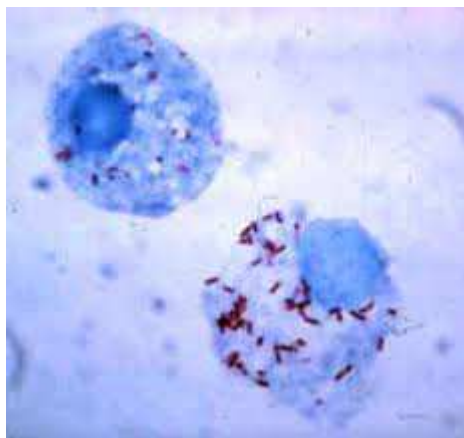


MALATTIE TRASMESSE DA VETTORI: RICKETTSIE ED ALTRI BATTERI INTRACELLULARI NEGLI ANIMALI E NELL'UOMO.

Rickettsia spp. e *Ehrlichia* spp.



Rickettsia spp.: aspetti generali

Manuela Scarpulla

Roma, 17 ottobre 2017



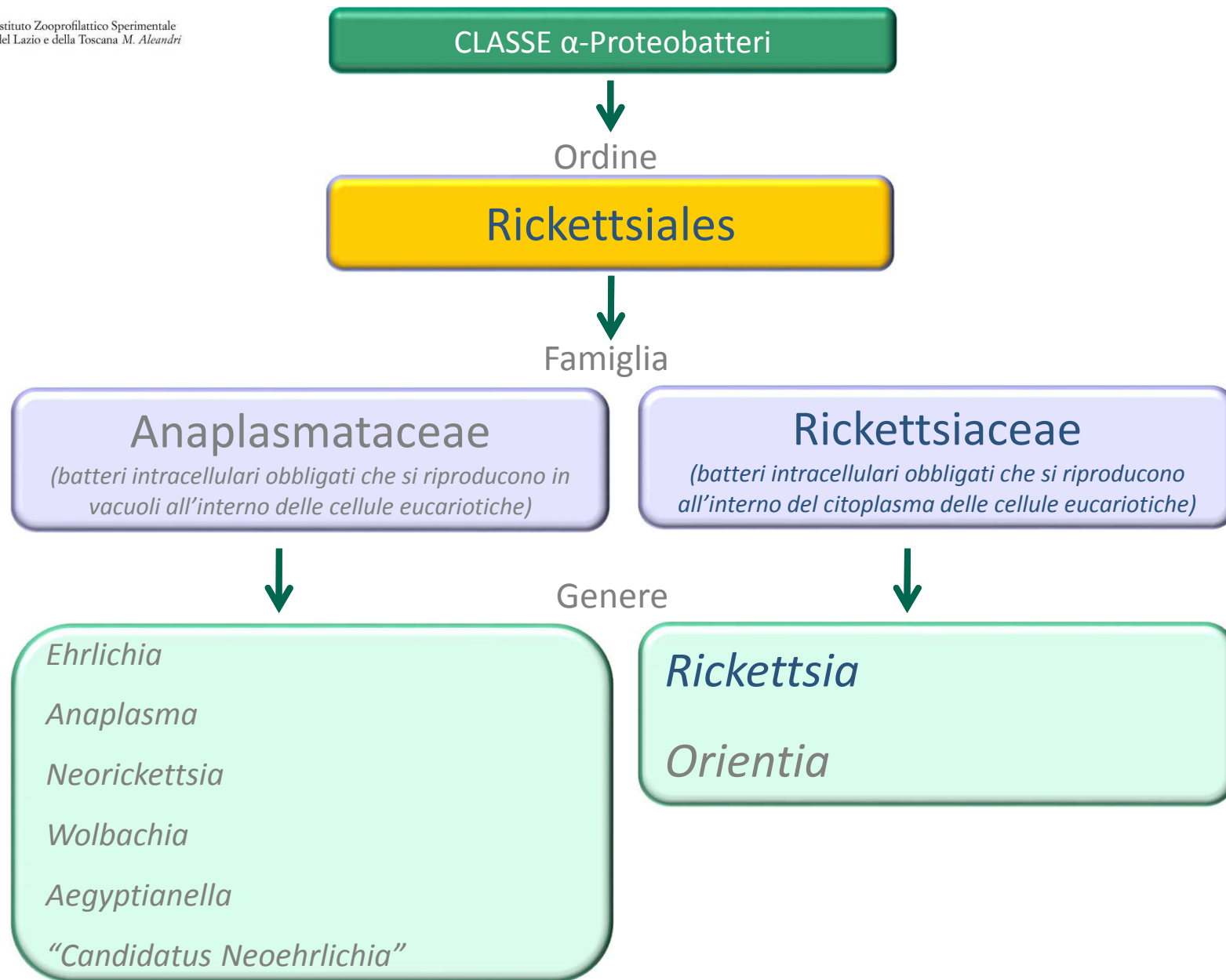
Rickettsia spp.



Le rickettsie prendono il nome da **Howard Taylor Ricketts**, patologo statunitense che nel 1909 scoprì il microrganismo responsabile della febbre maculosa delle Montagne Rocciose (RMSF), in seguito denominato ***Rickettsia rickettsii*** dal suo cognome, e definì il ruolo delle zecche nella trasmissione di questo patogeno.

Morì di tifo nel 1910, all'età di 39 anni, proprio mentre stava studiando quest'ultima malattia a Città del Messico.





Rickettsia spp.

