

A wide-angle photograph of a beach under a clear blue sky. The foreground is filled with golden sand, showing numerous footprints and shadows cast by the beach furniture. In the middle ground, several yellow beach umbrellas are open, providing shade. Underneath them are lounge chairs with blue and orange striped cushions. Some chairs have a yellow sign that reads "LA CAPARRINA". In the background, more umbrellas, some made of straw, and a few people can be seen near the water's edge. The overall atmosphere is bright and sunny.

**Il volto umano della Brucellosi:
considerazioni di un Infettivologo**



Clinica Malattie Infettive
Università “G. d’Annunzio” Chieti
ASL 2 Abruzzo, Lanciano-Vasto Chieti



Il volto umano della Brucellosi: considerazioni di un Infettivologo

Dott. Arturo Di Girolamo

Giornata di studio sulla Brucellosi
Teramo, 3 dicembre 2013



Brucellosi umana: cenni storici

THE LANCET

Department of medical history

The saga of brucellosis: controversy over credit for linking Malta fever with goats' milk

D J Vassallo

Lancet 1996; **348**: 804–08

Duke of Connaught Unit, Musgrave Park Hospital, BFP0 801, UK
(D J Vassallo FRCSEd)

Numerosi casi di febbre inspiegabile nelle truppe militari inglesi durante la permanenza a Malta

--> Venne usato inizialmente anche il latte fresco di capra come cura (!)

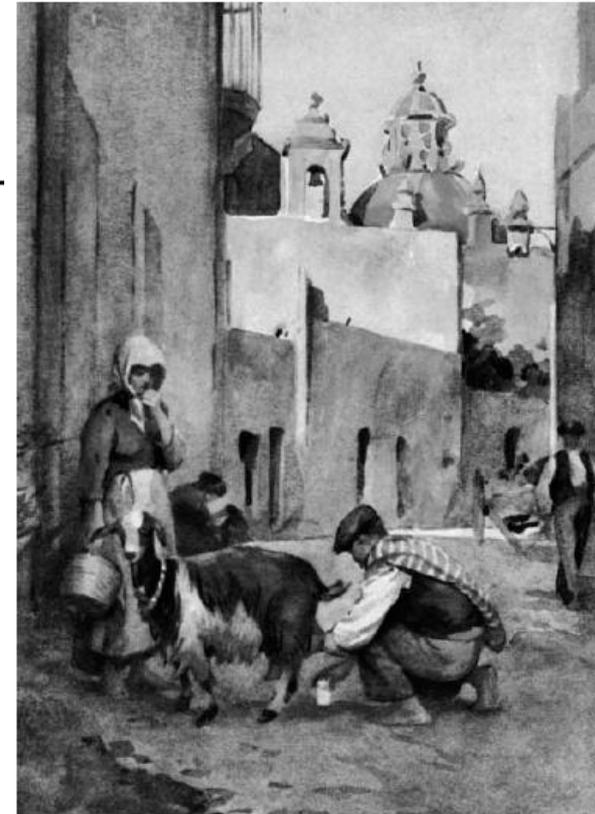


Figure 1: **The Maltese goat**
From a painting by Chev E Caruana Dingli (1876–1950).

Brucellosi: cenni storici

- 1861 - Marston: *febbre remittente gastrica mediterranea*
- 1887 - D. Bruce: *Micrococcus melitensis* dalla milza di un malato con febbre ondulante
- 1897 - B. Bang: isolamento di *Bacillus abortus* dal materiale abortivo di bovini
- 1897 - A. Wright: test per la diagnostica di laboratorio
- 1905 - T. Zammit (W. Horrocks?): correlazione definitiva tra malattia animale e umana



18
anni!!

Brucella spp.

Microorganismo

Ospite

Brucella abortus

Bovini

B. melitensis

Ovi-caprini

B. suis

Suini

B. canis

Canidi

B. ovis

Ovini

B. maris

Mammiferi marini

Le malattie infettive sono tutte uguali?

