

Malattie trasmesse da vettori, rickettsie ed altri batteri intracellulari negli animali e nell'uomo: *Coxiella burnetii*, aspetti generali

IZSLT sede di Roma 03/10/2017

Dr.ssa Gladia Macrì

Responsabile Direzione Operativa Sierologia

IZS Lazio e Toscana M. Aleandri– sede di Roma



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii/Febbre Q: storia



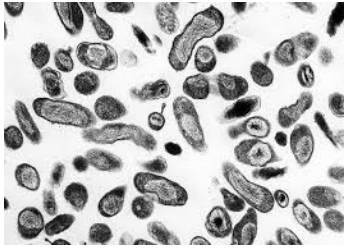
Prima descrizione della malattia nel **1937** da **Derrick** nello stato del Queensland (Australia) in operatori dei mattatoi colpiti da una febbre di origine sconosciuta accompagnata da mal di testa e polmonite.

Nel **1939** prima identificazione di **Burnet** e **Freeman** in cavie inoculate con sangue e urina di pazienti del focolaio australiano.

Isolata definitivamente in embrione di pollo nel **1941** da **Cox**.

Nell'uomo denominata **Febbre Q** (Queensland o query)





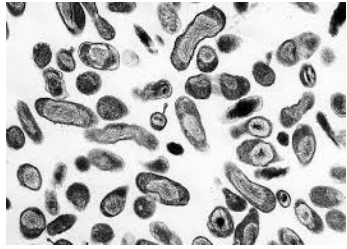
Coxiella burnetii



***C. burnetii* infetta un ampio spettro di animali dagli artropodi all'uomo**

Diffusa in tutto il mondo (ad eccezione della Nuova Zelanda), con aspetti epidemiologici diversi a seconda dell'area geografica considerata, può presentarsi a carattere epidemico, endemico o iperendemico.





Coxiella burnetii



Batterio intracellulare obbligato con parete cellulare simile ai batteri Gram-neg, cocco-bastoncellare, pleomorfo ($0.2-0.4 \mu\text{m} \times 0.4-1.0 \mu\text{m}$).

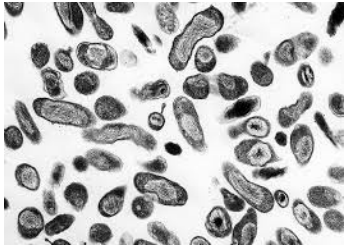
Coltura in linee cellulari, embrione di pollo o animali da laboratorio.

Nei vertebrati replica nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale, endoteli vasali o eritrociti.

Nelle zecche è presente nell'intestino e nell'emolinfa.

Le zecche sono considerate serbatoio ambientale





Coxiella burnetii

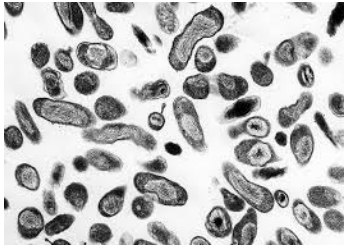


CLASSIFICAZIONE

Ordine	<i>Legionellales</i>
Famiglia	<i>Coxiellaceae</i>
Genere	<i>Coxiella</i>
Specie	<i>Coxiella burnetii</i>

Alcuni Autori suggeriscono la denominazione di **Coxiellosi** quando trattasi di infezioni negli animali e di limitare la denominazione di Febbre Q per la malattia nell'uomo





Coxiella burnetii



Ciclo di sviluppo bifasico, *C. burnetii* si presenta in due varianti:

LCV (large cell variant $> 0,5 \mu\text{m}$) forma intracellulare metabolicamente attiva

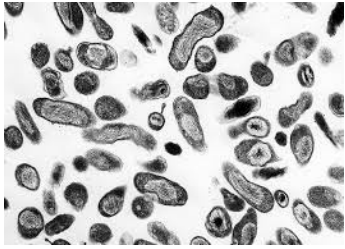
SCV (small cell variant $0,2-0,5 \mu\text{m}$) forma con attività metabolica ridotta
spore-like intra ed extracellulare

Il passaggio da SCV a LCV avviene dopo due giorni di moltiplicazione intracellulare.

Per 4 gg. prevalgono le forme LCV, segue una fase stazionaria e poi ricomparsa ed aumento in numero delle SCV (8° g.)

Il passaggio da LCV a SCV avviene nei fagosomi cellulari in ambiente acido ($\text{pH} = 4.8$)





Coxiella burnetii



Ciclo di sviluppo bifasico, *C. burnetii* si presenta in due varianti:

LCV (large cell variant $> 0,5 \mu\text{m}$) forma intracellulare metabolicamente attiva

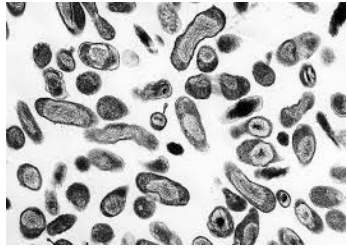
SCV (small cell variant $0,2-0,5 \mu\text{m}$) forma con attività metabolica ridotta
spore-like intra ed extracellulare

Presenti due fasi di sviluppo:

Fase I: forma di sviluppo naturale presente nell'uomo, negli animali infetti e nelle zecche ed è caratterizzata da alta infettività.

Fase II: forma di sviluppo caratterizzata da infettività minore o nulla e ad intensa replicazione presente anche in vitro dopo passaggi in linee cellulari o embrioni di pollo





Coxiella burnetii



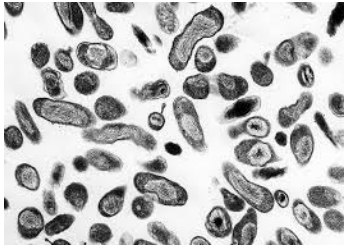
SCV o endospora: attività metabolica diminuita, cromatina addensata ed ispessimento della parete cellulare conferiscono resistenza ad agenti fisici e chimici e consentono la sopravvivenza in ambiente esterno (fonte d'infezione).

Mostrano tropismo per gli organi riproduttivi ghiandole mammarie comprese e sono eliminate in soggetti sintomatici che asintomatici con:

- latte
- feto, involti fetali, lochiazioni
- urine
- feci

Le endospore nell'ambiente esterno sono metabolicamente inattive e stabili nel terreno e nella polvere anche per anni e possono essere trasportate con il vento fino a 30 km.