- batteri intracellulari obbligati, gram-negativi, non mobili, coccobacilli
- trasmessi da artropodi quali zecche, pulci, pidocchi e acari
- alcune specie sono patogene per l'uomo e responsabili di infezioni disseminate e febbri eruttive trasmesse da zecche
- si moltiplicano nel sito di attacco dell'artropode e spesso provocano reazioni locali (escara), poi penetrano attraverso la cute o le membrane mucose e si moltiplicano all'interno delle cellule endoteliali di piccoli vasi provocando vasculiti



Petechial rash on a patient with Rocky Mountain spotted fever caused by *Rickettsia rickettsii*.

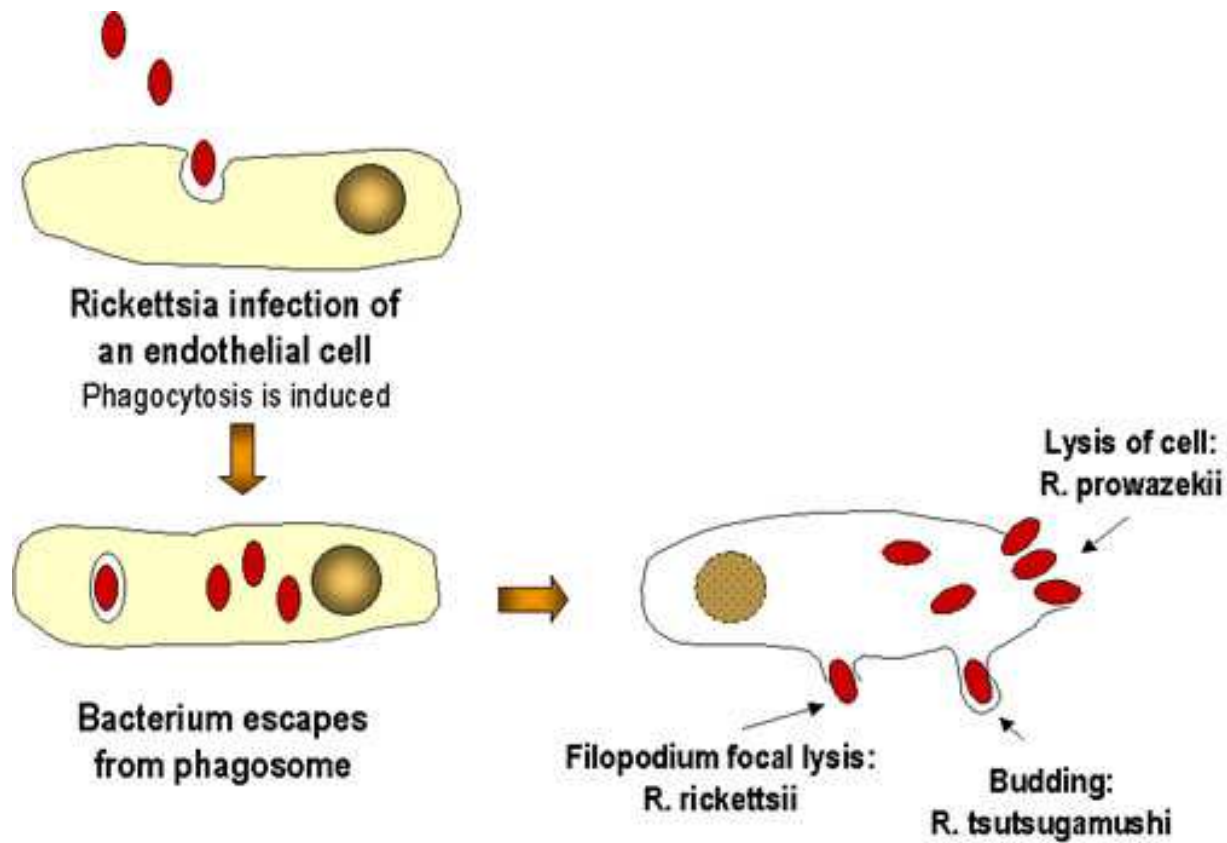


FIG 12 Eschar in a patient with African tick bite fever caused by *R. africae*.

From: Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geo-graphic approach. Clin Microbiol Rev 2013; 26:657–702.



Rickettsia spp.



Rickettsial infection of endothelial cells (<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>)



Rickettsia spp.

