



Università degli Studi
di Napoli Parthenope

TOSSINFEZIONI ALIMENTARI



TOSSINFEZIONI ALIMENTARI

Esistono oggi al mondo più di 250 tossinfezioni alimentari, che si manifestano con differenti sintomi.

Le Tossinfezioni sono delle malattie che si manifestano in seguito all'ingestione di alimenti contaminati da microrganismi o dalle loro tossine.



TOSSINFEZIONI ALIMENTARI

Possono essere classificate in base al meccanismo di azione in:

INTOSSICAZIONI ALIMENTARI

La malattia è sostenuta dalle sostanze tossiche o tossine prodotte dai microrganismi nell'alimento ed ingerite senza che necessariamente venga assunto anche l'agente patogeno.

Un esempio è
Clostridium botulinum.



TOSSINFEZIONI ALIMENTARI

Possono essere classificate in base al meccanismo di azione in:

TOSSINFEZIONI ALIMENTARI:

La malattia è provocata da tossine prodotte da microrganismi patogeni all'interno del tratto gastrointestinale.

Ad esempio: *Vibrio cholerae*.



TOSSINFEZIONI ALIMENTARI

Possono essere classificate in base al meccanismo di azione in:

INFEZIONI ALIMENTARI:

Sono provocate da agenti patogeni introdotti con l'alimento contaminato e conseguente invasione e moltiplicazione degli stessi all'interno della mucosa intestinale o altri tessuti. Un esempio sono le infezioni da *Salmonella typhi* e *paratyphi* e *Brucella*.



DI COSA PARLEREMO?



- COLERA → provocato da un batterio **gram negativo**;
- TIFO → provocata da un batterio **gram negativo**;
- SALMONELLA → **zoonosi**, provocata da un batterio **gram negativo**;
- BRUCELLOSI → **zoonosi**, provocata da un batterio **gram negativo**;
- BOTULINO → provocato da un batterio **gram positivo**.



ZOONOSI

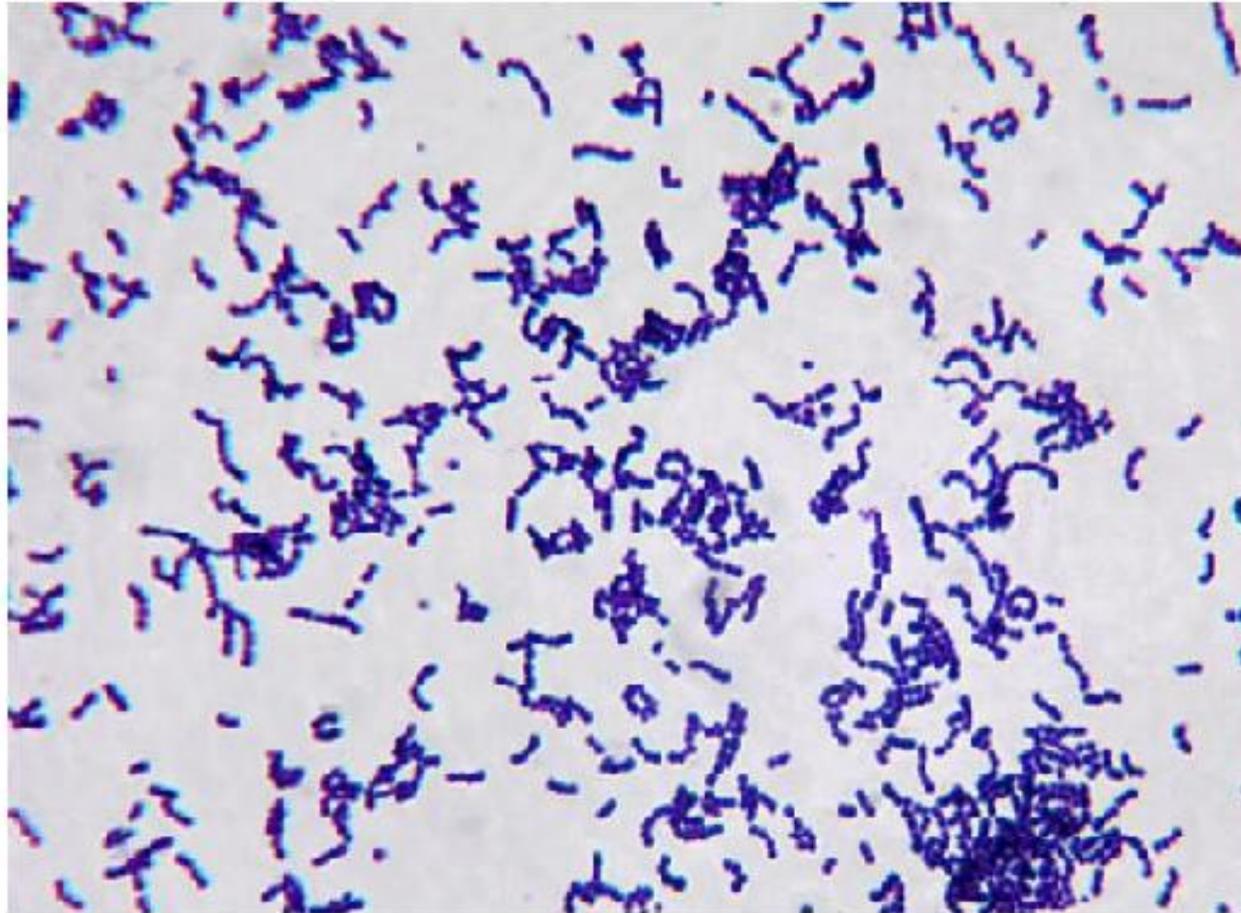


Una zoonosi è un'infezione o malattia che può essere trasmessa direttamente o indirettamente tra gli animali e l'uomo, ad esempio attraverso il consumo di alimenti contaminati o il contatto con animali infetti.

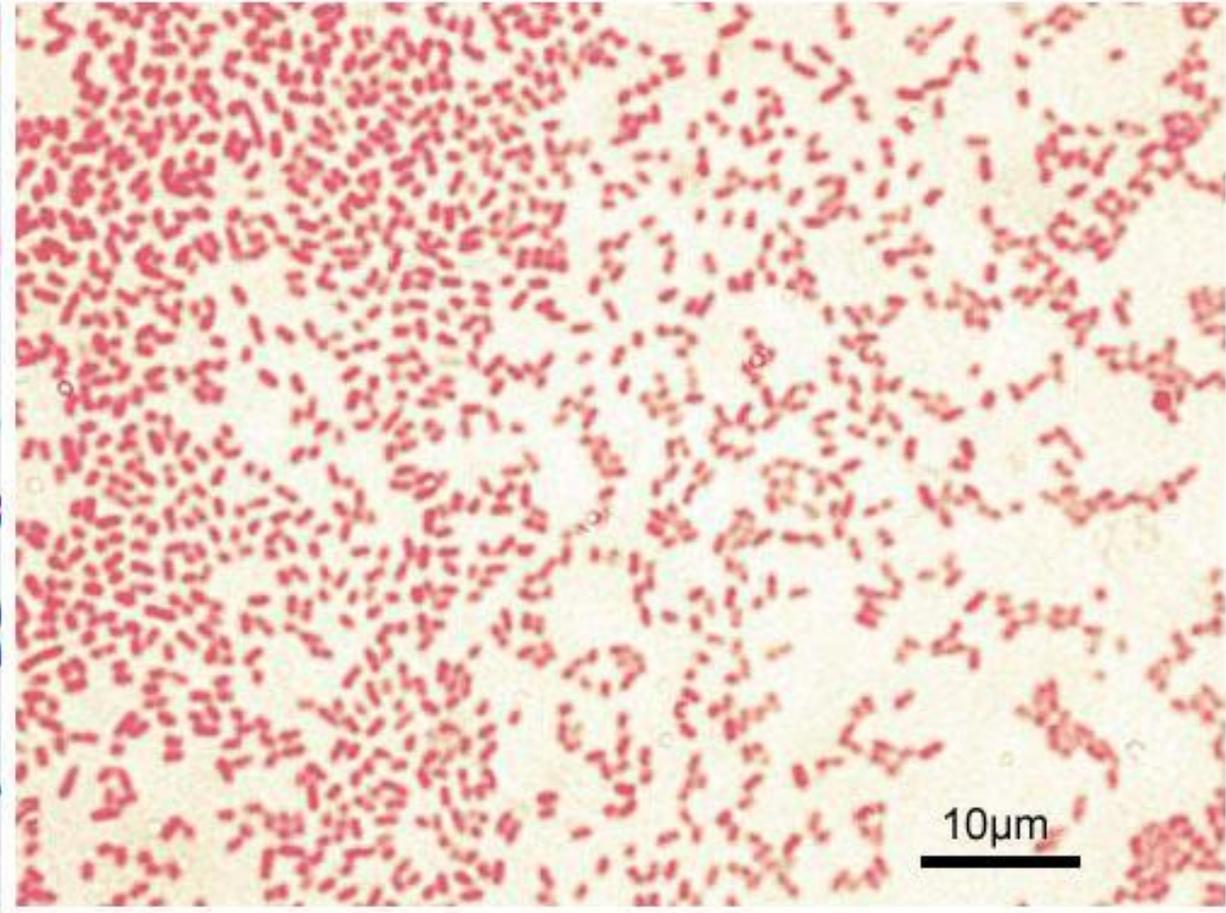


BATTERI GRAM NEGATIVI E GRAM POSISTIVI

GRAM POSITIVI	GRAM NEGATIVI
Colorazione BLU/VIOLA	Colorazione ROSA
X Membrana esterna	✓ Membrana esterna
<u>Spesso</u> strato di peptidoglicano	<u>Sottile</u> strato di peptidoglicano

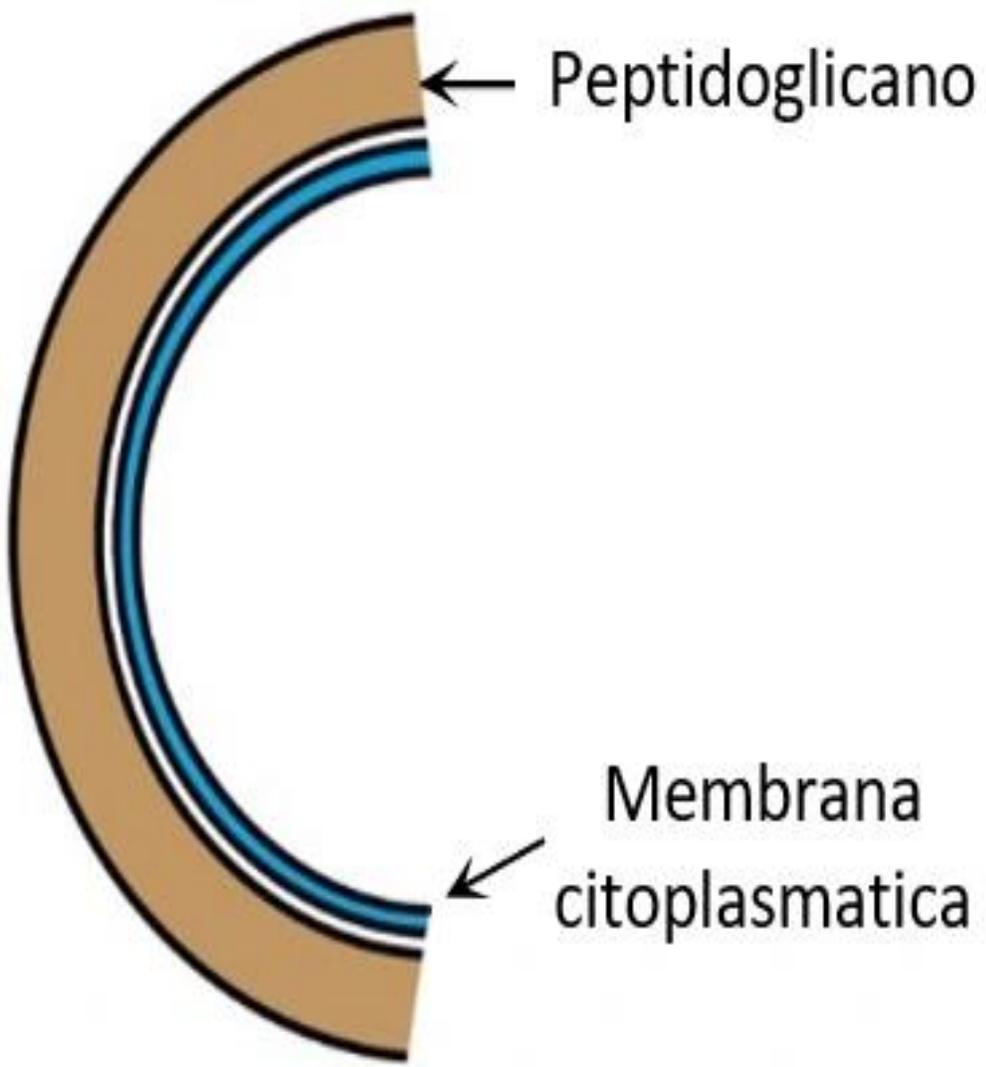


Gram Positive Bacteria

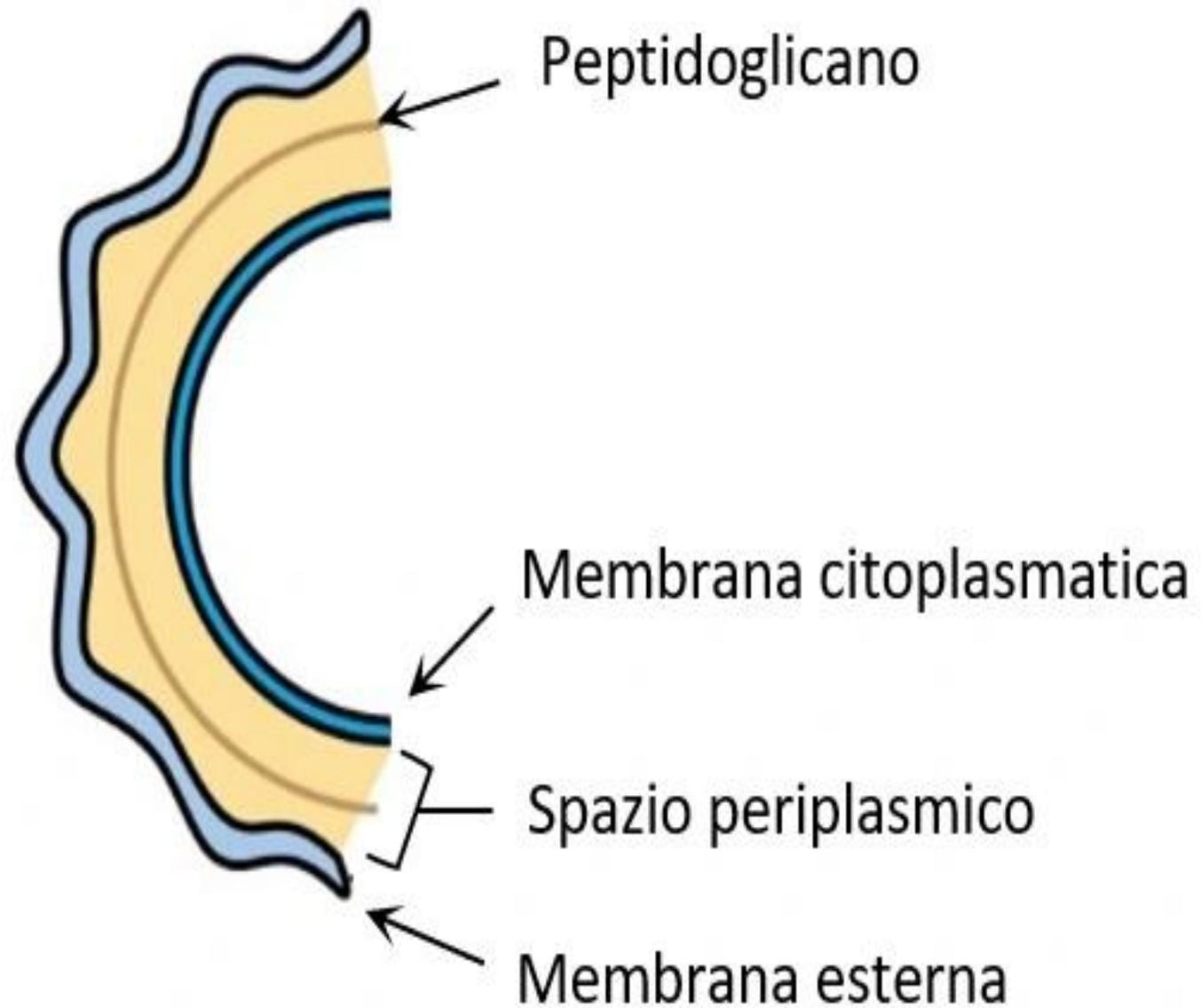


Gram Negative Bacteria

GRAM POSITIVI

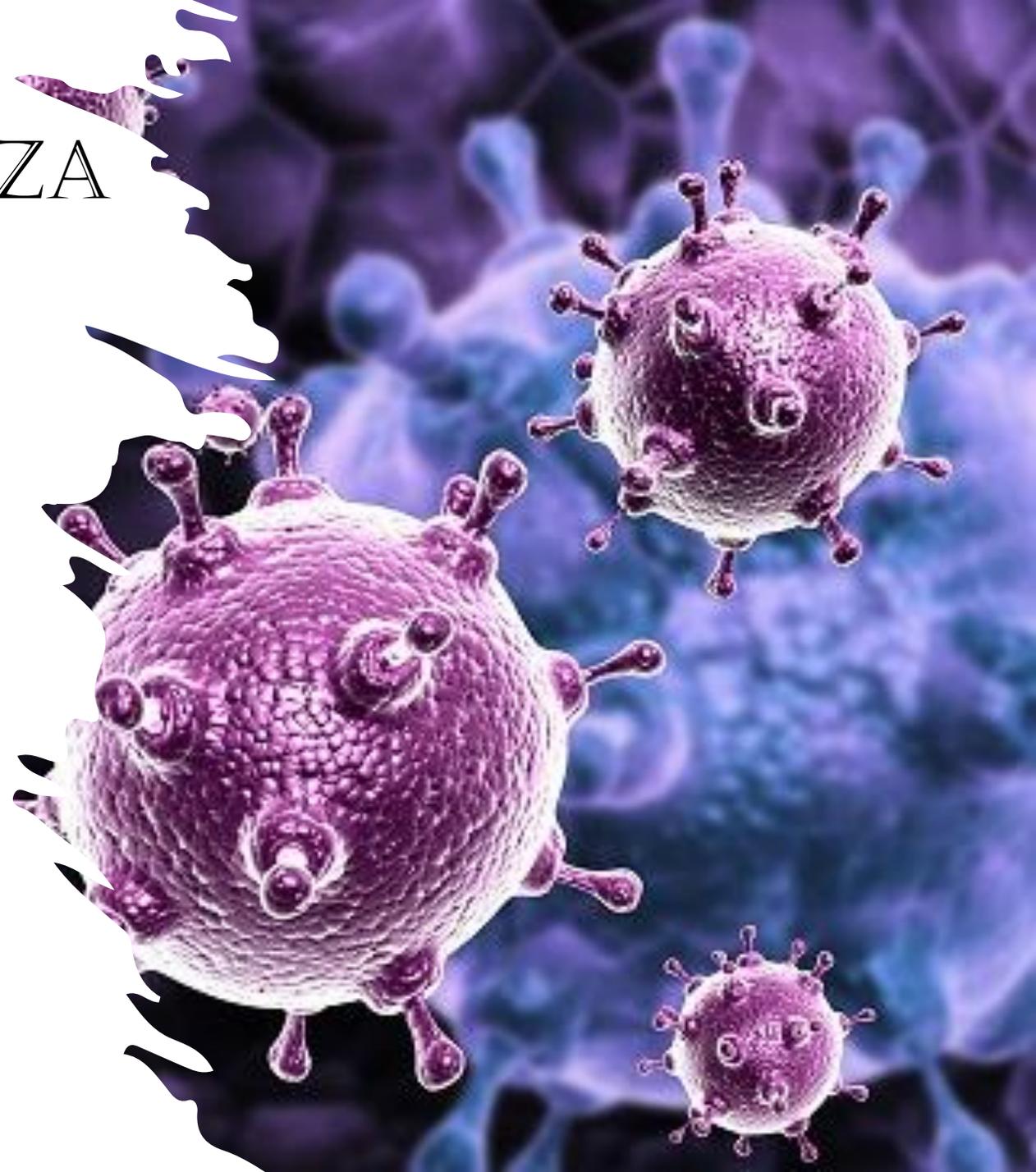


GRAM NEGATIVI



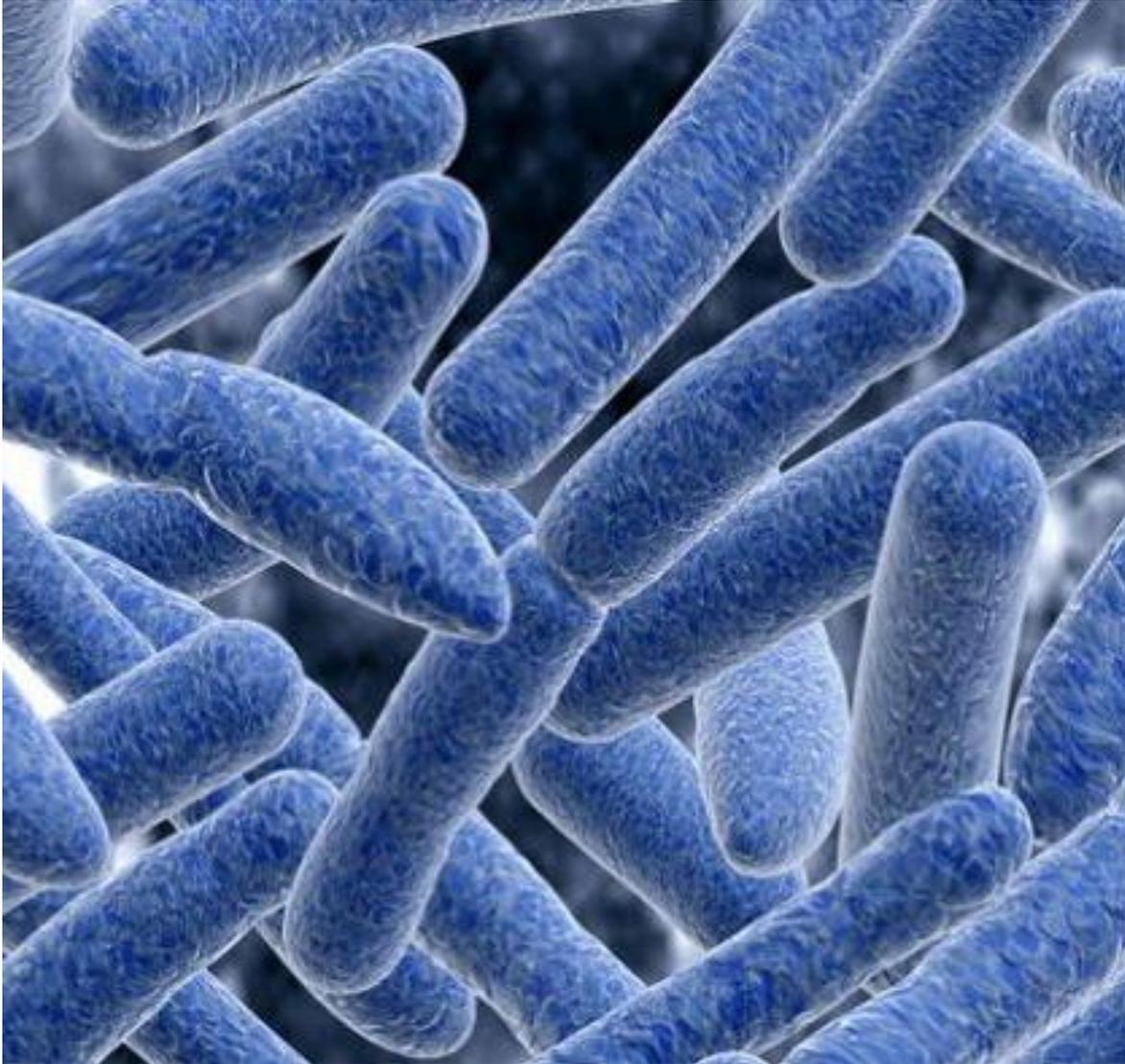
ANTIBIOTICO-RESISTENZA DEI BATTERI GRAM-NEGATIVI

- Sono naturalmente resistenti a determinati antibiotici;
- Acquisiscono geni da batteri che sono diventati resistenti;
- Si verifica una mutazione nei loro geni.



The background of the image is a microscopic view of Botulinum toxin spores. The spores are rod-shaped and have a distinct, textured surface. They are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background. The overall color scheme is a monochromatic teal or blue-green.

BOTULINO



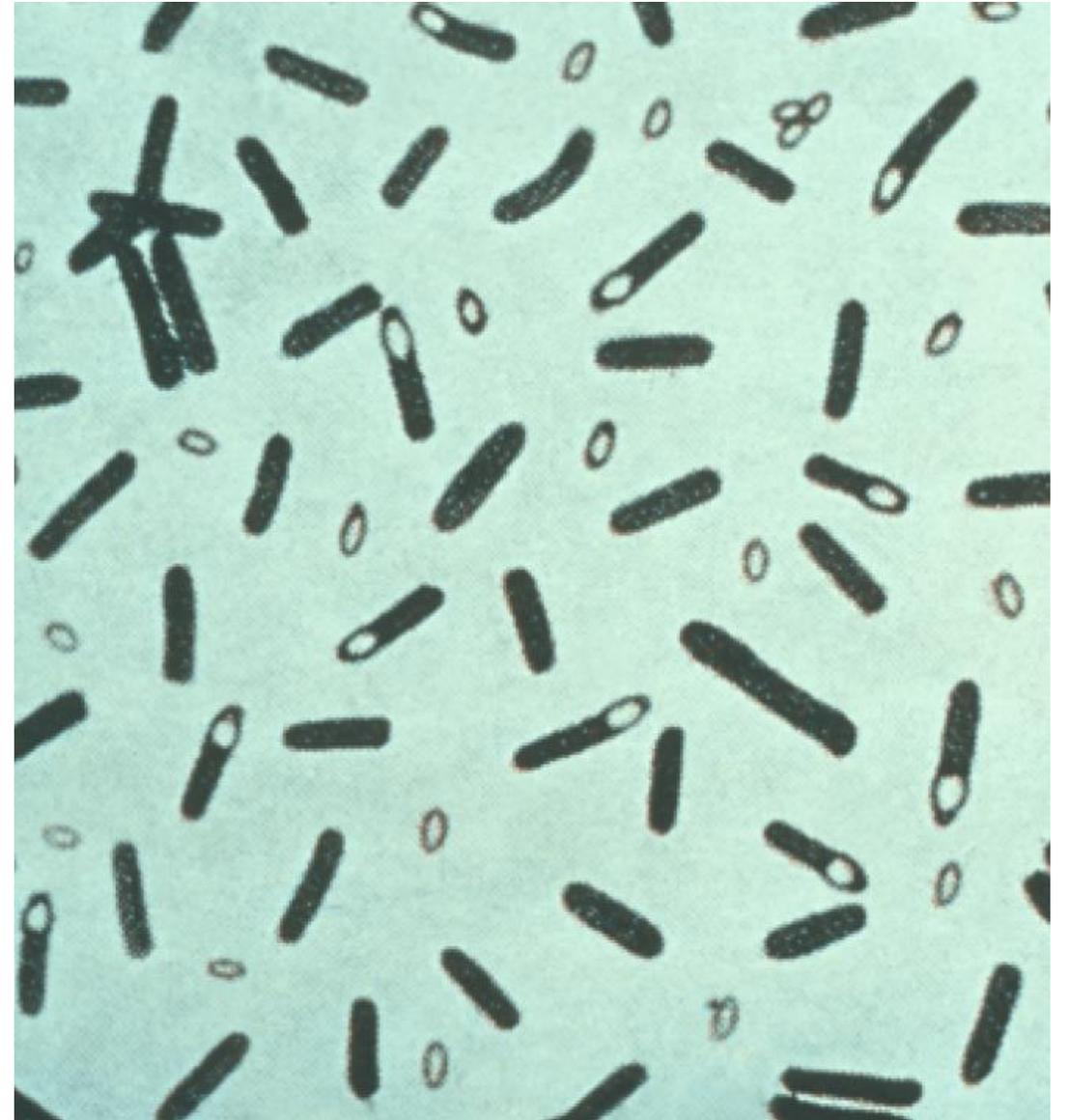
-
- Il *Clostridium botulinum* è un batterio Gram+ sporigeno, lungo 4-6 μm , con uno sporangio a clostridio che deforma il germe, della famiglia delle *Clostridiaceae*, è appartenente al Genere *Clostridium* e specie *botulinum*.
 - Fu scoperto nel 1897 dal medico E. van Ermengen, il quale notò una diretta associazione tra l'insorgenza di varie epidemie ed il consumo di salsicce.

Classificazione scientifica

Dominio	Prokaryota
Regno	Bacteria
Phylum	Firmicutes
Classe	Clostridia
Ordine	Clostridiales
Famiglia	Clostridiaceae
Genere	<i>Clostridium</i>
Specie	<i>C. botulinum</i>

Nomenclatura binomiale

Clostridium botulinum



CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- Ne esistono **7 ceppi**: *C. botulinum* A, B, C, D, E, F e G;
- **Non è molto mobile**: nonostante sia provvisto di ciglia, la sua capacità di spostamento è piuttosto limitata;
- **Anaerobio**: cresce obbligatoriamente in assenza di ossigeno;



CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- Richiede un livello di **acqua libera** di almeno **0,94-0,97 AW**;
- **Alofilia bassa o media**: tollera un grado di salinità pari al 5-10%;
- **Rilascia solfuro di idrogeno**: metabolizzando glucosio e maltosio, il *C. botulinum* produce il tipico odore di uova marce.
- **Proteolitico**: oltre ai carboidrati, è capace di metabolizzare anche le proteine, il che lo colloca potenzialmente su cibi proteici. L'odore che ne deriva è tipicamente di putrido.



CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- **Libera bolle gassose negli alimenti:** costituisce un ulteriore segno di contaminazione potenzialmente grave.
- **Gram positivo (*gram+*):** è dotato di una parete cellulare molto polare e consente la permeazione di molecole idrofile, ma non di composti idrofobi.
- **Tossico:** produce un'**esotossina proteica** ad azione nervosa. Si tratta di una **neurotossina** molto pericolosa, perché ostacola la trasmissione dell'impulso sinaptico, determinando **paralisi**.



CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- **Sporigeno:** produce spore, che sono anche piuttosto resistenti al calore.
- Inizia a riprodursi a una **temperatura** di 3-10 °C; la temperatura ideale è 25°C, mentre a 37°C non riescono più a replicarsi.
- **Sensibile all'ossigeno:** la presenza di ossigeno ne ostacola la replicazione e il metabolismo.
- **Sensibile alle alte temperature:** il botulino e le sue neurotossine vengono degradati con la cottura (sono sufficienti 80° C).



CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- **Sensibile al nitrito**: utilizzato per evitare la germinazione delle spore e la proliferazione del *C. botulinum*;
- **Sensibile a pH acido**: il margine di sicurezza è 4.6, valore che gli impedisce di produrre le neurotossine.
- **Sensibile allo zucchero**: elevate percentuali di saccarosio tendono a diminuire la disponibilità di acqua libera (AW), necessaria per replicarsi.
- **Sensibile all'alcol**: blocca la replicazione del botulino.
- **Sensibile all'antagonismo batterico**: viene inibito, ad esempio, dalla presenza di lattobacilli e dalla flora batterica intestinale.



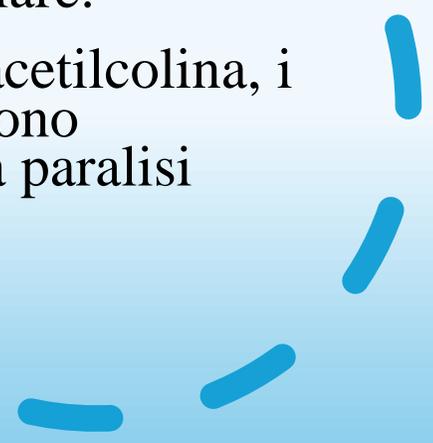


- Le spore di tipo A e B sono presenti nel terreno di tutto il mondo in gran quantità; di conseguenza le spore sono comunemente presenti sulla frutta e sui vegetali freschi.
- Le spore di tipo C e D producono la malattia esclusivamente in animali, fra i quali uccelli acquatici, bovini, cavalli e visoni. Il cane e il gatto sono resistenti al botulismo.
- Le spore di tipo E sono state rinvenute nel fango e nella sabbia. Le spore di tipo F si trovano anch'esse nella sabbia del mare.

L'AZIONE DELLA TOSSINA



- Una volta in circolo, la tossina espleta la sua funzione legandosi irreversibilmente alle sinapsi colinergiche periferiche.
- Idrolizza le proteine di fusione delle vescicole sinaptiche contenenti l'acetilcolina, impedendo così la formazione dei complessi SNARE con la membrana della terminazione nervosa e la liberazione del neurotrasmettitore nella giunzione neuromuscolare.
- Bloccando il rilascio dell'acetilcolina, i muscoli interessati non possono contrarsi e questo produce la paralisi flaccida.





+

QUANTO È VELENOSO?

La tossina del botulino è tra le più velenose al mondo. 75 nanogrammi di neurotossina botulinica sono già letali per un adulto, 1 grammo è in grado di uccidere dieci milioni di persone e una quantità di 2 ettogrammi sarebbero sufficienti per annientare l'intera umanità.



SINTOMATOLOGIA

- La malattia che deriva dall'ingestione delle esotossine botuliniche è detta **botulismo**.
- I sintomi di solito compaiono **12-36 ore dopo** il pasto, ma possono anche manifestarsi **entro 6 ore o 10 giorni**.
- Questi agenti venefici sono di tipo neurotossico: si insidiano nello spazio post-sinaptico e ostacolano la trasmissione del segnale, provocando **paralisi muscolare**.
- Il botulismo si manifesta dal principio con debolezza muscolare.





Possono verificarsi:

- visione sdoppiata;
- abbassamento di entrambe le palpebre;
- perdita dell'espressione facciale;
- disfagia.