Coxiella burnetii



Resistenza delle SCV nell'ambiente

30 gg a 4°C

1 ora a 60°C

30 gg nella carne fresca

2 anni nelle feci animali

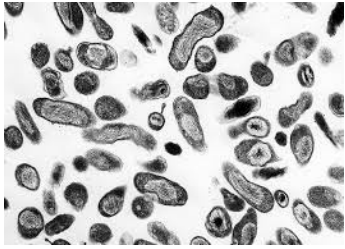
6 mesi nel sangue disidratato

30-50 gg nell'urina disidratata

7-10 mesi nella lana

120 gg. nella polvere





Coxiella burnetii



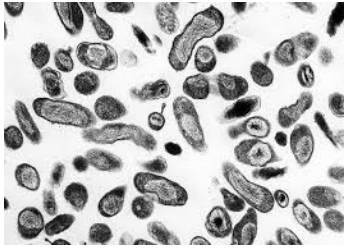
Resistenza delle SCV

Radiazioni UV

fino a 30 minuti

ipoclorito di sodio 0,5%
idrossido di sodio 5%
cloruro di ammonio 10%
formalina 5%
 H_2O_2 5%
etanolo 70%





Coxiella burnetii



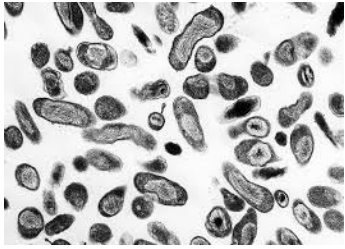
Resistenza nei prodotti preparati con latte crudo

Formaggio: fino al 17° g. di stagionatura

Formaggi freschi (teneri e salati): fino a 42 gg.

La pastorizzazione inattiva il microrganismo (72°C per 15 sec)





Coxiella burnetii



VIRULENZA

Nell'LPS della Fase I risiede la virulenza di *C. burnetii* e dipende da:

- Polimorfismo genetico legato alla biosintesi dell'LPS (v. **intrinseca**)
- Caratteristiche dell'ospite es. stato immunitario, malattie immunodepressive (v. **condizionata**)

Dati recenti sembrano confermare la teoria del genotipo – patotipo
(virulenza legata al genotipo del batterio)



Coxiella burnetii: **serbatoi**



Ambiente domestico rurale e urbano

bovini, ovini, caprini, conigli, volatili, cani e gatti dove nelle infezioni acute si ritrova nei polmoni, milza, fegato, latte, urine e feci.

Nei soggetti gravidi presente nel liquido amniotico e placenta.

Recenti studi hanno dimostrato l'eliminazione di *C. burnetii* anche da parte di mammiferi marini, rettili e uccelli.

Nei soggetti infetti: 1 gr. di placenta può contenere 10^9 batteri e
1ml di latte 10^3 batteri



Coxiella burnetii: serbatoi (ruminanti domestici)



Ruminanti domestici infetti rappresentano la principale fonte di contaminazione per l'uomo mediante escrezione per molti mesi dopo il parto di *C. burnetii* con urine, latte, feci, prodotti del parto e muco vaginale.

L'identificazione precoce dei soggetti infetti non gravidi risulta problematica poichè sono in grado di eliminare i batteri rimanendo asintomatici



Coxiella burnetii: serbatoi (zecche)



Ambiente non domestico: animali selvatici, uccelli, rettili e zecche.

Primo isolamento da *Dermacentor andersoni* (Nine Mile isolate) in Montana (USA) e and *Haemaphysalis humerosa* in Australia

C. burnetii è stata identificata in più di 40 specie di zecche dure, in almeno 14 specie di zecche molli e altri artropodi quali le cimici dei letti, mosche e acari (scarsa di specificità nei confronti del vettore):

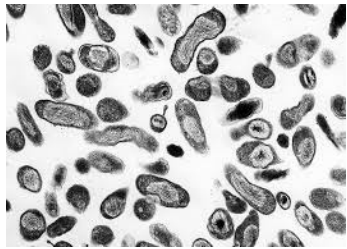
Gen. Ixodes - Rhipicephalus - Amblyomma –Dermacentor, Haemaphysalis, Argas, Ornithodoros, Musca, Cimex

Trasmissione di *C. burnetii* nelle zecche

transovarica: trasmissione alla progenie

transtadiale: le zecche si infettano durante il pasto di sangue su animale infetto





Coxiella burnetii : **serbatoi (zecche)**



C. burnetii moltiplica nelle cellule epiteliali dell'apparato digerente delle zecche e viene emessa in grandi quantità con le feci contaminando il mantello animale e ambiente. Identificata anche negli emociti, ghiandole salivari e ovaio.

Seguendo il “classico” schema epidemiologico delle zoonosi, *C. burnetii* circola fra gli animali grazie anche alla presenza delle zecche, tuttavia, a differenza di quanto accade con la maggior parte delle malattie trasmesse da vettori, la presenza di questi ultimi non è strettamente necessaria per la trasmissione del batterio dal serbatoio all'ospite (trasmissione diretta fra individui)



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii : **serbatoi (zecche)**



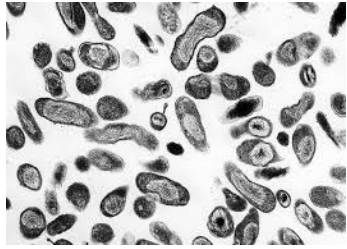
C. burnetii, è in grado di sopravvivere nelle cellule delle zecche infette da 200 a 1000 giorni e oltre in alcune specie di zecche. Le basse temperature, l'assenza di pasto di sangue o pasto di sangue su animale immunizzato non influenzano la vitalità del batterio.

La trasmissione transovarica e transtadiale consente la persistenza del batterio in tutti gli stadi di sviluppo.

Importanti nel mantenimento dell'infezione nei vertebrati selvatici (in particolare roditori), lagomorfi e uccelli selvatici.

Le zecche rivestono importante ruolo di mantenimento dell'agente infettivo nell'ambiente potendo **trasmettere il batterio sia con la puntura che con feci contaminate**





Coxiella burnetii:
ruolo delle amebe free-living



Molti microrganismi intracellulari sono in grado di moltiplicare in protozoi unicellulari come le amebe: *Legionella pneumophila* rappresenta un classico esempio di tale adattamento evolutivo.