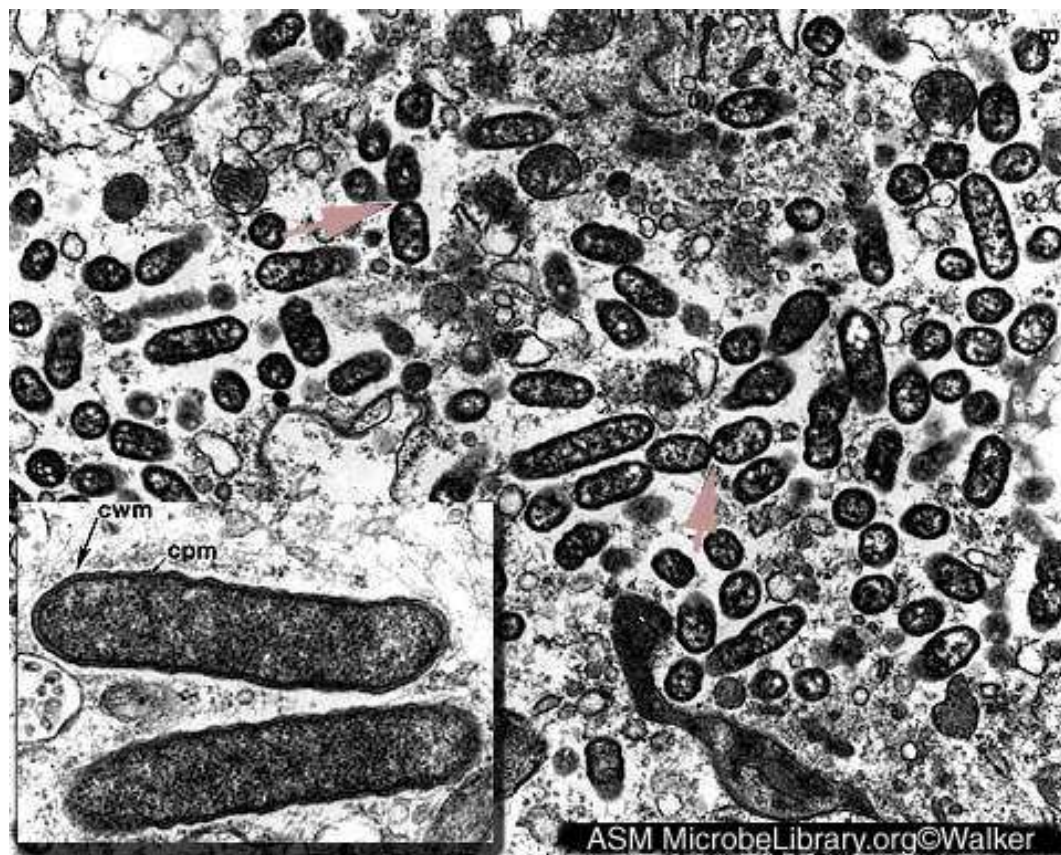


Attachment of rickettsiae to the surface of an endothelial cell is followed by their entry into the cell via rickettsia-induced phagocytosis. Following phagocytosis, the phagosome membrane (arrow) is lost and the rickettsiae escape into the host cell cytoplasm. Bar = 0.5 μ m

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.

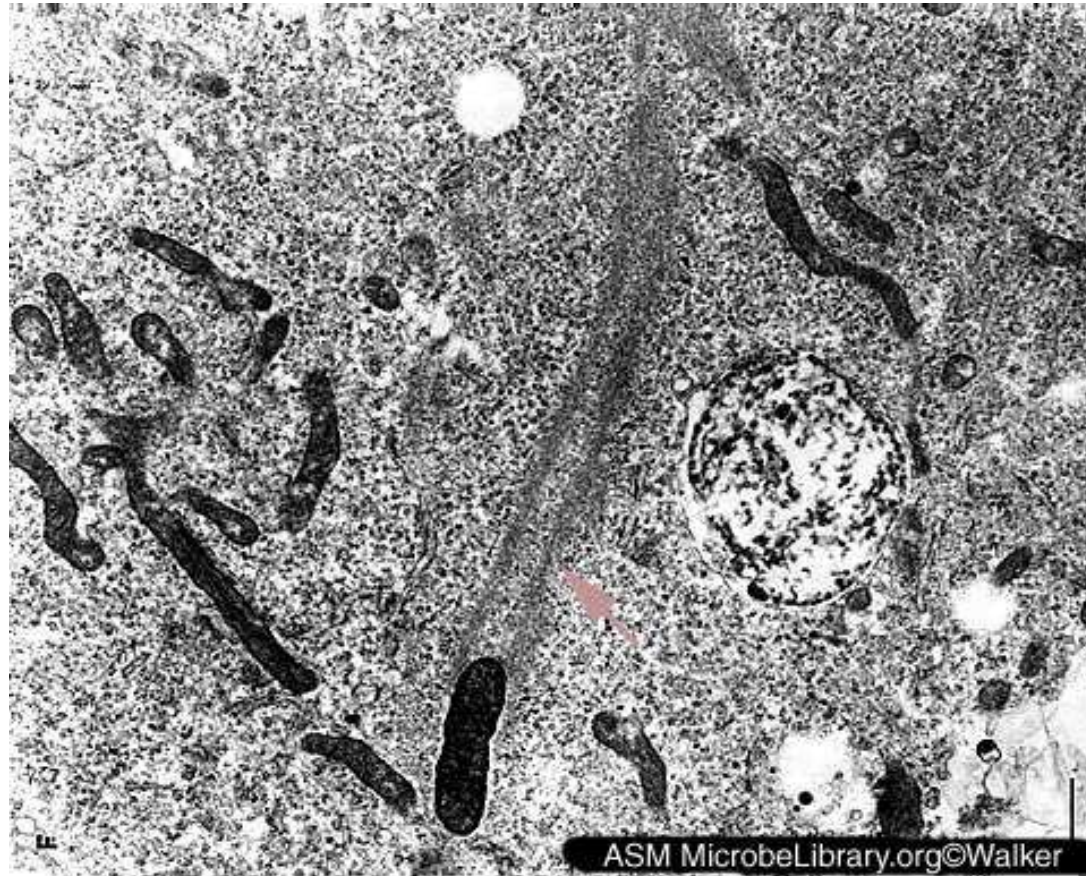


Following release from the phagosomes, rickettsiae grow free in the cytoplasm of cultured cells, dividing by binary fission (seen at arrows). Inset highlights the outer and inner membranes of rickettsia.

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.



Rickettsiae are propelled through the host cell cytoplasm by stimulating the polymerization of host cell F actin, seen in the comet-like 'tail' below (arrow).

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.