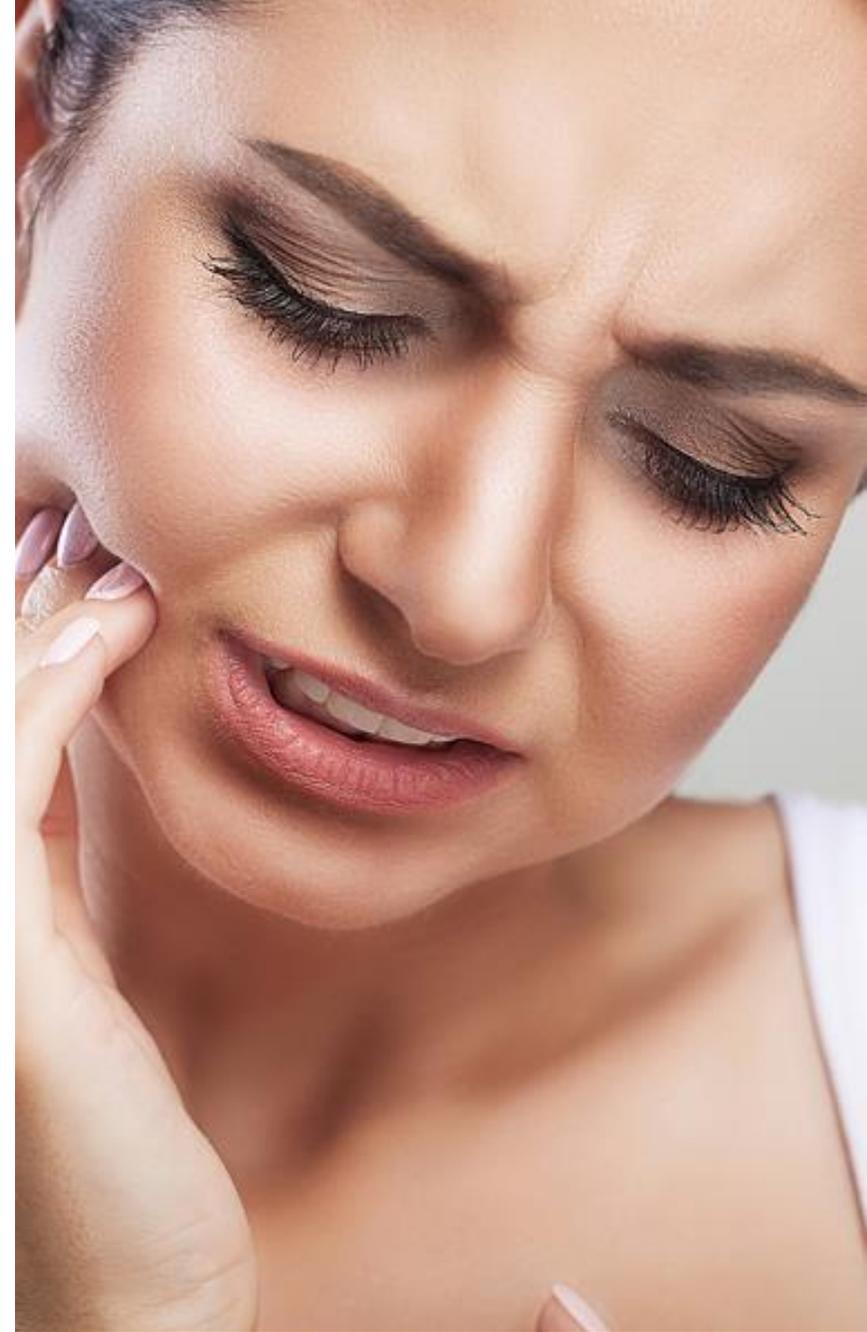
Possono esserci anche disturbi nel **sistema nervoso autonomo**, con sintomi come:

- secchezza della bocca e della gola;
- ipotensione posturale;
- stitichezza.

Nei ceppi B ed E, le tossine provocano anche **nausea, vomito e difficoltà nel parlare.**

La debolezza si diffonde poi alle braccia, iniziando dalle spalle e procedendo fino agli avambracci, e successivamente alle gambe, dalle cosce fino ai piedi.

Il botulismo grave porta a una riduzione del movimento dei muscoli respiratori e a problemi con lo scambio di gas. Ciò può manifestarsi con dispnea e insufficienza respiratoria, che può portare alla morte.





BOTULISMO INFANTILE

Il botulismo infantile è una forma di **intossicazione** dovuta alla produzione di una tossina nel lume intestinale di lattanti con età inferiore ad un anno.

Le spore dei **clostridi** produttori di tossine botuliniche possono germinare, moltiplicarsi e produrre la tossina che, bloccando il rilascio dell'acetilcolina, impedisce la trasmissione nervosa, causando una **paralisi flaccida simmetrica discendente**, caratteristica di tutte le forme di botulismo.



BOTULISMO DA FERITA



Il botulismo da ferita si manifesta con la replicazione del batterio all'interno di una **lacerazione cutanea**, con conseguente riversamento delle tossine nel circolo ematico.

BOTULISMO ALIMENTARE

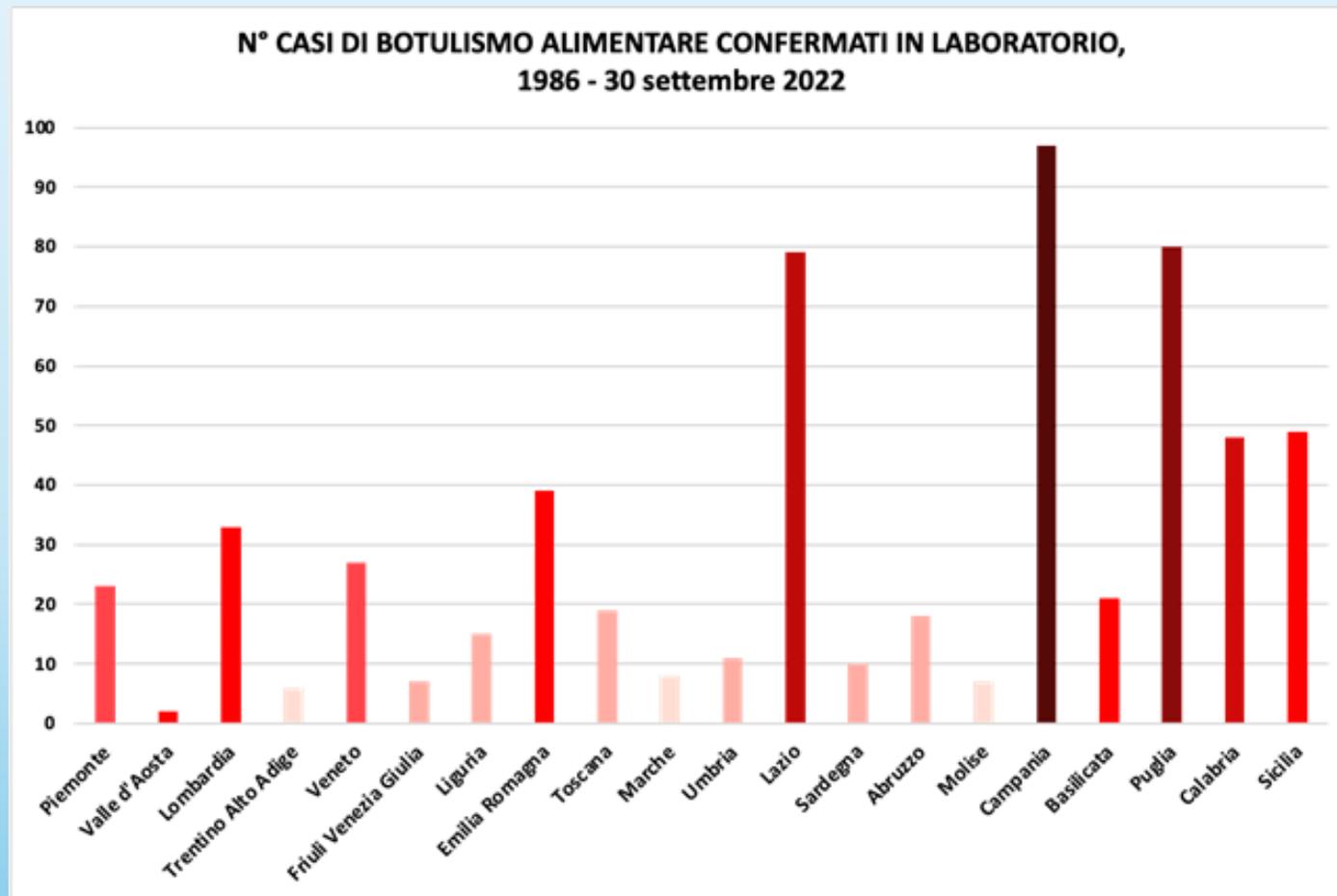
Il botulismo alimentare è un'intossicazione dovuta all'ingestione di tossina preformata in un alimento. A livello mondiale, seppur rara, il botulismo alimentare rappresenta la forma predominante, con il 90% dei casi associati al consumo di conserve preparate in ambito domestico.



ASPETTI EPIDEMIOLOGICI IN ITALIA

L'Italia è uno dei Paesi europei con il maggior tasso di incidenza del botulismo alimentare.

Grazie alla consolidata tradizione di preparare le conserve alimentari in ambito domestico, il botulismo rimane in Italia un problema di salute pubblica, soprattutto nelle Regioni meridionali.





GLI ALIMENTI MAGGIORMENTE COINVOLTI SONO:

- conserve di vegetali in olio;
- conserve vegetali in acqua/salamoia;
- conserve di carne;
- conserve di pesce;
- prosciutto;
- salami e salsicce;
- conserve di formaggio;
- alimenti macrobiotici.

MISURE DI PREVENZIONE

- Acidificazione fino al raggiungimento di un pH inferiore a 4,6
- Riduzione del contenuto di acqua libera fino ad un valore minore di 0,93 W



METODI APPLICABILI SOLO A LIVELLI INDUSTRIALI

- Sterilizzazione a calore (121°C per almeno 3 minuti)
- Uso di sostanze conservanti come i nitriti, i nitrati, il sorbato di potassio, la nisina, il lattato di sodio.
- presenza di probiotici, soprattutto lattobacilli;



REGOLE DA SEGUIRE

Lavare scrupolosamente le mani;

Usare contenitori di vetro;

Scegliere ingredienti di stagione;

Lavare le materie prime sotto acqua corrente:

Sanificare i contenitori e i tappi alla temperatura di 100°C;

È necessario lasciare uno spazio vuoto nel contenitore, per contenere l'aumento del volume della conserva;

Pastorizzare le conserve immergendo completamente i contenitori in acqua;

Ispezionare i contenitori per valutare l'ermeticità della chiusura e il raggiungimento del vuoto.



The background of the slide is a microscopic view of numerous blue, rod-shaped bacteria. Each bacterium is covered in fine, hair-like flagella that extend from its surface. The bacteria are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background, creating a sense of depth. The overall color palette is a monochromatic blue, ranging from light to dark tones.

ALTRE VIE DI TRASMISSIONE

- per via inalatoria, in relazione a possibili attacchi di bioterrorismo;
- e per inappropriate iniezioni di tossina botulinica a scopo cosmetico.



COME RICONOSCERE UN ALIMENTO CONTAMINATO DA BOTULINO?

- rigonfiamento del coperchio;
- fuoriuscita di gas all'apertura;
- odore sgradevole.





DIAGNOSI

La diagnosi del botulismo è essenzialmente clinica e consiste nella ricerca delle tossine botuliniche nel sangue, nelle feci e nei residui alimentari consumati dal paziente, nonché nella determinazione dei clostridi produttori di tossine botuliniche nelle feci e nei residui alimentari. Possono essere di supporto alla diagnosi alcuni test strumentali come l'elettromiografia.

RILEVAZIONE DELLE TOSSINE BOTULINICHE

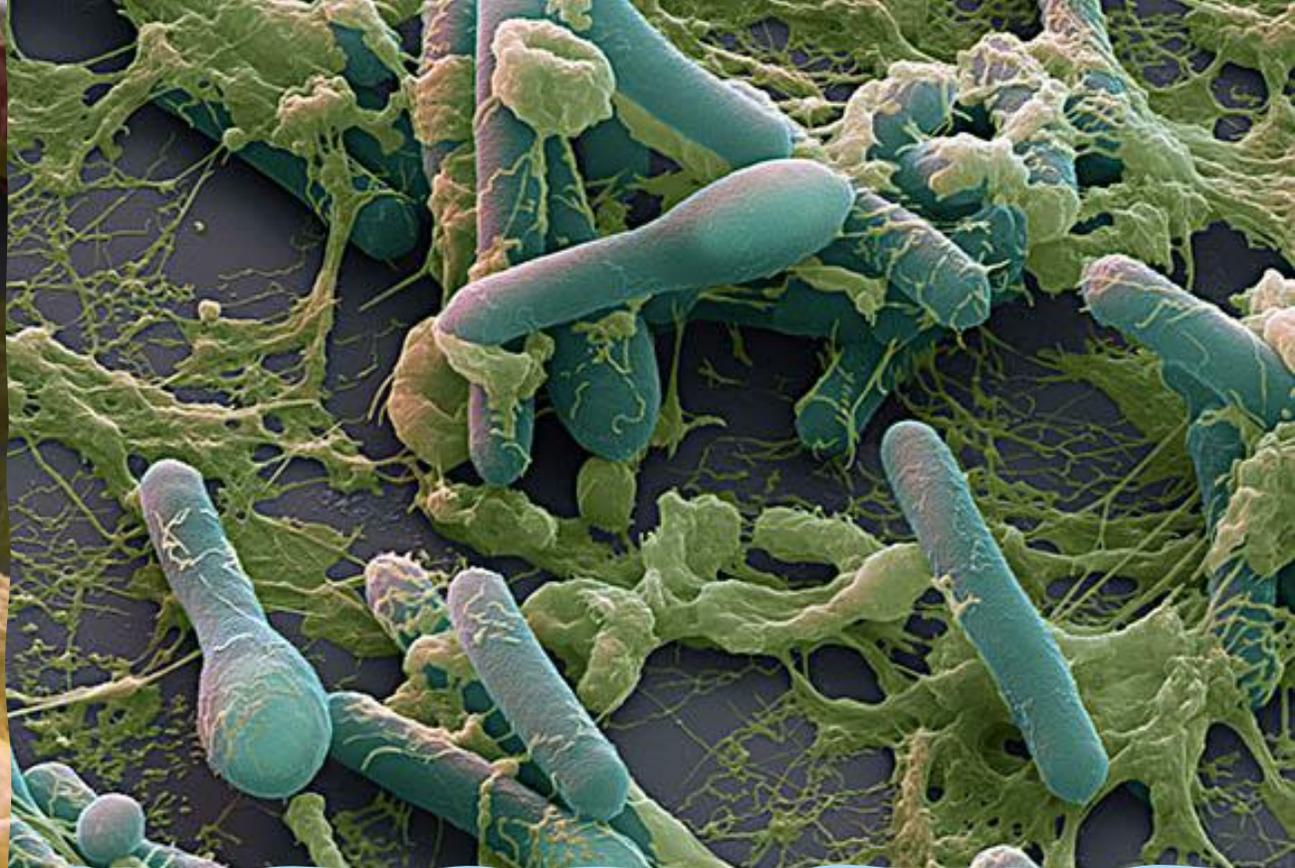
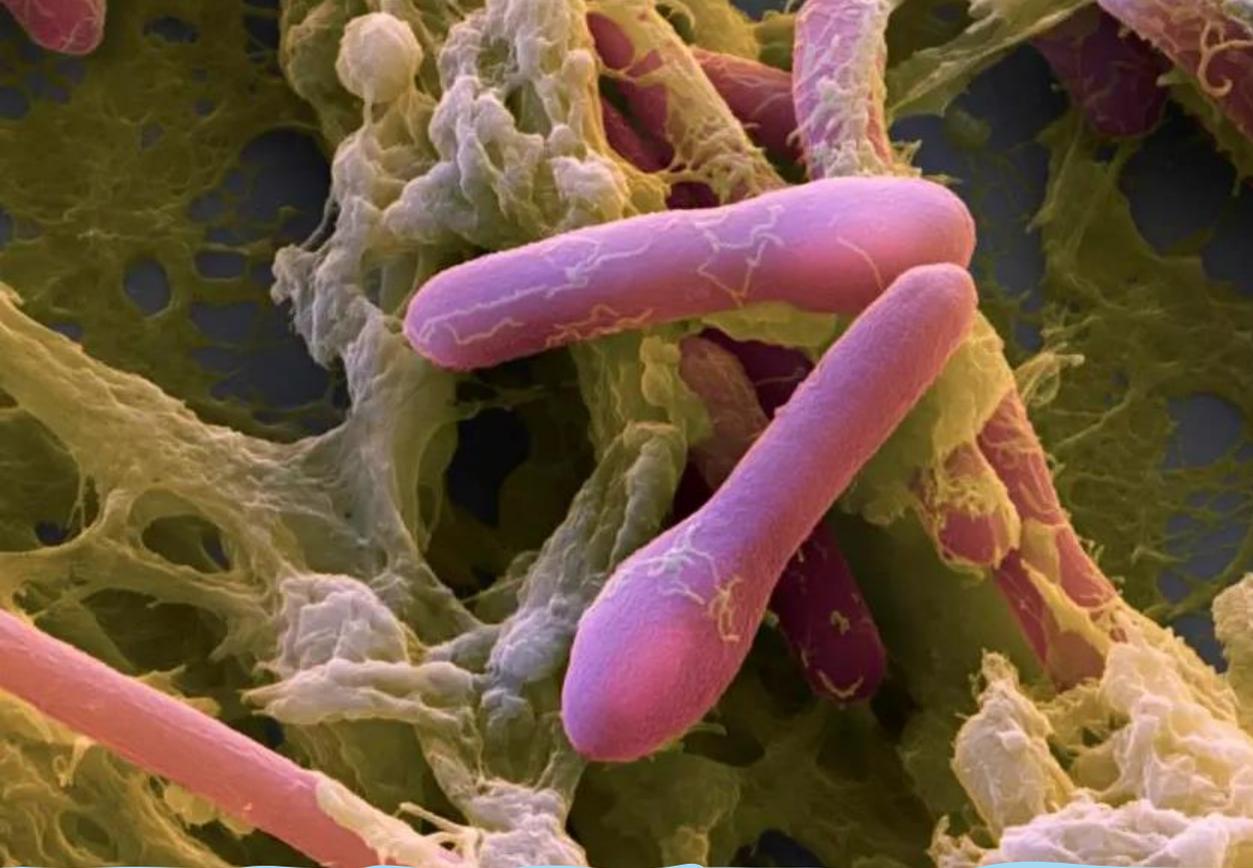
Il test di riferimento per l'identificazione delle tossine botuliniche è la **prova biologica su topo**. Tale metodo seppur molto sensibile e specifico grazie all'uso di antisieri per i singoli sierotipi, prevede però il sacrificio di numerosi animali e richiede almeno quattro giorni per la conferma di un esito negativo.



RILEVAZIONE DELLE TOSSINE BOTULINICHE

I ricercatori dell'IZS Ve hanno validato e implementato il metodo “EndoPep-MS” utilizzando uno spettrometro di massa comunemente presente nei laboratori di microbiologia diagnostica sia in campo umano che veterinario.





COME CURARE IL BOTULISMO?

Le strategie terapeutiche si basano sulla somministrazione di purganti o emetici, che favoriscono l'evacuazione delle tossine presenti nel tubo digerente e non ancora assorbite.

La terapia antibiotica di sostegno prevede la somministrazione di penicillina.

Nei casi più gravi, la completa guarigione dal botulismo richiede diversi mesi di convalescenza.

BOTULISMO ANIMALE

La maggior parte dei casi di botulismo correlato agli animali da allevamento è di tipo alimentare.

Nei focolai di **botulismo bovino**, una tipica fonte di tossina è rappresentata dalle carcasse di piccoli animali morti che accidentalmente si ritrovano negli alimenti. Una fonte importante di spore è invece determinata dai rifiuti degli allevamenti di pollame che possono essere utilizzati come lettiera, come fertilizzanti oppure come alimenti.



BOTULISMO ANIMALE

Negli **uccelli**, soprattutto quelli acquatici che non si cibano di carcasse, l'assunzione di tossina sembra essere veicolata da organismi invertebrati come le larve. Le larve infatti, non sono suscettibili alle tossine, ma nutrendosi di materiale in cui la tossina può essere presente, la concentrano.



BOTULISMO ANIMALE

La suscettibilità delle diverse specie animali alle neurotossine botuliniche varia notevolmente. Bovini, ovini, equini, uccelli acquatici e pollame sono considerati molto sensibili. Al contrario, uccelli rapaci, felini selvatici, suini e animali carnivori sono considerati resistenti.



TOSSINA BOTULINICA IN MEDICINA ESTETICA

La tossina botulinica è un farmaco che permette di inibire temporaneamente l'azione dei muscoli mimici del volto. Questo effetto viene sfruttato nei trattamenti con botox, per ridurre la formazione delle rughe di espressione.



PREVENZIONE E TRATTAMENTO DI VARIE TIPOLOGIE DI RUGHE

- **Terzo superiore del volto:** fronte, sopracciglia, contorno occhi
- **Rughe peribuccali**
- **Bande plasmatiche del collo**
- **Iperidrosi:** sudorazione eccessiva di mani, piedi e ascelle.





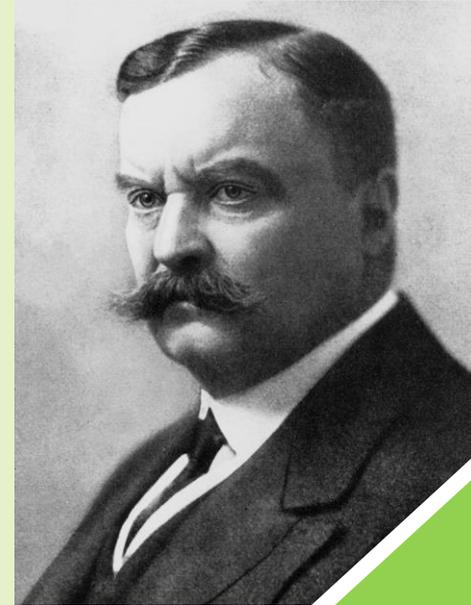
BRUCELLOSI

La Brucellosi, conosciuta anche con il nome di Febbre Mediterranea, è una zoonosi causata da un batterio Gram negativo, di forma bacillare o coccobacillare, molto piccolo (0,6-2,0 x 0,3-0,5 μm), asporigeno, immobile e privo di capsula.





“Brucella” deriva dal nome del medico australiano, **Sir David Bruce**, che isolò il batterio per la prima volta nel **1887** dalla milza di soldati inglesi deceduti.





Il genere *Brucella* comprende 6 specie classiche, nell'ambito delle quali sono riconosciuti diversi biotipi:
B. abortus, *B. melitensis*,
B. suis, *B. canis*, *B. ovis* e *B. neotomae*.

Le specie *B. abortus*, *B. melitensis*,
B. suis e *B. neotomae* sono in fase liscia (S, smooth), mentre
B. canis e *B. ovis* sono in fase rugosa (R, rough).



MAMMIFERI MARINI

B. ceti e B. pinnipedialis

La gamma di ceppi di *Brucella* è stata recentemente ampliata da isolamenti eseguiti su mammiferi marini.

Questi ceppi sono stati identificati e classificati in 2 nuove specie:
B. ceti e *B. pinnipedialis*.

BOVINI - *B. abortus*

I bovini rappresentano l'ospite naturale e serbatoio di questo microrganismo;

In condizioni naturali l'infezione avviene per via digerente attraverso la mucosa orale.

Il batterio può penetrare anche attraverso la mucosa oculo-congiuntivale, vaginale e più raramente, respiratoria, oppure attraverso lesioni cutanee.

Nell'epitelio delle mucose, le brucelle inducono una risposta infiammatoria nel tessuto sottostante, ma quelle che sfuggono alla difesa della mucosa, sono trasportate dal sistema linfatico ai linfonodi vicini al punto d'ingresso.





BOVINI - *B. abortus*

I linfonodi infetti si ingrossano per IPERPLASIA (aumento di volume di organi e tessuti, dovuto ad una proliferazione cellulare determinata da stimoli infiammatori).

Se le brucelle non vengono distrutte a livello dei linfonodi, possono arrivare nel sangue.

Tramite il sangue, possono infettare la milza, la ghiandola mammaria e l'utero, testicoli ed epididimo perché le brucelle hanno uno spiccato tropismo per gli organi riproduttivi, attratte dall'elevata concentrazione di eritrolo in essi presente, ma possono raggiungere anche articolazioni, guaine tendinee e borse sinoviali.

BOVINI - *B. abortus*

La suscettibilità verso *B. abortus* nel bovino è influenzata dall'età, dal sesso e dallo stato riproduttivo del singolo animale; infatti, i bovini adulti e le bovine in avanzato stato di gravidanza sono più sensibili all'infezione di bovini impuberi (che non hanno ancora raggiunto la pubertà).

L'infezione contratta da animali impuberi tende ad estinguersi e l'animale può diventare immune. Se però il processo di sterilizzazione non si completa prima della maturità sessuale, l'animale resta cronicamente infetto.

In generale la maggior parte degli animali infetti rimane portatore per tutta la vita.





BOVINI - *B. abortus*

I maschi adulti possono sviluppare orchite (un'infezione del testicolo che si manifesta con un ingrossamento e rammollimento dello stesso),

mentre le femmine gravide presentano placentite e cotiledonite necrotica ed emorragica, che causano aborto tra il 4° e l'8° mese di gravidanza.

L'escrezione di materiale biologico infetto può proseguire in maniera intermittente per molti mesi e in alcuni casi anche per più di due anni.



BOVINI - *B. abortus*

Negli allevamenti l'infezione entra di solito con l'introduzione di soggetti infetti che diffondono la malattia velocemente attraverso aborti, espulsione di placenta, escreti contaminati e attraverso il colostro e il latte conseguenti al parto.

Raramente l'infezione si trasmette per via venerea in quanto il seme utilizzato in fecondazione artificiale è sottoposto a rigorosi controlli, mentre è possibile in caso si impieghi ancora la monta naturale.

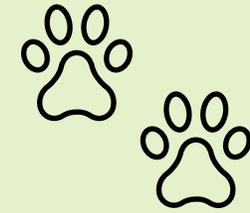


OSPITI
SECONDARI



OSPITI
OCCASIONALI

DIAGNOSI NEGLI ANIMALI



Tutti gli episodi abortivi richiedono un'indagine approfondita.

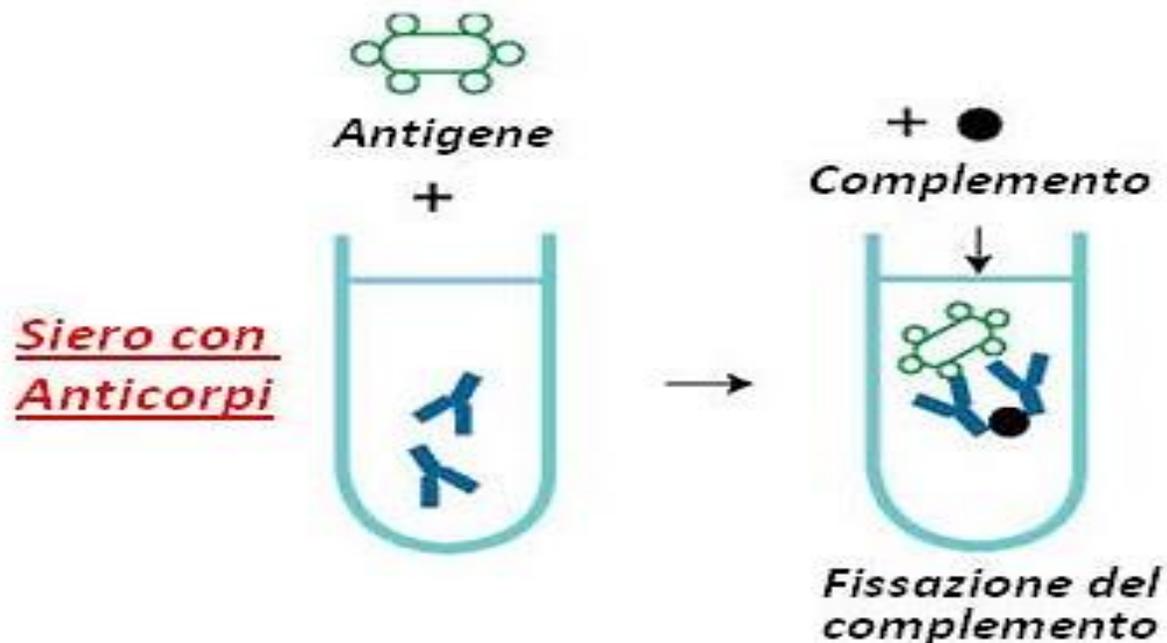
L'isolamento di brucelle può essere tentato da tutti i tessuti; tuttavia, quelli più importanti, soprattutto dopo un aborto, sono la placenta, i tessuti fetali, i tamponi vaginali, i linfonodi e il latte.



I campioni contaminati da brucelle, seminati prima in terreni di arricchimento oppure direttamente in terreni selettivi per l'isolamento, dopo 3-4 giorni di incubazione a 37°C determinano

- in **terreni solidi**, lo sviluppo di colonie a crescita lenta,
 - piccole, lucenti e trasparenti se in forma S,
 - opache e rugose se in forma R.
- in **terreni liquidi**, un lieve intorbidimento e la formazione di un leggero sedimento sul fondo facilmente riconducibile in sospensione.

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

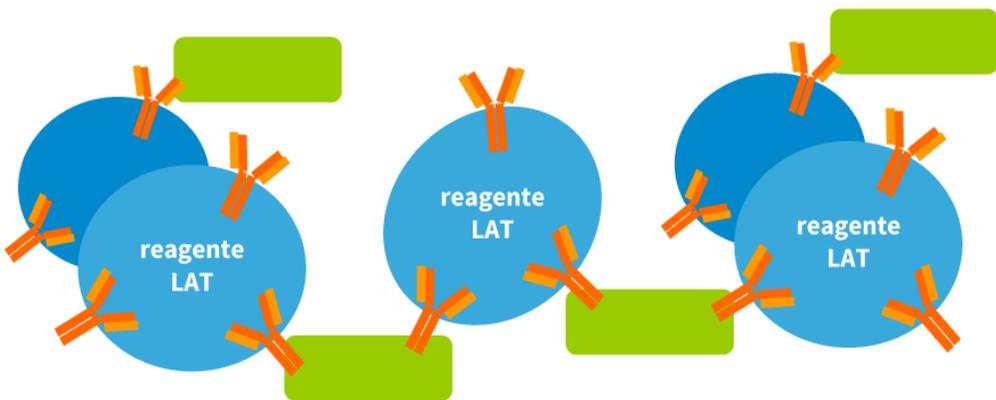
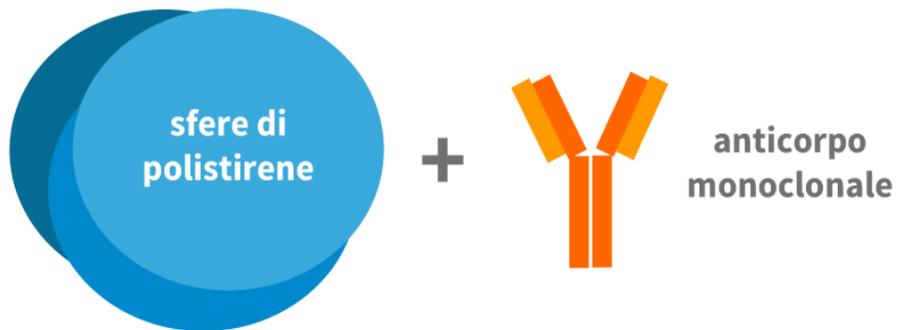


Reazione immunologica utilizzata nei laboratori di microbiologia che sfrutta la capacità del complemento (una serie di proteine presenti nel sangue dei mammiferi e dell'uomo) di attivarsi qualora vi sia una reazione immunologica.

- ✓ Prova ufficiale individuale
- ✓ Specifica e sensibile
- ✓ Individua IgG1 e IgM
- ✓ Antigene prodotto con ceppo standard di *B.abortus S99* e titolato contro il siero internazionale standard
- ✓ Non specie-specifico

SIEROAGGLUTINAZIONE

RAPIDA (SAR)



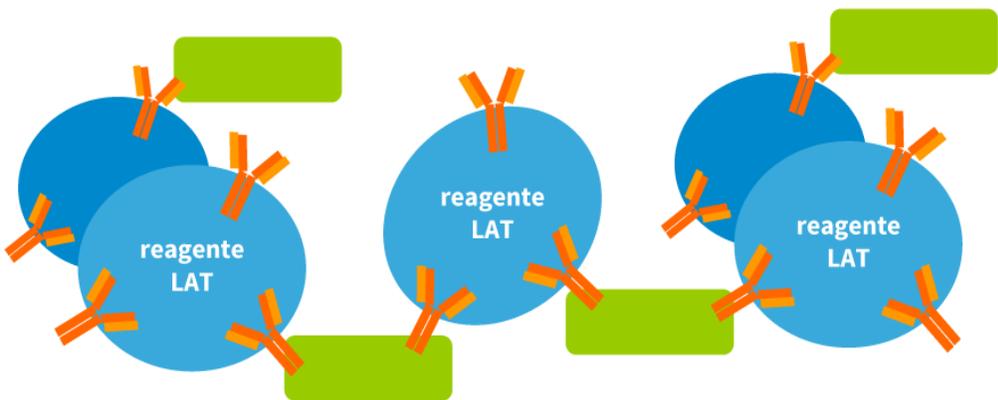
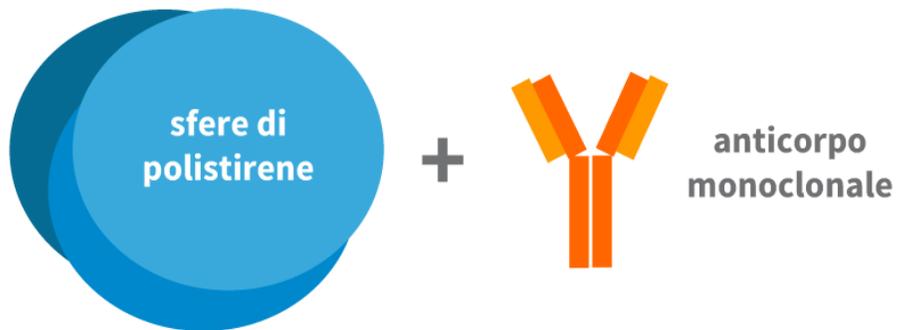
Nei test di agglutinazione, particelle molto piccole (sfere di lattice, particelle di gelatina o batteri) sono legate a un reagente, antigeni o anticorpi.

Se è presente l'anticorpo o l'antigene bersaglio, esso forma reticolazione (cross-linking) con le particelle, producendo un'agglutinazione misurabile.

Se i risultati sono positivi, il liquido corporeo viene diluito e testato in modo scalare.

SIEROAGGLUTINAZIONE

RAPIDA (SAR)



L'agglutinazione con soluzioni più diluite indica concentrazioni maggiori dell'antigene o dell'anticorpo bersaglio.

Il titolo viene riportato correttamente come il reciproco della soluzione più diluita che produce agglutinazione;

p. es., 32 indica che l'agglutinazione è avvenuta in una soluzione diluita 1/32 rispetto alla concentrazione di partenza.