In un lavoro di Amitai et al. (2010) è descritto un focolaio di Febbre Q in Israele in una scuola dopo esposizione ad un sistema di aria condizionata contaminato.

C. burnetii è in grado di moltiplicare nelle amebe in vitro (efficace sistema di sopravvivenza a lungo termine nell'ambiente)



Via di trasmissione nell'uomo



Respiratoria (aerosol): principale via di infezione

- contatto diretto con animali infetti e loro prodotti contaminati (placenta, aborti, lana, lettiera) in particolare in occasione di parti o macellazioni
- ambienti contaminati da SCV trasportate dal vento
- laboratori di diagnostica

C. burnetii sopravvive per lungo tempo nell'ambiente per cui l'aerosol «infetto» può avvenire dopo molto tempo dall'eliminazione del batterio da parte di animali infetti. Le SCV possono essere trasportate dal vento anche a 30 km. di distanza: ciò spiega la comparsa di focolai lontani dalle fonti primarie di infezione e in soggetti che non hanno avuto contatti con animali.

Soggetti a rischio: operatori zootecnici, veterinari, tecnici di laboratorio



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Via di trasmissione nell'uomo



Digerente: meno frequente, in particolare con consumo di latte crudo contaminato.

Alcuni studi mostrano un'alta prevalenza di sieropositività e casi di malattia in pazienti che consumano latte crudo. Tuttavia esiste un bias significativo in questi studi poichè le persone che consumano latte crudo in genere vivono o hanno contatti stretti con allevamenti.

In uno studio francese, DNA di *C. burnetii* è stato trovato in diversi prodotti lattiero-caseari ma nessun isolamento da formaggio e yogurt

Quindi, anche se la via digerente non rappresenta la principale via di infezione, potrebbe comunque avere un ruolo non trascurabile nella trasmissione di *C. burnetii*



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Via di trasmissione nell'uomo



**Studi dimostrano che il consumo di latte o derivati
non trattati termicamente
sembra essere una via di contaminazione meno efficace
rispetto a quella aerogena.**



Via di trasmissione nell'uomo



Diretta uomo-uomo: rara, accertati almeno due casi (durante un'autopsia e a personale ospedaliero da paziente infetto), trasfusioni

Sessuale: rara, riportato un caso in Australia. Negli animali descritta nei topi e batteri vitali nel seme di toro.

La trasmissione di *C. burnetii* all'uomo mediante puntura di zecca è possibile ma non ancora dimostrata.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Via di trasmissione negli animali



Contatto diretto

con animali infetti (urina, feci, latte e prodotti del parto) mediante ingestione o aerosol

Contaminazione ambientale

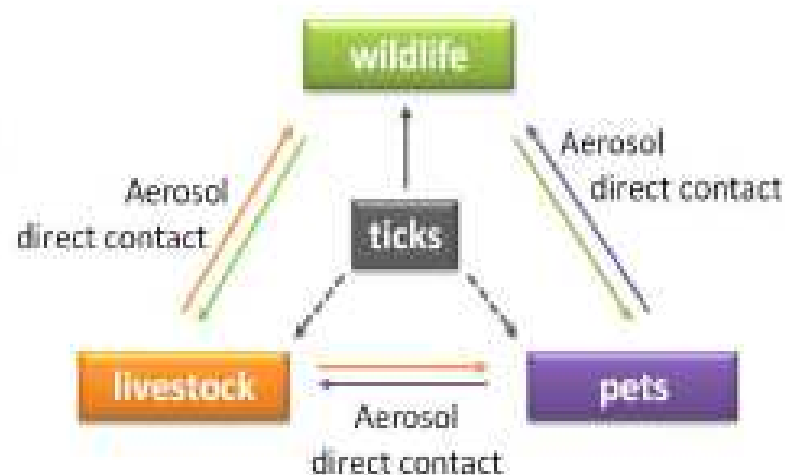
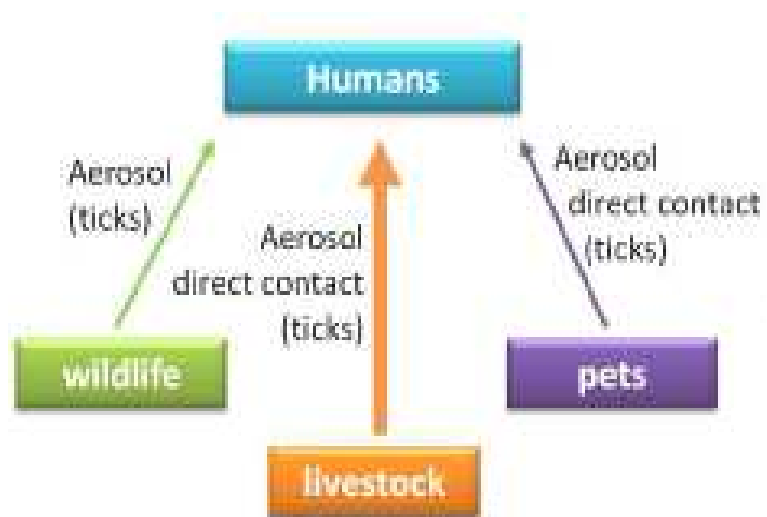
da SCV (fieno, mantelli animali, terreno contaminato): ingestione o aerosol di batteri diffusi nell'ambiente e trasportati con il vento

Zecche



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: Epidemiologia



Epidemiologia Febbre Q nell'uomo

Epidemiologia Febbre Q negli animali

G.Borriello e G. Galiero IZS Mezzogiorno



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Febbre Q: NELL'UOMO



I dati di prevalenza della Febbre Q sono molto variabili da un paese ad un altro a causa delle diverse situazioni epidemiologiche e della notifica o meno della malattia.

Infezione presente in tutti i paesi europei ed extraeuropei **ad eccezione della Nuova Zelanda**

In Europa notificati 585 casi nel 2007 e 1594 nel 2008



Febbre Q: NELL'UOMO



Alcuni focolai accertati nel mondo

AUSTRALIA: presente in forma endemica, descritto focolaio nel 1979-1980 con 2000 casi umani accertati

URUGUAY: nel 1976 in un solo mese, 310 casi su 360 persone impiegate in uno stabilimento di lavorazione della carne. Altri tre focolai nello stesso stabilimento fra il 1981 e 1984.