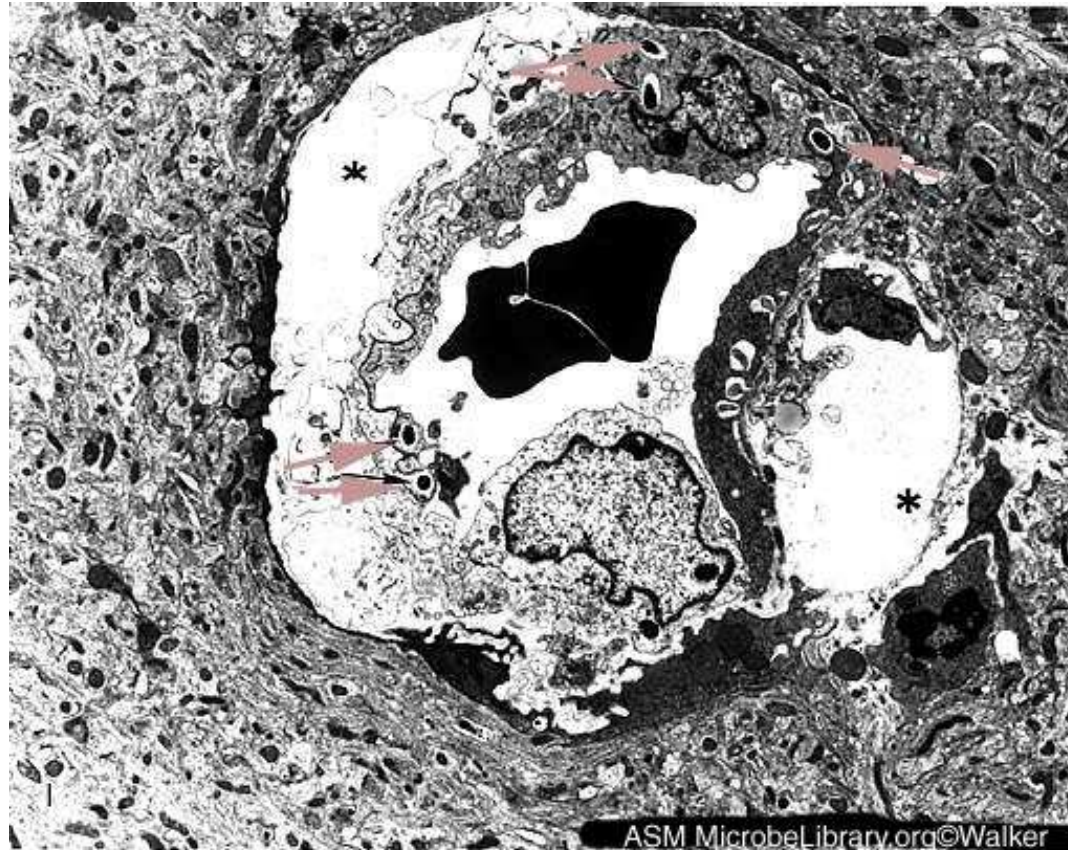


Propulsion by F-actin into long host cell projections known as filopodia precedes the release of rickettsiae from the cell surface or their spread to adjacent endothelial cells.

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.



Growth of rickettsiae (arrows) in the endothelium results in damage to vascular integrity and thus the leakage of fluid into a vital organ such as the brain. The accumulation of fluid (edema) in the perivascular space (asterisks) may result in clinical encephalitis.

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.



Gamma interferon and tumor necrosis factor alpha, substances secreted by host immune cells, 'activate' the infected endothelial cell to kill intracellular rickettsiae via the creation of autophagosomes. Later, fusion of lysosomes with autophagosomes results in the digestion of dying rickettsia. (arrow)

(<http://www.microbiologybook.org/mayer/rickettsia.htm>. © Vsevolod Popov and David H. Walker, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas USA and The MicrobeLibrary)



Rickettsia spp.

- Il genere *Rickettsia* include numerose specie validate suddivise in 4 gruppi:
 - **typhus group (TG)**
 - > *R. prowazekii* (tifo esantematico/pidocchio)
 - > *R. typhi* (tifo murino/pulce del ratto)
 - **spotted fever group (SFG)**
 - > *R. conorii* (Mediterranean spotted fever-MSF/zecca del cane)
 - *R. belli* group (patogenicità sconosciuta)
 - *R. canadensis* group (patogenicità sconosciuta)