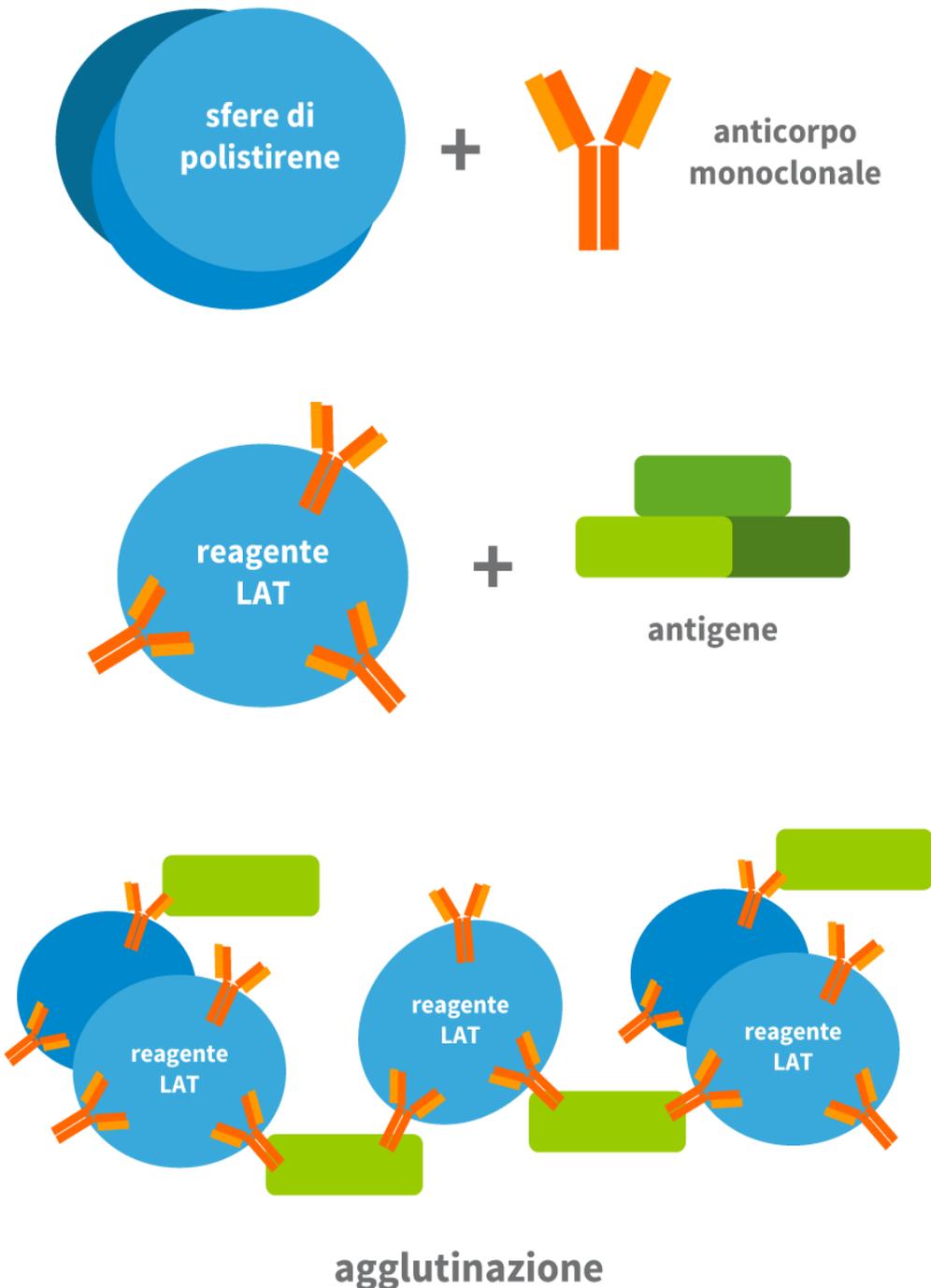
SIEROAGGLUTINAZIONE

RAPIDA (SAR)

Nel nostro caso specifico si tratta di siero-agglutinazione rapida con antigene al rosa bengala.

In genere, i test di agglutinazione sono rapidi ma meno sensibili rispetto a molti altri metodi.

- **Test di screening ufficiale**
- **Semplice, economico e rapido**
- **Antigene prodotto con ceppo standard di *B. abortus S99* colorato e sospeso in tampone acido e titolato con il siero internazionale standard.**
- **Individua IgM e IgG mediante agglutinazione**
- **Non specie-specifico**

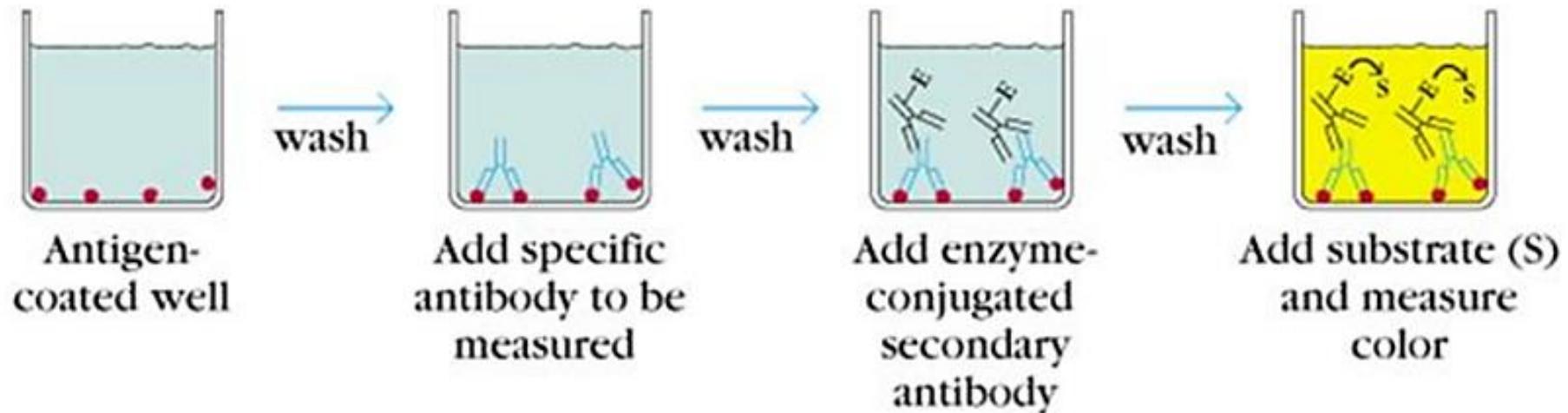


ELISA INDIRETTO

Mediante i saggi ELISA (saggio di immunoassorbimento enzimatico) è possibile analizzare lisati cellulari, campioni di sangue, alimenti e altro per rilevare specifiche sostanze di interesse.

In un saggio ELISA **indiretto**, l'antigene viene immobilizzato sul fondo del pozzetto della micropiastre; quindi, viene aggiunto un anticorpo specifico per l'antigene. Successivamente, un anticorpo secondario coniugato a un enzima o a un'altra molecola di rilevazione si lega al primo anticorpo.

La metodica ELISA può essere utilizzata mediante l'uso di un kit che contenga i reagenti necessari per la prova e deve essere eseguita in maniera conforme alle indicazioni date dal produttore nel foglietto illustrativo.



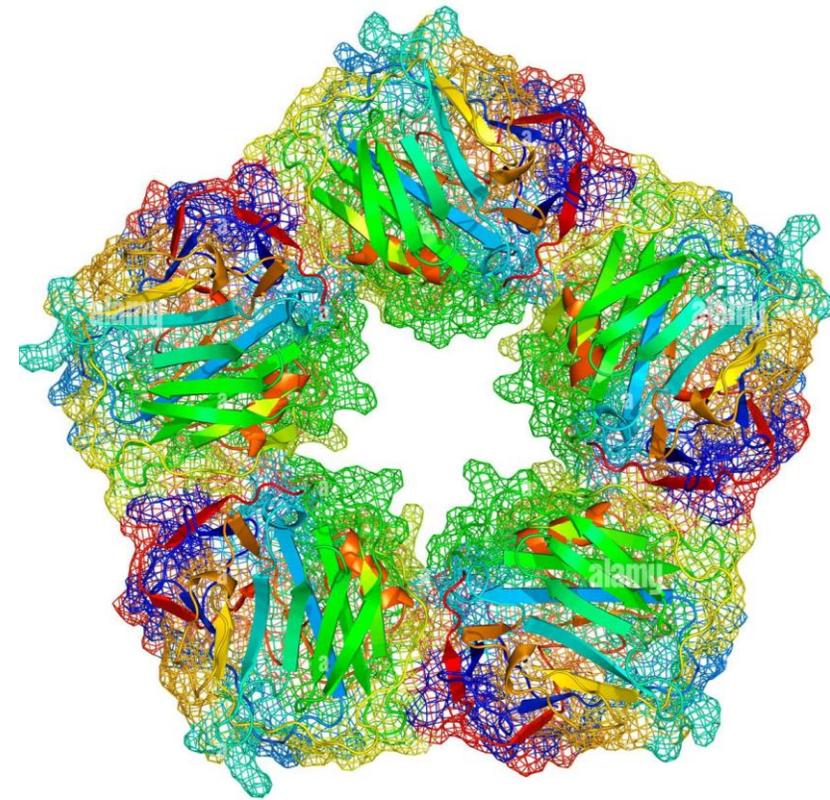
PCR

Citiamo poi la PCR che ha trovato numerose applicazioni nel campo della diagnosi della malattia. È prodotta dal fegato.

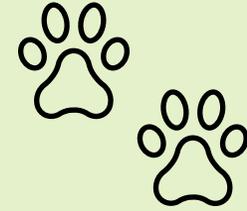
È rilasciata nel sangue, a poche ore di distanza dall'inizio di un'infezione, di un'inflammatione, o di un danno ai tessuti, in concentrazioni crescenti che spesso precedono la comparsa di dolore, febbre o altri disturbi.

Non è sufficiente, da sola, per accertare (diagnosticare) una malattia specifica.

È utile, invece, come indicatore generale di un'inflammatione, della sua gravità e per seguire nel tempo l'efficacia di una cura.



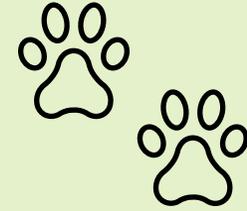
PROFILASSI NEGLI ANIMALI



In Italia e in molti Paesi europei non è ammessa la vaccinazione degli animali per brucellosi:

i piani ufficiali di eradicazione si basano unicamente sull'individuazione sierologica dei soggetti infetti e sul loro abbattimento.

PROFILASSI NEGLI ANIMALI



Tuttavia, in alcune aree circoscritte, al fine di abbassare la prevalenza dell'infezione, è stato talvolta concesso l'uso di vaccini per un periodo limitato, in particolare B. ABORTUS S19 o B. ABORTUS RB51 e B. MELITENSIS REV.1 nei bovini e B. MELITENSIS e B. OVIS nelle pecore e nelle capre.

Si tratta di vaccini di comprovata efficacia.

BRUCELLOSI NELL'UOMO



L'infezione nell'uomo è caratterizzata da un periodo di incubazione variabile (da alcuni giorni a diversi mesi), in seguito al quale si ha l'insorgenza di sintomi.

La maggior parte delle infezioni sintomatiche nell'uomo è causata da *B. melitensis*, *B. abortus* e *B. suis*.





SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia è per lo più di tipo gastroenterico e prevede:

- Aumento di volume del fegato e della milza;
- Scariche di feci non molto voluminose;
- Febbre elevata (nella forma acuta);
- Profusa sudorazione (soprattutto notturna);
- Artralgie diffuse (artralgia=termine medico che indica dolore articolare);

I sintomi regrediscono spontaneamente in circa 10gg.



VIE DI CONTAGIO

1. INGESTIONE DI ALIMENTI CONTAMINATI

- ✓ Uova crude o poco cotte;
- ✓ Preparazioni gastronomiche che utilizzano uova crude come la maionese, lo zabaione e i gelati preparati in casa;
- ✓ Carne e derivati della carne;
- ✓ Latte crudo e derivati del latte preparati con latte non pastorizzato;
- ✓ Acqua contaminata.



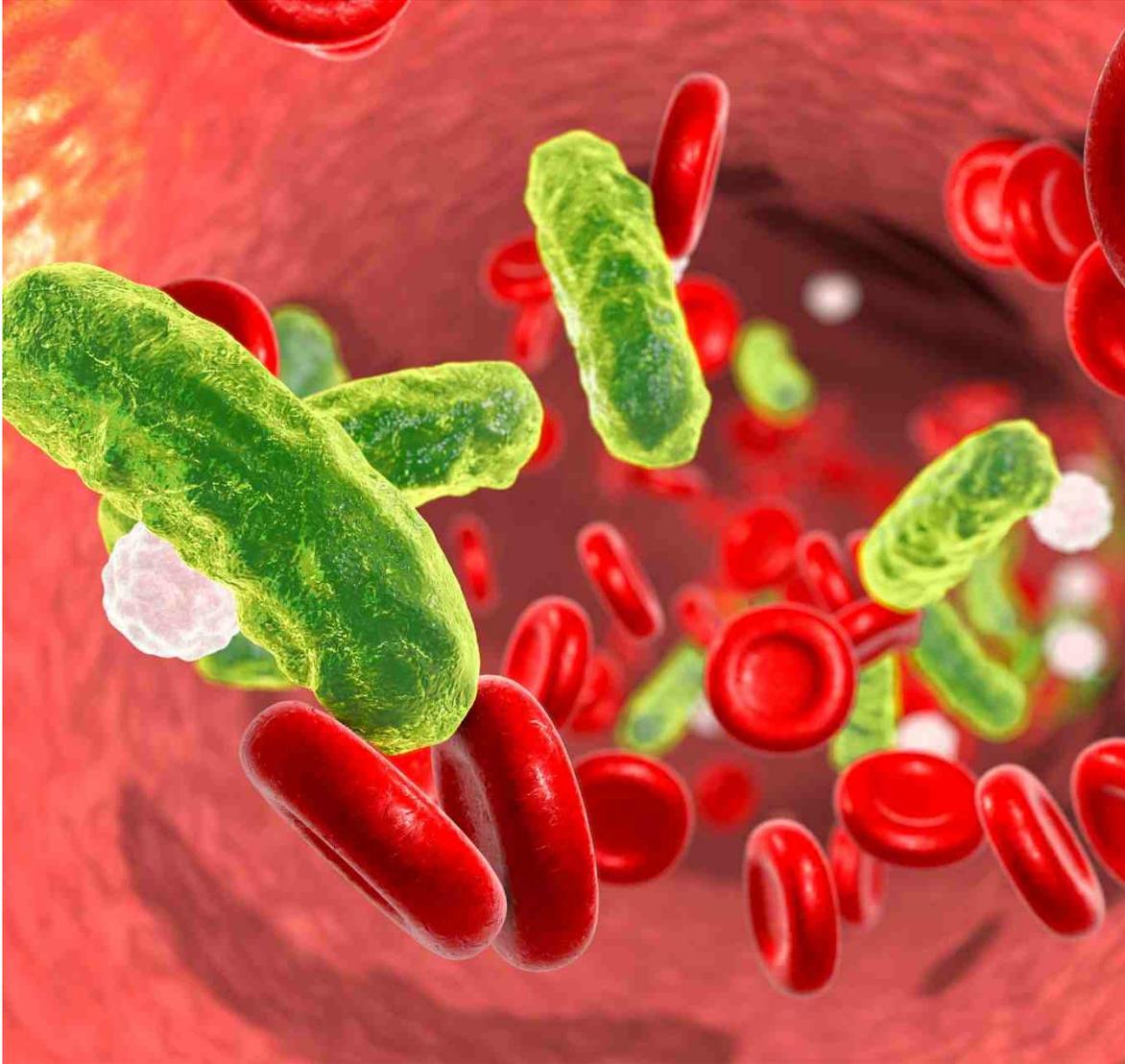
VIE DI CONTAGIO

2. INALAZIONE

La via di contagio per inalazione, riguarda soprattutto le persone che svolgono determinate occupazioni, in particolare quelle che lavorano in laboratori dove vengono coltivati questi batteri.

L'inalazione di solo pochi batteri può causare l'infezione.

Pertanto, questi batteri potrebbero essere usati come armi biologiche.



VIE DI CONTAGIO

3. CONTATTO FERITE

- ✓ Con animali domestici contaminati quali pulcini, anatroccoli, rettili, anfibi ecc.;
- ✓ Con animali quali polli, suini, bovini ecc, loro derivati (latte, uova, carne) e loro secrezioni infette;
- ✓ Con superfici contaminate.

Rappresenta un problema per coloro che lavorano in mattatoi o cliniche veterinarie ma anche per i cacciatori.

VIE DI CONTAGIO

4. DA PERSONA A PERSONA



La brucellosi si diffonde raramente da persona a persona; questo significa che l'eradicazione della malattia fra gli animali significherebbe anche eliminare il rischio per l'uomo.

Seppure molto raro, è tuttavia possibile il contagio da madre a figlio attraverso il latte materno.

Sono poi anche stati riportati casi di trasmissione per via sessuale o da trapianti di tessuti.



VIE DI CONTAGIO

5. Contatto con animali da compagnia

I casi documentati sono pochissimi; infatti, i possessori di animali da compagnia difficilmente entrano in contatto con il sangue, liquidi seminali o placenti, per cui non sono considerati a rischio.

Inoltre, nei cani l'infezione può essere curata in qualche giorno.



Considerando le vie di trasmissione, risulta evidente che la prevenzione della malattia consiste nel rispetto di alcune semplici regole, quali:

- evitare il consumo di prodotti non pastorizzati, latte crudo e suoi derivati;
- applicare una accurata disinfezione delle stalle dopo l'abbattimento dei capi infetti;
- rispettare le norme di bio-sicurezza negli allevamenti come utilizzare i guanti protettivi;
- evitare movimentazioni di animali senza i controlli previsti dalla normativa vigente.

REGOLAMENTO (UE) 2016/429 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 9 marzo 2016

relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale («normativa in materia di sanità animale»)

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(GU L 84 del 31.3.2016, pag. 1)

In conformità all'articolo 125 del Reg. UE 2016/429, gli operatori adottano le misure di prevenzione necessarie e appropriate per assicurare che:

- a) lo stato sanitario degli animali non sia messo a rischio durante il trasporto;
- b) le operazioni di trasporto degli animali non provochino la potenziale diffusione della brucellosi all'uomo e agli animali;
- c) si provveda alla pulizia e alla disinfezione delle attrezzature e dei mezzi di trasporto, nonché alla lotta agli insetti e alla derattizzazione relativamente agli stessi, e si adottino altre misure appropriate di biosicurezza, in funzione dei rischi connessi alle operazioni di trasporto interessate.

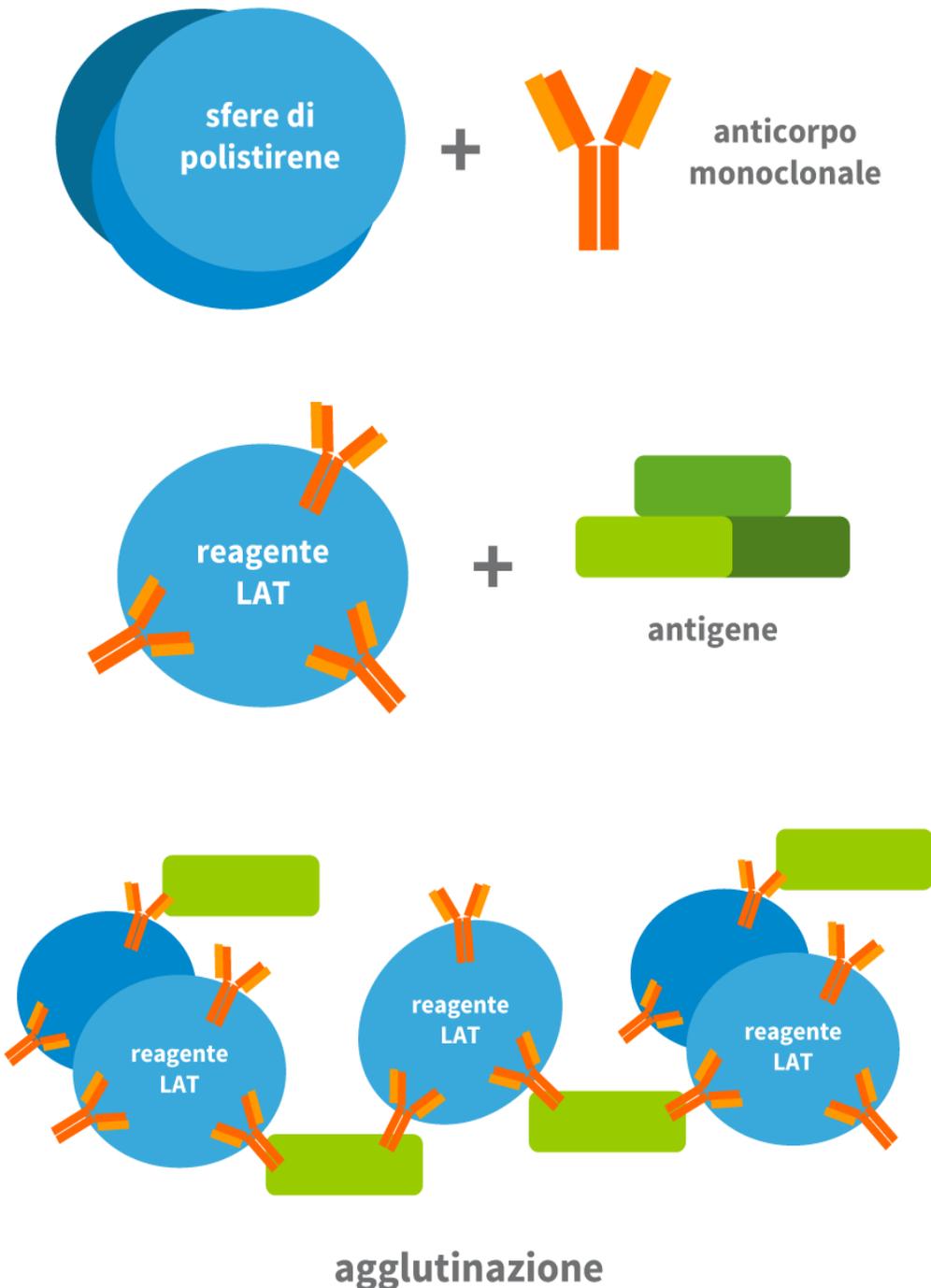
DIAGNOSI NELL'UOMO



La diagnosi di brucellosi nell'uomo si basa sull'ANAMNESI sulla SINTOMATOLOGIA e sui risultati dei TEST SIEROLOGICI.

La diagnosi definitiva si ottiene con le EMOCOLTURE, la PCR e analisi di ALTRI TESSUTI.

SIEROAGGLUTINAZIONE DI WIDAL-WRIGHT



TIPO DI CAMPIONE → Il paziente si deve sottoporre ad un prelievo di sangue.

PREPARAZIONE → Non occorre il digiuno.

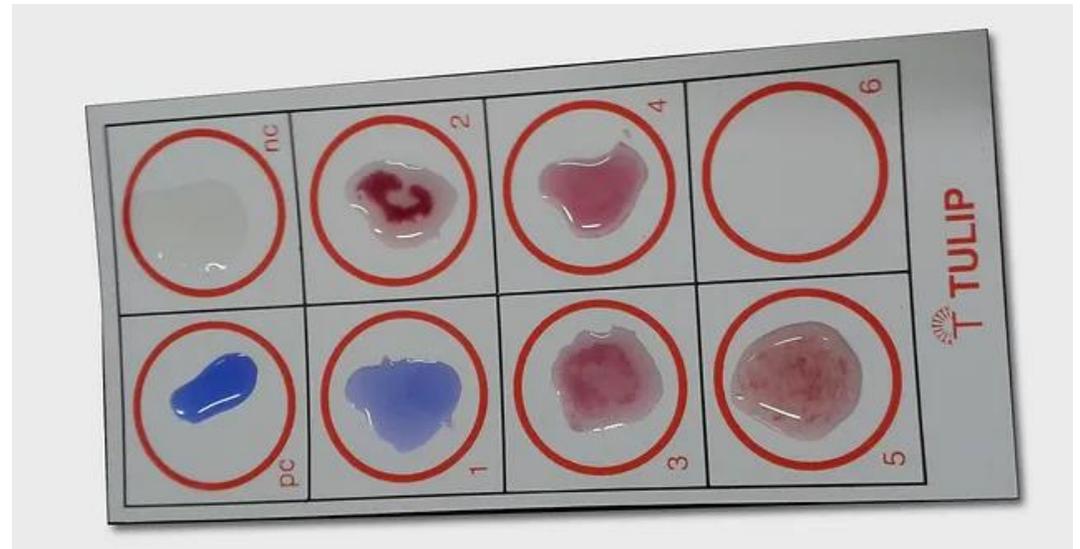
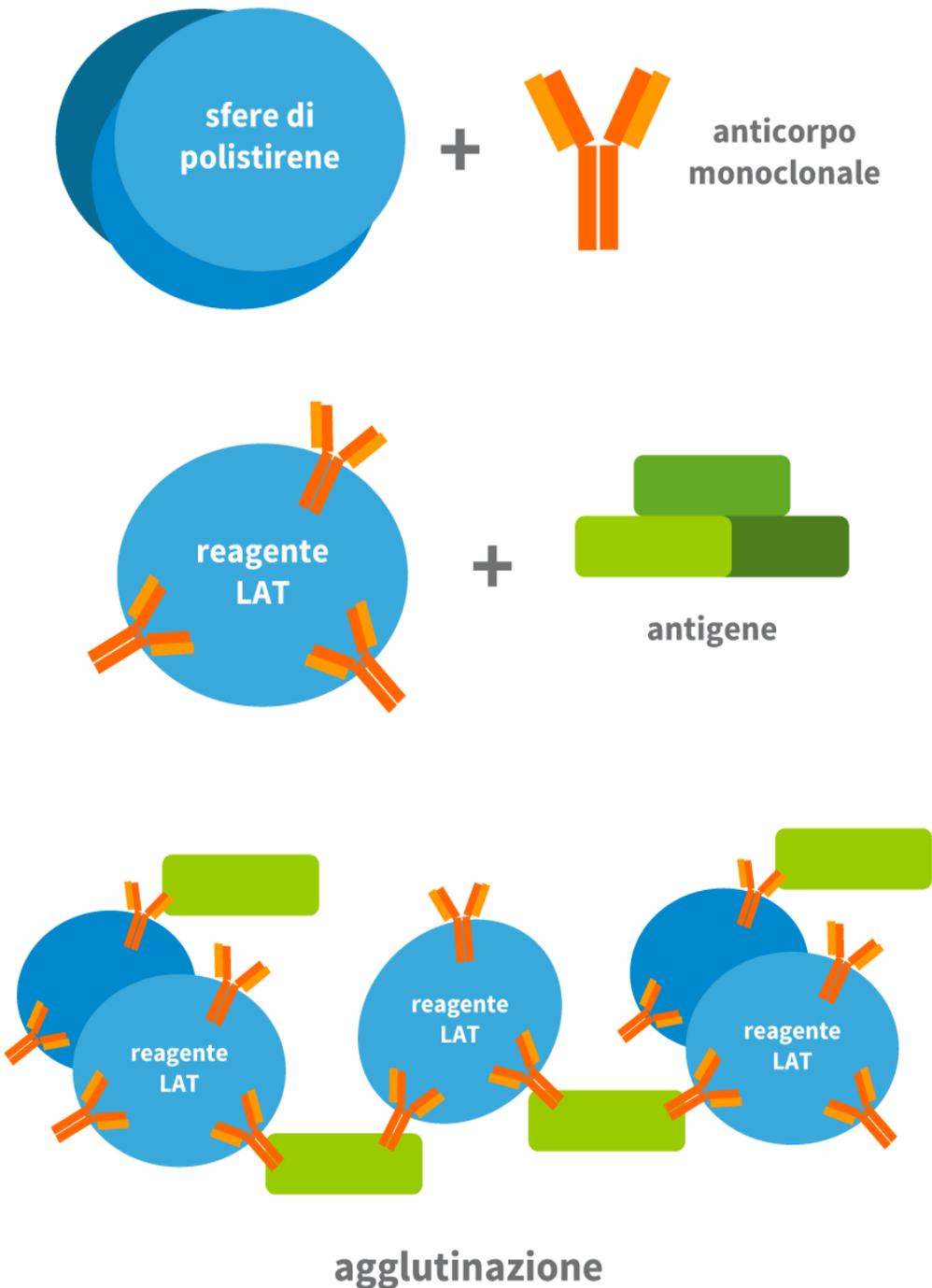
VALORI DI RIFERIMENTO → Per la Brucellosi si considerano positivi valori superiori a 1:80. Le diluizioni devono comunque essere spinte almeno fino a 1:640, in quanto sieroaagglutinazioni apparentemente negative possono essere dovute ad un eccesso di anticorpi che, a basse diluizioni, impediscono la formazione dell'agglutinato (fenomeno di prozona).

Si positivizza in genere tra il 6° e il 10° giorno di malattia.

SIEROAGGLUTINAZIONE DI WIDAL-WRIGHT

NOTE → Nella positività a basso titolo è necessario ripetere il test per valutare l'andamento della cinetica anticorpale.

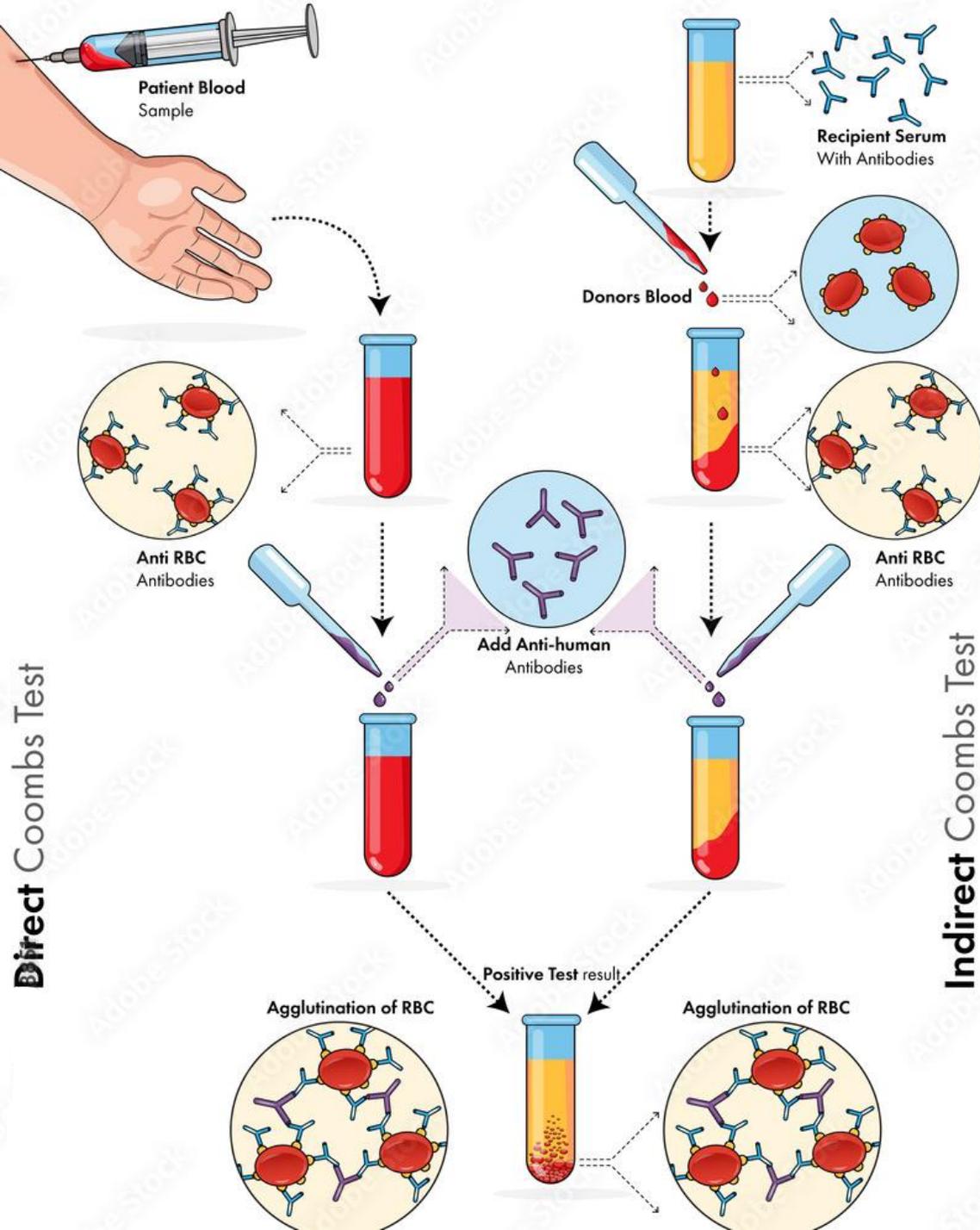
- In caso di incremento si tratta d'infezione attiva;
- se il titolo resta invariato si tratta di un precedente contatto.



TEST DI COOMBS

Nota anche come test dell'antiglobulina, valuta la presenza di anticorpi in grado di attaccare e distruggere i globuli rossi.

L'isolamento dell'organismo si esegue con l'emocoltura, avendo cura di osservare le subcolture per almeno un mese, a causa della lenta crescita del microorganismo.



- **Test di Coombs DIRETTO** → consente di individuare la presenza di eventuali anticorpi, o di frazioni del complemento, adesi direttamente alla superficie dei globuli rossi.
- **Il test di Coombs INDIRETTO** → rileva la presenza di anticorpi liberi contro i globuli rossi, quindi svincolati dal legame con le emazie.

ESAME EMOCROMOCITOMETRICO



Evidenzia generalmente un numero di globuli bianchi normale o ridotto, in entrambi i casi con formula leucocitaria orientata verso la linfocitosi.

Frequente, anche nei casi non complicati, registrare un modesto incremento delle transaminasi.

L'aumento della VES (velocità di eritrosedimentazione) è quasi sempre di modesta entità.



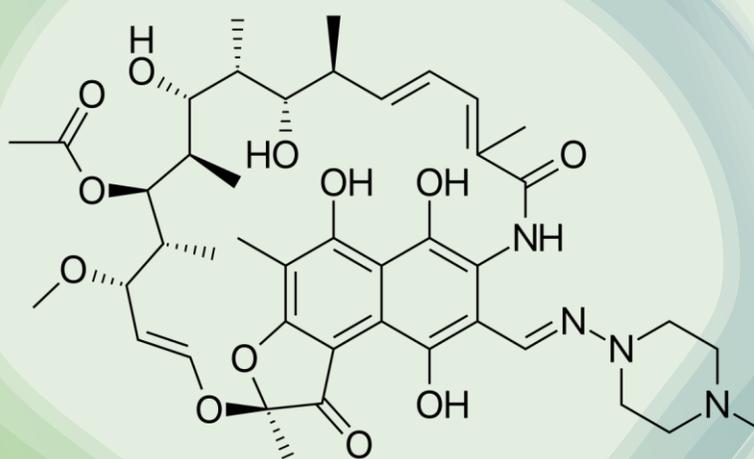
TERAPIA



I medici possono prescrivere antibiotici, solitamente **DOXICICLINA** e **RIFAMPIN**: questi vengono usati in combinazione per un periodo di 6-8 settimane, per evitare ricadute.