GERMANIA: in un istituto scientifico che utilizzava pecore quale modello animale di studio.

ISRAELE: nel 2005 in una scuola del centro urbano, ipotizzata trasmissione mediante impianto di aria condizionata (amebe free-living).



Febbre Q: NELL'UOMO



Alcuni focolai accertati nel mondo

USA: nel 2008, 132 casi (117 febbre Q acuta e 15 febbre Q cronica)

GIAPPONE: indagine sierologica rileva una sieroprevalenza del 22,2% in individui sani.

OLANDA: dal 2007 al 2010 più di 4000 casi con oltre 20 morti. Causa riconosciuta in aziende ovine e caprine infette. Il governo olandese ha promosso una campagna vaccinale iniziata nel 2009. Più di 50.000 animali abbattuti.

In seguito sia la CE, l'EFSA (2010) e CDC (Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013 Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group) hanno focalizzato l'attenzione su questa zoonosi emettendo norme, linee guida e pareri finalizzati al controllo e sorveglianza dell'infezione.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Febbre Q in Italia



Segnalata per la prima volta nel **1944-45** in forma epidemica fra le truppe alleate.

Estate-autunno **1993**: in provincia di Vicenza 3 casi ufficialmente segnalati e 58 diagnosticati sierologicamente (FdC), causa la presenza di greggi infette nella zona (transumanza)

Rapporto maschi/femmine 2,8:1

Sintomi: febbre (100%), debolezza (81%), emicrania (76%), tosse (47%), anomalie alla X-ray toracica (81% su 48 eseguite)

Controllate 100 greggi: 30 risultate infette, sieroprevalenza dal 12 al 55%



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

C. burnetii: FATTORI DI RISCHIO PER L'UOMO



In episodi epidemici:

- Contatto diretto o indiretto con ruminanti domestici (soprattutto ovi-caprini)
- Vicinanza allevamenti, percorsi di transumanza
- Condizioni climatiche (clima secco e ventoso)
- Vita o attività lavorativa a contatto con allevamenti o zone agricole (operatori zootecnici, agricoli, veterinari, personale di mattatoi)
- Presenza di animali selvatici e zecche (mantenimento e persistenza del batterio nell'ambiente)
- Maggior numero di casi registrati durante o dopo il periodo dei parti



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Febbre Q

La febbre Q è una zoonosi causata da *Coxiella burnetii* un batterio Gram negativo che infetta prevalentemente pecore, capre e bovini e che ne rappresentano il serbatoio.

Il batterio può essere eliminato attraverso il latte, l'urina, le feci, il liquido amniotico, le placente e i feti abortiti.

È estremamente resistente al calore e alla disidratazione, può sopravvivere in ambiente per mesi o anni, può disperdersi nell'aria attraverso le polveri, che con le correnti possono trasportare il batterio chilometri.

Negli animali infetti la malattia si manifesta con aborti e infertilità.

L'uomo è considerato un ospite accidentale e si infetta per inalazione diretta dai fluidi corporei di animali infetti o indirettamente dalle polveri contaminate.

I sintomi maggiormente riferiti sono mal di testa, deperimento e polmonite, aborto spontaneo nelle donne in gravidanza, parto prematuro per lo più legati a fenomeni vasculitici o trombotici. Poiché i sintomi della febbre Q in fase acuta sono aspecifici, in genere non viene facilmente diagnosticata. L'infezione, in una proporzione limitata di soggetti, può cronicizzare causando in particolare endocarditi.

In Europa nel 2013 sono stati riportati 648 casi confermati di febbre Q con un tasso di notifica di 0,17 su 100.000 abitanti. Negli anni precedenti il tasso di notifica della malattia ha mostrato il seguente andamento: nel 2010 0,35/100.000, nel 2011 0,20/100.000 e nel 2012 0,16/100.000. Nel 2013 sono stati riportati due decessi.

In Italia la classe di età che presenta l'incidenza di ricoveri più elevata è quella degli anziani di 65 anni e oltre seguita dagli adulti tra 45-64 anni. In generale, la proporzione dei ricoverati tra i maschi risulta superiore (72%) che nelle femmine (Tabella 54).

Zoonosi in Italia 2009-2013 - Rapporti ISTISAN 16/1



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana



Tabella 54. FEBBRE Q: casi umani di ricoverati in Italia nel periodo 2009-2013 per fascia d'età e per sesso (dati cumulativi del periodo) (fonte SDO)

Fascia d'età	Maschi	Femmine	Totale	Tasso incidenza ricoveri (x 1000000)
<1	0	0	0	0,00
1-4	2	1	3	0,27
5-14	1	0	1	0,04
15-24	4	0	4	0,13
25-44	40	9	49	0,58
45-64	30	18	48	0,59
≥65	42	19	61	0,99
Totale	119	47	166	0,55

Nel periodo di studio non si osservano trend significativi ma si ha una media di circa 33 ricoveri per anno e un'incidenza che varia da 0,49 a 0,64 ricoveri per milione. Il totale dei giorni di ricovero per anno varia da 458 a 628. La durata del ricovero è in media (mediana) 14 giorni ma ha raggiunto 78 giorni a causa della gravità dell'infezione. Nel periodo di studio si sono riscontrati 4 decessi (Tabella 55).

Zoonosi in Italia 2009-2013 - Rapporti ISTISAN 16/1





Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

REPORT COXIELLA BURNETII Regione Lazio

Luglio 2017

Ufficio di Staff Osservatorio Epidemiologico Veterinario Regionale
Direzione Operativa Sierologia

Direttore Sanitario IZSLT Dr. Andrea Leto

Direttore Osservatorio Epidemiologico Dr.ssa Paola Scaramozzino

Direttore Sierologia Dr.ssa Gladia Macrì

Responsabile Ricerca Corrente IZS LT 13/10 Dr.ssa Manuela Scarpulla

Elaborazione dati Dr. Andrea Carvelli

Roma- Via Appia Nuova, 141L - 00178- Tel. 06/790991 - Fax. 06/7934072 - www.izs.it - info@izs.it
Posta certificata: izsli@isgpa.it
P.IVA 00887091007 - C.F. 00412400383 - Codice Univoco UFICBG



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana



C. burnetii negli animali 2016 e primo trimestre 2017 IZSLT

Tabella 2. Prevalenza e specie animale dei campioni analizzati da IZSLT in diagnostica indiretta (Elisa) nel 2016 e 2017 (I sem).

