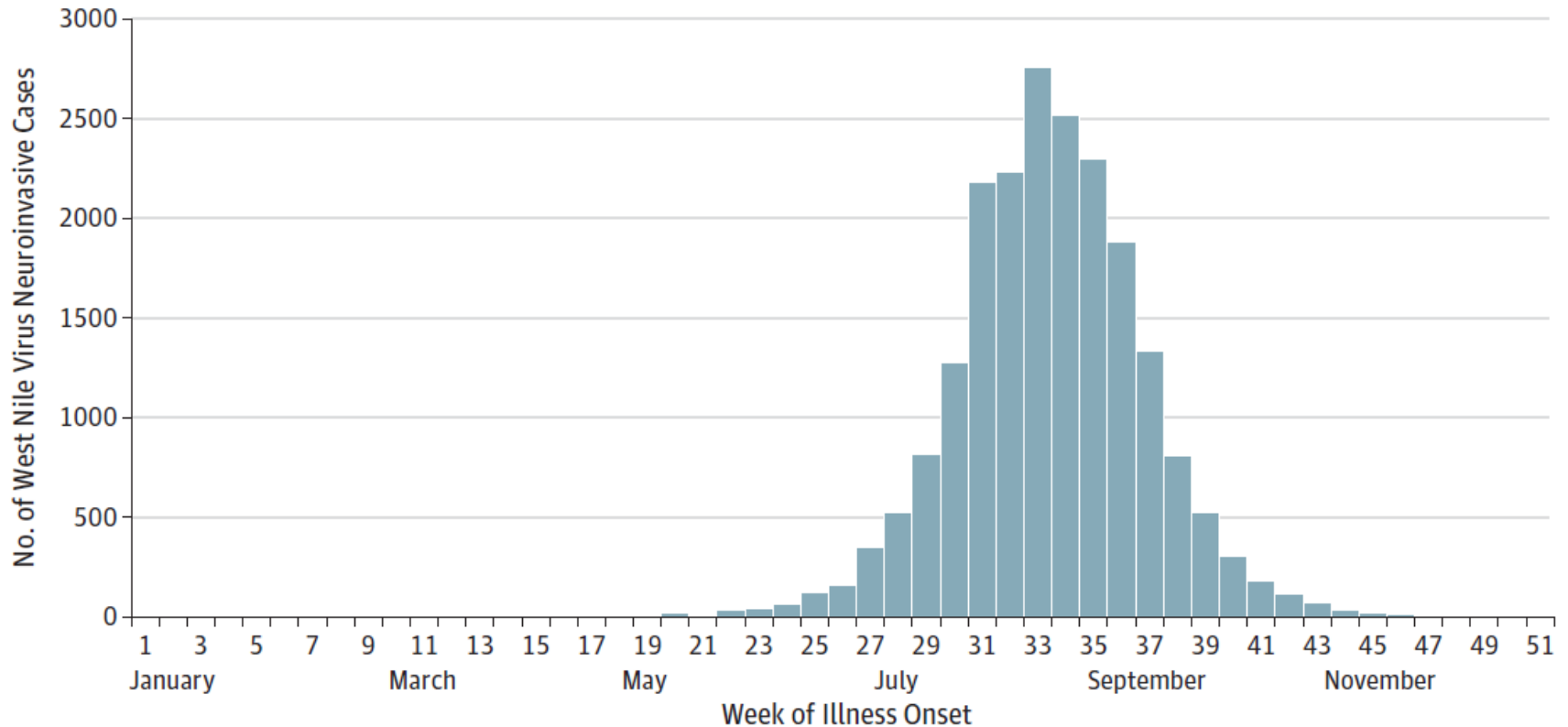
Washington State  
Department of Health



Malattia Neuroinvasiva  
da West Nile Virus  
(WNNND)