Nei casi più gravi è necessario anche il ricovero ospedaliero. Anche così, esiste comunque il rischio di mortalità. Per fortuna, la percentuale di rischio è bassa, inferiore al 2%.

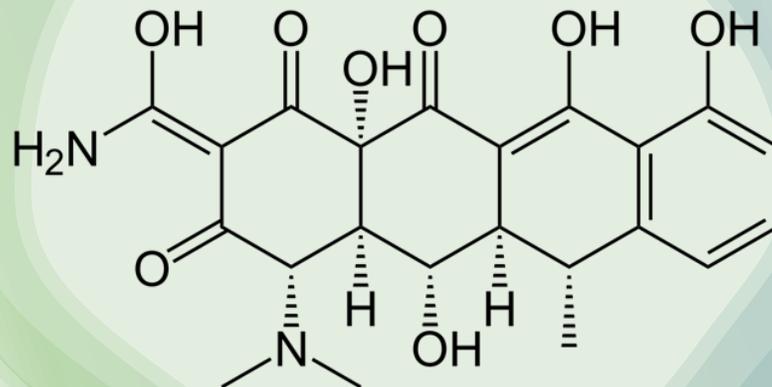
DOXICICLINA



La Doxiciclina è una tetraciclina che agisce inibendo la sintesi delle proteine da parte dei batteri.



RIFAMPIN



La Rifampicina è un composto semisintetico che deriva dalla rifamicina B.

Essa inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente batterica. Questo enzima è in grado di trascrivere le informazioni genetiche contenute nel DNA in una molecola complementare di RNA.

Impedendo alla cellula batterica di accedere alle proprie informazioni genetiche si ha un arresto delle varie attività cellulari che porta, infine, alla morte della stessa cellula.



EPIDEMIOLOGIA



Negli **Stati Uniti**, in **Canada** e in **Europa**, la brucellosi è **rara**, ma in **Medio Oriente**, nel **Mediterraneo**, in **Messico** e nell'**America centrale** è più **comune**.

Sono a maggior rischio anche le persone che si recano in queste aree; infatti, i casi riportati nei Paesi del Nord Europa sono principalmente “casi importati”, poiché si verificano di ritorno da Paesi in cui questa zoonosi è endemica. La migrazione di persone da aree endemiche può causare un aumento del numero di casi in Paesi in cui la brucellosi non era precedentemente diffusa.

Secondo L'Organizzazione Mondiale della Sanità la vera incidenza della zoonosi è circa 10-25 volte superiore a quella ufficiale.

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) 2016/429 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**del 9 marzo 2016****relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale («normativa in materia di sanità animale»)****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

Nel Regolamento la brucellosi è categorizzata alla lettera B*, vale a dire fra le malattie di cui gli stati membri devono garantire l'eradicatione, laddove, con detto termine deve intendersi la totale assenza di malattia nel territorio di riferimento, raggiungendosi, per tale via, lo status di indenne dalla stessa, da applicare ai seguenti animali: bisonti (*Bison* spp.), bovini (*Bos* spp.), bufali (*Bubalus* spp.), pecore (*Ovis* spp.), e capre (*Capra* spp.)

DATI SULLA PREVALENZA DI BRUCELLOSI

(Agenzia Europea ECDC 2023)

L' Agenzia Europea ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ha divulgato il report epidemiologico annuale relativo ai dati 2022 raccolti tramite:

- TESSy “Sistema di Sorveglianza Europeo” dedicato a raccolta, analisi e diffusione di dati sulle malattie trasmissibili;
- EpiPulse, il portale europeo di sorveglianza delle malattie infettive (europa.eu).

Per il 2022, 29 Paesi dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE) hanno riportato dati sulla brucellosi.

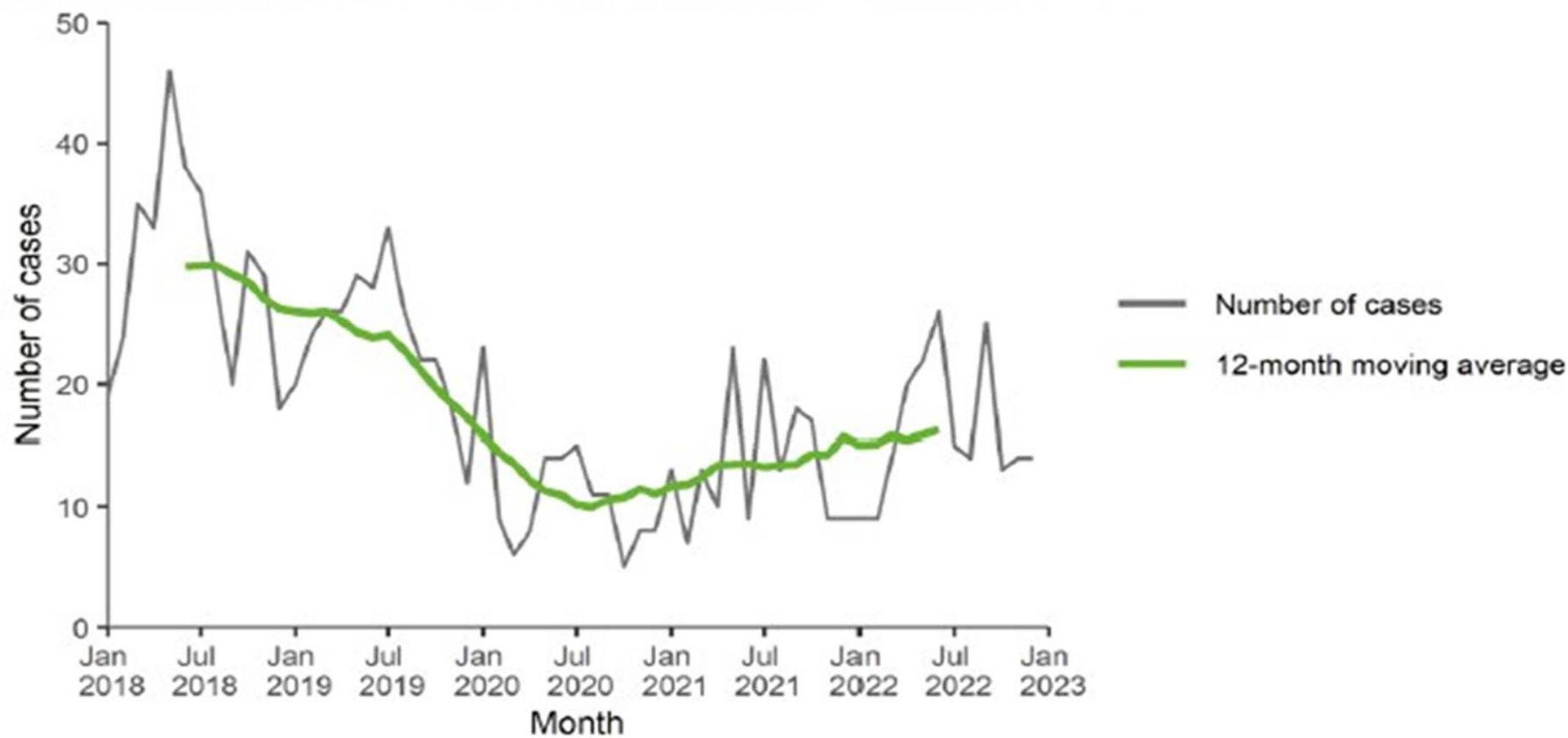
Table 1. Confirmed brucellosis cases and rates per 100 000 population by country and year, EU/EEA, 2018–2022

Country	2018		2019		2020		2021		2022	
	Number	Rate								
Austria	7	0.08	6	0.07	8	0.09	6	0.07	7	0.08
Belgium	9	0.08	3	0.03	4	0.03	7	0.06	3	0.03
Bulgaria	1	0.01	0	0.00	1	0.01	0	0.00	2	0.03
Croatia	3	0.07	3	0.07	1	0.02	2	0.05	2	0.05
Cyprus	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.11	0	0.00
Czechia	4	0.04	4	0.04	0	0.00	1	0.01	0	0.00
Denmark	NDR	NRC								
Estonia	1	0.08	1	0.08	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Finland	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
France	26	0.04	34	0.05	19	0.03	21	0.03	37	0.05
Germany	37	0.04	36	0.04	19	0.02	13	0.02	35	0.04
Greece	97	0.90	65	0.61	30	0.28	24	0.22	35	0.33
Hungary	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Iceland	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ireland	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.02
Italy	94	0.16	49	0.08	18	0.03	32	0.05	20	0.03
Latvia	0	0.00	0	0.00	1	0.05	0	0.00	0	0.00
Liechtenstein	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC	0	0.00	0	0.00
Lithuania	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Luxembourg	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.16	1	0.15
Malta	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Netherlands	5	0.03	7	0.04	2	0.01	2	0.01	5	0.03
Norway	3	0.06	4	0.08	2	0.04	3	0.06	1	0.02
Poland	0	0.00	2	0.01	0	0.00	1	0.00	1	0.00
Portugal	19	0.18	33	0.32	9	0.09	10	0.10	13	0.13
Romania	1	0.01	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Slovakia	0	0.00	1	0.02	2	0.04	6	0.11	3	0.06
Slovenia	3	0.15	6	0.29	1	0.05	0	0.00	1	0.05
Spain	40	0.09	20	0.04	10	NRC	25	NRC	22	0.05
Sweden	11	0.11	14	0.14	7	0.07	10	0.10	10	0.10
EU/EEA (30 countries)	361	0.08	289	0.06	134	0.03	165	0.04	199	0.04
United Kingdom	NDR	NRC	24	0.04	NDR	NRC	NA	NA	NA	NA
EU/EEA (31 countries)	361	0.08	313	0.06	134	0.03	NA	NA	NA	NA

Source: Country reports; NDR: No data reported; NRC: No rate calculated; NA: Not applicable.

No data from 2020 onwards were reported by the United Kingdom, due to its withdrawal from the EU on 31 January 2020.

Figure 2. Confirmed brucellosis cases by month, EU/EEA, 2018–2022



Source: Country reports from Austria, Belgium, Cyprus, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, and Sweden.

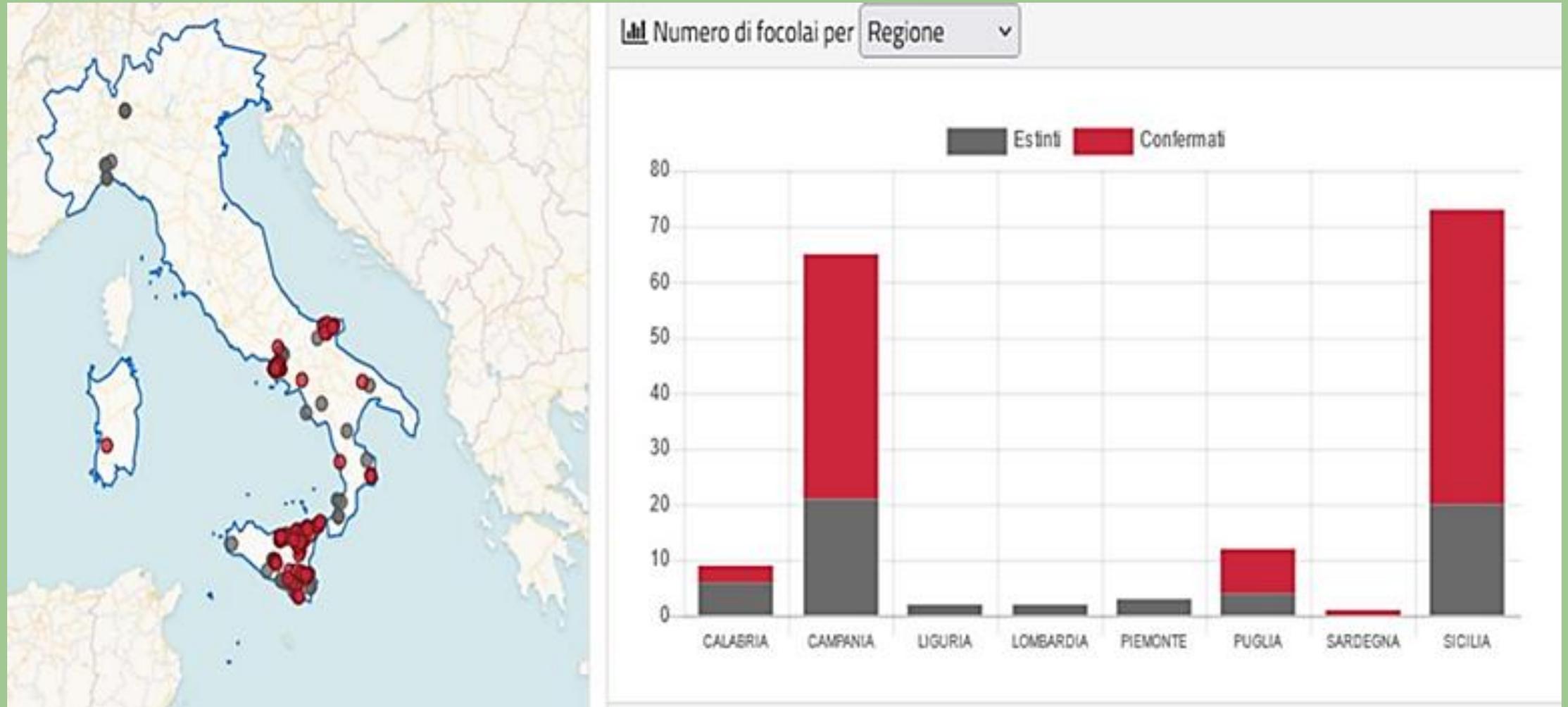
La **Grecia**, l'**Italia** e il **Portogallo** non hanno ancora ottenuto la qualifica di ufficialmente indenni da brucellosi nei bovini, negli ovini e nei caprini.

Nonostante tutti gli sforzi di eliminazione negli animali, nel 2022 la brucellosi rimane una malattia endemica in questi Paesi ed è causata maggiormente da *B. melitensis* tipica di ovini e caprini.

In particolare la Grecia nel 2022 ha avuto un tasso di notifica di 8 volte superiore al resto dei paesi europei.



FOCOLAI DI BRUCELLOSI IN ITALIA - ANNO 2023



L'89% dei casi annui sono segnalati nella parte meridionale del Paese, mentre 11 regioni e 9 province risultano ad oggi indenne da brucellosi.

In **SPAGNA** è stata notificata una diminuzione complessiva dei casi negli ultimi 20 anni, ma la brucellosi rimane un problema sanitario importante in particolare nelle regioni interne dove la densità di bestiame è più alta.

Fortunatamente almeno la brucellosi bovina è stata ufficialmente eradicata nel 2022.



- In **GERMANIA**, anche se il numero di casi confermati è aumentato nel 2022, non ha raggiunto il livello pre-pandemico.

- In **FRANCIA** il numero più alto di casi è stato riportato nel 2007, anno in cui è iniziata la sorveglianza della brucellosi nel Paese.

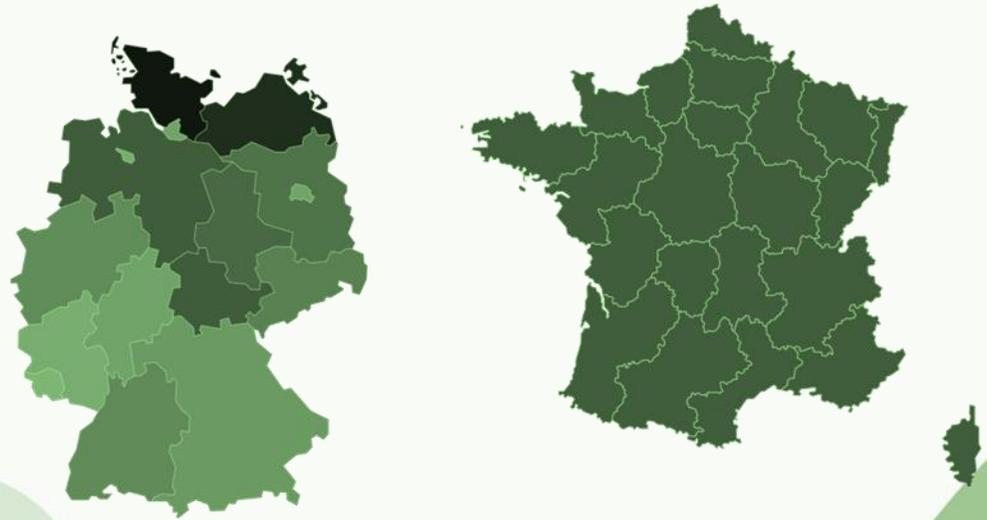
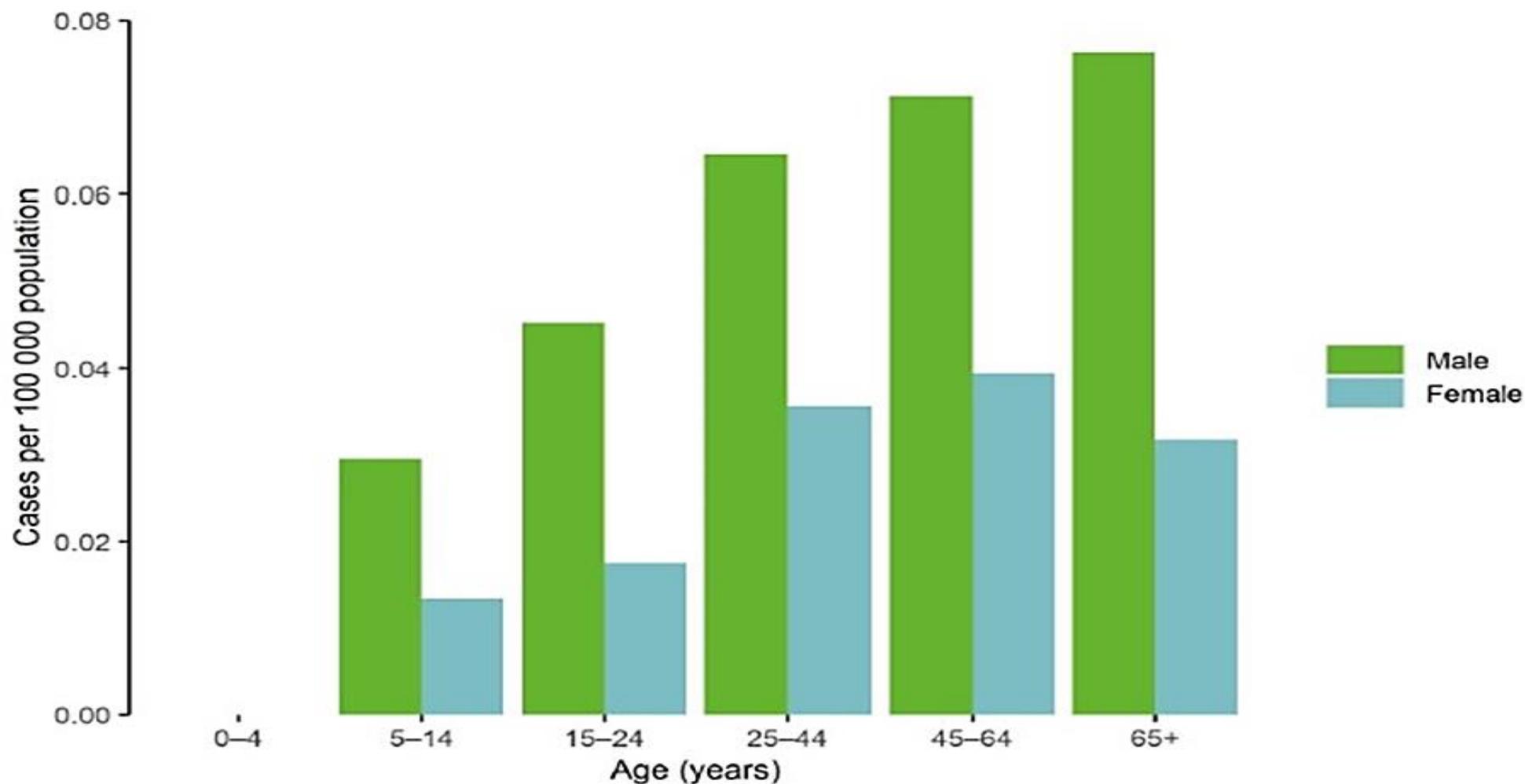


Figure 4. Confirmed brucellosis cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2022

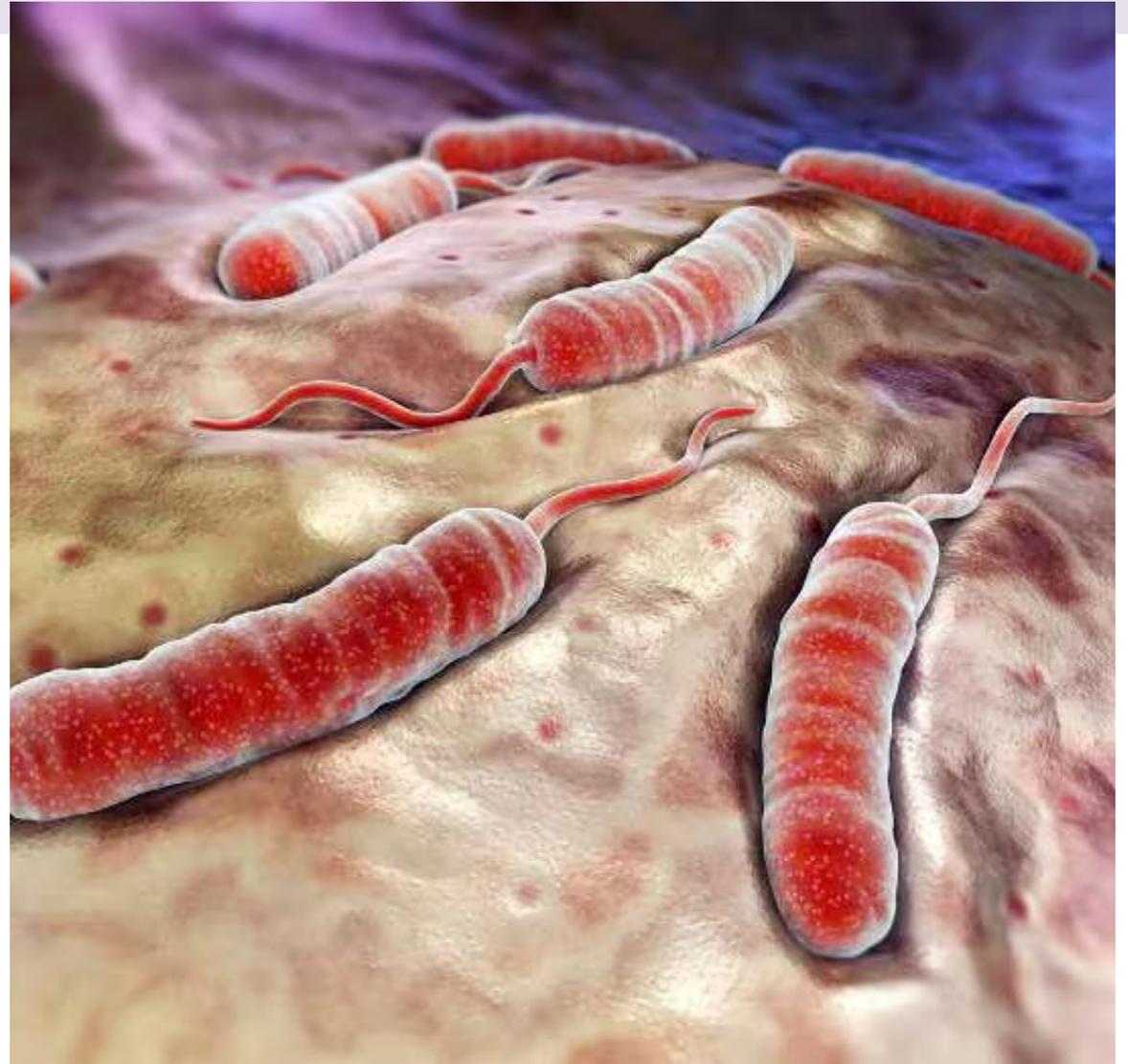


Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, and Sweden.

COLERA

Il colera è un'infezione diarroica acuta causata dal batterio Gram negativo *Vibrio cholerae*.

Il nome «colera» deriva dal greco *choléra* (*cholé*=bile) e indica la malattia che scaricava con violenza gli umori del corpo e lo stato d'animo conseguente: la collera.





V. cholerae è un batterio Gram negativo dalla caratteristica "forma a virgola", non invasivo, aerobio/anaerobio facoltativo, appartenente al genere dei vibrioni ed abitante di due ecosistemi molto differenti: l'ambiente acquatico e l'intestino umano.

SIEROTIPI

Si conoscono circa 200 sierotipi di vibrione del colera ma di essi solamente il sierotipo O1 e O139 sono responsabili di epidemie.

Altri sierotipi di *V. cholerae* sono stati comunque associati a casi sporadici di colera.



Serovariety	Serotype	Biotype
O1	Inaba	Classical El Tor
	Ogawa	Classical El Tor
	Hikojima	
O139		
others		

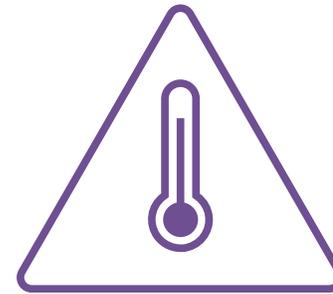
SIEROTIPI

Le principali **RISERVE** di questi batteri patogeni sono:

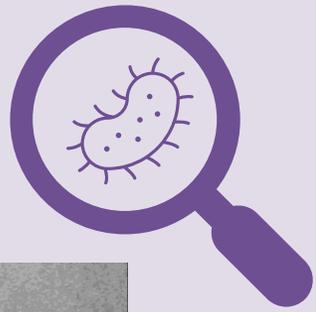
- Intestino umano
- Ambiente acquatico, soprattutto salmastro

Il **sierogruppo 01** provoca la maggior parte delle epidemie e, secondo recenti studi, il cambiamento climatico potrebbe favorire la formazione di ambienti adatti alla sua diffusione.

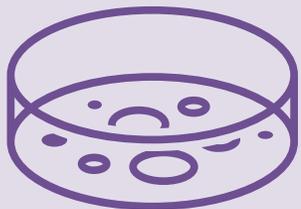
Il **sierogruppo 0139**, invece, è stato identificato nel 1992 in Bangladesh e, per ora, la sua diffusione è stata accertata solo nel Sud-est asiatico.



QUANDO È COMPARSO?



Il batterio è stato identificato per la prima volta nel 1854 dall'anatomista italiano Filippo Pacini e studiato dettagliatamente nel 1884 dal medico tedesco Robert Koch.



UN PO' DI STORIA...

Nel XIX secolo, il colera si è diffuso più volte dalla sua area originaria attorno al delta del Gange verso il resto del mondo, dando origine a sei pandemie che hanno ucciso milioni di persone in tutto il mondo.

La settima pandemia è ancora in corso: è iniziata nel 1961 in Asia meridionale, raggiungendo poi l'Africa nel 1971 e l'America nel 1991.



AD OGGI...

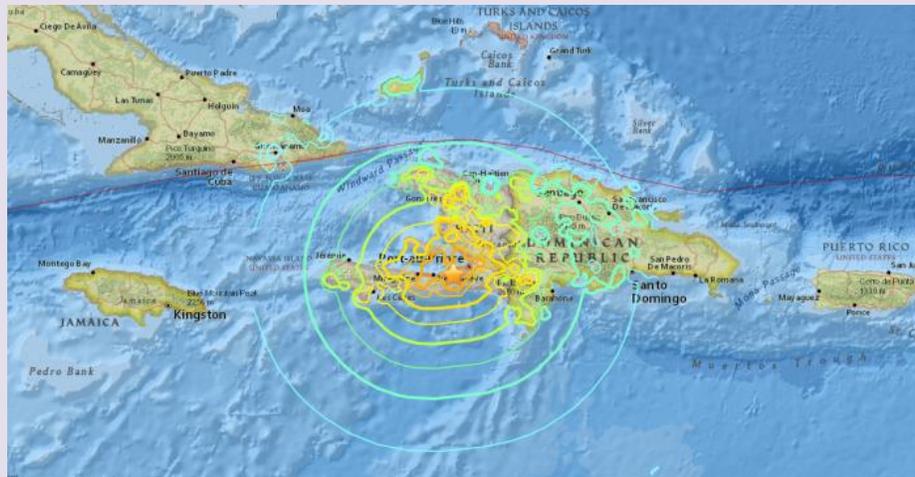
Ad oggi la malattia è considerata endemica in alcune parti del mondo, come parte dell'Asia, del Medio Oriente, dell'Africa e dell'America centrale e meridionale.



AD OGGI...

Dopo il terremoto di Haiti del 2010, scoppiò una grande epidemia di colera che durò fino al 2017.

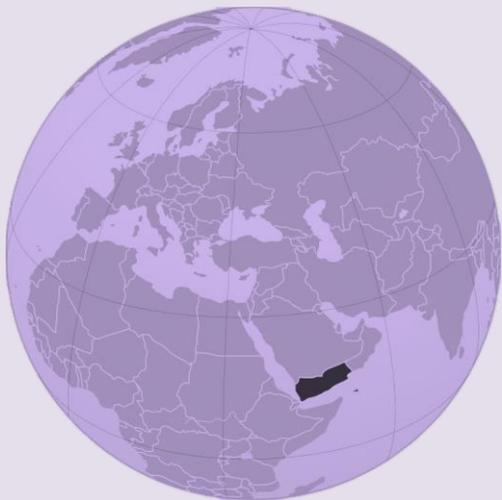
In questi anni, ci sono stati quasi 820mila casi e quasi 10mila decessi.



AD OGGI...

Nello Yemen è scoppiata un'epidemia nel 2016 che ancora non si è risolta.

È considerata l'epidemia di colera più grande della storia moderna, ad oggi conta 2 500 000 casi e oltre 4mila decessi.



TRASMISSIONE

La principale via di trasmissione è quella **ORO-FECALE**: il colera si può contrarre a seguito dell'ingestione di acqua o alimenti contaminati da materiale fecale infetto.

Gli alimenti più a rischio sono quelli crudi o poco cotti e, in particolare, i frutti di mare.

Il contagio diretto da persona a persona è molto raro, poiché è necessaria una carica virale molto alta (superiore al milione) per contrarre l'infezione.

Le principali **CAUSE** delle epidemie di colera sono:

- Scarse condizioni igienico-sanitarie
- Cattiva gestione degli impianti fognari



FATTORI DI RISCHIO



I principali **FATTORI DI RISCHIO** sono:

- **Ipocloridia** o **acloridia** (carenza o assenza di acido cloridrico nei succhi digestivi)
- Gruppo sanguigno 0
- Condizioni mediche croniche

Tra gli individui che presentano ipocloridia o acloridia troviamo:

- Bambini piccoli
- Persone anziane
- Individui che assumono farmaci che riducono la quantità di acido gastrico

Al contrario, in esperimenti in vitro si è visto che le cellule di portatori sani di fibrosi cistica sono più resistenti alla tossina colerica.

Inoltre, coloro che vivono in aree endemiche possono gradualmente acquisire l'**immunità**.



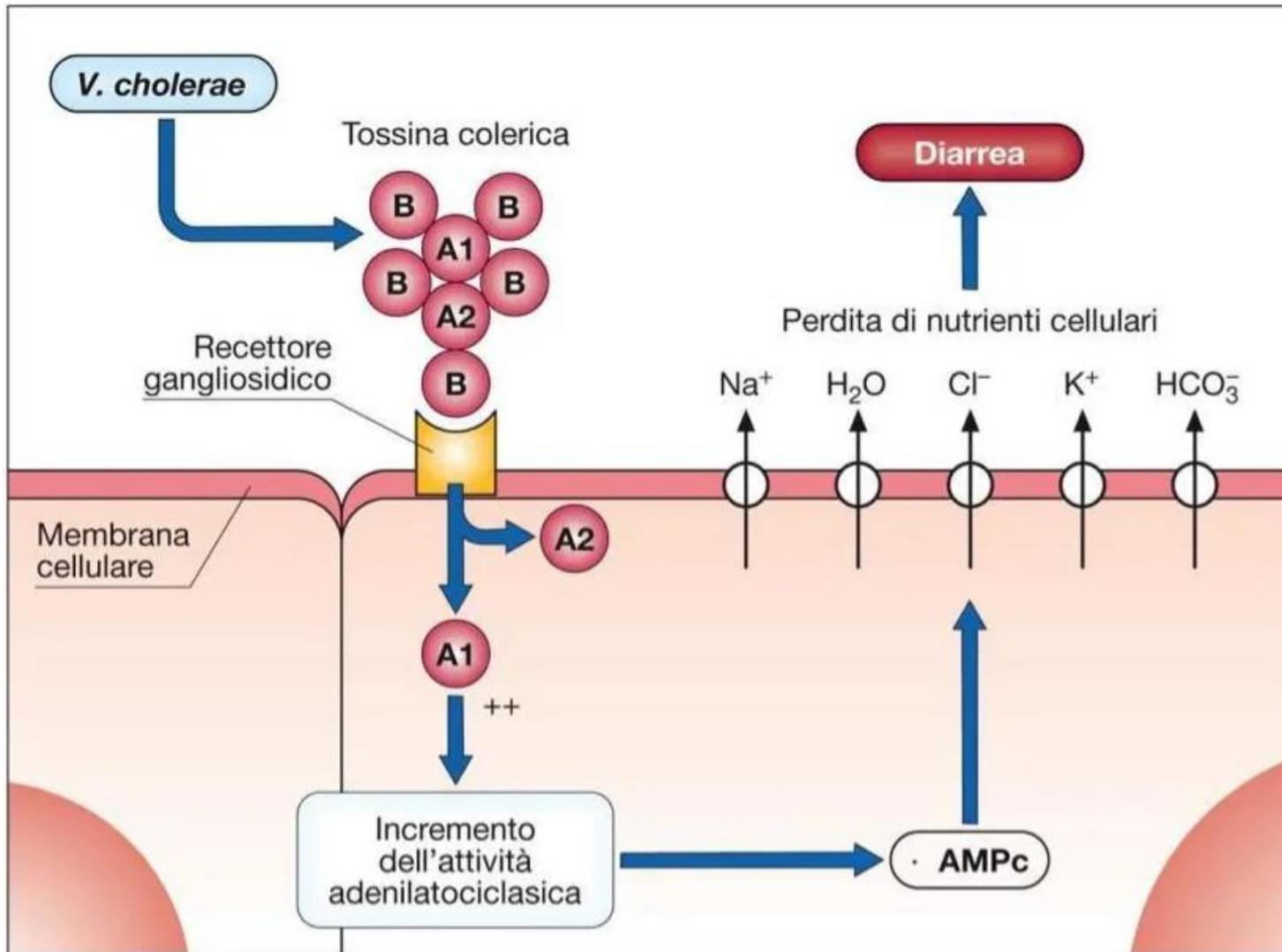
SINTOMI



- **Periodo di incubazione:** 24-72 ore.
- Il 75% dei casi sono asintomatici, del 15% che presentano i sintomi, solo una piccola percentuale sviluppa una forma grave.
- I **sintomi**, se presenti, possono essere:
 - Diarrea (tipiche le «feci ad acqua di riso») e vomito
 - Febbre
 - Disidratazione
 - Crampi muscolari e debolezza
 - Acidosi → pH acido del plasma del sangue
 - Ipokaliemia → carenza di potassio nel sangue
 - Insufficienza renale
 - Shock ipovolemico → stato di shock causato dalla diminuzione della massa sanguigna circolante
 - Coma e, nei casi più gravi, morte
- I sintomi scompaiono, generalmente, in 3-6 giorni e i batteri vengono completamente eliminati nel giro di 2 settimane.
- In alcuni casi, i batteri permangono indefinitamente senza causare sintomi; questi individui vengono chiamati **PORTATORI**.