Tecnica	SPECIE	dubbi	negativi	positivi	Totale	Prevalenza (IC 95%)
ELISA	Bovini		80	3	83	3,6% (1,2-10,0)
	Bufalini	2	22	1	25	4,0% (0,7-19,5)
	Caprini	3	60	35	98	35,7% (26,9-45,6)
	Ovini	22	290	70	382	18,3% (14,8-22,5)
	Rum. selvatici		1		1	0%
Totale		27	453	109	589	18,5% (15,6-21,8)

Tabella 3. Prevalenza e specie animale dei campioni analizzati da IZSLT in diagnostica diretta (PCR) nel 2016 e 2017 (I sem).

Tecnica	SPECIE	dubbi	negativi	positivi	Totale	Prevalenza (IC 95%)
PCR	Zecche		6		6	0%
	Bovini		48		48	0%
	Bufalini		8		8	0%
	Canidi		6	1	7	14,3% (2,6-51,3)
	Caprini		87	1	88	1,1% (0,2-6,2)
	Equidi		4		4	0%
	Ovini		265	102	367	27,8% (23,5-32,6)
	Rum. selvatici		18		18	0%
	Suini		6		6	0%
Totale			448	104	552	18,8% (15,8-22,3)

Tabella 4. Distribuzione per Provincia dei campioni positivi in diagnostica diretta e indiretta nel 2016 e 2017 (I sem).

Tecnica	Provincia	Num Aziende positive	Num campioni positivi
ELISA	LT	1	1
	RI	4	26
	RM	6	23
	VT	14	59
PCR	RM	5	20
	VT	20	84



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

antibody test (FAT), which is recommended by both World Health Organization (WHO, 1996) and OIE (Terrestrial Manual), and the cell isolation virus test. However, PCR and real-time PCR are also used.

2.4.12. Q fever data

Humans

The notification of Q fever in humans is mandatory in 23 MS, Iceland, Norway and Switzerland. The disease is not notifiable in Austria and Italy. Belgium, France, Spain and the United Kingdom have a voluntary system, while in the case of Belgium and Spain is based on sentinel surveillance. The population covered by the sentinel surveillance system is estimated to be 30% for Spain and unknown for Belgium, but is reported constantly over the study years. Cases are reported in an aggregated format by Belgium, Bulgaria and Croatia, and case-based for the other countries. Countries use the EU case definitions apart for Belgium, Denmark, Finland, France, Germany and Romania (not specified).

Animals

C. burnetii in animals is notifiable in 15 MS (Bulgaria, the Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Poland, Slovenia, Spain and Sweden), Iceland and Switzerland. In Austria and the United Kingdom, *C. burnetii* in animals is not notifiable (information is missing from the remaining MS and Norway).

Data reported are mostly based on suspect sampling due to an increase in abortions in the herd and identification is mostly carried out using serological testing methods, such as ELISA or immunofluorescence assay (IFA) tests, or direct identification methods such as real-time PCR.



Febbre Q nell'uomo



Forma acuta e forma cronica

Recentemente, con l'acquisizione di ulteriori conoscenze sulla Febbre Q, alcuni esperti non concordano pienamente con la definizione di forma acuta o cronica della malattia poichè le diverse manifestazioni cliniche presentate dipendono dalla virulenza del ceppo di *C. burnetii* coinvolto e da fattori di rischio legati ai pazienti

Malattia caratterizzata da polimorfismo clinico



Febbre Q nell'uomo



Infezione primaria asintomatica o paucisintomatica (50-60% dei casi) e risoluzione senza terapia (immunità dell'ospite)

Nella maggior parte dei casi (> 90%) si presenta con polmonite ed epatite

Periodo di incubazione: 2-3 settimane

Sintomatologia:

- Febbre (39°– 40°C)
- Polmonite (spesso sintomatologia lieve o nulla)
- Tosse non produttiva
- Epatite asintomatica o epatomegalia
- Stanchezza cronica
- In donne in gravidanza può causare aborto o parto prematuro
- Rare pericarditi, miocarditi, meningoencefaliti e neuropatie periferiche

Durata dei sintomi variabile da 10 a 90 giorni con mortalità dello 0,5-1,5%.



Febbre Q nell'uomo



Più raramente (circa il 5% dei casi) anche dopo mesi o anni dall'infezione iniziale e in presenza di fattori predisponenti quali valvulopatie cardiache, vasculopatie, immunodeficienza si manifesta con:

- endocardite, manifestazione più frequente (fino al 75% dei casi)
grave valvulopatia, si osserva in pazienti con difetti cardiaci già presenti o in immunodepressi, coinvolte più spesso la valvola mitrale e aortica, epatite.

Colpiti più i maschi che le femmine e pazienti sopra i 40 anni

Una diagnosi precoce e adeguato trattamento terapeutico abbattano significativamente il rischio di gravi compromissioni cardiache ed epatiche e il tasso di mortalità

Dal 1989 in Australia è disponibile un vaccino inattivato (Q-Vax; CSL Biotherapies, Parkville, Victoria, Australia).



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii negli ANIMALI



Endemica nei ruminanti domestici nella maggior parte dei paesi europei

Reale entità non ancora definita, piani di monitoraggio su larga scala assenti o insufficienti

Assenza/insufficiente normativa o raccomandazioni specifiche ed armonizzate

Europa: prevalenza (anni 2007-2008) dal 7,4% al 10% (osservato incremento nelle capre).

Particolarmente colpiti Olanda, Francia, Germania e Bulgaria

Un'Italia diffusa in tutta la penisola, isole comprese.



Coxiella burnetii negli ANIMALI



Spesso asintomatica in tutte le specie animali
infezione comune – malattia rara

Trasmissione: via aerea (principalmente)

puntura o feci di zecche infette

ingestione di materiale biologico e/latte contaminati

ingestione di roditori selvatici infetti

Fase acuta: *C.burnetii* rilevata nel sangue, polmoni, milza e fegato

Fase cronica: eliminazione intermittente di *C.burnetii* con urina, feci e latte

Negli animali gravidi cronicizza nell'utero e ghiandole mammarie e riattivata da gravidanze successive



Coxiella burnetii negli ANIMALI (Bovini)



Ipofertilità, metriti, basso peso dei vitelli alla nascita, più raramente aborto.