# Cumulative Number of Human West Nile Virus Neuroinvasive Disease Cases by Week of Onset, 1999-2012

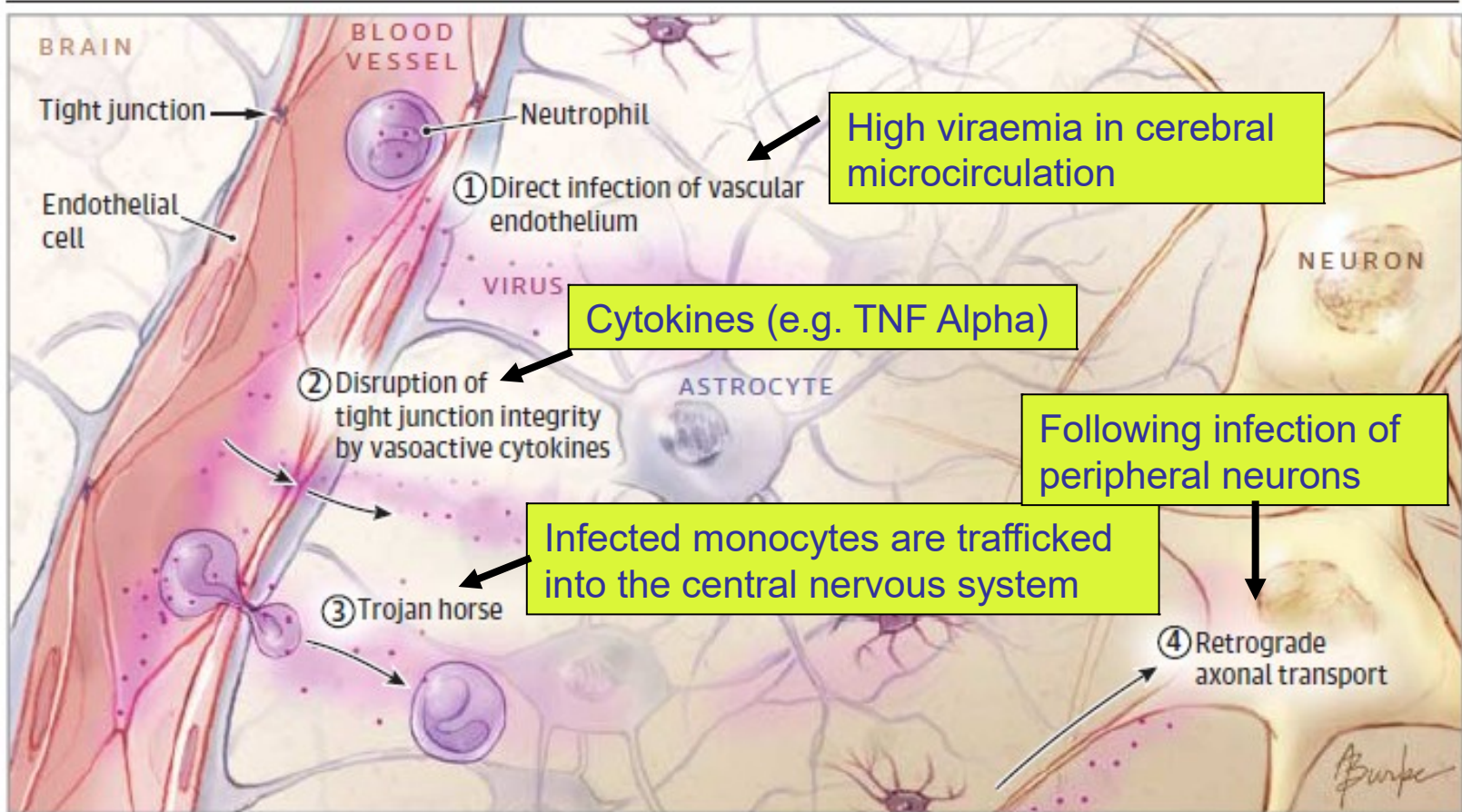
Lyle R. Petersen et Al. *JAMA*. 2013;310(3):308-315



USA: 16,196 patients with WNND from 1999 to 2012: 1549 deaths

# West Nile Virus

## Potential Neuroinvasive Mechanisms



# Patogenesi WNND

Elevata viremia e/o aumentata permeabilità BEE



Penetrazione WNV nel SNC



Infezione SNC (neuroni e cellule gliali)



Morte cellulare

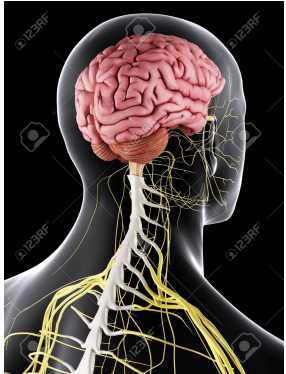
necrosi (soprattutto encefalo) o apoptosi (soprattutto midollo spinale)



Risposta immunitaria specifica (es. CTL) e innata (es. IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ )

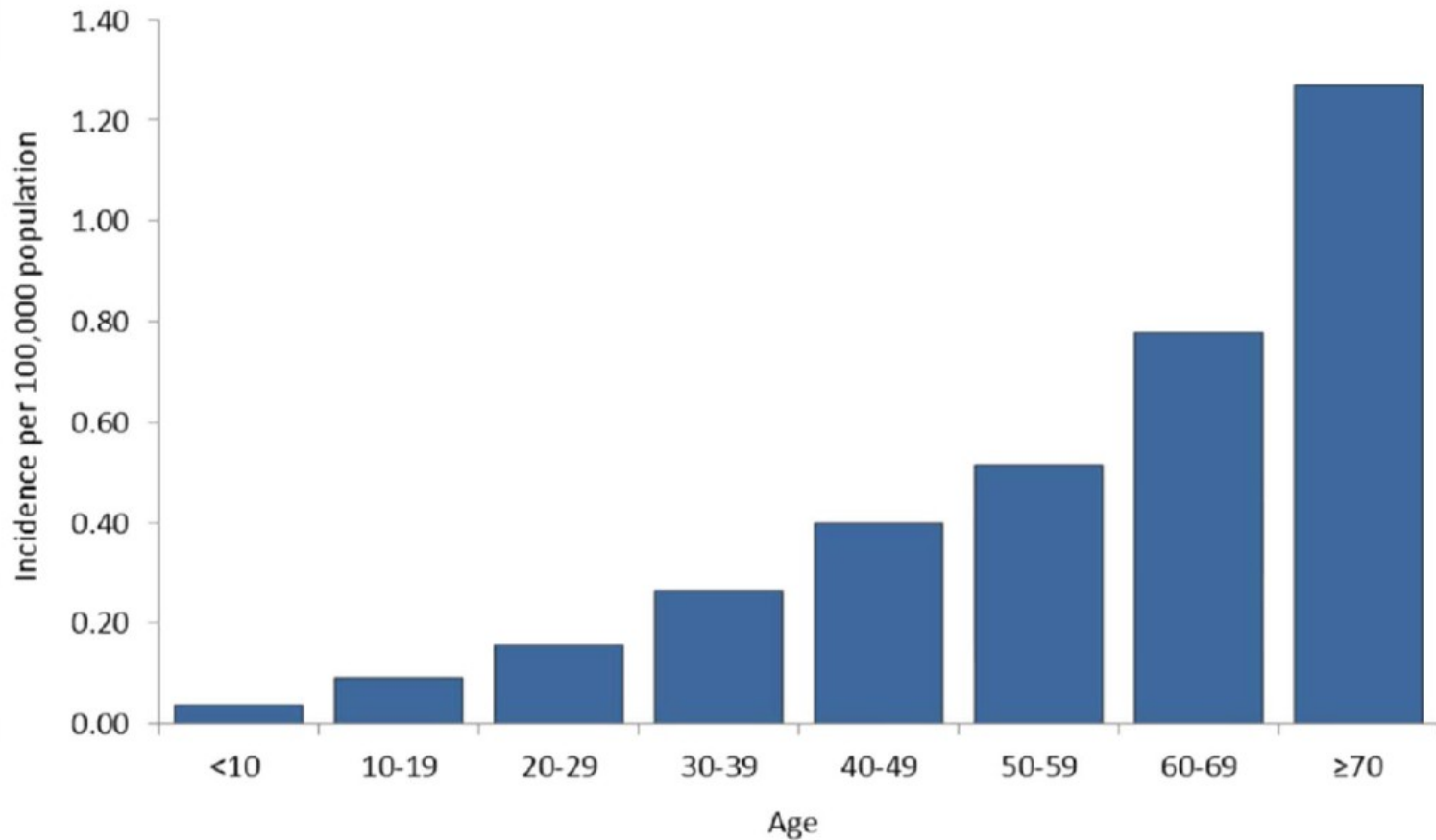


Clearance virale del SNC





### Average annual incidence of West Nile virus neuroinvasive disease reported to CDC by age group, 1999-2012



# Definizione di caso WNND

**Piano Nazionale integrato di sorveglianza e risposta al virus della West Nile - 2016**

## **Caso probabile**

- Paziente con febbre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), accompagnata da manifestazioni neurologiche riferibili a encefalite, meningite, paralisi flaccida acuta o poliradicolo-neurite (simil sindrome di Guillain-Barré) con la presenza di IgM anti-WNV nel siero

## **Caso confermato**

- Paziente con sintomatologia clinica di forma neuro-invasiva con uno dei seguenti criteri di laboratorio:
  - Isolamento del WNV nel sangue, urine e/o nel LCR
  - PCR positiva per WNV nel sangue, urine o nel LCR
  - IgM anti-WNV nel LCR
  - Titolo elevato di anticorpi IgM e positività IgG anti-WNV nel siero e conferma con test di neutralizzazione