MECCANISMO DI INFEZIONE



Questo batterio, una volta ingerito, colonizza l'intestino, dove rilascia una tossina in grado di aderire alle cellule dell'epitelio e di produrre un'azione tossica, modificando, attraverso una reazione fisiologica complessa, la capacità di assorbimento dell'acqua.

DIAGNOSI



Per la diagnosi si preleva un campione di feci o si esegue un tampone per ottenere un campione rettale.

Dopo aver arricchito il campione in brodo peptonato, questo viene analizzato al microscopio ottico su campo oscuro o con un test di immobilizzazione con l'uso di un antisiero specifico.

BRODO PEPTONATO → detto anche Buffered Peptone Water (BPW), è un diluente per il recupero ottimale dei microrganismi in prodotti destinati al consumo umano ed animale

Per valutare il livello di disidratazione e la funzionalità renale vengono eseguite analisi del sangue e delle urine.

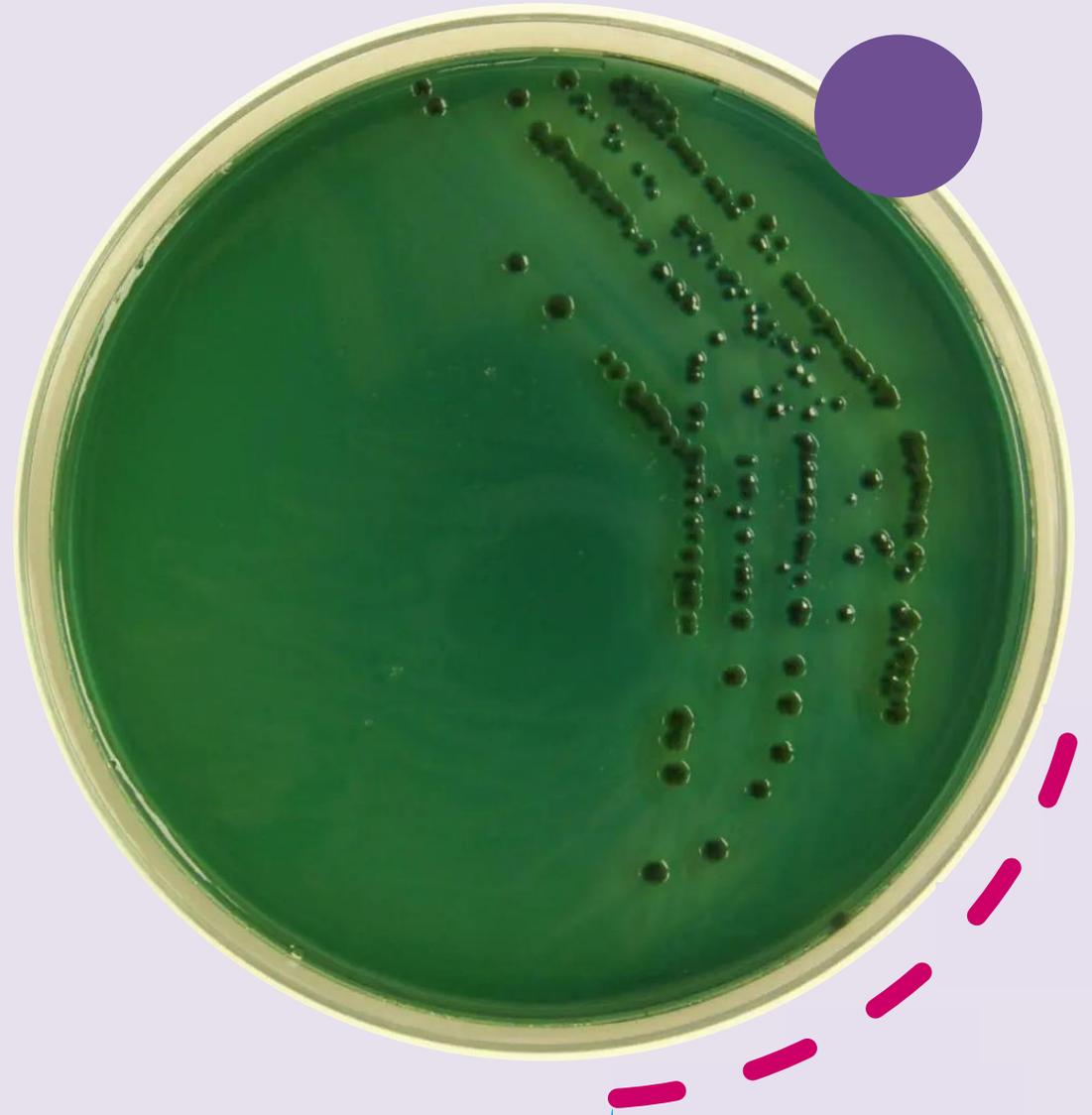


DIAGNOSI



Per confermare la diagnosi si fa crescere il campione in coltura in un terreno specifico per il *V. cholerae* (agar tiosolfato-citrato-bile-saccarosio o TCBS Agar), incubato a 37°C per 18 ore.

Per rilevare più velocemente la presenza di batteri nel campione, si può utilizzare la tecnica della PCR, o reazione a catena della polimerasi, per aumentare la quantità di DNA dei batteri.

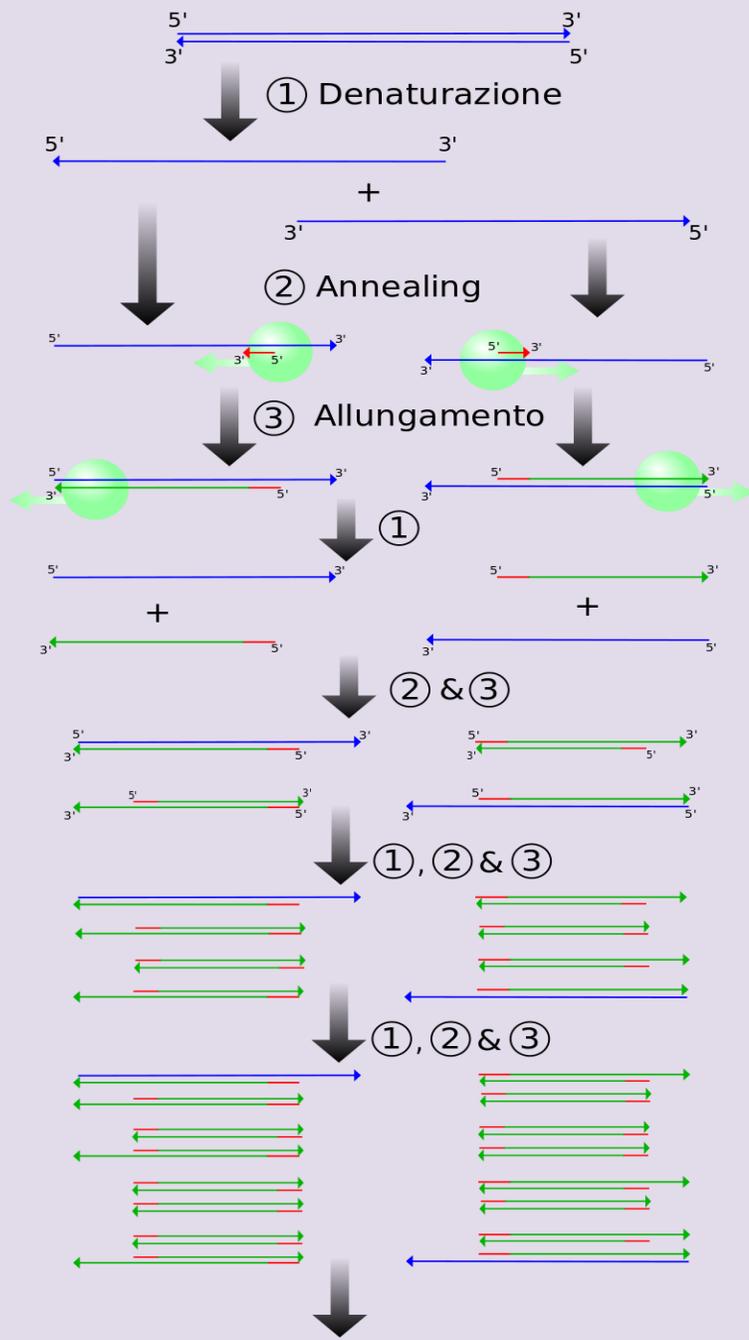


REAZIONE A CATENA DELLA POLIMERASI (PCR)

La PCR è una tecnica di biologia molecolare che consente l'amplificazione di frammenti di acidi nucleici dei quali si conoscono le sequenze nucleotidiche iniziali e terminali.

- 1. Fase di denaturazione** → la soluzione contenente il DNA viene portata ad alte temperature, in modo da denaturare la doppia elice ottenendo due filamenti separati.
- 2. Fase di annealing** → la temperatura viene abbassata, in modo da consentire ai primer all'interno della soluzione di legarsi alle regioni complementari del filamento.
- 3. Fase di prolungamento** → la temperatura viene innalzata nuovamente, fino ad arrivare a quella ottimale per massimizzare l'azione della TAQ polimerasi.

Il ciclo descritto viene poi ripetuto numerose volte: ma in genere non si superano i 25-30 cicli in quanto ad un certo punto la quota di DNA ottenuto raggiunge un plateau.



Crescita esponenziale dei segmenti prodotti

DIAGNOSI



Dall'azienda cinese HANGZHOU ALLTEST BIOTECH CO., LTD sono stati messi in commercio dei test rapidi per facilitare la diagnosi di infezione da *V. cholerae*.

Essendo un test rapido è in grado di fornire risultati piuttosto affidabili in 10 minuti.

Ovviamente questo test è complementare e non sostitutivo delle altre tecniche a cui si sottopone il campione per poter ottenere una diagnosi.



Principle	Chromatographic Immunoassay	Format	Cassette
Specimen	Feces	Certificate	CE
Reading Time	10 minutes	Pack	10 T
Storage Temperature	2-30°C	Shelf Life	2 Years
Sensitivity	96.2% (O1) / 98.3% (O139)	Specificity	97.8% (O1) / 97.3% (O139)
Accuracy	97.3% (O1) / 97.5% (O139)		

TERAPIA



In caso di infezioni da *V. cholerae*, l'aspetto più importante è la reintegrazione dei liquidi e dei sali persi.

L'OMS consiglia la somministrazione di una soluzione così composta:

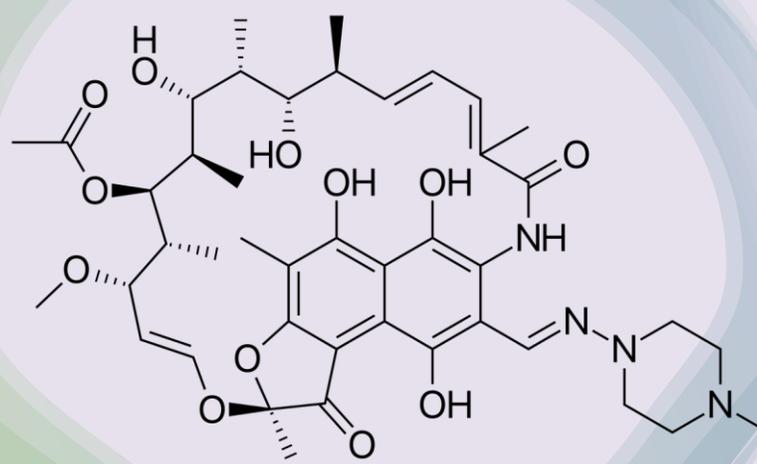
- Na: 90 mmol/l
- K: 20 mmol/l
- Cl: 80 mmol/l
- Citrato: 10 mmol/l
- Glucosio: 110 mmol/l

Questa può essere somministrata per via orale o tramite un sondino nasogastrico, o nei casi più gravi, per via endovenosa.

Inoltre, possono essere somministrati antibiotici, generalmente doxiciclina, azitromicina o ciprofloxacina. Questi possono ridurre l'intensità dei sintomi e diminuire la probabilità di diffondere l'infezione.



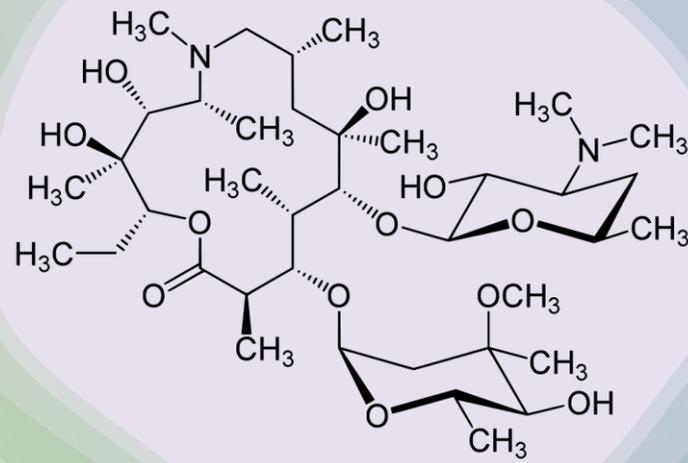
DOXICICLINA



La Doxyciclina è una tetraciclina che agisce inibendo la sintesi delle proteine da parte dei batteri.



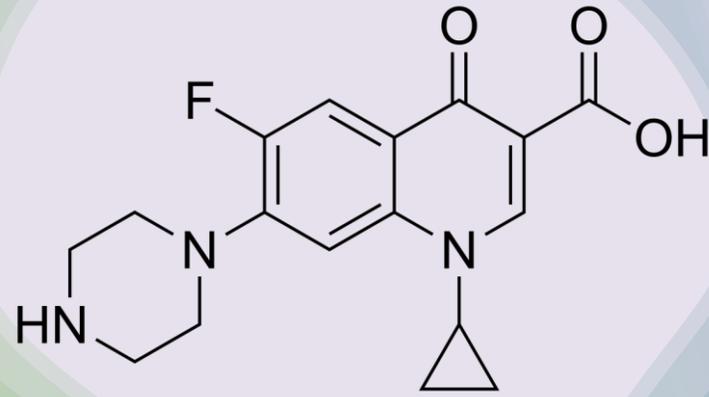
AZITROMICINA



L'Azitromicina è un antibiotico della famiglia delle macrolidi, questo agisce interferendo con la sintesi proteica batterica.



CIPROFLOXACINA



La Ciprofloxacina è un antibiotico sintetico appartenente alla famiglia dei fluorochinoloni, che agisce interferendo con la replicazione del DNA batterico.





PROGNOSI

Con l'adeguata reintegrazione di liquidi, il tasso di mortalità si aggira intorno all'1%, con un leggero aumento per la popolazione pediatrica.

Senza trattamento per la disidratazione, il tasso di mortalità sale al 50-60%.

PREVENZIONE



L'approccio alla lotta contro il colera è spesso multisetoriale e coinvolge la sanità pubblica, l'agricoltura e l'educazione alla salute.

Gli interventi più importanti per prevenire le epidemie sono la depurazione dell'acqua e il funzionamento del sistema fognario.



VACCINI



Negli Stati Uniti, per le persone tra i 18 e i 65 anni è disponibile un vaccino contro il colera: se ne assume una dose per via orale, ma non si è certi che la durata sia superiore ai 3-6 mesi.

Fuori dagli Stati Uniti, sono disponibili 3 vaccini, che favoriscono una protezione dalla durata di 5 anni massimo: se ne assumono 2 dosi per via orale.

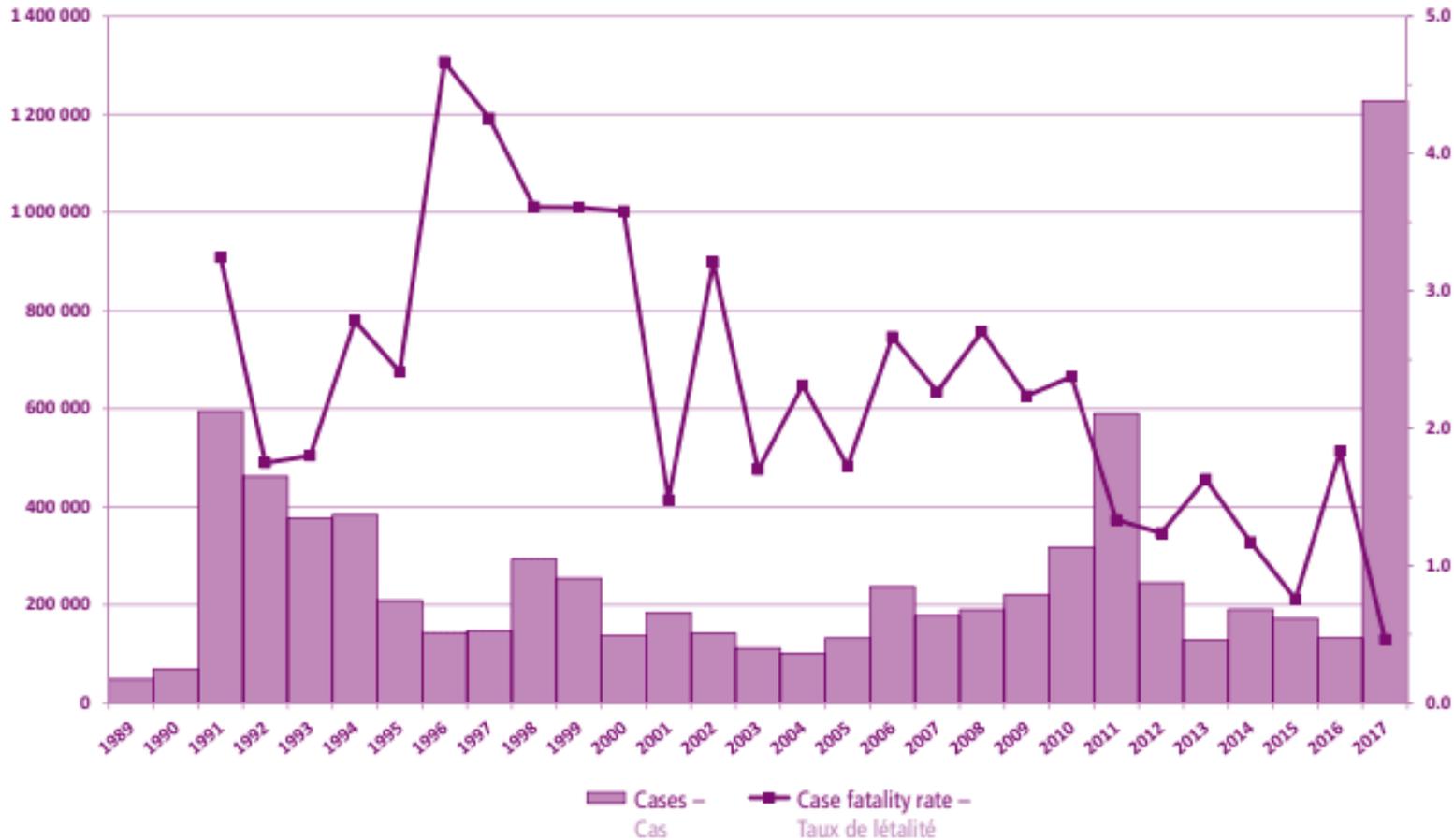
Al 2024, l'unica azienda che si occupa della produzione di vaccini contro il colera è la sud-coreana EuBiologics.



EPIDEMIOLOGIA

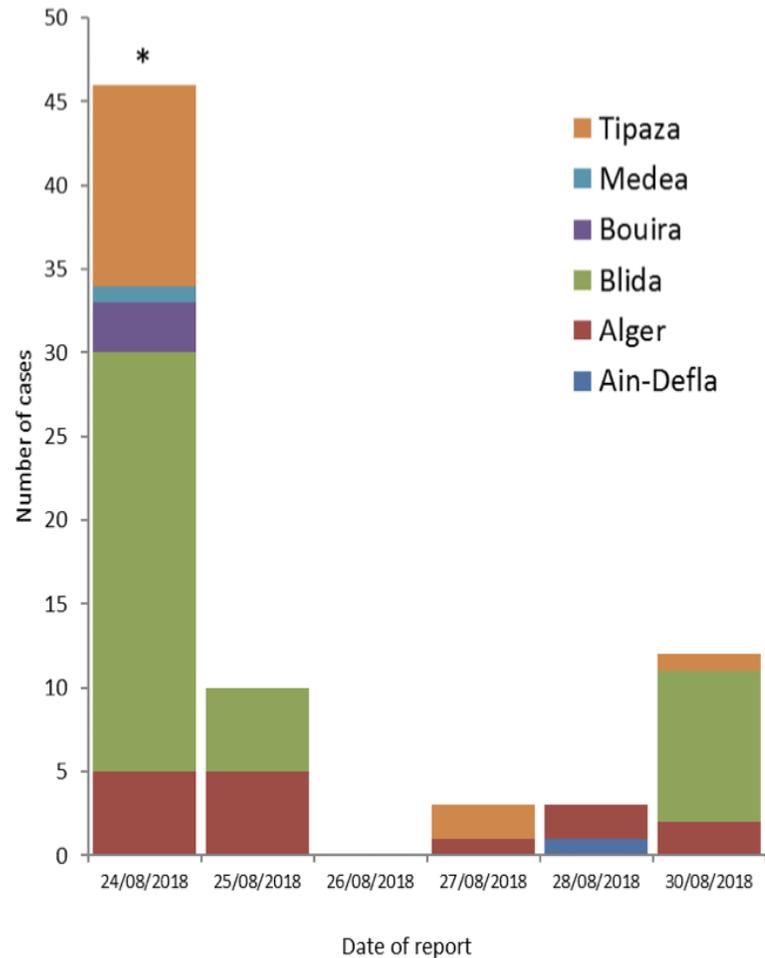
Figure 1 Annual cholera cases and mortality reported by year, 1989–2017

Figure 1 Cas de choléra et létalité par année, 1989-2017

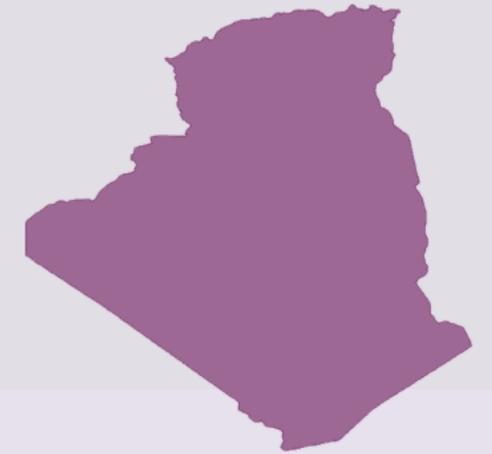


Nel 2017,
34 paesi hanno
segnalato all'OMS
1,2 milioni di casi,
di cui 5,600
decessi.

Figure 1. Distribution of confirmed cholera cases in Algeria, 7 to 30 August 2018



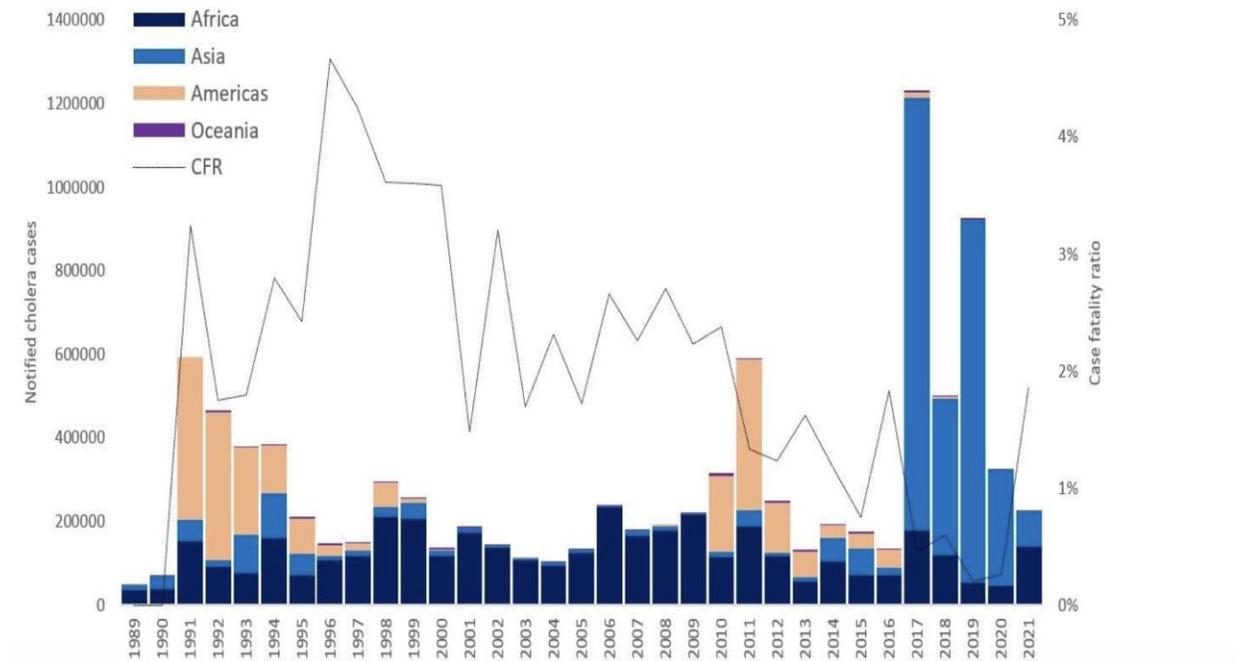
* Cases since the beginning of August



In Algeria, i dati aggiornati al 30 agosto 2018 riportano 74 casi confermati di colera in 6 aree costiere, agricole e urbane che coinvolgono anche la capitale.

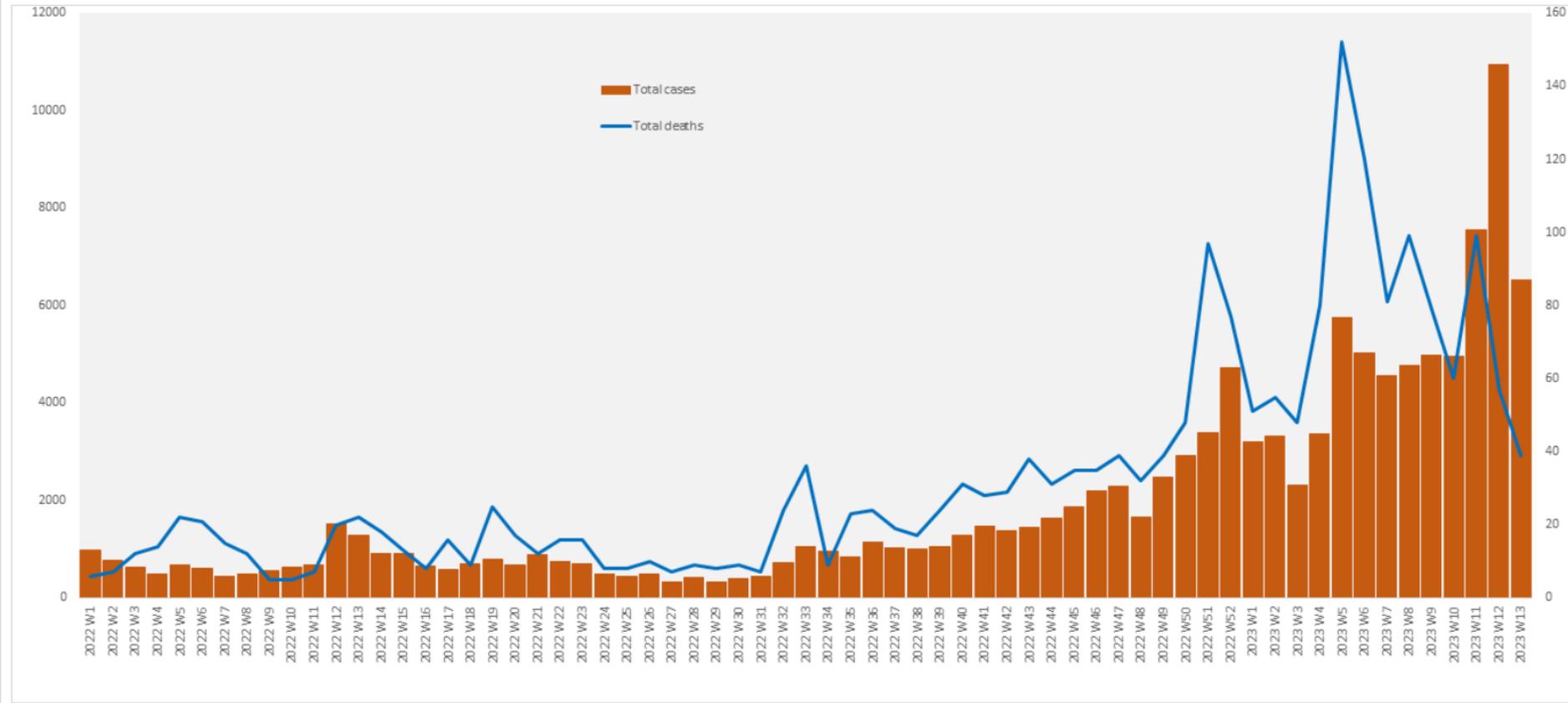
Nel 2021, 23 paesi hanno segnalato focolari di colera, principalmente nelle Regioni Africa (AFRO) e Mediterraneo Orientale (EMRO) dell'OMS.

Figura 2. Casi di colera* segnalati all'OMS per anno e continente e tasso di letalità globale, 1989-2021



Nel 2022 la tendenza continua a crescere: 472.697 casi e 2349 decessi sono stati segnalati all'OMS da 44 paesi.

Figure 2: Epi Curve of cholera cases and deaths in WHO African Region, 1 January 2022 – 21 April 2023



A partire dal 1° febbraio 2023, almeno 18 paesi continuano a segnalare casi di colera.

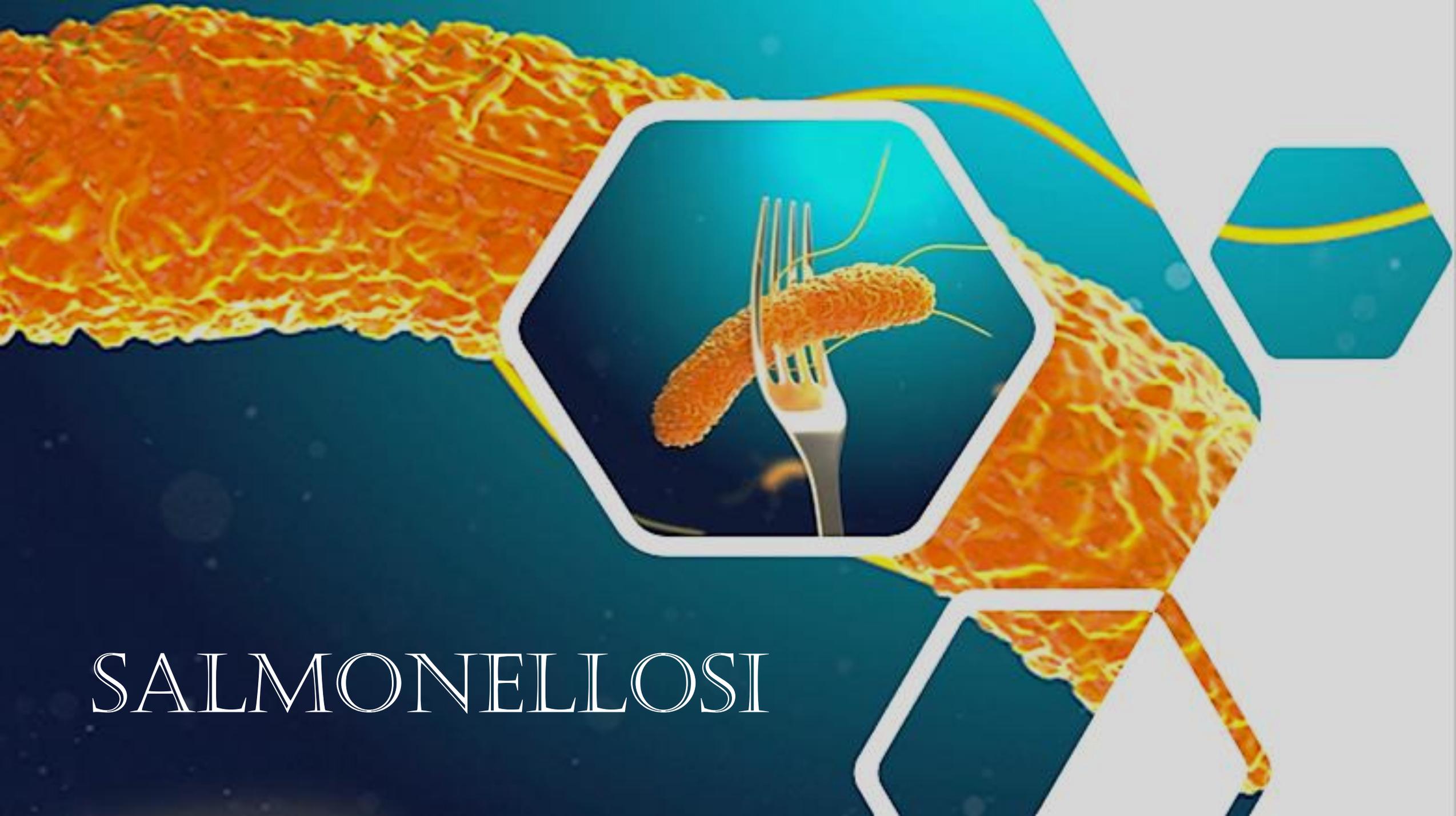
EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

L'ultima epidemia di colera in Italia risale al 1973, si verificò nelle aree costiere di regioni quali Campania, Puglia e Sardegna tra il 20 agosto e il 12 ottobre.

I casi diagnosticati sono stati 278, di questi 24 sono stati successivamente registrati come deceduti. I casi registrati coinvolsero nella maggior parte adulti, con una preponderanza di uomini.

Il veicolo di diffusione fu indicato in una partita di cozze provenienti dalla Tunisia.





SALMONELLOSI

CHE COS'È?

La *Salmonella* è un genere di batteri molto diversificati che vivono nel tratto intestinale dell'uomo e degli animali e sono diffusi nell'ambiente grazie alla loro capacità di sopravvivere e adattarsi anche in condizioni estreme.