In allevamenti asintomatici ma sieropositivi eliminata con il latte per molti mesi, in modo continuo o intermittente e spesso è associata a mastite subclinica

In allevamenti con problemi riproduttivi eliminata con le lochiazioni e il latte, più raramente con feci e urina.



Coxiella burnetii negli ANIMALI (Bovini)



Nord Italia in uno studio condotto su bovine da latte si è riscontrata una sieropositività del 45% su animali che avevano abortito e una percentuale sieropositività pari al 22% nel gruppo di controllo.

Nel 2007-2008 studio condotto in nord Italia (Cremona, Mantova e Pavia) su latte di massa di 400 aziende ha rilevato il 40% di campioni positivi in PCR e il 60-70% delle aziende esaminate.

Escrezione di *C.burnetii* nel latte è intermittente e di durata variabile (fino a 2 anni) e non sistematicamente correlata alla presenza di manifestazioni cliniche, può avvenire anche a distanza di tempo (mesi) dal parto.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii negli ANIMALI (Bufali)



Indagine sierologica su 26 aziende in prov. di Salerno, testati 1012 sieri



Sieroprevalenza animale (1,2%)

Sieroprevalenza aziendale (23%)

Ricerca con PCR da 164 feti abortiti di 82 aziende



Esito positivo su feti (8.53%)

Esito positivo aziendale (17%)



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii negli ANIMALI (Ovini, caprini)



Aborto, mortalità neonatale e perinatale.

In allevamenti ovini asintomatici ma sieropositivi raramente rilevata nel latte.

In allevamenti con problemi riproduttivi eliminata attraverso il muco vaginale, feci e latte.

In particolare nelle capre l'eliminazione avviene soprattutto con il latte nelle pecore con muco vaginale e feci

Focolai di Febbre Q nell'uomo sono più spesso associati alla presenza di greggi infette rispetto ad allevamenti bovini dovuti alle diverse vie di eliminazione del batterio



Coxiella burnetii negli ANIMALI (ovini e caprini)



Uno studio effettuato in Sardegna su pecore e capre fra il 1999 e il 2002 su 517 aborti (feti e placenti) e 9349 sieri di 757 aziende:



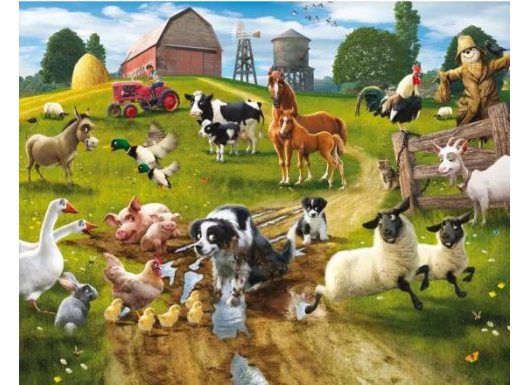
Sieropositività ovini 9%
caprini 13%

PCR positivi → 8%
(feti e placenti)

Gli autori ritengono però che *C.burnetii* non abbia un ruolo primario come causa di aborto fra gli ovini e caprini in Sardegna



Coxiella burnetii negli ANIMALI



Cani e gatti: mortalità neonatale. Dimostrata la trasmissione all'uomo con il contatto al momento del parto con soggetti infetti e loro cucciolate. Particolare importanza ruolo dei gatti nella trasmissione causa la naturale attitudine predatoria nei confronti di roditori serbatoi del batterio.

Selvatici: considerati efficaci serbatoi di *C. burnetii*, rilevata nei ratti e negli uccelli selvatici

Altre specie: dimostrata infezione anche in cavalli, conigli, suini, polli e anatre.



Coxiella burnetii: TERAPIA



UOMO: **doxiciclina** antibiotico di elezione in pazienti adulti, efficace alla dose di 100 mg ogni 12 ore

ANIMALI: scarse informazioni sull'uso ed efficacia reale dell'uso di antibiotici. Utilizzata **ossitetraciclina** alla dose di: 20mg/kg due interventi durante l'ultimo mese di gestazione

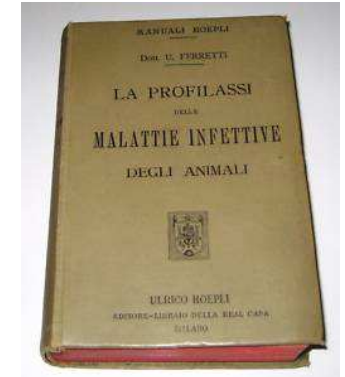
Negli animali infetti, il trattamento antibiotico diminuisce ma non blocca l'eliminazione di batteri durante il parto e non previene gli aborti.

Il trattamento antibiotico, tranne in casi particolari, **non è una strategia efficace** da attuare soprattutto per i costi che comporta.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: PROFILASSI



MISURE IGIENICHE (prevenire la contaminazione ambientale):

Compostaggio del letame

Lotta contro zecche e serbatoi animali (roditori e animali selvatici)

Separazione delle aree adibite al parto e ai nuovi nati

Eliminazione rapida dei prodotti degli aborti e lochiazioni e disinfezione degli ambienti

CONSUMARE LATTE PASTORIZZATO e prodotti da esso derivati



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: PROFILASSI

VACCINAZIONE consigliata per uomini e animali in aree a rischio

QUARANTENA degli animali importati

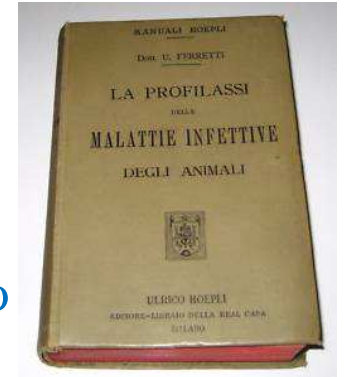
CONTROLLO SIEROLOGICO regolare ai ruminanti