Tick-Borne Rickettsioses around the World

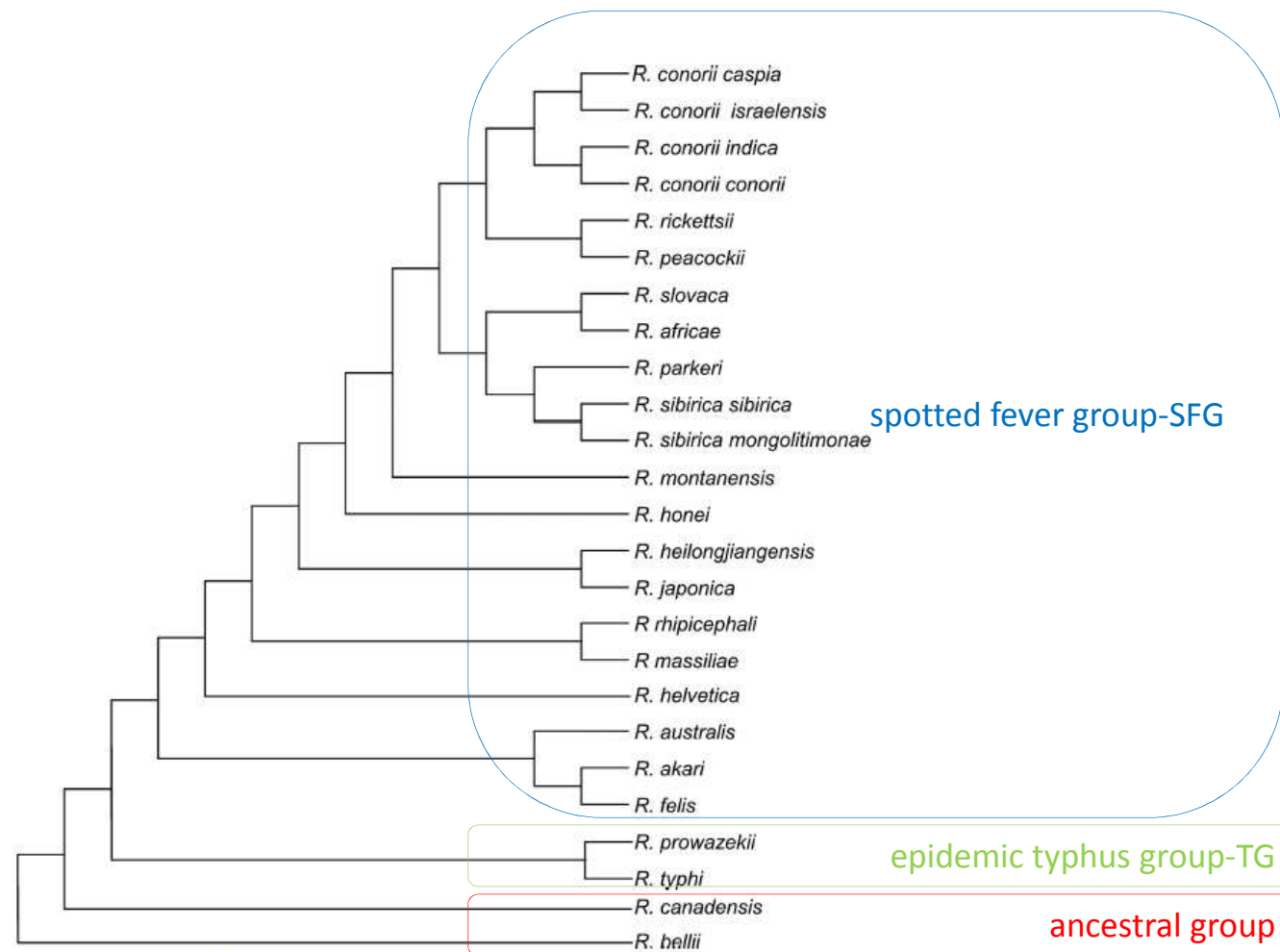


FIG 1 Genome sequence-based phylogenetic tree of *Rickettsia* species. This tree was constructed by aligning the 597 orthologous genes of all studied genomes. Phylogenetic relationships were inferred by using the parsimony method.

Da: Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geo-graphic approach. Clin Microbiol Rev 2013; 26:657–702.



rickettsiosi

- zoonosi “emergenti”
- endemiche in alcuni Paesi
- richiedono la presenza di serbatoi e vettori competenti (artropodi)
- la maggior parte vengono trasmesse da zecche
- in Europa circolano numerose specie di *Rickettsia* e di *Candidatus Rickettsia* spp. e le rickettsiosi da esse causate sono ben documentate
- costituiscono un gruppo di malattie abbastanza omogenee dal punto di vista fisiopatologico caratterizzate dallo spiccato e peculiare tropismo dell’agente causale per gli endoteli
- => endotelite diffusa con conseguente attivazione di una complessa cascata di eventi biumorali con effetti sulla produzione di citochine, flogosi e coagulazione
- la principale manifestazione clinica delle rickettsiosi umane è la febbre seguita nei diversi casi da rash cutaneo, escara, linfadenopatia regionale, encefaliti, vasculiti, necrosi tissutale, disfunzione d’organo e collasso vascolare
- sul piano eziologico, le singole unità morbose sono state correlate a specifici agenti causali e a questa eterogeneità tassonomica a volte può anche corrispondere una eterogeneità clinica



TABLE I. *RICKETTSIA* SPP. PRESENT IN EUROPE

<i>Rickettsia species</i>	<i>Confirmed or potential vectors</i>	<i>Disease</i>
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	<i>Hyalomma marginatum</i> , <i>Hyalomma anatolicum excavatum</i> , <i>Hyalomma rufipes</i> , <i>Haemaphysalis punctata</i> , <i>Haemaphysalis inermis</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Rhipicephalus turanicus</i> , <i>Rhipicephalus bursa</i>	Unnamed
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Mediterranean spotted fever
<i>R. conorii</i> subsp. <i>indica</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Indian tick typhus
<i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Israeli tick typhus
<i>R. conorii</i> subsp. <i>caspia</i>	<i>Rhipicephalus pumilio</i> , <i>Rh. sanguineus</i>	Astrakhan fever
<i>Rickettsia helvetica</i>	<i>I. ricinus</i>	Unnamed
<i>Rickettsia massiliae</i>	<i>Rh. sanguineus</i> , <i>Rh. turanicus</i>	Unnamed
<i>Rickettsia monacensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Unnamed
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimonae</i>	<i>Hy. anatolicum</i> , <i>Rhipicephalus pusillus</i> , <i>Hy. marginatum</i>	LAR
<i>Rickettsia slovaca</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i>	DEBONEL/TIBOLA/SENLAT ^a
<i>Rickettsia raoultii</i>	<i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	DEBONEL/TIBOLA/SENLAT ^a
<i>Rickettsia felis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	Flea borne spotted fever
<i>Rickettsia typhi</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i>	Murine or endemic typhus
<i>Rickettsia akari</i>	<i>Liponyssoides sanguineus</i>	Rickettsialpox
<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Pediculus humanus corporis</i>	Epidemic typhus
<i>Rickettsia africae</i> ^b	<i>Amblyomma variegatum</i> , <i>Amblyomma hebraeum</i>	African tick bite fever
<i>Rickettsia hoogstraalii</i>	<i>Ha. punctata</i> , <i>Haemaphysalis sulcata</i>	Only detected in ticks
<i>Candidatus Rickettsia rioja</i>	<i>D. marginatus</i>	DEBONEL/TIBOLA/SENLAT ^a
<i>Candidatus Rickettsia barbariae</i> (<i>Rickettsia</i> PoTiRb 169)	<i>Rh. bursa</i> , <i>Rh. turanicus</i>	Only detected in ticks
<i>Rickettsia</i> sp. strain Davousti	<i>I. ricinus</i> , <i>Ixodes lividus</i>	Only detected in ticks
<i>Candidatus Rickettsia kotlanii</i>	Ixodid tick	Only detected in ticks
<i>Candidatus Rickettsia siciliensis</i>	<i>Rh. turanicus</i>	Only detected in ticks
<i>Candidatus Rickettsia vini</i>	<i>Ixodes arboricola</i> , <i>I. ricinus</i>	Only detected in ticks
<i>Candidatus Rickettsia tarasevichiae</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Unnamed
<i>Rickettsia lusitaniae</i> sp. nov	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Only detected in soft ticks