# WNND: presentazione clinica

- Età: possibile in tutte le età, ma predilette le età avanzate
- Esordio: usualmente improvviso. 1-2 gg dopo inizio febbre

## Sindromi cliniche principali:

- **Meningite (WNM)**: febbre, cefalea, fotofobia, rigidità nucale ed altri segni d'irritazione meningea
- **Encefalite (WNE)**: stato confusionale, ridotto stato di coscienza, letargia, cambiamento personalità, tremori alle estremità, mioclonie AASS e facciali, atassia cerebellare, convulsioni, coma
- **Paralisi Flaccida Acuta (AFP)**: improvvisa ipostenia asimmetrica degli arti con ipo-areflessia a rapida progressione (48 h) senza deficit sensitivi, (in 4/5 casi associata a meningite/encefalite). Possibile sviluppo di quadriplegia simmetrica, insufficienza respiratoria

## Possibili sintomi associati:

- Nausea, vomito, mialgie, brividi, artralgie. Rash raro nella WNND

# Spettro sintomatologico della WNND

<b>Frequenti (&gt;50%)</b>	Febbre (>38°C) Anoressia Astenia Cefalea Difficoltà nella concentrazione Disturbi di memoria Delirio, confusione, letargia Rigidità nucale	Debolezza generalizzata non ben focalizzata Difficoltà alla marcia Disturbi della sensibilità agli arti o parti del corpo Tremori Mialgie Visione offuscata
<b>Meno frequenti (5-50%)</b>	Brividi Dizziness Instabilità alla stazione eretta Dolori alla schiena Sonnolenza Parola abburattata Artralgie Deficit localizzato ad un arto superiore o inferiore Parestesie alle estremità	Deficit sensitivi locali Rash maculo-papuloso non pruriginoso Disfagia Nistagmo Stupor Segno di Babinski Atassia Dolori alle articolazioni
<b>Infrequenti (1-4%)</b>	Convulsioni Linfoadenopatia Faringite Paralisi facciale Coma	Paraplegia o tetraplegia Incontinenza fecale/urinaria Parkinsonismo



# WNND: approccio clinico

- LCR: glucosio normale, proteine aumentate (<150 mg/dl), pleiocitosi (<500  $\mu$ L, ma anche >2000  $\mu$ L) spesso con prevalenza PMN nella 1° settimana, poi MN)
- TC encefalo usualmente negativa, RM anomala in 1/3 (lesioni focali ponte, gangli della base, talamo e corna anteriori)
- EEG alterato in WNE (rallentamento irregolare diffuso soprattutto frontale o temporale)
- Ospedalizzazione: quasi sempre necessaria
- Trattamento: di supporto (valutazione UTI)
- Prognosi: morbilità e mortalità più elevata negli anziani
- Durata sintomi: settimane o mesi
- Esiti: frequenti disturbi cognitivi e/o funzionali a lungo termine in WNE e AFP. Nel 50-75% necessità di supporto riabilitativo

# Distribuzione delle forme di WNND

Casistica CDC di Atlanta 1999-2008: 11.822 casi di WNND

Neuropatia	N° casi	Rate/casi totali	Età mediana	Sesso maschile
<b>WNE</b>	7502	<b>63%</b>	60 aa	60%
<b>WNM</b>	3930	<b>33%</b>	46 aa	55%
<b>AFP</b>	311	<b>2.6%</b>	55 aa	62%
<b>Altre forme</b>	79	<b>0.7%</b>	63 aa	57%

**Acute flaccid paralysis: the spectrum of a newly recognized complication of West Nile virus infection. Saad M. et Al . J Infect. 2005 Aug;51(2):120-7**

	<i>N. casi e frequenza (%)**</i>
<b>Fasce d'età</b>	
20-39 anni	8/56 (14%)
40-59 anni	24/56 (43%)
60-79 anni	15/56 (27%)
>80 anni	9/56 (16%)
<b>Presentazione clinica</b>	
Febbre	49/53(92%)
Meningismo	9/53 (17%)
Distribuzione dei deficit di forza	
4 arti	30/53 (57%)
3 arti	2/53 (4%)
2 arti	7/53 (13%)
1 arto	14/53 (26%)
Compromissione dell'apparato respiratorio	30/56 (54%)
Compromissione di tutti i nervi cranici	14/53 (26%)
VII nervo cranico	12/53 (23%)
VI nervo cranico	1/53 (2%)
Compromissione bulbare	4/53 (8%)
Vescica neurologica	6/27 (22%)
(**I denominatori rappresentati si riferiscono ai casi con follow up noto ai ricercatori).	