EVENTUALE ABBATTIMENTO dei soggetti eliminatori del batterio e/o sieropositivi

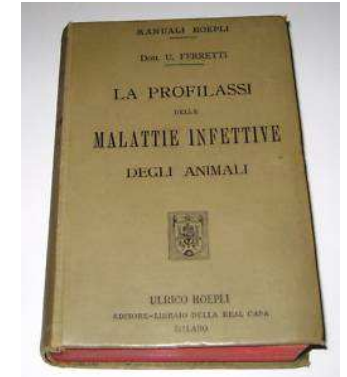
INFORMAZIONE per il personale a rischio di infezione sulla serietà della malattia e sulle misure di profilassi da adottare

ELISA su latte di massa

*Approfondire sulla causa di focolai simil-influenzali nell'uomo in periodi
distanti dalla stagione classica influenzale*



Coxiella burnetii: PROFILASSI



VACCINI

In Italia non esistono vaccini per la Febbre Q registrati per l'uomo

In altri paesi esistono vaccini disponibili (Q-Vax, inattivato), consigliato ad individui professionalmente esposti o affetti da difetti cardiaci valvolari, aneurismi vascolari e pazienti immunocompromessi.



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: PROFILASSI

VACCINI negli animali

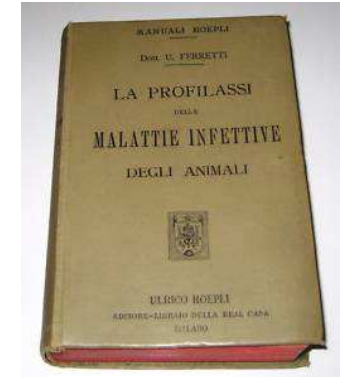
In Italia esiste un vaccino registrato per *C. burnetii*

Animali: prevenzione dell'aborto e riduzione del rischio di contaminazione ambientale

Coxevac *C. burnetii* inattivata Fase I, ceppo Nine Mile sospensione iniettabile per bovini e capre

Bovini: Per l'immunizzazione attiva dei bovini al fine di ridurre il rischio dello stato di diffusore degli animali non infetti quando vaccinati non gravidi (probabilità 5 volte più bassa in confronto ad animali che ricevono placebo) e per ridurre la diffusione di *C. burnetii* in questi animali attraverso il latte ed il muco vaginale. Comparsa dell'immunità: non determinata. Durata dell'immunità: 280 giorni dopo il completamento della vaccinazione primaria.

Capre: Per l'immunizzazione attiva delle capre al fine di ridurre l'aborto causato da *C. burnetii* e per ridurre la diffusione del microrganismo attraverso il latte, muco vaginale, feci e placenta. Comparsa dell'immunità: non determinata. Durata dell'immunità: un anno dopo il completamento della vaccinazione primaria.

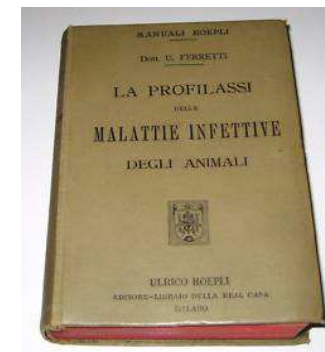


Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: PROFILASSI

VACCINI

In Italia esiste un vaccino registrato per *C. burnetii*



Coxevac

La vaccinazione di animali già infetti al momento della vaccinazione non comporterà eventi avversi. Non sono disponibili dati di efficacia riguardanti l'uso di COXEVAC in animali di sesso maschile. Ad ogni modo, prove di laboratorio sulla sicurezza hanno dimostrato che l'uso di COXEVAC nei maschi è sicuro. Qualora si decidesse di vaccinare l'intero allevamento, è raccomandabile vaccinare i maschi nello stesso momento. Non sono stati dimostrati benefici del vaccino (come descritto nelle indicazioni per bovini), quando usato in vacche infette e/o gravide.

Nei bovini e nelle capre il vaccino può essere usato durante l'allattamento

Vaccinazione primaria: Devono essere somministrate due dosi per via sottocutanea con un intervallo di 3 settimane. In condizioni normali il momento della vaccinazione dovrebbe essere pianificato in modo che la vaccinazione primaria sia completata 3 settimane prima dell'inseminazione artificiale o dell'accoppiamento.

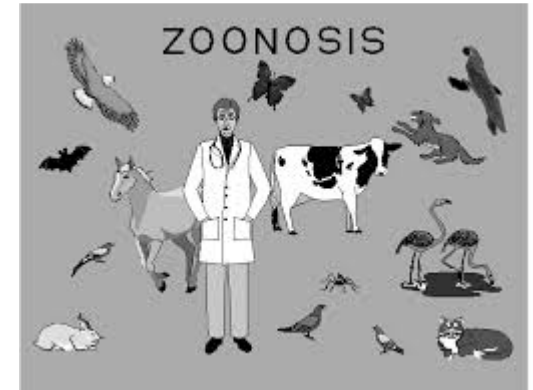
Vaccinazione di richiamo (bovini): ogni 9 mesi, come descritto per la vaccinazione primaria, basato su una durata dell'immunità di 280 giorni.

Vaccinazione di richiamo (caprini): somministrare una dose annualmente



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: PROFILASSI



**Come per tutte le zoonosi il controllo della
malattia negli animali
influenza l'entità/livello della malattia
nell'uomo**



Coxiella burnetii: NORMATIVA



In Europa non esistono regole o raccomandazioni armonizzate per il monitoraggio e la denuncia della malattia negli animali, infatti la Febbre Q non è esplicitamente elencata nell'allegato I della:

Direttiva CE 99/2003 sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici



Decreto Legislativo 191/2006 (attuazione Direttiva CE 99/2003)

Come per altre zoonosi non elencate nell'allegato I, potrebbe rientrare nella parte B. *“Elenco delle zoonosi e degli agenti zoonotici da sottoporre a sorveglianza in funzione della situazione epidemiologica”*
punto 4. *Altre zoonosi ed agenti zoonotici*



Coxiella burnetii: NORMATIVA



REGOLAMENTO DI POLIZIA VETERINARIA (D.P.R. 320/1954)

Titolo I

Capo I - Malattie infettive e diffuse degli animali soggette a
provvedimenti sanitari

.....

n. 24) rickettsiosi (febbre Q)