^aTick-borne lymphadenopathy/*Dermacentor*-borne necrosis erythema lymphadenopathy/scalp eschar and neck lymphadenopathy.

^b*R. africae* could be present in travellers who return from endemic areas (Sub-Saharan Africa and Guadalupe Island) and it has been detected in the European area of Turkey.

LAR, lymphangitis-associated rickettsiosis.

Da: Portillo *et al.*, 2017. Guidelines for the Detection of *Rickettsia* spp.. *Vector-borne and Zoonotic Diseases*, 17(1):23-32.



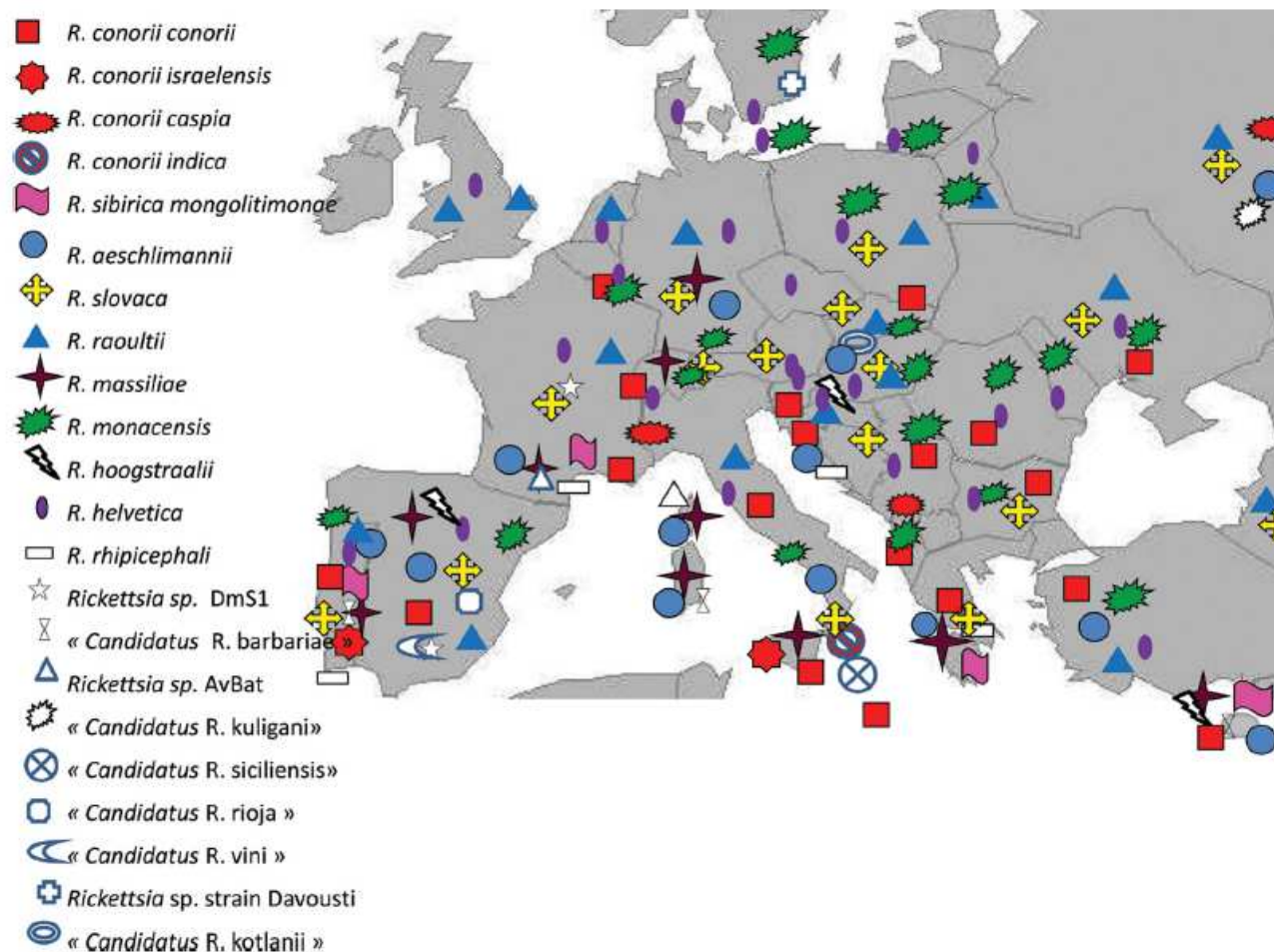


FIG 7 Tick-borne rickettsiae in Europe. Colored symbols indicate pathogenic rickettsiae. White symbols indicate rickettsiae of possible pathogenicity and rickettsiae of unknown pathogenicity. (Adapted from reference 2.)