Salmonella prende il nome dallo scienziato Daniel Elmer Salmon, che ha scoperto il batterio nel 1885



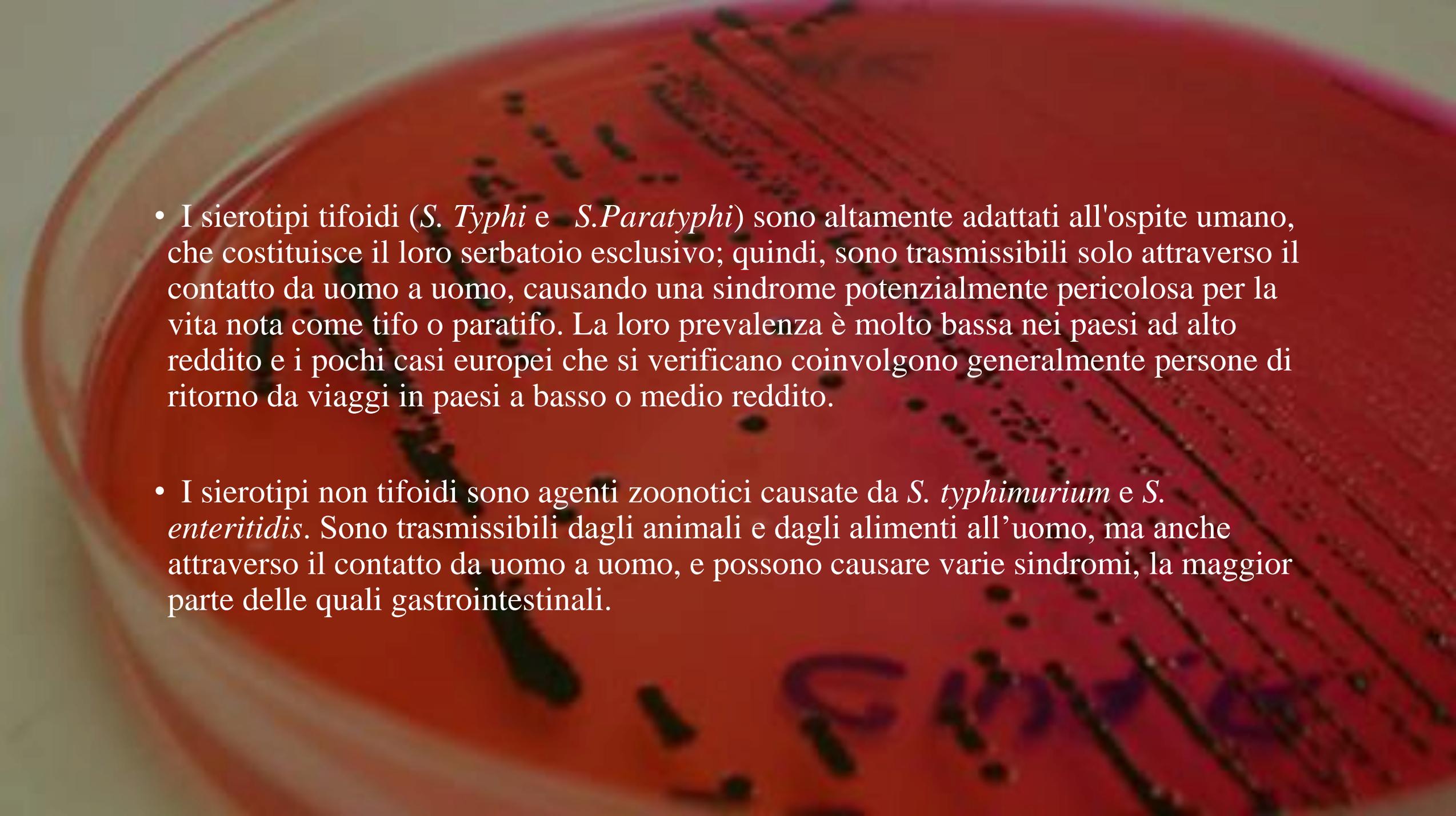
AGENTE EZIOLOGICO

Si tratta di un batterio Gram negativo,
a bastoncello e non sporigeno.
Inoltre, è mobile per la presenza di flagelli peritrichi.

Salmonella è un microrganismo che si sviluppa bene
a temperatura ambiente e ancora meglio a 37-40°C;

Il freddo ne rallenta lo sviluppo, ma può ancora
crescere attorno a 7°C; non è inattivata dal
congelamento ma viene uccisa dal calore e basta
portare il cibo, in ogni sua parte, a 70°C per un
quarto d'ora per causare la morte delle Salmonelle
eventualmente presenti.

È uccisa dalla pastorizzazione e dai comuni
disinfettanti.

- 
- A close-up photograph of a petri dish containing a bacterial culture on a red agar medium. The culture shows several dark, rod-shaped colonies of varying sizes and arrangements, including some that appear to be in chains or small clusters. The background is a soft, out-of-focus red color.
- I sierotipi tifoidi (*S. Typhi* e *S. Paratyphi*) sono altamente adattati all'ospite umano, che costituisce il loro serbatoio esclusivo; quindi, sono trasmissibili solo attraverso il contatto da uomo a uomo, causando una sindrome potenzialmente pericolosa per la vita nota come tifo o paratifo. La loro prevalenza è molto bassa nei paesi ad alto reddito e i pochi casi europei che si verificano coinvolgono generalmente persone di ritorno da viaggi in paesi a basso o medio reddito.
 - I sierotipi non tifoidi sono agenti zoonotici causate da *S. typhimurium* e *S. enteritidis*. Sono trasmissibili dagli animali e dagli alimenti all'uomo, ma anche attraverso il contatto da uomo a uomo, e possono causare varie sindromi, la maggior parte delle quali gastrointestinali.

CHE MALATTIA PROVOCA LA SALMONELLA?

Gli **esseri umani** possono essere portatori asintomatici dei batteri o sviluppare una malattia chiamata **SALMONELLOSI**, i cui sintomi si manifestano da 6 a 72 ore (di solito da 12 a 36 ore) dopo l'ingestione. Viene colpito principalmente il sistema gastrointestinale, dove provoca diarrea autolimitante che dura da due a sette giorni e può essere accompagnata da febbre, crampi addominali, vomito e disidratazione.

In genere, il trattamento non è necessario e i pazienti devono evitare la disidratazione bevendo abbondanti liquidi e assumendo sale e zucchero. Se si verificano sintomi gravi o prolungati, si raccomanda una terapia antidolore e/o una fluidoterapia.

Symptoms



Incubation period
6-76 hours



Diarrhoea

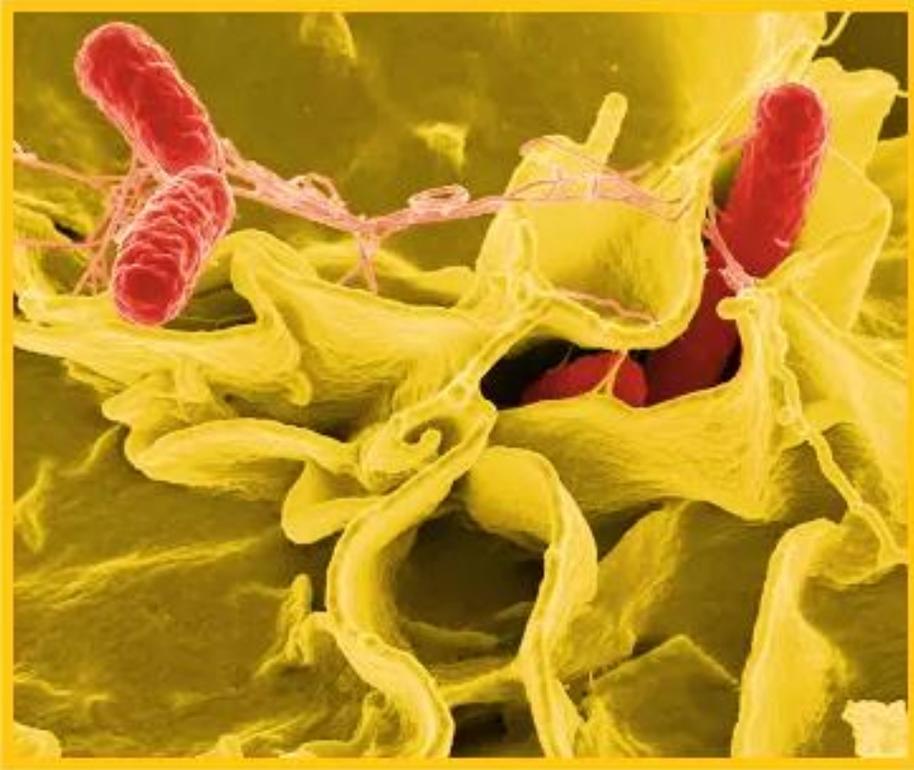
Rarely with mucus or blood in the stools



Fever



Abdominal cramps



Alcune categorie della popolazione sono considerate a maggior rischio di sviluppare malattie gravi:

- Neonati
- Bambini sotto i cinque anni
- Donne incinte
- Anziani
- Persone immunocompromesse
- Pazienti con una malattia che colpisce il sistema immunitario
- Pazienti che utilizzano farmaci che riducono l'acidità di stomaco

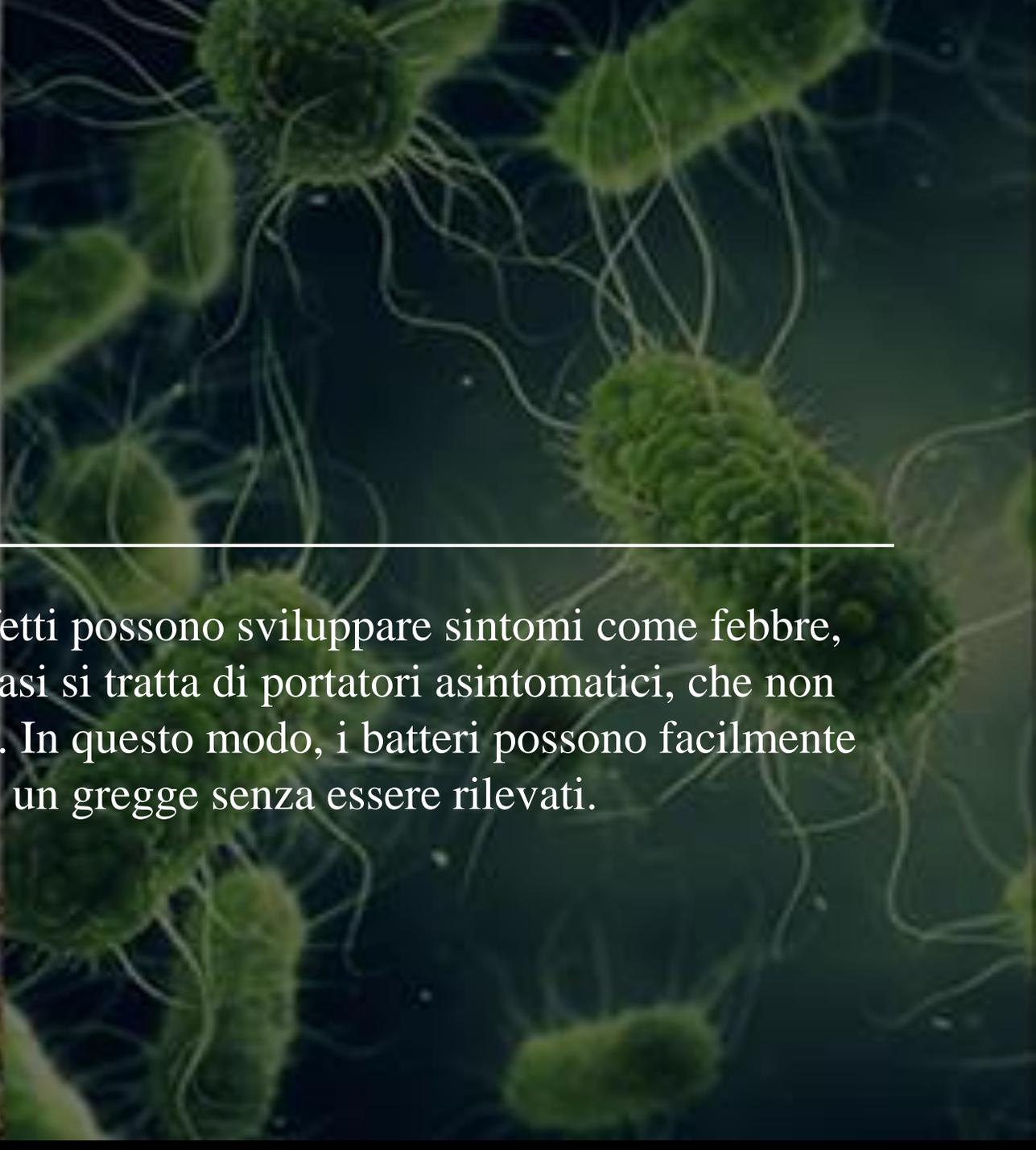
LE PRINCIPALI COMPLICAZIONI SONO:

- polmonite
- endocardite
- pielonefrite
- batteriemia o infezioni focali a carico di ossa e meningi

Le possibili conseguenze di queste varianti invasive di salmonellosi comprendono:

- meningite
- osteomielite
- artrite settica





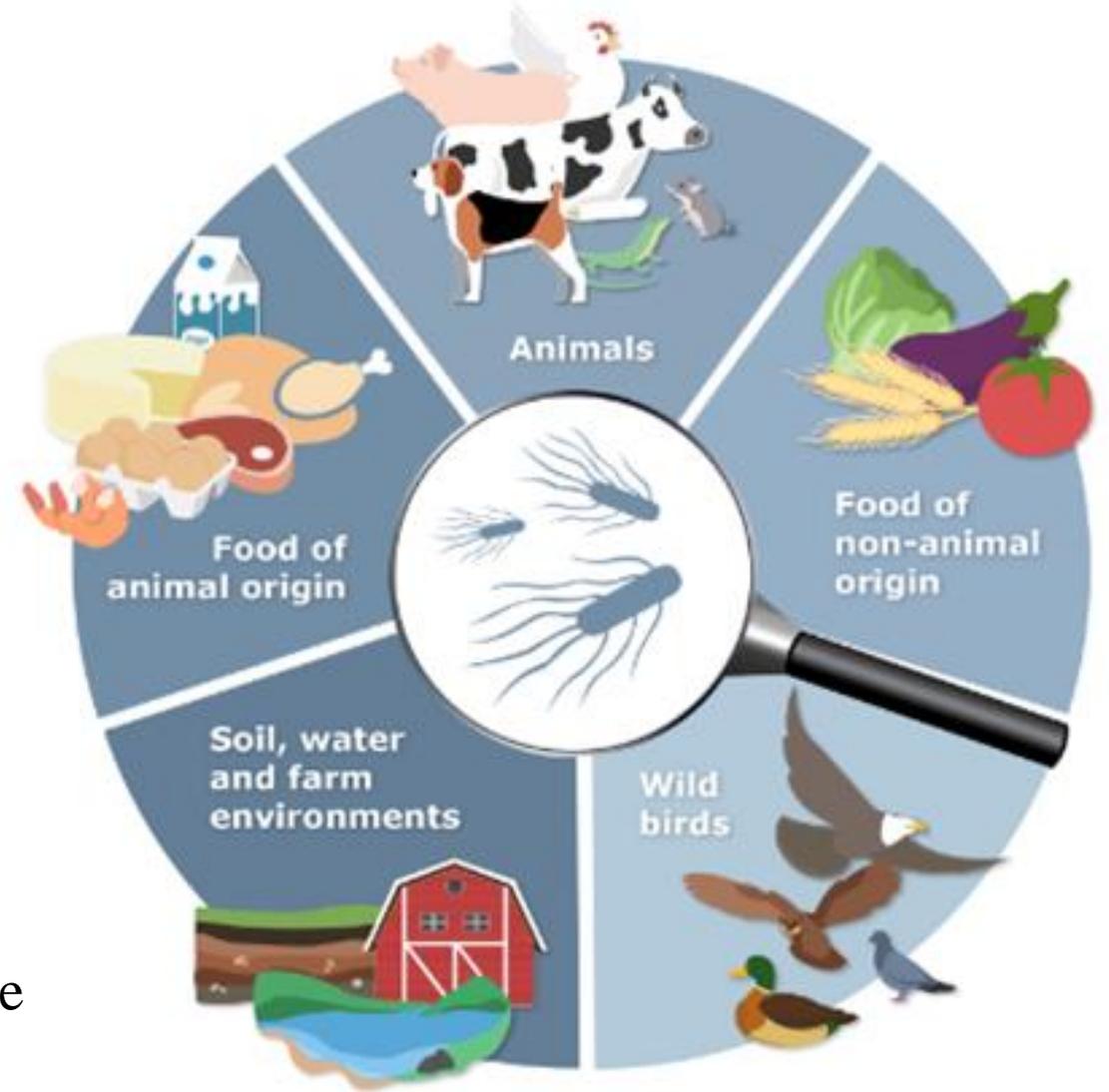
Per quanto riguarda gli **animali**, i soggetti infetti possono sviluppare sintomi come febbre, diarrea e aborto, ma nella maggior parte dei casi si tratta di portatori asintomatici, che non presentano sintomi o presentano sintomi lievi. In questo modo, i batteri possono facilmente diffondersi tra gli animali di una mandria o di un gregge senza essere rilevati.

DOVE SI TROVA LA SALMONELLA?

Salmonella è in grado di persistere per mesi grazie alla capacità di formare biofilm, comunità batteriche che si proteggono dai fattori di stress.

- Nel suolo
- In acqua
- Sulle superfici

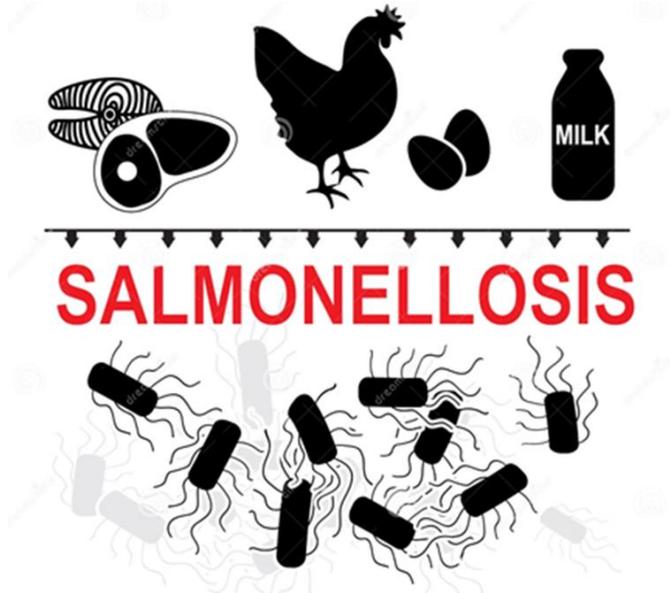
Una vasta gamma di animali domestici e selvatici può ospitare *Salmonella* e quindi diventare serbatoi. Non sorprende che la *Salmonella* possa essere trovata negli alimenti sia di origine animale che non animale (ad esempio verdure), nonché nei mangimi per animali. Anche il processo di macellazione può costituire una fonte di contaminazione, soprattutto quando non vengono mantenute adeguate condizioni igieniche.



COME LE PERSONE VENGONO INFETTATE DALLA SALMONELLA

Gli esseri umani possono essere infettati tramite:

- Consumo di cibo o acqua contaminati
- Contatto con animali infetti
- Trasmissione da persona a persona, dovuta al contatto con materiali contaminati



In Europa, *la Salmonella* è una delle cause maggiori di aumento di **malattie di origine alimentare**

Il pollo è la principale fonte di salmonellosi di origine alimentare.

In particolare, le uova sono più frequentemente coinvolte nelle epidemie rispetto alla carne di pollame perché la colonizzazione degli organi interni delle galline aumenta il rischio di contaminazione interna delle uova.

Altri fattori importanti sono:

- temperature di conservazione inadeguate
- l'uso comune di uova crude come ingrediente o glassa per varie specialità alimentari



È POSSIBILE RICONOSCERE GLI ALIMENTI CONTAMINATI?

Purtroppo, *Salmonella* è di dimensioni così ridotte da non poter essere vista se non attraverso un microscopio, inoltre non provoca alterazioni degli alimenti tali da renderli facilmente riconoscibili come pericolosi.

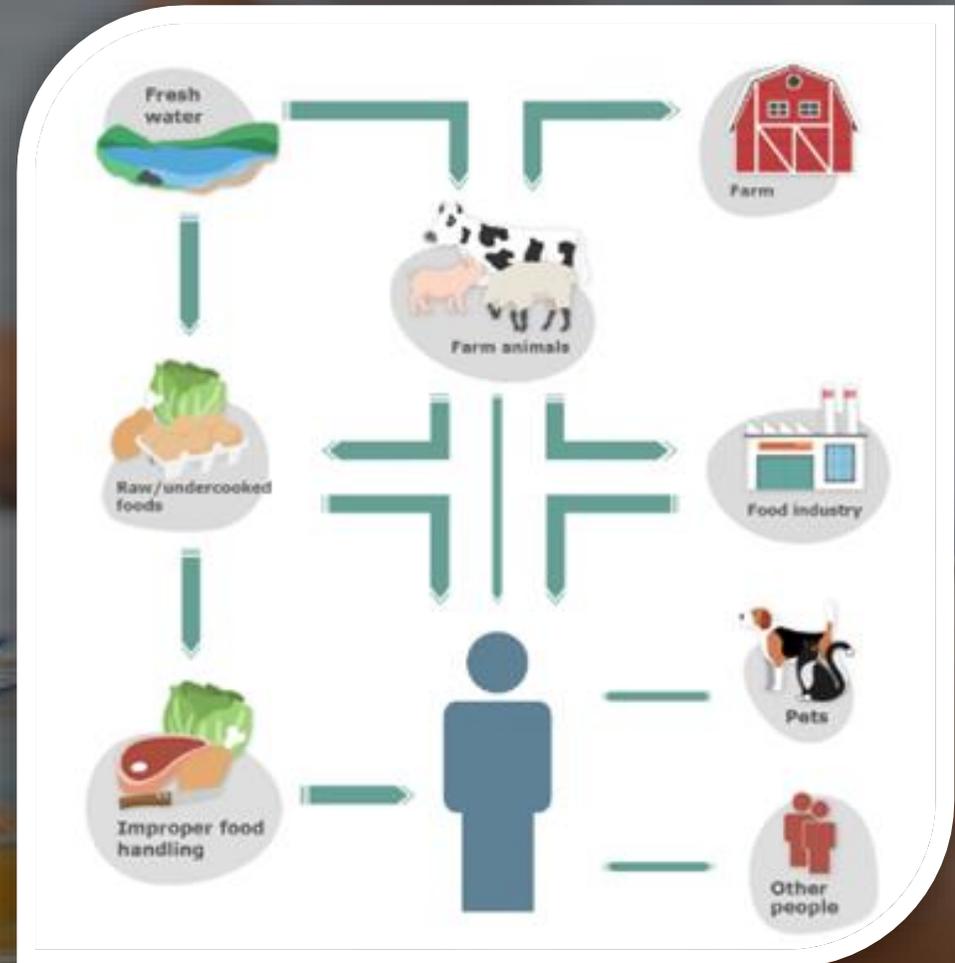
Gli alimenti inquinati non presentano alterazioni del colore, odore, aspetto e sapore.



COME GLI ANIMALI VENGONO INFETTATI DALLA SALMONELLA

Gli animali possono essere infettati tramite:

- Trasmissione diretta dal contatto con animali infetti
- Contatto con contaminati
- Trasmissione verticale dai genitori alla prole (solo per sierotipi specifici)
- Trasmissione indiretta da mangimi e ambiente



RUOLO DEGLI ANIMALI DOMESTICI

Assolutamente da non sottovalutare è il ruolo che gli animali da compagnia possono svolgere quali eliminatori di *Salmonella*, in particolare quando in famiglia sono presenti bambini piccoli che hanno con cani e gatti un rapporto molto stretto e che possono avere comportamenti a rischio in quanto non applicano in modo corretto le misure igieniche.

É importante quindi tenere sempre sotto controllo lo stato di salute degli animali che condividono l'ambiente domestico e rivolgersi al veterinario quando si notano sintomi gastroenterici.



COME VIENE DIAGNOSTICATA?



L'unico modo per poter fare una diagnosi precisa è identificare il batterio nel materiale organico, più frequentemente feci del paziente che manifesta sintomatologia. È quindi indispensabile che il medico al quale ci si è rivolti ne richieda l'esame batteriologico.

La diagnosi di salmonellosi può avvenire solo a seguito dell'effettuazione di analisi di laboratorio, tipicamente una coprocoltura che viene richiesta dal medico. Generalmente si può raggiungere una diagnosi eziologica nel giro di alcuni giorni ma qualora vengano richieste informazioni più dettagliate, quali il sierotipo di *Salmonella* coinvolto, i tempi possono allungarsi.



COPROCOLTURA

indagine batteriologica a partire dalle feci del soggetto con sintomatologia enterica

Grazie ad un procedimento definito “inoculo” un piccolo quantitativo di campione di feci viene depositato all'interno di una piastra Petri sterile. La piastra contiene degli specifici mezzi di coltura solidi che permettono la crescita solo dei batteri patogeni, ma non della comune flora batterica intestinale. Dopo la semina del campione, la piastra viene ricontrollata a distanza di un periodo di incubazione di circa 48 ore.

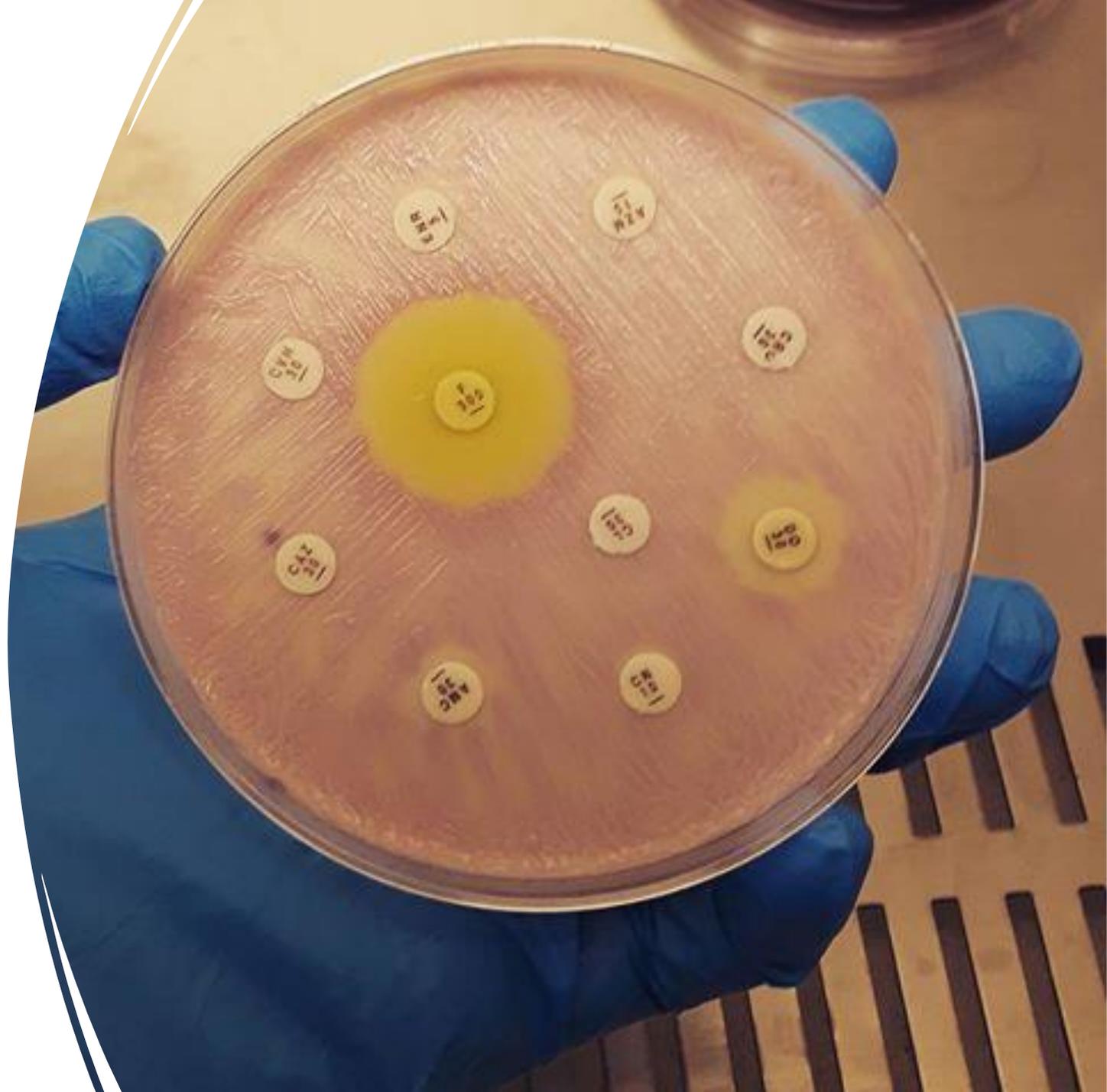


Dopo questo periodo la crescita batterica sul mezzo di coltura appare sotto forma di formazioni tondeggianti, dette “colonie”. L'aspetto caratteristico delle colonie (forma, colore) ed alcune proprietà biochimiche che vengono testate dal tecnico, consentono la precisa identificazione batterica



TEST DI SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI/ ANTIBIOGRAMMA

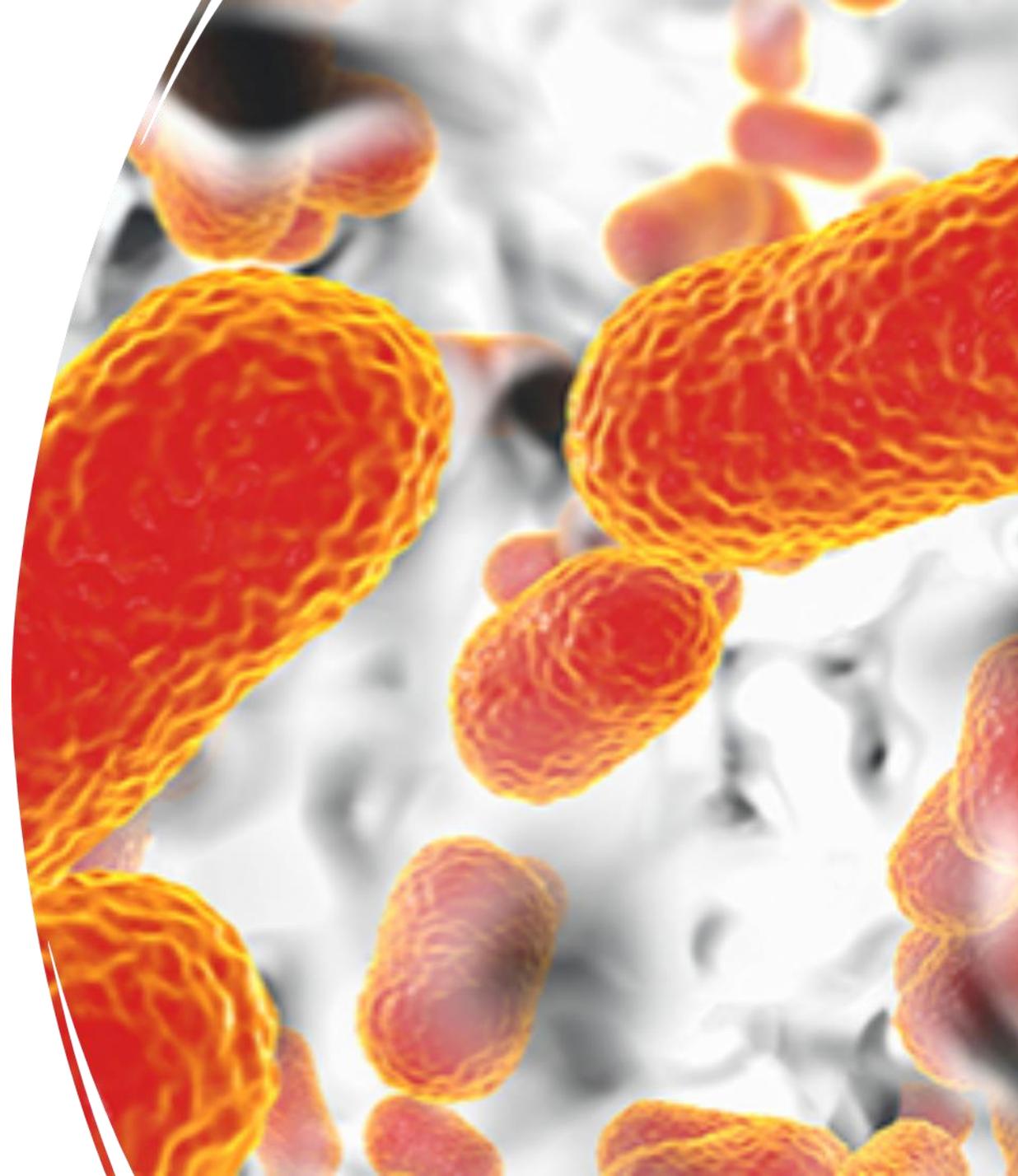
Quando il microrganismo è cresciuto in coltura, i medici aggiungono farmaci antimicrobici diversi per vedere quali sono in grado di distruggerlo. Eseguono anche degli esami per stabilire quanto il microrganismo sia sensibile a un farmaco, ovvero quale dose sia necessaria (piccola o grande) per distruggerlo. Se per uccidere il microrganismo in laboratorio è richiesta una grande quantità di farmaco, solitamente i medici non lo utilizzano.



L'allarmante diffusione di ceppi di *Salmonella* resistenti agli antibiotici sta portando a fallimenti terapeutici e degenze ospedaliere più lunghe, gravando pesantemente sulla salute pubblica e sull'economia.

I costi sanitari e sociali legati alla comparsa di casi di *Salmonella* e l'impatto economico delle epidemie sul commercio alimentare sono elevati.

Nell'UE, l'EFSA ha stimato che l'onere economico complessivo della salmonellosi umana potrebbe raggiungere i 3 miliardi di euro all'anno.



COME SI CURA?

Non sarà assolutamente necessario effettuare una terapia antibiotica. Tuttavia, nei casi di salmonellosi grave o sistemica può essere necessario il trattamento con antibiotici.

1. Terapia antibiotica → ciprofloxacina, ceftriaxone e azitromicina.
2. Gestione dei fluidi ed elettroliti → nei casi di diarrea grave per prevenire la disidratazione con soluzioni orali di reidratazione o con fluidi endovenosi.
3. Trattamento dei sintomi → i farmaci prescritti per alleviare i sintomi come la febbre e il dolore addominale.
4. Evitare l'uso di farmaci anti-diarroici → possono prolungare la durata dell'infezione.
5. Monitoraggio dei segni di complicanze → come setticemia o osteomielite



È POSSIBILE VACCINARSI?

A causa della grande varietà di salmonelle non-tifoidee esistenti e per l'entità della malattia, non è stato ancora possibile mettere a punto un vaccino.

La tutela della salute passa attraverso strategie di prevenzione e controllo messe in atto dai Servizi Veterinari e attraverso comportamenti protettivi e responsabili messi in atto dai consumatori.