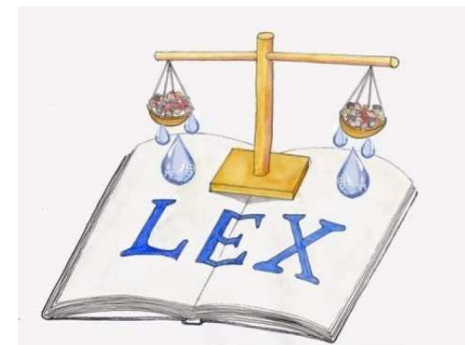
Capo II – Denuncia delle malattie infettive e diffuse

Art. 5: segnalazione al Servizio di Igiene Pubblica con le misure urgenti
adottate per impedire il contagio all'uomo, e parimenti il servizio di
igiene pubblica deve comunicare i casi accertati nell'uomo



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: NORMATIVA



REGOLAMENTO DI POLIZIA VETERINARIA (D.P.R. 320/1954)

Titolo II Capo XXIV – Rickettsiosi (febbre Q)

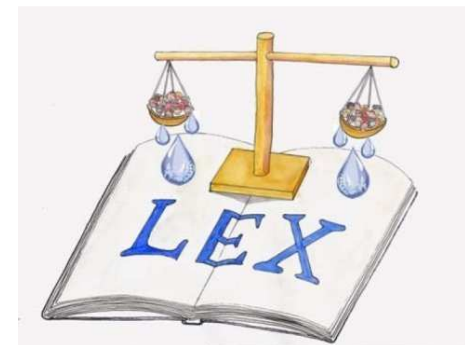
Art. 141: *“Accertati casi di febbre Q nell’uomo, il sindaco, ai sensi dell’art. 10 del presente regolamento, adotta in tutto o in parte, i seguenti provvedimenti nei riguardi degli animali che direttamente o indirettamente hanno avuto contatto con le persone ammalate:*

- a) identificazione dei soggetti infetti mediante prove sierologiche o allergiche*
- b) isolamento degli animali infetti*
- c) istruzione dei feti e invogli fetali*
- d) accurate disinfezioni dei ricoveri*
- e) divieto di destinare il latte proveniente dai soggetti infetti, se non previo trattamento risanatore, all’alimentazione umana e all’allattamento degli animali*



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

Coxiella burnetii: NORMATIVA



REGOLAMENTO DI POLIZIA VETERINARIA (D.P.R. 320/1954)

Titolo II Capo XXIV – Rickettsiosi (febbre Q)

segue **Art. 141:**

- f) divieto di ammissione al consumo dei latticini, anche se confezionati prima dell'accertamento della malattia, se non preparati con latte risanato o sottoposti a stagionatura per almeno 30 giorni*
- g) isolamento e cura oppure uccisione dei cani infetti (???)*
- h) trattamenti idonei per la lotta contro le zecche o altri vettori della malattia riscontrati nelle località infette.*

Art. 143: *revoca dei provvedimenti a focolaio estinto..., quando successivi esami sierologici o allergici, da ripetersi a conveniente intervallo dagli ultimi risultati negativi, comprovano l'avvenuta estinzione della malattia.*



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana

C. burnetii e Bioterrorismo



Classificata come potenziale **arma biologica di classe B** per:

Relativamente semplice da diffondere

Moderata morbilità e bassa mortalità

Sforzi aggiuntivi per i servizi di sanità pubblica per il controllo della popolazione infetta o non (terapia e profilassi)

Capacità di sopravvivenza nell'ambiente

Trasmissione aerea

E' stato dimostrato che sono sufficienti 1-10 cellule batteriche per produrre l'infezione nell'uomo



Bibliografia consultata

Zoonosi in Italia nel periodo 2009-2013 – Rapporti ISTISAN 16/1

From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change; January 2017 Volume 30 Issue 1 Clinical Microbiology Reviews

EFSA Journal 2010; 8 (5):1595 Q Fever

EFSA Journal 2016;14(12):4634

Q Fever; M. Maurin and D. Raoult, Clinical Microbiology Reviews; Oct. 1999, p. 518–553

Microbiological Zoonotic Emerging Risks, Transmitted Between Livestock Animals and Humans (2007-2015); Filippitzi M.E., et al., Transboundary and Emerging Diseases, Review Article; first published 8 March 2016

La febbre Q negli animali domestici; G. Borriello et al. Large Animal Review 2010; 16: 273-283 273

Prevalence of Coxiella burnetii in Ticks After a Large Outbreak of Q Fever; Sprong H., et al., Zoonoses and Public Health. 59(2012) 69-75

Q fever; E. Angelakis, D. Raoult, Veterinary Microbiology 140 (2010) 297–309

Analysis of seroprevalence against Coxiella burnetii in a sample of farm workers in Western Sicily; Verso M.G., et al. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2016, Vol 23, No 1, 71–74

Q Fever at the Turn of the Century T.Chmielewski et al., Polish Journal of Microbiology 2012, Vol. 61, No 2, 81–93

Coxiella burnetii in Central Italy: Novel Genotypes Are Circulating in Cattle and Goats; M. Di Domenico, et al., vector-borne and zoonotic diseases, Volume 14, Number 10, 2014

Occurrence of Coxiella burnetii in goat and ewe unpasteurized cheeses: Screening and genotyping; A. Galiero, et al., International Journal of Food Microbiology 237 (2016) 47-54

Occurrence, distribution, and role in abortion of Coxiella burnetii in sheep and goats in Sardinia, Italy; Masala G., et al., Veterinary Microbiology 99 (2004) 301–305

Q Fever in Dairy Animals; Rodolakis A. , Annals of the New York Academy Sciences Rickettsiology and Rickettsial Diseases Fifth International Conference Pages 90–93, 2009

OIE Terrestrial Manual 2015; Q Fever Chapter 2.1.16

Regolamento di Polizia Veterinaria; D.P.R. 8 febbraio 1954, n. 320

Dlgs 4 Aprile 2006, n.191-Attuazione della Direttiva 2003/99/CE sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici

The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. Scientific report. EFSA Journal 2016;14(12):4634



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Dr.ssa Gladia Macrì
Responsabile Direzione Operativa Sierologia
IZS Lazio e Toscana – sede di Roma



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
delle Regioni Lazio e Toscana