Da: Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geo-graphic approach. Clin Microbiol Rev 2013; 26:657–702.



alcune specie di *Rickettsia* segnalate in Italia

R. aeschlimannii
R. africae
R. conorii subsp. *conorii*
R. conorii subsp. *israelensis*
R. conorii indian tick typhus strain
R. felis
R. helvetica
R. hoogstralii
R. honei
R. limoniae
R. massiliae
R. monacensis
R. peacockii
R. raoultii
R. slovaca
 'Candidatus *Rickettsia barbariae*'



rickettsiosi in Italia

Febbre bottonosa del Mediterraneo (MSF)

agente responsabile: *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*
vettore: *Rhipicephalus sanguineus* (zecca del cane)
serbatoio: zecche, cani, roditori

sindrome MSF-like

- con i metodi biomolecolari sono state identificate rickettsie diverse da *R. conorii* responsabili di forme di malattia simili alla MSF
- *R. aeschlimannii*, *R. massiliae*, *R. monacensis* possono determinare un quadro clinico MSF-like



Febbre bottonosa del Mediterraneo (MSF)

- *R. conori subsp. conorii* è l'agente causale della MSF in Europa
- presente in tutti i paesi del Mediterraneo
- vettore: *Rhipicephalus sanguineus* (zecca bruna del cane)
- serbatoio: zecche, cani, roditori
- periodo di incubazione: circa 7 gg
- presenza di escara nel punto della puntura nella maggior parte dei (anche escare multiple)
- febbre accompagnata da brividi, mal di testa e mialgia
- 2-5 gg dopo l'insorgenza della febbre compare rash cutaneo, più frequente alle estremità, pianta del piede e palmo della mano
- forme complicate o fatali legate a determinate subsp. (ad es. *R. conorii* subsp. *Israelensis*) e ad altri fattori tra i quali diagnosi/terapia tardiva, terapie errate, pazienti anziani, immunodepressi, diabetici



Sindromi MSF-like

R. monacensis

- isolata per la prima volta in Germania nel 2002
- confermata la sua presenza in tutta Italia, molto diffusa in Europa
- principalmente associata a *I. ricinus* ma rilevata anche in altre *Ixodes* spp.
- patogenicità non ancora ben definita, la sintomatologia è simile a quella della MSF (febbre, malessere generale, mal di testa, dolori articolari, eruzioni cutanee eritematose)

R. massiliae

- 1993 Raoult e coll.
- *Rhipicephalus sanguineus* complex (frequentemente pungono l'uomo)
- identificata in Sicilia nel 2006 con PCR su un campione di 20 anni prima
- Sintomatologia sovrapponibile a quella della MSF



Sindromi MSF-like

R. slovaca e *R. raoultii*

- dopo *R. conorii*, i più diffusi agenti causali di rickettsiosi trasmesse da zecche in Europa
- rilevate nel sud Italia e in Toscana
- *Dermacentor marginatus*
- febbre, *tache noir*, escare sul cuoio capelluto e linfadenopatia cervicale, edema facciale, rash pruriginoso (TIBOLA/DEBONEL/SENLAT: Tick-borne lymphadenopathy/Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy/scalp eschar and neck lymphadenopathy)

R. helvetica

- presente in Italia
- *I. ricinus*, *I. ventralloi* (uccelli)
- segnalate forme lievi di rickettsiosi



Sindromi MSF-like

R. aeschlimannii

- presente in Italia
- *Hyalomma* spp.
- il rischio di contrarre la malattia dopo puntura di zecca infetta è molto basso

R. rhipicephali

- Sicilia
- *Rhipicephalus turanicus*
- patogenicità ancora non chiara



Rickettsia felis

- riportata per la prima volta in Germania nel 1997, segnalata in Italia
- *vettore Ctenocephalides felis* (pulce del gatto), morde spesso l'uomo
- solo una decina di casi in Europa dal 1997
- serbatoio sconosciuto
- febbre e mal di testa, rash, escara



presenza di rickettsiosi in Europa

Figure 2. Current known situation of rickettsioses occurrence in Europe based on surveillance and literature data

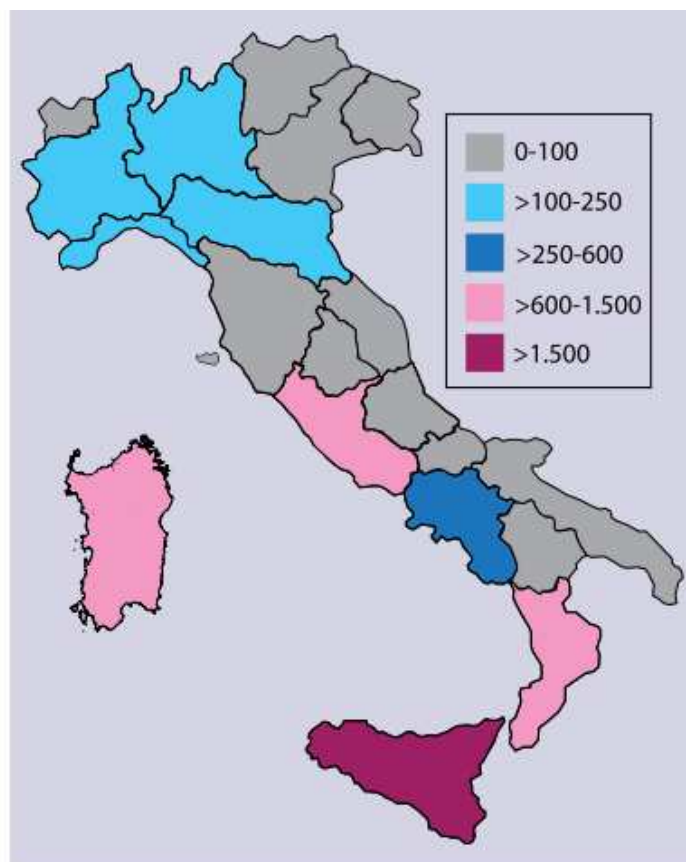


Note: the map is based on the following data: Surveillance data submitted by the following countries: Cyprus (2000–2010, n=193), Italy (2001–2009, n=4,609), Latvia (2007–2010, n=79), Malta (2004–2010, n=7), Poland (2000–2010, n=3), Portugal (2002–2010, n=2,834), Spain (2005–2009, n=651).