**Età**

**Tetraparesi**

**Paralisi respiratoria**

# Fattori di rischio per malattia severa

- Età > 60 aa
- Diabete
- Ipertensione arteriosa
- Neoplasia
- Insufficienza renale cronica
- Abuso cronico di alcol

Medical risk factors for severe West Nile Virus disease, United States, 2008-2010.

Lindsey NP et Al, Am. JTrop Med Hyg.2012; 87(1):179-184

# Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review

Yeung et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:609

- Valutati 2334 articoli e abstract
- Inclusi nella review: 92 studi
- Casistiche variabili da <25 pazienti (n = 19) a >400 pazienti (n = 28)
- 8 casistiche dal Canada, 7 da Israele e 77 dagli USA
- 17 classificati come “outbreak case investigations” in seguito ad epidemie e 37 come “regional/national surveillance and monitoring programs”

# Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review

Yeung et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:609

## Fattori rischio per forma neuroinvasiva (WNE)

- **Età > 60 aa**                      Consenso totale                      (OR 2.1-10.5)
- **Sesso maschile**                      FR confermato da 5/9 studi                      (OR 1.2-1.5)
  
- **Diabete**                      FR confermato da 4/12 studi                      (OR 4)
- **Ipertensione Arteriosa**                      FR confermato da 5/10 studi                      (OR 3)
- **Neoplasia**                      FR confermato da 3/6 studi                      (OR 3-8)

## Fattori rischio per mortalità

- **Età > 50 aa**                      Consenso totale (raddoppia ogni decade)\*
- **Sesso maschile**                      FR confermato da 1/2 studi                      (OR 1.5)
  
- **Diabete**                      FR confermato da 3/7 studi                      (OR 5)
- **Ipertensione Arteriosa**                      FR confermato da 2/5 studi                      (OR 5)
- **Immunodepressione**                      FR confermato da 4/7 studi                      (OR 3-4)

\* Wisconsin 2007 Età > 80 aa: letalità 44% (> 30 volte)

# Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review

Yeung et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:609

## Tasso ospedalizzazione (USA)

- **WNM**            **81%**
- **WNE** **86%**
- **AFP** **82%**
  
- **WNF 8-38\***% (\* prima epidemia Illinois)  
  
    <45 aa: 3%, >65aa: 78%

## Durata degenza media

- **WNM**            **4-5 gg** (12 gg nella prima epidemia NY, 1999)
- **WNE** **8-25 gg**
- **AFP** **11-68 gg**
  
- **WNF** degenza media massima 7 gg

# Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review

Yeung et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:609

## Aspetti prognostici: carico socio-assistenziale

<b>Quadro</b>	<b>Tasso guarigione (pieno recupero funzione/ scomparsa sintomi)</b>	<b>Tasso dimissione domiciliare (senza lungodegenza)</b>	
<b>WNM</b>	<b>100%</b>	<b>77 - 40%</b>	
<b>WNE</b>	<b>63%</b>	<b>20 - 33%</b>	
<b>AFP</b>	<b>7%</b>	<b>0 - 45%</b>	
<b>WNF</b>	<b>40 - 69%</b>	<b>68%*</b>	

\*solo uno studio (USA)



# Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review

Yeung et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:609

Quadro	Mortalità durante il ricovero	Mortalità acuta	Mortalità a lungo termine
<b>WNM</b>	0-2%	0-2%*	7% (Fup 10 aa)
<b>WNE</b>	11-18% 46% >65 aa	3-18%°	29% (Fup 4 aa)
<b>AFP</b>	NR	50%	NR
<b>WNE + AFP</b>	100%	NR	NR
<b>WNF</b>	0-1.2%	NR	NR

\*Una sola casistica (Israele): 8%

°Una sola casistica (USA) 29%

# Take home messages

- Bassa espressività clinica: molti infetti, pochi malati
- Patologia stagionale (max incidenza luglio-settembre)
- Presentazione clinica, dati laboratoristici e strumentali aspecifici
- Diagnosi microbiologica
- Prognosi correlata ad età e patologie di base
- Nessuna terapia specifica disponibile
- WNE, e soprattutto AFP, gravate da prognosi severa ed alto carico assistenziale anche a lungo termine

Grazie per l'attenzione!