COME PREVENIRE L'INFEZIONE DA SALMONELLA

A livello di azienda agricola

- Attuazione di programmi nazionali di controllo a livello di produzione primaria per ridurre la prevalenza dei sierotipi rilevanti
- Monitoraggio degli animali
- Monitoraggio dell'ambiente in cui vengono allevati gli animali
- Monitoraggio del mangime/acqua forniti
- Controllo di roditori e parassiti potenzialmente presenti nell'azienda agricola
- Abbattimento e/o macellazione di allevamenti infetti che ospitano sierotipi rilevanti
- Organizzazione di corsi di formazione continua sulla biosicurezza per dirigenti e lavoratori agricoli



COME PREVENIRE L'INFEZIONE DA SALMONELLA

A livello produttivo

- Verificare il rispetto dei criteri microbiologici da parte degli operatori del settore alimentare, attraverso controlli propri secondo il loro programma HACCP
- Controlli ufficiali regolari e adeguati da parte delle autorità competenti
- Progettazione specifica di impianti di produzione alimentare
- Progettazione specifica di tutte le superfici, strumenti e macchine
- Formazione adeguata degli addetti alla manipolazione degli alimenti
- Rigorosa igiene personale



COME PREVENIRE L'INFEZIONE DA SALMONELLA

A livello di consumo

- Maneggiare e preparare il cibo in modo corretto
- Evitare di consumare piatti con uova crude
- Evitare il latte non pastorizzato e i latticini preparati con latte crudo
- Cuocere accuratamente la carne secondo le indicazioni riportate in etichetta
- Lavarsi accuratamente le mani dopo aver usato la toilette , cambiato i pannolini e dopo essere stato a contatto con gli animali



- Evitare la contaminazione incrociata tra prodotti crudi e pronti al consumo
- Altrettanto pericolosa è l'abitudine di rompere le uova sottovalutando la potenziale carica infettiva del guscio. È bene rammentare che piccole incrinature nel guscio possono permettere l'ingresso nell'uovo del batterio eventualmente presente nelle feci della gallina.



si intende l'eventualità che agenti di malattia alimentare possano inquinare solo secondariamente alimenti originariamente sani attraverso altri alimenti contaminati o altri mezzi, ad esempio, persone, utensili da cucina, piani di lavoro



Nel mondo, si stima che il 50% delle epidemie di salmonellosi è dovuto a uova contaminate, mentre la carne bovina e suina (consumata cruda o poco cotta) e i derivati del latte possono provocare, rispettivamente, il 15% e il 5% dei casi.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Salmonella è una delle principali cause di tossinfezione alimentare nell'uomo, seconda in Europa solo al *Campylobacter*.

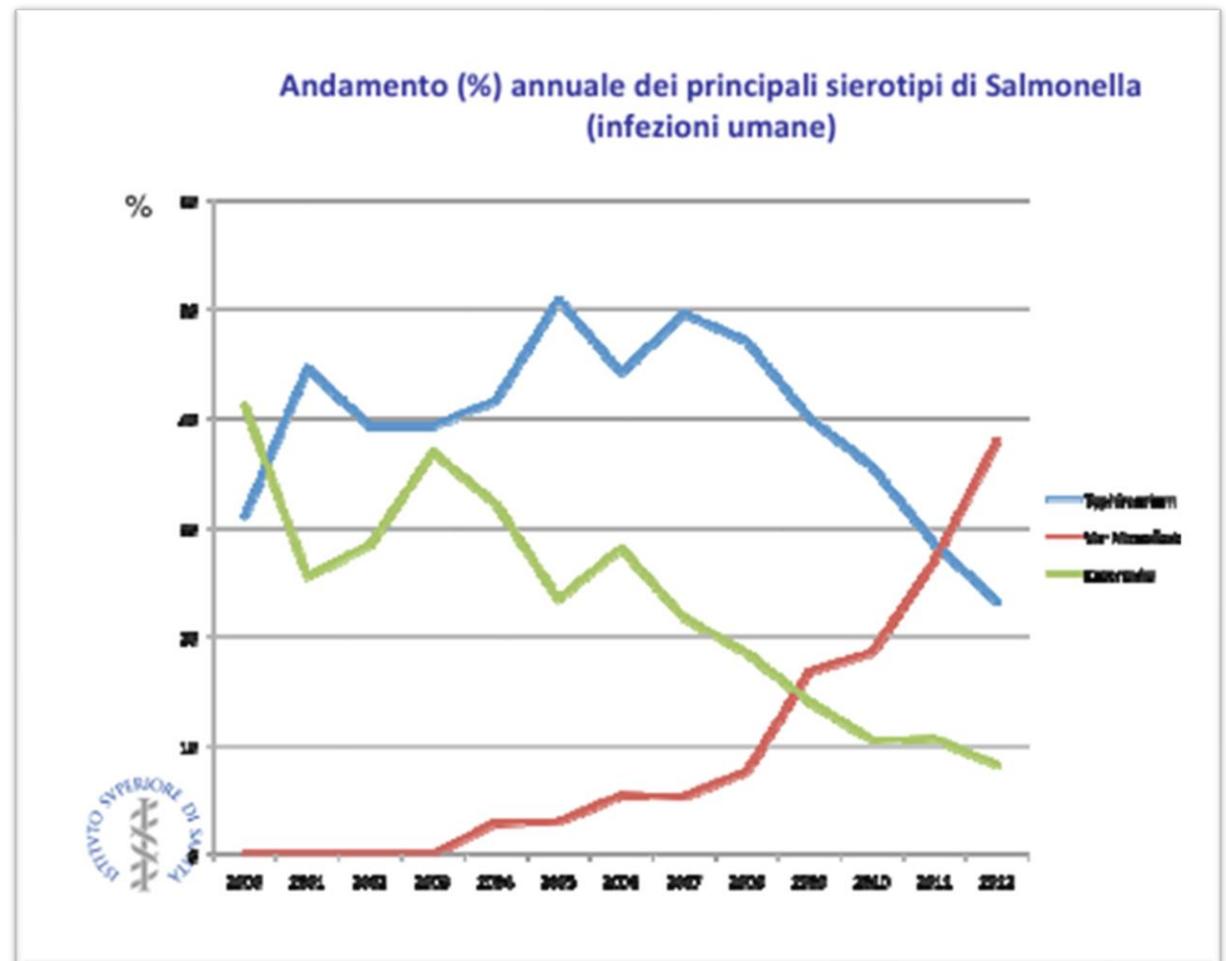
In Italia, le infezioni umane da *Salmonella* sono soggette a notifica obbligatoria al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rientrano nella classe II della classificazione delle malattie infettive. I dati riportati nel Bollettino epidemiologico delle malattie infettive del Ministero della Salute, mostrano la presenza di circa 10-15.000 casi di salmonellosi non tifoidee per anno e si stima che circa il 50% dei focolai epidemici di tossinfezione alimentare sia sostenuto da *Salmonella*.



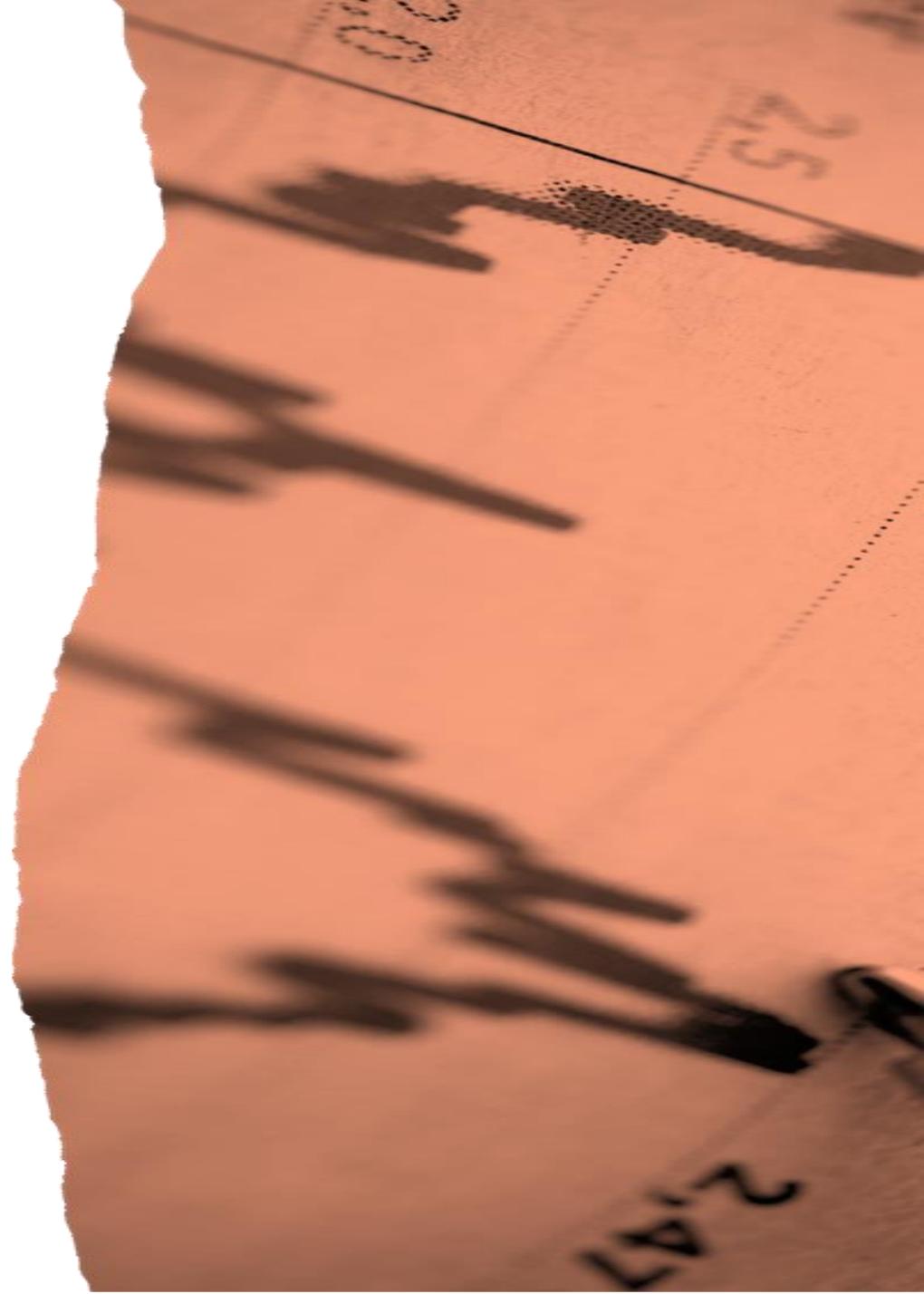
<http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/datidefcons.jsp>

Il numero di casi umani confermati in Europa nel corso dell'anno 2022 è stato di 65.208, corrispondenti ad un tasso di notifica di 15,3 per 100.000 abitanti, mentre in Italia sono stati notificati 3.302 casi umani, corrispondenti ad un tasso di notifica di 5,6 per 100.000 abitanti. Comparando il dato europeo con quello del 2021, non si nota una variazione significativa nei casi di infezione da *Salmonella*: il numero di casi umani è leggermente aumentato rispetto al 2021, mentre il tasso di notifica è rimasto costante. Il trend complessivo 2018-2022 non ha mostrato nessun incremento o diminuzione significativi.

In Europa la percentuale di casi che hanno richiesto ospedalizzazione è stata del 38,9% (in leggera crescita rispetto al 2021), mentre il tasso di letalità nel 2022 è stato pari allo 0,22%.

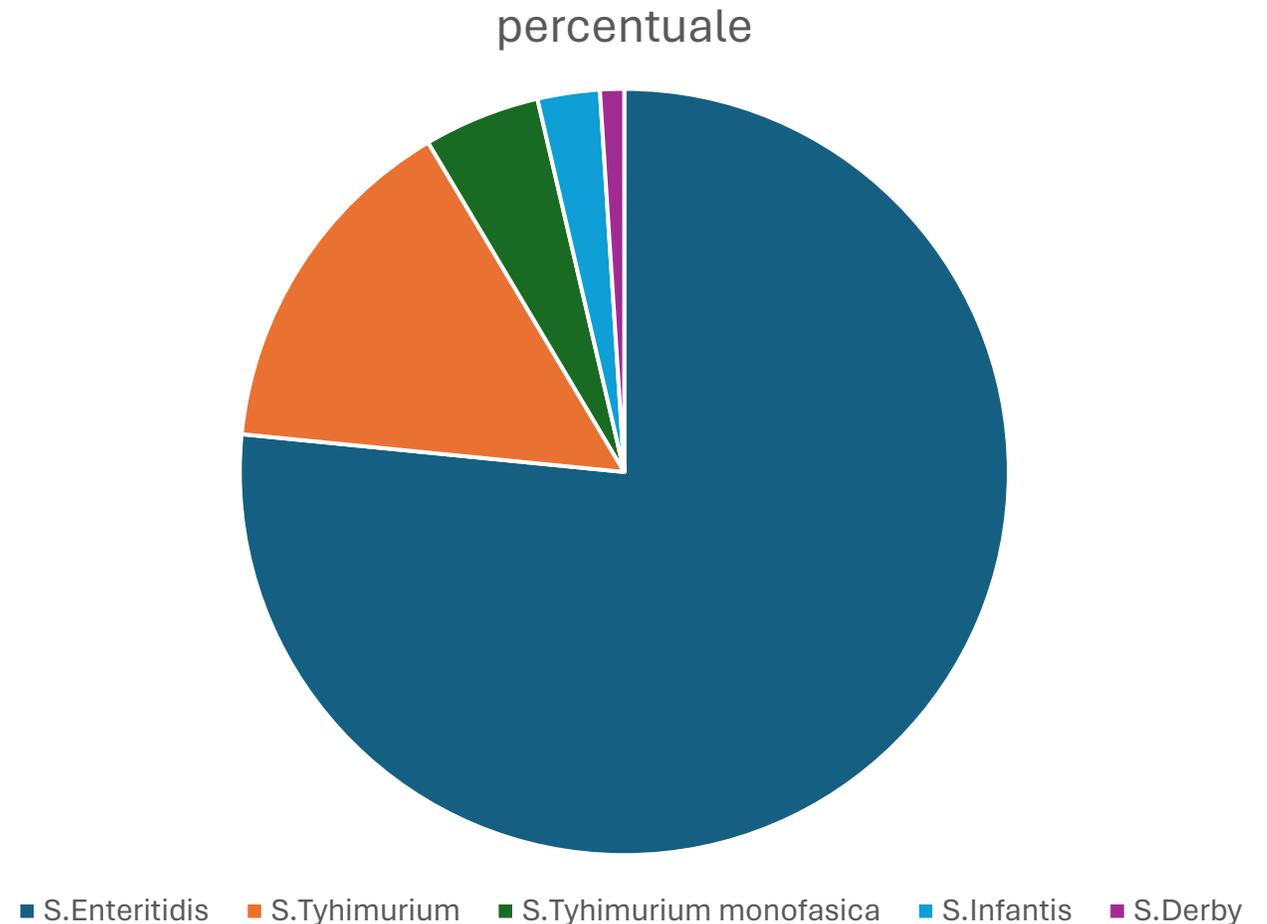


È importante evidenziare come in alcune regioni italiane i casi di salmonellosi siano probabilmente molto sottostimati, come si può vedere dalle differenze di incidenza che varia da 7,8 casi su 100.000 in Puglia fino a 70 casi su 100.000 nel Trentino Alto Adige. Per quanto riguarda la mortalità causata da infezioni da *Salmonella*, i dati **ISTAT** riportano circa 20 decessi annui e principalmente in soggetti anziani.



I principali sierotipi rilevati nelle infezioni umane sono state *S. Enteritidis* (67,3%), *S. Typhimurium* (13,1%), variante monofasica di *S. Typhimurium* (4,3%), *S. Infantis* (2,3%) e *S. Derby* (0,89%).

L'Italia è inoltre, dopo la Spagna, uno dei paesi più associati a casi di infezione da viaggio.





Nell'ambito alimentare, per quanto riguarda i prodotti pronti al consumo, la percentuale di unità risultate positive a *Salmonella spp.* in UE è stata molto contenuta (0,16%) e la maggior parte sono state riscontrate in prodotti a base di carne di pollo e nella categoria delle spezie ed erbe aromatiche.

Nei prodotti non ready-to-eat la percentuale di positivi raggiunge il 2,1%, con la maggior parte dei ritrovamenti nei prodotti a base di carne avicola di pollo e tacchino.

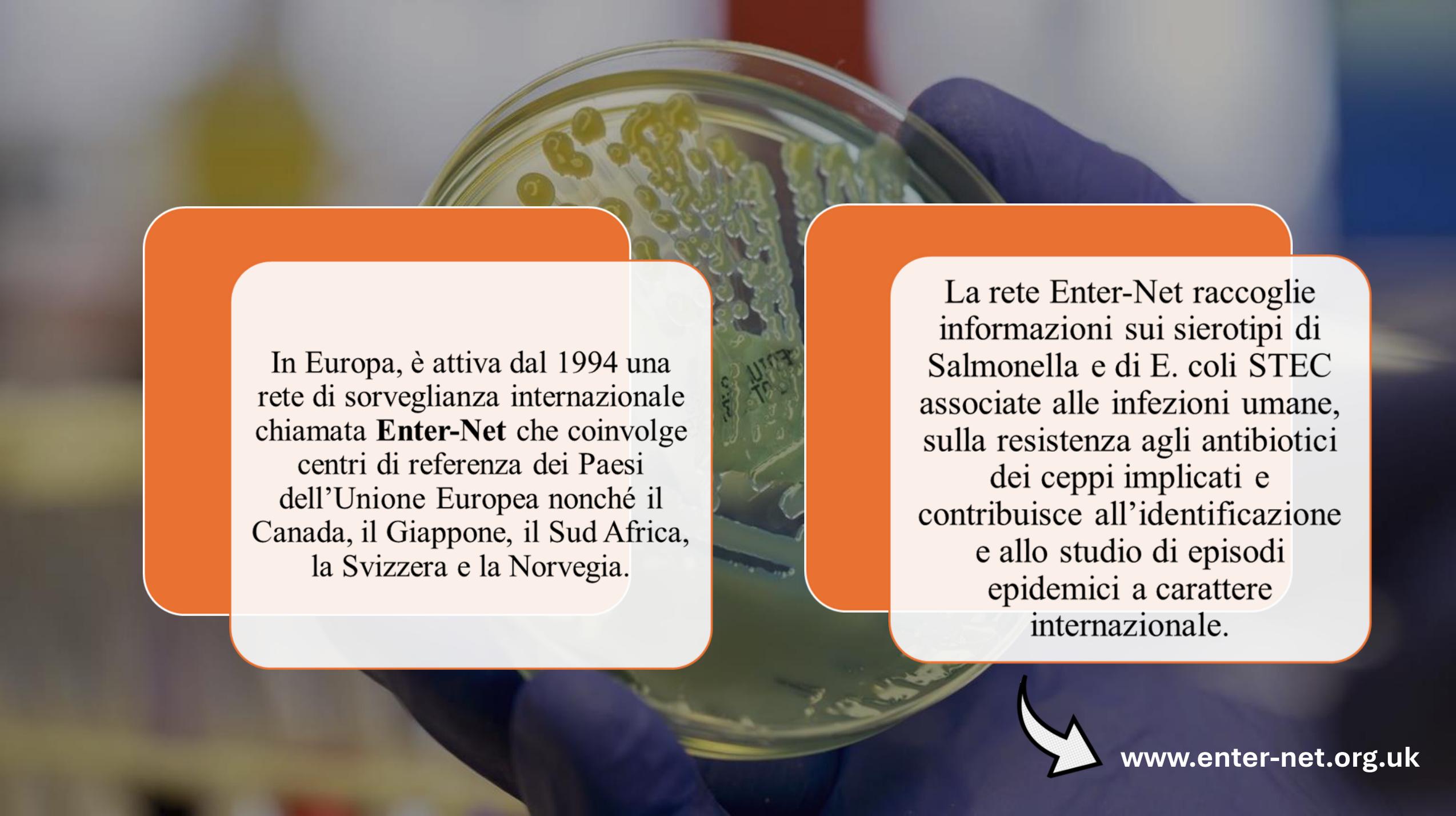
A livello internazionale sono state attivate diverse reti di sorveglianza delle salmonellosi. Il **World Health Organization (WHO)** in collaborazione con il **Center for Diseases Control and Prevention (CDC)** di Atlanta, l'**Istituto Pasteur** di Parigi e altre istituzioni, ha attivato un programma di sorveglianza internazionale chiamato **Global Salmonella Surveillance**

OBIETTIVI:

- Raccogliere dati annuali sugli isolamenti
- Contribuire all'identificazione e allo studio di episodi epidemici a carattere internazionale



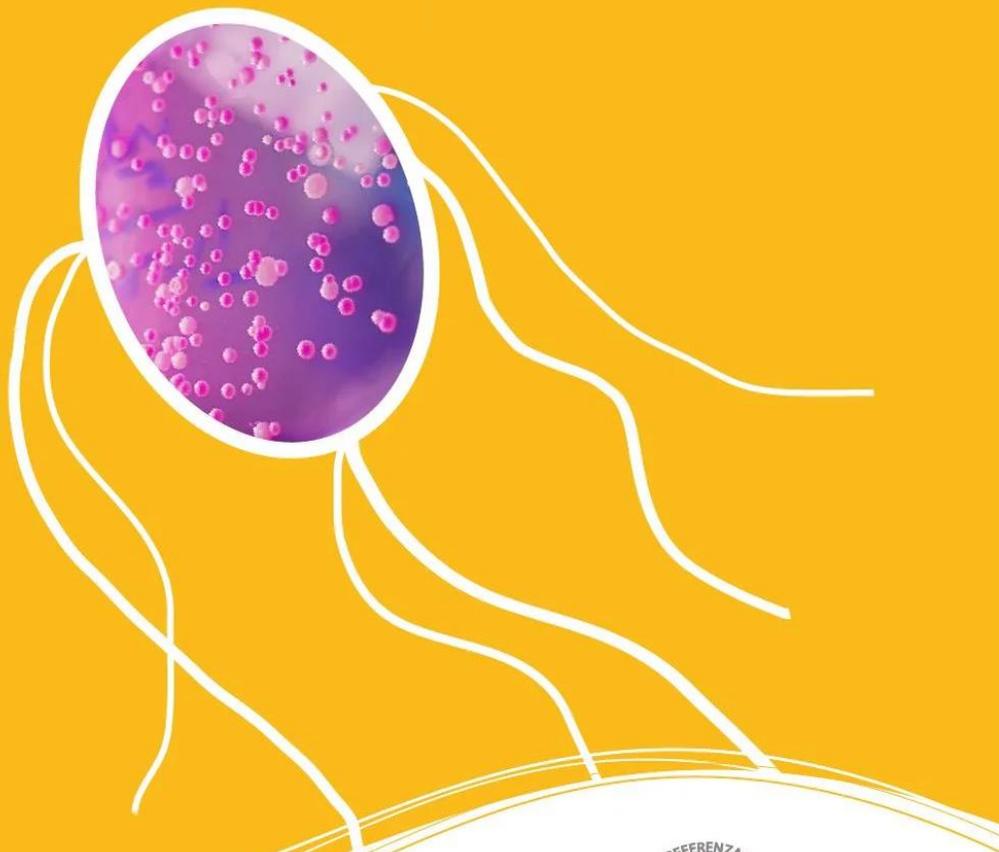
<http://www.who.int/salmsurv/en/>

A petri dish containing a bacterial culture with numerous small, yellowish, circular colonies. The dish is held by a hand wearing a blue nitrile glove. The background is a blurred laboratory setting.

In Europa, è attiva dal 1994 una rete di sorveglianza internazionale chiamata **Enter-Net** che coinvolge centri di referenza dei Paesi dell'Unione Europea nonché il Canada, il Giappone, il Sud Africa, la Svizzera e la Norvegia.

La rete Enter-Net raccoglie informazioni sui sierotipi di Salmonella e di E. coli STEC associate alle infezioni umane, sulla resistenza agli antibiotici dei ceppi implicati e contribuisce all'identificazione e allo studio di episodi epidemici a carattere internazionale.

Enter-Vet



Nel 2002 è stata attivata a livello nazionale una struttura parallela al sistema Enter-Net, che riguarda la raccolta di dati sugli isolamenti di *Salmonella* spp. da campioni di origine veterinaria, e che prende il nome di **Enter-Vet**

Le strutture che vi partecipano sono gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali coordinati dal Centro di Referenza per le Salmonellosi istituito presso l'Istituto Zooprofilattico delle Venezie.



www.izsve.it



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Respiratory Medicine Case Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmcr



Case Report

An unusual case of non-typhi pleuropulmonary salmonellosis

Abigayle Sullivan^{a,*}, Shilla Zachariah^b, Pallak Agarwal^a, David Young^a

^a Department of Pulmonary and Critical Care, Reading Hospital, Tower Health System, PA, United States

^b Department of Cardiology, Reading Hospital, Tower Health System, PA, United States



ARTICLE INFO

Keywords:

Non-typhi salmonella

Salmonella group D

Loculated pleural effusion

Empyema

Tumor necrosis factor inhibitor

ABSTRACT

A middle-aged man with rheumatoid arthritis, without pulmonary involvement, on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) presented with right sided pleuritic chest pain due to recurrent, right sided, loculated pleural effusion. Non-typhi *Salmonella* was isolated from pleural fluid sampling and the patient was successfully treated with open thoracotomy with decortication and six weeks of antibiotic therapy. Pulmonary salmonellosis is a rare infection typically found in immunocompromised patients that typically presents abruptly and requires prolonged antibiotic therapy.



Le infezioni pleuropolmonari da *Salmonella non typhi* sono molto rare, con meno di 50 casi segnalati negli ultimi 100 anni. Le infezioni da *Salmonella non-typhi* si presentano solitamente come una reazione localizzata che coinvolge il sistema gastrointestinale.



Ulteriori infezioni extra-gastrointestinali comprendono infezioni del tratto urinario, batteriemia, osteomielite, endocardite, meningite e artrite settica.



In particolare, il 38% delle infezioni pleuropolmonari, come nel caso del nostro paziente, sono state segnalate in un contesto di malattia polmonare accertata, poiché la *Salmonella* aderisce preferenzialmente al tessuto danneggiato.



Le infezioni polmonari comunemente si presentano all'improvviso, con sintomi respiratori aspecifici che si verificano per meno di 1 settimana prima della diagnosi. I sintomi frequentemente riportati includono tosse secca, dispnea e dolore toracico pleurítico associato.



IL TIFO





La febbre tifoide, anche detta tifo, è un'infezione causata dalla *Salmonella typhi*, un batterio che può diffondersi nell'organismo e colpire molti organi.

Dominio	Prokaryota
Regno	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordine	Enterobacteriales
Famiglia	Enterobacteriaceae
Genere	<i>Salmonella</i>
Specie	<i>Salmonella enterica</i>
Sottospecie	<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i>
Sierotipo	<i>Typhi</i>



EZIOLOGIA



L'agente eziologico del tifo è la *Salmonella typhi*, appartenente all'ampio gruppo delle *Enterobacteriaceae*.

Le *Enterobacteriaceae* rappresentano il più cospicuo ed eterogeneo gruppo di batteri gram-negativi di interesse medico.

Al genere *Salmonella*, appartengono anche i sierotipi *S. paratyphi A e B*, responsabili delle “salmonelle minori”. Quest'ultime sono responsabili di infezioni a trasmissione alimentare e riguardano sia gli animali domestici che l'uomo, mentre *S. thypi*, infetta solo l'uomo.

EZIOLOGIA

S. typhi, inoltre, come tutte le *Enterobacteriaceae* presenta le seguenti caratteristiche:

- È **gram-negativo**;
- È **anaerobio facoltativo**;
- Fermenta il glucosio;
- Riduce il nitrato;
- È **catalasi-positivo**;
- È **ossidasi-negativo**;
- La membrana esterna li rende sensibili all'essiccamento;
- Il **lipopolisaccaride (LPS)** è formato dal **polisaccaride O** somatico esterno, core polisaccaridico (antigene comune), **lipide A** (endotossina);
- Più di 2400 **sierotipi O**.



TERRENO DI COLTURA



Il terreno di coltura comunemente usato per l'isolamento di *S. typhi* è:

- **Wilson Blair Media.**

In questo terreno *S. typhi* forma grandi colonie nere con una lucentezza metallica. Il terreno contiene sali biliari e cristalli di verde brillante che inibiscono la crescita di batteri diversi da Salmonella.

- **Agar di Hektoen**
- **Agar SS**

TECNICHE DI LABORATORIO

- 1. Inoculazione su terreni specifici:** Il campione biologico (sangue, feci, urina) viene inoculato su terreni selettivi per *Salmonella Typhi* per favorire la crescita del batterio target.
- 2. Incubazione:** I terreni inoculati vengono posti in un incubatore a temperatura controllata (intorno ai 37°C) per favorire la crescita del batterio del tifo.
- 3. Test biochimici:** Vengono utilizzati per identificare le caratteristiche metaboliche del batterio del tifo, ad esempio la capacità di fermentare zuccheri specifici.
- 4. Test sierologici:** Utilizzati per rilevare la presenza di antigeni o anticorpi specifici per *Salmonella Typhi* nel campione del paziente.
- 5. PCR (Polymerase Chain Reaction):** Tecnica molecolare utilizzata per amplificare e rilevare il DNA del batterio del tifo nel campione biologico del paziente.



QUANDO È COMPARSO?



Nel 1880, il batteriologo tedesco **Karl Joseph Eberth** descrisse per primo il bacillo che ritenne l'agente eziologico del tifo addominale. Il bacillo fu chiamato *Eberthella typhi* (*salmonella typhi*) in suo onore. Si ritiene che il tifo abbia afflitto l'umanità per secoli, ma la sua storia documentata risale almeno all'antichità classica. Ci sono state diverse epidemie documentate di tifo nel corso della storia, ma una delle più note è stata la febbre tifoide durante la **Guerra di Crimea** (1853-1856), in cui le pessime condizioni igieniche e la mancanza di cure mediche adeguate hanno portato a un'ampia diffusione della malattia tra i soldati.

OGGI POSSIAMO
DISTINGUERE
ALMENO **TRE**
VARIETÀ DI TIFO

Tifo Esantematico, Tifo Murino e
Febbre Tifoide.



CHI È RICKETTSIA?

Rickettsia è un genere di **batteri Gram-negativi** non sporigeni e parassiti intracellulari obbligati. Le loro dimensioni partono da un minimo di circa 100 nm.

I metodi di studio e di coltivazione **in vitro** si assimilano a quelli utilizzati per i virus.

Rickettsie sono patogeni per l'uomo e altri animali, a cui vengono trasmessi generalmente da artropodi quali le zecche, ma anche, più raramente, pulci o pidocchi.



Rickettsia prowazekii



Rickettsia typhi

RICKETTSIA PROWAZEKII

La *Rickettsia prowazekii* è un **batterio Gram negativo**, di piccola dimensione, intermedia fra i batteri ed i virus. È un *Bacillus* aerobio che può diventare un parassita intracellulare obbligato.

È agente eziologico del **tifo esantematico** e della malattia di **Brill**. Da notare la sua somiglianza con i **mitocondri umani**.

Il tutto rende ancor più plausibile la teoria secondo la quale i mitocondri siano un organello di origine simbiotica.





IL TIFO ESANTEMATICO

È una malattia di tipo epidemico, è trasmessa all'uomo dal **pidocchio** caratterizzata da febbre elevata ed esantema maculo-papuloso petecchiale. Le feci dei pidocchi penetrano nell'organismo attraverso le lesioni cutanee o, talvolta, attraverso le mucose degli occhi o della bocca. E nel caso di infestazione, si devono pulire molto spesso biancheria, indumenti e lenzuola con acqua molto calda ($>54^{\circ}\text{C}$).





TRATTAMENTO DEL TIFO EPIDEMICO

Antibiotici

Il trattamento del tifo epidemico solitamente consiste nella terapia antibiotica con doxiciclina, somministrata per via orale. L'assunzione dell'antibiotico prosegue fino al miglioramento delle condizioni e alla scomparsa della febbre per 24-48 ore, ma deve durare almeno 7 giorni.

Esiste la malattia di **Brill-Zinsser** che è una recidiva del tifo epidemico, che talvolta si presenta anni dopo la prima infezione.

Alcuni degli organismi che causano il tifo epidemico rimangono nel corpo e possono **riattivarsi** nel caso il sistema immunitario si indebolisca.

I **sintomi** della malattia di Brill-Zinsser sono quasi sempre lievi e assomigliano a quelli del tifo epidemico.

Il **procedimento diagnostico** e il **trattamento** della malattia di Brill-Zinsser sono simili a quelli del tifo epidemico.





TIFO MURINO

Detto anche tifo endemico da pulci, è una malattia causata da un germe: la *Rickettsia typhi*. È un batterio Gram negativo, intracellulare. Murino significa correlato a ratti e topi. Le pulci del ratto, del gatto e dell'opossum trasmettono i microrganismi agli uomini attraverso i morsi.

I SINTOMI DEL TIFO MURINO

Dopo un periodo di incubazione di 6-18 giorni, abbiamo l'insorgenza di **febbre** e **cefalea** nei pazienti con tifo murino. La febbre dura circa **12 giorni**; poi gradualmente la temperatura torna normale.

Alcuni giorni dopo gli altri sintomi può comparire un'eruzione cutanea, che inizialmente è localizzata solo in pochi punti sul tronco e successivamente si diffonde agli arti.

Il tifo murino provoca **raramente la morte**, tuttavia, vi sono maggiori probabilità che si verifichi nelle persone anziane.



DIAGNOSI DEL TIFO MURINO

- Valutazione medica
- Biopsia e analisi dell'eruzione cutanea (test di immunofluorescenza)
- Esami del sangue che rilevano gli anticorpi contro i batteri.
- Oppure, per consentire ai medici di rilevare i batteri con maggiore rapidità, si può utilizzare la tecnica della reazione a catena della polimerasi (PCR).

Tuttavia, effettuare il test una sola volta non è sufficiente. Il test deve essere ripetuto da 1 a 3 settimane più tardi per verificare la presenza di un aumento dei livelli anticorpali.



PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL TIFO MURINO

PREVENZIONE DEL TIFO MURINO

Non esiste un vaccino per prevenire il tifo murino. La prevenzione del tifo murino implica misure per ridurre il contatto con le pulci infette.

- Tenere i roditori e altri animali lontani dalle case, dagli ambienti lavorativi e dalle aree ricreative; ad esempio, rimuovendo cespugli, cumuli di pietre, rifiuti, cataste di legna da ardere e scorte di alimenti (soprattutto alimenti per animali domestici)
- Indossare i guanti quando si maneggiano animali malati o morti

TRATTAMENTO DEL TIFO MURINO

È lo stesso del tifo epidemico, ovvero avviene con la somministrazione di antibiotico



FEBBRE TIFOIDE

Il **tifo** o **febbre tifoide** (chiamato anche **febbre enterica** o **tifo addominale**) è una malattia infettiva sistemica causata dal batterio **Gram-negativo** del genere ***Salmonella Typhi***.