Data retrieved from the literature for France (2001–2008, n=92), Germany (2002, n=2), Greece (2000–2004, n=19) and Sweden (2006, n=2).

The data on the occurrence of Rickettsia in vectors or reservoir hosts is collected through the literature review (Annex 5).

presenza di rickettsiosi in Italia



rischio umano maggiore al centro-sud

Tabella 2 - Numero di casi di rickettsiosi per anno e per Regione

Regioni	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*	Totale 1996-2010
Piemonte	34	10	13	15	10	9	7	3	7	8	2	4	2	2		126
Valle d'Aosta			1		1		0									10
Lombardia	22	23	22	5	4	13	8	128	7	7	4	1		1	5	223
PA Bolzano	5	2					1									7
PA Trento			3												1	3
Veneto	6	3	3	11		3	10	7	3	4	1	3	2	3		60
Friuli-Venezia Giulia						1	1	1					2			5
Liguria	24	18	1	8	13	9	7	8	19	6	3	4	1	4	1	126
Emilia-Romagna	8	7	9	10	11	11	10	4	2	2	5	6	7	5	5	102
Toscana	12	11	11	8	8	5	7	6	2	5	5	8	3		2	93
Umbria	2	2	7	2		1	1	2		1	2					38
Marche	13	3	10	9	2	4	4	2	1		1		1		1	51
Lazio	185	160	74	151	116	103	84	60	76	41	39	46	30	30		1.195
Abruzzo	10	11	14	7	14	1	10	3	2	5	2	1		1		81
Molise	6	2	2	5	3	7	5	1		6	5			1		43
Campania	72	57	80	102	56	25	43	39	27	13	12	18	10	4		558
Puglia		6	2	7	2	4	1			1				1		24
Basilicata	4		4	2												10
Calabria	128	93	80	145	59	66	68	30	42	29	24	35	38	27		864
Sicilia	561	519	450	629	393	397	498	456	330	298	253	64	6	236		5.090
Sardegna	257	187	127	147	107	80	125	108	37	35	61	34	26	23	3	1.357
Italia	1.349	1.114	913	1.263	799	739	890	858	555	462	419	224	128	338	18	10.069

Figura - Distribuzione geografica dei casi di rickettsiosi notificati dal 1996 al 2010. Fonte: Ministero della Salute

(*) Dato provvisorio. Fonte: Ministero della Salute

Publicato in: Mancini F., Rezza G., Ciervo A. 2015. Le rickettsiosi in Italia: diagnosi e sorveglianza. Not Ist Super Sanità, 28(1):3-8



Sorveglianza

Rapporti ISTISAN 16/1

FONTI DEDICATE ALLA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE NELL'UOMO

La sorveglianza delle malattie viene svolta a differenti livelli.

A livello nazionale i vari Stati hanno sistemi di sorveglianza obbligatori (in Italia è presente il sistema informativo del Ministero della Salute: Sistema Informativo delle Malattie Infettive, SIMI) e sistemi di sorveglianza basati su laboratori o su altre strutture (sorveglianze speciali).

A livello europeo la sorveglianza è coordinata dall'ECDC che ha sviluppato la piattaforma TESSy (*The European Surveillance System*).

A complemento di questi sistemi possono essere utilizzati inoltre sistemi informativi non prettamente dedicati alle malattie infettive ma in grado di cogliere questi aspetti sanitari tra cui il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO).

Graziani C, Duranti A, Morelli A, Busani L, Pezzotti P. Zoonosi in Italia nel periodo 2009-2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/1).



rickettsiosi

- le rickettsiosi si verificano nei periodi di attività delle zecche
- l'incidenza può aumentare con elevate temperature, bassa piovosità e diminuzione delle gelate durante l'anno precedente
- l'Italia, in ambito Europeo, è il paese con il maggior numero di casi di rickettsiosi (4609) seguita da Portogallo (2837) e Spagna (651) (dati ECDC periodo 2001-2009)
- in Italia tutte le rickettsiosi sono soggette a notifica obbligatoria secondo il DM 15 dicembre 1990 (e successive modifiche) che regola il sistema informativo delle malattie infettive e diffusive
- alcune appartengono alle malattie di classe "I" (soggette al regolamento sanitario internazionale/di particolare interesse), altre di classe "II" (ad elevata frequenza e/o passibili di interventi di controllo) da segnalare alla ASL, in caso di sospetto clinico, entro 12 e 48 ore rispettivamente



*grazie per
l'attenzione!*



Bibliografia consultata:

- Mancini F., Rezza G., Ciervo A. 2015. Le rickettsiosi in Italia: diagnosi e sorveglianza. Not Ist Super Sanità, 28(1):3-8.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. Stockholm: ECDC; 2013.
- Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geo-graphic approach. Clin Microbiol Rev 2013; 26:657–702.
- Otranto, D., Dantas-Torres, F., Giannelli, A., Latrofa, M.S., Cascio, A., Cazzin, S., Ravagnan, S., Montarsi, F., Zanzani, S.A., Manfredi, M.T., Capelli, 2014. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens Parasites Vectors Volume 2, Pages 1-12.
- Caruso R., Tedesco L., Corriere G., Chifari N., Caputo V., Iadicola A., Randazzo B., Sabatino L., 2006. Febbre bottonosa in Italia: solo da *Rickettsia conorii*? *Acta Medica Mediterranea*, 22: 79
- Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D., 2014. Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species. *Infect Genet Evol.*, 25:122-37