Il periodo di incubazione del batterio è in genere di 1-3 settimane.

La contagiosità, invece, nella maggior parte dei casi permane fino alla fine della prima settimana dopo l'inizio dei sintomi.

Il tifo è una malattia diffusa in tutti i paesi con condizioni igienico-sanitarie scadenti.

COME AVVIENE IL CONTAGIO?

Il contagio può avvenire:

- **Per via diretta attraverso le feci:** I batteri possono spostarsi anche nel sangue e nell'intestino da cui passano poi nelle feci e nelle urine delle persone infette, permettendo la trasmissione dell'infezione ad altri individui

> **Per via indiretta:**

- Tramite l'ingestione di cibi o bevande, contaminate dai batteri, maneggiate da persone infette (via oro-fecale).
- Tramite la contaminazione, attraverso gli scarichi fognari, dell'acqua usata per bere o per lavare il cibo. Anche molluschi e crostacei possono essere fonte di contagio se i fondali nei quali vivono sono contaminati dalle fogne.

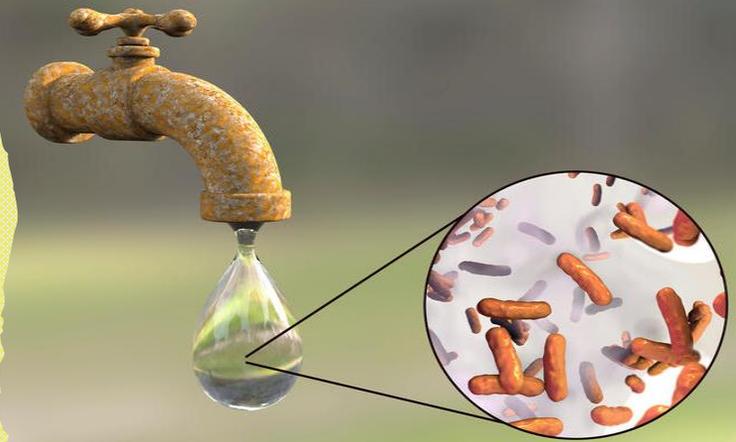
Perché si verifichi la malattia è necessario un elevato potere infettante (dose infettiva $< 10^5$).



COME AVVIENE IL CONTAGIO?

Hornick ha dimostrato che una carica batterica di 1 000 batteri non provoca la malattia, mentre una carica di 100 000 batteri induce sintomatologia morbosa nel 28% dei casi; con 10 000 000 batteri si ammala il 50% dei soggetti e con 1 000 000 000 il 95%.

Se il batterio viene introdotto insieme a cibi che tamponano il pH acido presente a livello dello stomaco, il potere infettante aumenta (il pH ottimale di Salmonella è 7,0-7,5). Dopo essersi introdotto nell'intestino tenue, penetra nell'orletto a spazzola attraversando le cellule epiteliali, senza danneggiarle né moltiplicarsi. Quando ha raggiunto la lamina propria, ha luogo la prima moltiplicazione.





QUALI SONO I SINTOMI?

Dopo una o due settimane di incubazione, la temperatura corporea sale, arrivando a toccare i 39 e i 40 gradi.

Gli altri sintomi tipici della Febbre Tifoide sono:

- Diffuso senso di debolezza
- Tosse
- Roseole (esantemi maculari sul tronco)
- Ingrossamento della milza e del fegato
- Dolori addominali
- Mal di testa
- Perdita di appetito





QUALI SONO I SINTOMI?

A volte possono verificarsi anche episodi di:

- *diarrea*
- *emorragie o perforazioni intestinali.*

In assenza di trattamento la malattia progredisce con:

- *febbre sostenuta,*
- *bradicardia,*
- *epatosplenomegalia,*
- *sintomi addominali*
- *polmonite.*



Dalla terza settimana, i casi che non vengono trattati, possono manifestare complicazioni gastrointestinali anche molto gravi.

COME SI DIAGNOSTICA?

La diagnosi di tifo, deve essere sempre notificata alle autorità sanitarie locali e si pone attraverso:

- **Anamnesi:** la febbre tifoide si sospetta in tutti i pazienti con febbre che hanno viaggiato di recente in un'area endemica.
- **Esame delle feci** (coprocultura): si cerca la presenza del batterio della salmonella nelle feci e l'esame è particolarmente sensibile nelle fasi precoci e tardive della malattia. Per la diagnosi definitiva deve essere integrato con l'esame colturale del sangue.
- **Emocultura:** in caso di malattia complicata dalla diffusione del batterio nel torrente circolatorio si cerca la salmonella nel sangue mediante emocultura.



COME SI DIAGNOSTICA?

ESAMI DEL SANGUE: vengono cercati nel sangue gli anticorpi contro la salmonella mediante il test di **agglutinazione di Widal**, esame che rivela la comparsa di agglutinine anti-O e anti-H (O è lo strato più esterno del batterio, mentre H è la struttura filiforme del flagello).

I bacilli tifoidei contengono infatti antigeni O e H che stimolano l'ospite a produrre i corrispondenti anticorpi. Questo tipo di esame è utilizzato particolarmente nei paesi in via di sviluppo, in quanto è rapido, economico ed eseguibile presso laboratori non specializzati; tuttavia, ha dei limiti in termini di sensibilità e specificità.

VALORI DI RIFERIMENTO: Per Tifo e Paratifo si considerano positivi valori superiori a 1/160.



COME SI DIAGNOSTICA?

ESAME DEL MIDOLLO OSSEO: è raramente utilizzato, tuttavia è il metodo diagnostico più accurato, soprattutto se gli altri test non hanno fornito risultati certi e affidabili. Nel caso in cui l'esito sia positivo per la presenza della *S. typhi*, si consiglia di estendere gli accertamenti anche agli altri membri della famiglia.

Oppure esiste un altro tipo di diagnosi, nominata **Diagnosi differenziale**, che viene posta con gli altri patogeni in grado di causare malattie con sintomi simili alla febbre tifoide, come:

Malaria, Influenza, Brucellosi, Rickettsiosi .



QUAL È LA CURA?

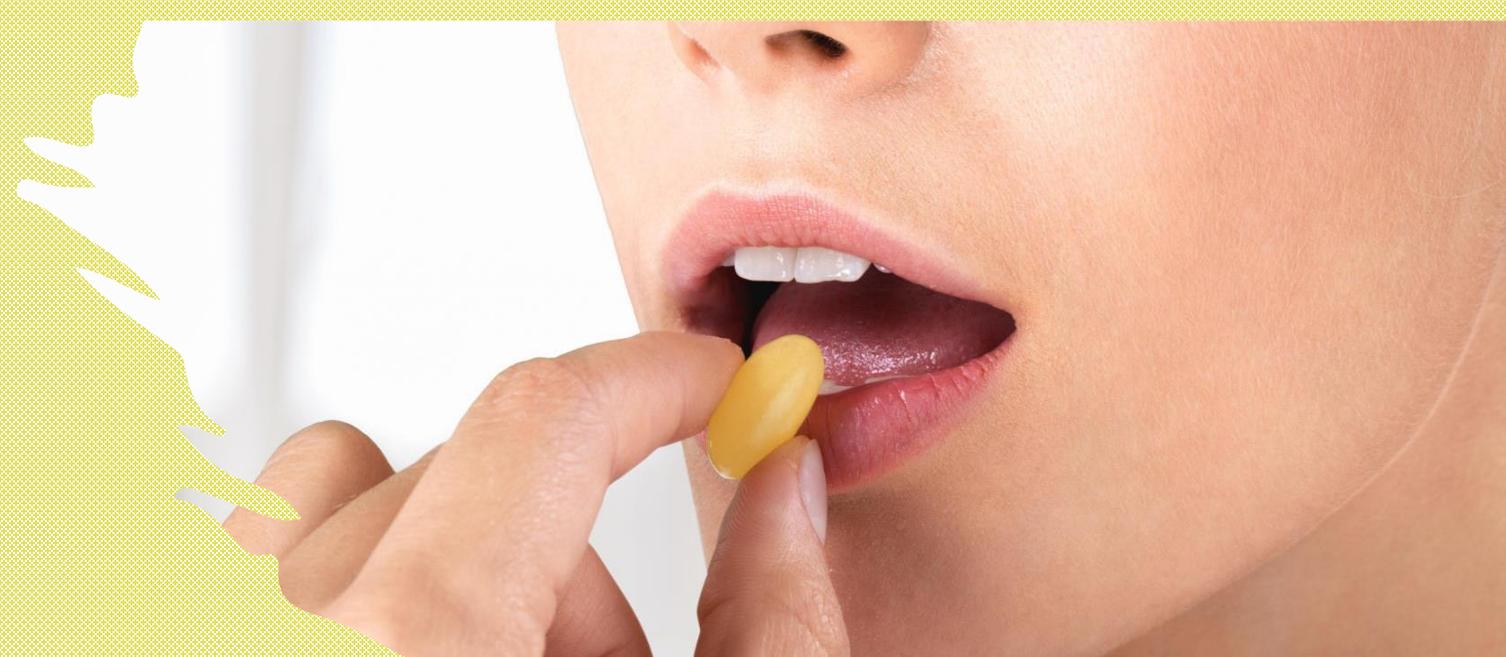
Il trattamento antibiotico è particolarmente indicato nelle forme gravi di febbre tifoide e nelle fasce di popolazione più fragili, come i lattanti di età inferiore a 3 mesi, gli anziani e i pazienti affetti da patologie croniche o che assumono farmaci immunosoppressori; in questi soggetti, infatti, il rischio di evoluzione verso le forme generalizzate di malattia è più elevato.



QUAL È LA CURA?

La scelta della terapia antibiotica, inoltre, è guidata dall'identificazione della regione geografica dove è stata contratta l'infezione e dal risultato delle colture e dell'**antibiogramma**.

Negli ultimi anni, infatti, è andata aumentando la **farmacoresistenza** di alcuni ceppi della salmonella a uno o più antibiotici, ragion per cui è sempre consigliato effettuare un antibiogramma per capire a quale tipo di principio attivo il batterio è sensibile e a quale no.



QUAL È LA CURA?



È importante tenere presente che **il pericolo di febbre tifoide non termina quando i sintomi scompaiono**; circa 1 persona su 20 infatti va incontro a una recidiva, con sintomi che si ripresentano dopo una settimana dalla conclusione del trattamento antibiotico.

Sono molto importanti anche:

- Riposo a letto per tutto il periodo febbrile
- Dieta adeguata: è opportuno effettuare pasti frequenti ma leggeri
- Terapia di supporto con liquidi



QUAL È LA CURA?

Infine, potrebbero essere utili anche:

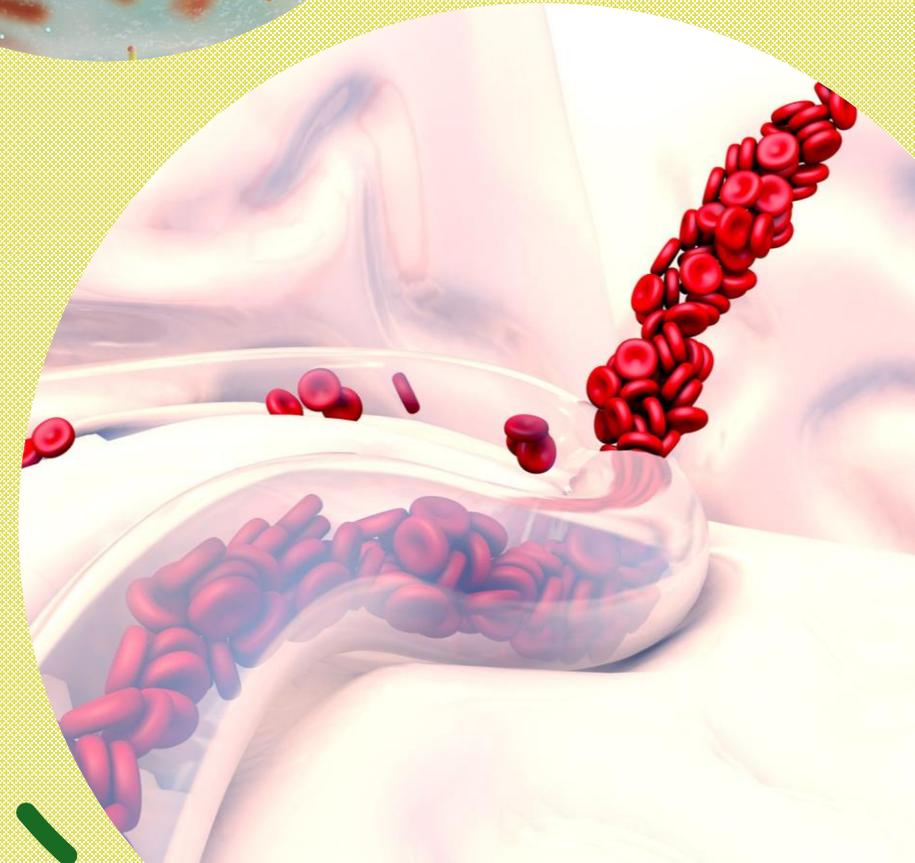
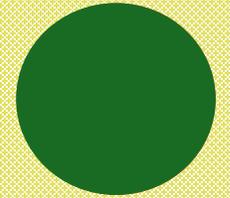
- Terapia con **corticosteroidi**: possono essere aggiunti agli antibiotici in caso di grave stato tossico o in presenza di coinvolgimento neurologico grave o segni di **coagulazione intravascolare disseminata**;
- Nutrizione enterale: nel caso sia impossibile effettuare la nutrizione per bocca è necessario alimentare la persona attraverso **sondino naso-gastrico** o attraverso una **stomia nello stomaco (PEG)** o nella sezione centrale dell'intestino tenue (PEJ).



COSA ACCADE SE NON SI INTERVIENE?

Le complicanze più comuni che si possono verificare nella febbre tifoide (soprattutto se non trattata o trattata tardivamente) sono:

- **Emorragia intestinale:** con conseguente anemia, ipovolemia, ipotensione e rischio di morte
- **Perforazione intestinale:** è una complicanza molto grave poiché può causare anche una peritonite e in alcuni casi un'insufficienza multiorgano
- **Insufficienza renale**
- **Shock settico**
- **Disidratazione:** è una possibile complicanza in seguito a diarrea profusa
- **Appendicite**
- **Insufficienza respiratoria**
- **Meningite**
- **Coma**
- **Problemi psichiatrici:** ad esempio psicosi paranoiche, allucinazioni e delirio





La **prognosi** è molto variabile e dipende dall'età del soggetto, dalla precocità della diagnosi e dall'appropriatezza del trattamento. Senza trattamento il tasso di mortalità può arrivare al 20%, mentre con una terapia immediata scende all'1% e nella maggior parte dei casi colpisce fasce a rischio come i soggetti malnutriti, i lattanti o gli anziani.

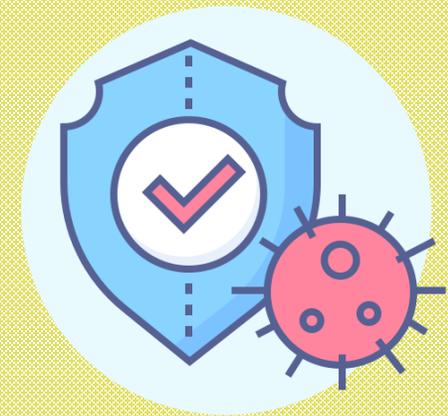
Con l'avvento della terapia antibiotica effettuata con la giusta tempistica, infatti, la prognosi è notevolmente migliorata.

LA PREVENZIONE

La **prevenzione del tifo** prevede:

- Rispetto di un'adeguata **igiene delle mani**: in particolare prima della manipolazione dei cibi e dopo l'utilizzo della toilette
- Controllo dei sistemi di fognatura

Ed è anche consigliato di evitare alcuni tipi di cibi e bevande, per chi si trova o si reca in Paesi dove la febbre tifoide è diffusa. Si dovrebbero rispettare norme ben precise evitando alcuni tipi di cibo, specie se crudo o poco cotto (ad es. carne e uova), bevande come il latte non pastorizzato (o bollito), acqua non imbottigliata e sigillata e il ghiaccio.



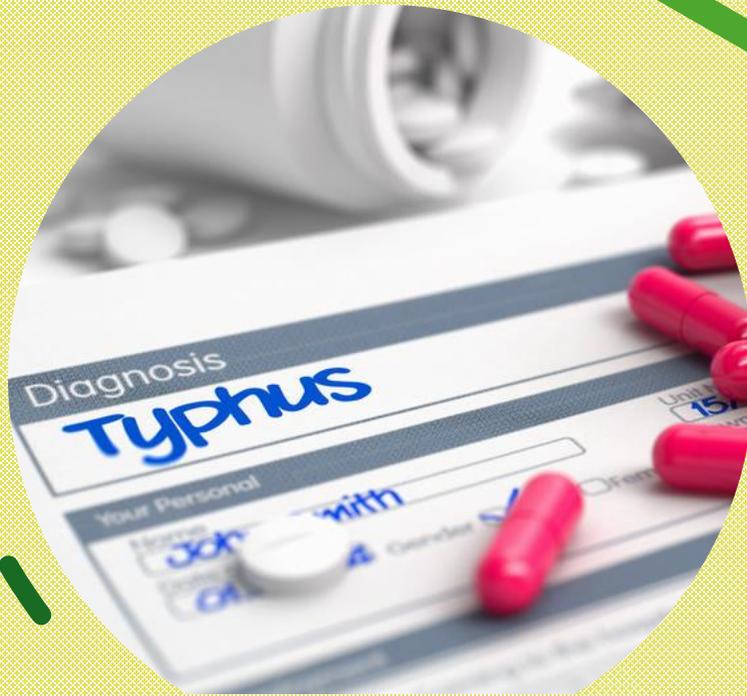
IL VACCINO

Molto importante come metodo di prevenzione è anche la **vaccinazione**, indicata per chi prevede un viaggio in Paesi dove il tifo è endemico, specie se il soggiorno ha una durata superiore a un mese o avviene in località in cui sono prevalenti ceppi di *S.typhi* resistenti agli antibiotici. La vaccinazione non esenta però dal rispetto delle norme igieniche.

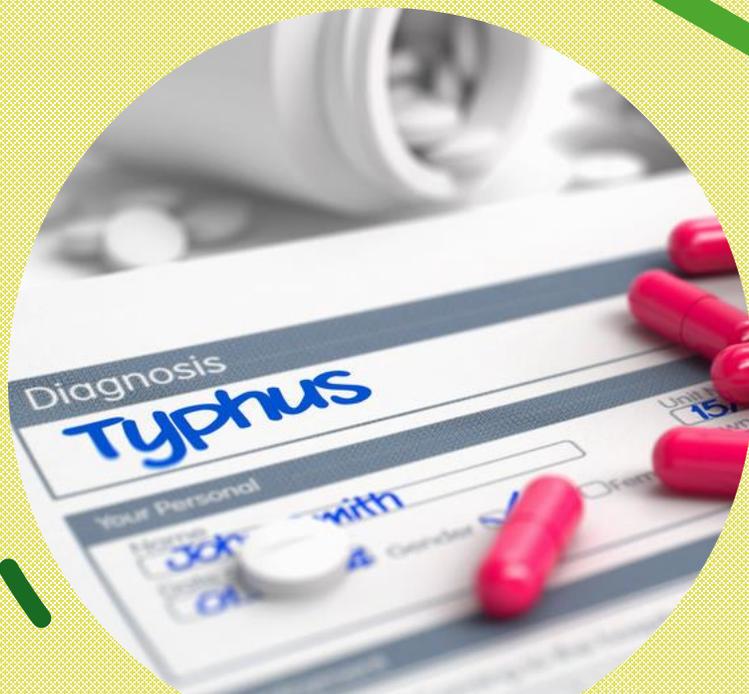
I vaccini attualmente disponibili sono 2:

- **Iniettabile Vi CPS**
- **Orale Ty21a**

In alcuni paesi è disponibile anche un **vaccino combinato contro la febbre tifoide e l'epatite A.**



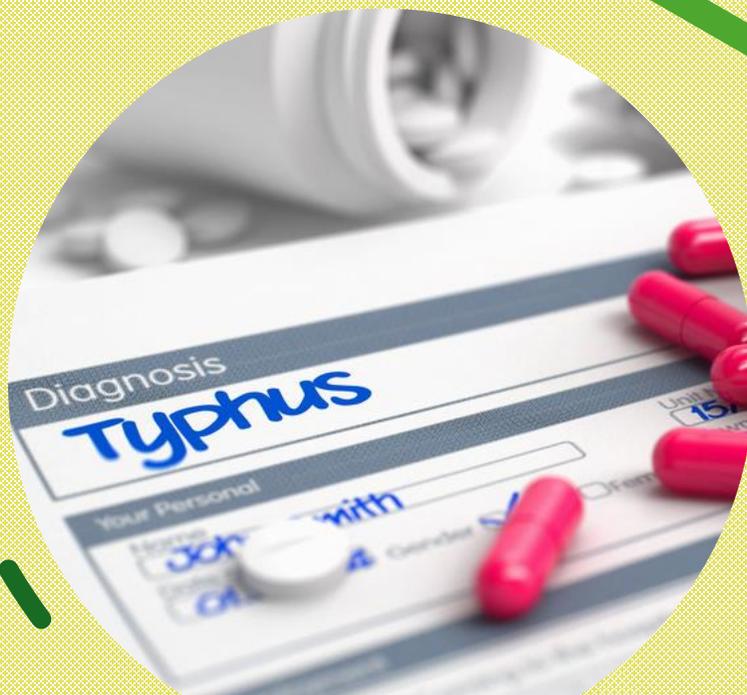
IL VACCINO INIETTABILE



Iniettabile Vi CPS: è un vaccino iniettabile a base di polisaccaridi capsulari della *S. typhi*, che viene somministrato in una dose unica almeno una settimana prima del viaggio. L'immunità è conferita dopo circa 7 giorni dall'iniezione ed è del 72-75% dopo un anno e mezzo e del 50% dopo due anni (dopo i quali è necessario effettuare una dose di richiamo). È consigliato negli adulti e nei bambini al di sopra dei 5 anni e sconsigliato in quelli al di sotto dei 2 anni.



IL VACCINO ORALE



Orale Ty21a: è un vaccino vivo attenuato prodotto dal ceppo mutante Ty21a e viene somministrato in 4 compresse da assumere a giorni alterni. Il ciclo vaccinale deve essere completato una settimana prima della possibile esposizione al batterio.

Questo tipo di vaccino conferisce un'immunità attorno al 50-60% fino a cinque anni dopo l'ultima dose, dopodiché è necessaria una dose di richiamo.

Il vaccino orale è consigliato dai 6 anni in su ed è controindicato nei bambini al di sotto di questa età e nelle donne in gravidanza e siccome il vaccino contiene parti vive attenuate del *S. typhi* è controindicato nei soggetti immunocompromessi.

La sua somministrazione deve essere ritardata di circa 72 ore in soggetti che hanno assunto un qualsiasi antibiotico.

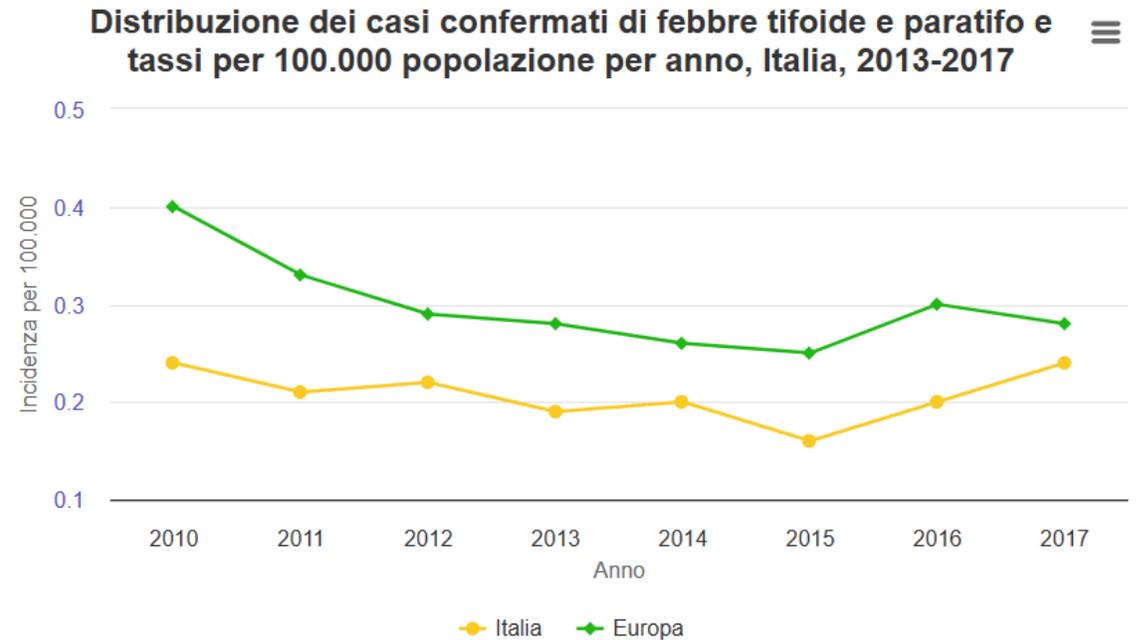


EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

In Italia, dagli anni Settanta agli anni Novanta, la febbre tifoide ha avuto un evidente declino, passando da più di 6600 casi nel 1976 a 662 del 1998.

Nel 2000, i tassi di incidenza più elevati della malattia si sono registrati in Puglia, Campania, Basilicata e Lazio.

La diffusione della malattia nelle regioni è comunque in diminuzione e negli ultimi anni non sono stati segnalati particolari focolai epidemici. Non è osservabile alcun incremento della malattia in relazione all'emergenza dei rifiuti del periodo indicativo del grafico.



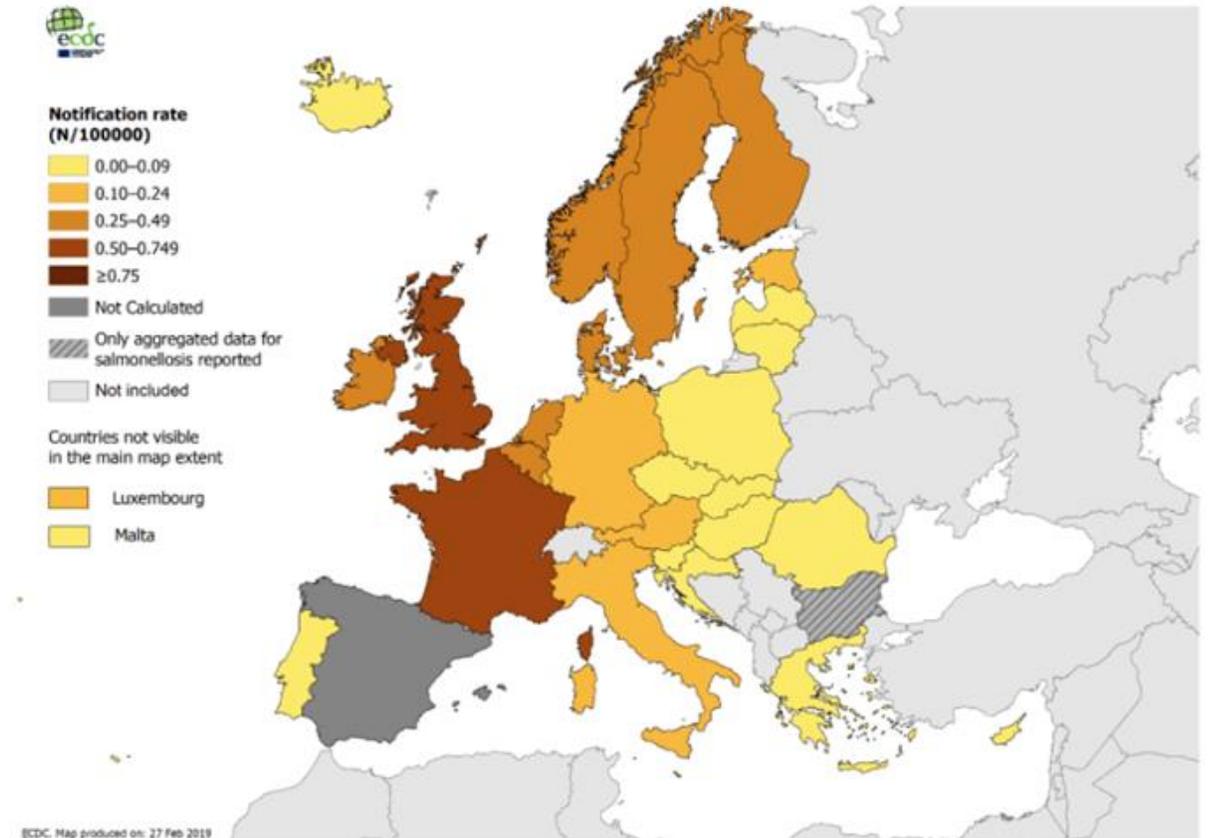
EPIDEMIOLOGIA IN EUROPA

Per il 2017, 22 paesi hanno segnalato un totale di 1098 casi di febbre tifoide e paratifoide. Il tasso di notifica UE / SEE era di 0,28 casi per 100.000 abitanti. Sette paesi non hanno segnalato alcun caso: Cipro, Cechia, Islanda, Lettonia, Malta, Romania e Slovenia.

Francia, Italia e Regno Unito (29,7%) rappresentavano il 61,2% di casi.

Dei 798 casi confermati con informazioni disponibili, 725 (90,9%) erano legati ai viaggi in paesi al di fuori dell'UE / SEE. India e Pakistan sono state le due destinazioni più visitate.

Figure 1. Distribution of confirmed typhoid and paratyphoid fever cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2017



EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO

La febbre tifoide è diffusa in tutto il mondo, ma minore diffusione della malattia si registra nelle regioni altamente industrializzate come America settentrionale, Australia, Giappone ed Europa occidentale.

Particolarmente a rischio sono considerati i Paesi dell'Africa settentrionale, il Perù e l'Asia meridionale, ma in generale la febbre tifoide continua a rappresentare una malattia ad alta morbosità e letalità per la maggior parte dei Paesi tropicali.

In tutto il mondo, si stima che 11-20 milioni di persone si ammaliano di tifo e ogni anno muoiano tra 128.000 e 161.000 persone.



Asia
Meridionale



Africa
Settentrionale



Perù

BIBLIOGRAFIA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ <https://www.epicentro.iss.it/tossinfezioni/>

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DEL LAZIO E DELLA TOSCANA <https://www.izslt.it/tossinfezioni-alimentari/>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ' <https://www.epicentro.iss.it/botulismo/>

HUMANITAS <https://www.humanitas.it/malattie/botulismo/>

ISSalute <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/b/botox-botulino>

WIKIPEDIA https://it.wikipedia.org/wiki/Clostridium_botulinum

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO DELLE SPEZIE <https://www.izsvenezie.it/temi/malattie-patogeni/botulismo/>

CE.I.R.S.A <https://www.ceirsa.org/leggitutto.php?idrif=171>

HUMANITAS SAN PIO <https://www.humanitas-sanpiox.it/malattie/botulismo-o-intossicazione-da-botulino/>

MINISTERO DELLA SALUTE <https://www.salute.gov.it/portale/sanitaAnimale/dettaglioContenutiSanitaAnimale.jsp?lingua=italiano&id=263&tab=1>

CENTRO BIOMEDICO ANALISI CLINICHE PAGANI <https://www.analisipapagni.it/esami/sierodiagnosi-di-wright-blog/>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ <https://www.epicentro.iss.it/brucellosi/>

PROGETTO: ZOONOTIC DIAGNOSTIC PROTOCOLS' CONDIVISION – ZOODIAC <https://www.sitocentroanalisiap.it/esami-a-z/reazione-di-widal-wright/>

Molecular Devices <https://it.moleculardevices.com/applications/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa>

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELL'ABRUZZO E DEL MOLISE <https://www.veterinariapreventiva.it/wp-content/uploads/2024/01/Eradicazione-e-camelidi.-Folgaria-2024-Tittarelli.pdf>

RUMINANTIA <https://www.ruminantia.it/brucellosi-nuovo-report-sulla-diffusione-in-europa-nel-2022/>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ <https://www.epicentro.iss.it/colera/>

MANUALE MSD https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/infezioni/infezioni-batteriche-batteri-gram-negativi/colera#Ulteriori-informazioni_v38705939_it

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION https://www.cdc.gov/cholera/causes/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cholera/infection-sources.html

WIKIPEDIA <https://it.wikipedia.org/wiki/Colera>

MANUALE MSD <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/bacilli-gram-negativi/colera>

WIKIPEDIA https://it.wikipedia.org/wiki/Reazione_a_catena_della_polimerasi

WIKIPEDIA <https://it.wikipedia.org/wiki/Azitromicina>

WIKIPEDIA <https://it.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacina>

MINISTERO DELLA SALUTE https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_eventiEpidemici_2494_comunicato_itemComunicato0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/cholera-algeria-rapid-risk-assessment-september-2018.pdf>

ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera#:~:text=The%20number%20of%20cholera%20cases>

BIBLIOGRAFIA

SCIENCE DIRECT <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213007122001617>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' <https://www.cdvet.it/uploads/files/Salmonellosi%20Istituto%20superiore%20di%20sanit%C3%A0.pdf>

AUTORITA' EUROPEA PER LA SICUREZZA ALIMENTARE (EFSA) <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/salmonella>

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELLE VENEZIE <https://www.izsvenezie.it/documenti/comunicazione/materiale-editoriale/1-comunicazione-scientifica/appunti-scienza/salmonellosi.pdf>

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELLE VENEZIE <https://www.izsvenezie.it/report-one-health-ue-2022/#:~:text=Il%20numero%20di%20casi%20umani%20di%20salmonellosi%20confermati%20in%20Europa,nessun%20incremento%20o%20diminuzione%20significativi>

Manuale MSD <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/infezioni/infezioni-da-rickettsia-e-infezioni-correlate/tifo-epidemic>

Manuale MSD <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/rickettsie-e-microrganismi-correlati/tifo-murino-endemico>

Manuale MSD <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/infezioni/infezioni-da-rickettsia-e-infezioni-correlate/tifo-murino-endemico>

NURSE24.IT <https://www.nurse24.it/studenti/patologia/tifo-febbre-tifoide.html>

SALUTE REGIONE EMILIA ROMAGNA <https://salute.regione.emilia-romagna.it/sanita-pubblica/vaccinazioni/le-principali-malattie-prevenibili-con-vaccinazione/tifo>

REGIONE DEL VENETO <https://salute.regione.veneto.it/mobilevac/Malattie/Dettaglio?Id=TIF#:~:text=L'infezione%20si%20previene%20innanzitutto%20attu>
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/febbre-tifoide>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' <https://www.epicentro.iss.it/tifoide/epidemiologia>

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/febbre-tifoide>



**THANK
YOU
FOR
YOUR
ATTENTION**

A cura di:

Vivian Cerbero, 0123002928

Maria Magno, 0123002933

Liliana Marra, 0123002813

Giovanna Milito, 0123002841

Mariarosaria Sorrentino, 0123002736