- **Considerare:**
 - **Epidemiologia (diffusione)**
 - **Caratteristiche cliniche**
 - **Morbilità/mortalità**
 - **Problematiche diagnostiche**
 - **Costi sociali**
 - **... altro ...**

(in questo caso) la responsabilità dell'uomo è relativamente limitata

- **La brucellosi è una zoonosi (non c'è trasmissione interumana)**
- **Le problematiche maggiori sembrano correlate più al grave impatto economico sulle risorse alimentari che a motivi di salute pubblica**
- **Alta prevalenza negli animali → elevata incidenza nell'uomo**
- **Esistono programmi di eradicazione in ogni nazione affetta (spesso avviati già dai primi anni del '900)**

Brucellosi (animale) nel mondo

Brucellosis in animals, Europe, 1994

Country	Bovine (<i>B. abortus</i>)	Ovine/ caprine (<i>B. melitensis</i>)	Porcine (<i>B. suis</i>)	Ovine (<i>B. ovis</i>)
Albania	-	+	+	+
Belgium	+	-	-	-
Bulgaria	-	-	+	+
Croatia	-	-	+	+
Czech Republic	-	-	?	-
France	+	++	?	+
Germany	+	-	?	+
Greece	+	++	ND	ND
Ireland	+	-	-	-
Italy	+	+	-	ND
Latvia	-	-	+	-
Lithuania	-	-	-	?
Macedonia	+	+	-	-
Malta	+	+	-	-
Poland	+	+	?	-
Portugal	+	+	-	+
Romania	-	-	+	-
Russia	++	++	+	+
Slovakia	-	-	ND	-
Slovenia	-	-	-	+
Spain	+	+	-	+
Ukraine	ND	ND	ND	ND
Yugoslavia	+	+	+	-

Brucellosis in animals, Africa, 1994

Country	Bovine (<i>B. abortus</i>)	Ovine/ caprine (<i>B. melitensis</i>)	Porcine (<i>B. suis</i>)	Ovine (<i>B. ovis</i>)
Algeria	+	?	ND	+
Angola	?	?	?	?
Botswana	+	ND	-	ND
Cape Verde	?	?	?	+
Central African Republic	++	ND	+	ND
Chad	++	?	?	ND
Congo	+	-	-	-
Côte d'Ivoire	+	-	-	+
Egypt	+	+	ND	-
Eritrea	+	?	ND	+
Ghana	+	-	-	-
Guinea	+	ND	-	ND
Kenya	+	+	ND	ND
Libya	+	+	-	-
Mauritius	-	-	-	-
Morocco	+	?	-	-
Mozambique	++	+	++	+
Namibia	+	-	-	?
Niger	+	+	ND	+
Nigeria	++	+	+	ND
Seychelles	+	-	-	-
South Africa	++	+	-	+
Sudan	++	+	-	-
Tanzania	+	ND	ND	ND
Tunisia	+	++	-	-
Zaire	+	ND	+	ND
Zimbabwe	+	+	-	+

Brucellosi (animale) nel mondo

. Brucellosis in animals, Asia, 1994

Country	Bovine (<i>B. abortus</i>)	Ovine/ caprine (<i>B. melitensis</i>)	Porcine (<i>B. suis</i>)	Ovine (<i>B. ovis</i>)
Afghanistan	+	+	ND	ND
Bangladesh	+	+	ND	ND
Bhutan	+	-	-	ND
China	+	+	+	+
Hong Kong	ND	ND	?	ND
India	+	+	?+	-
Indonesia	+	ND	+	+
Iran	+	+	-	-
Israel	-	+	-	-
Iraq	+	+	ND	ND
Jordan	-	++	-	-
Korea (S)	++	-	?+	-
Kuwait	++	++	-	-
Malaysia	+	-	?-	-
Mongolia	++	+	-	+
Myanmar	+	ND	+	ND
Oman	++	ND	ND	ND
Qatar	ND	ND	ND	ND
Sri Lanka	++	+	-	+
Syria	+	ND	ND	ND
Thailand	+	-	+	-
Turkey	++	++	-	ND
UAE	-	+	-	+
Yemen	+	+	-	-

- not present

Brucellosis in animals, the Americas, 1994

Country	Bovine (<i>B. abortus</i>)	Ovine/ caprine (<i>B. melitensis</i>)	Porcine (<i>B. suis</i>)	Ovine (<i>B. ovis</i>)
Antigua/ Barbuda	?	-	-	-
Argentina	++	-	+	++
Belize	-	-	-	ND
Bolivia	++	+	+	ND
Brazil	++	-	+	-
Canada	-	-	-	+
Chile	++	-	-	+
Colombia	+	-	-	-
Cuba	?	-	++	-
Dominican Republic	++	-	+	-
Ecuador	++	ND	ND	ND
El Salvador	++	ND	+	ND
Guatemala	+	-	+	-
Haiti	+	-	-	-
Honduras	?	-	++	-
Jamaica	?+	-	-	-
Mexico	+	+	ND	-
Nicaragua	++	ND	ND	ND
Peru	++	ND	ND	++
Paraguay	+	ND	-	+
Uruguay	+	-	-	+
United States	+	-	(+)	+
Venezuela	++	-	++	?

Brucellosi (animale) nel mondo

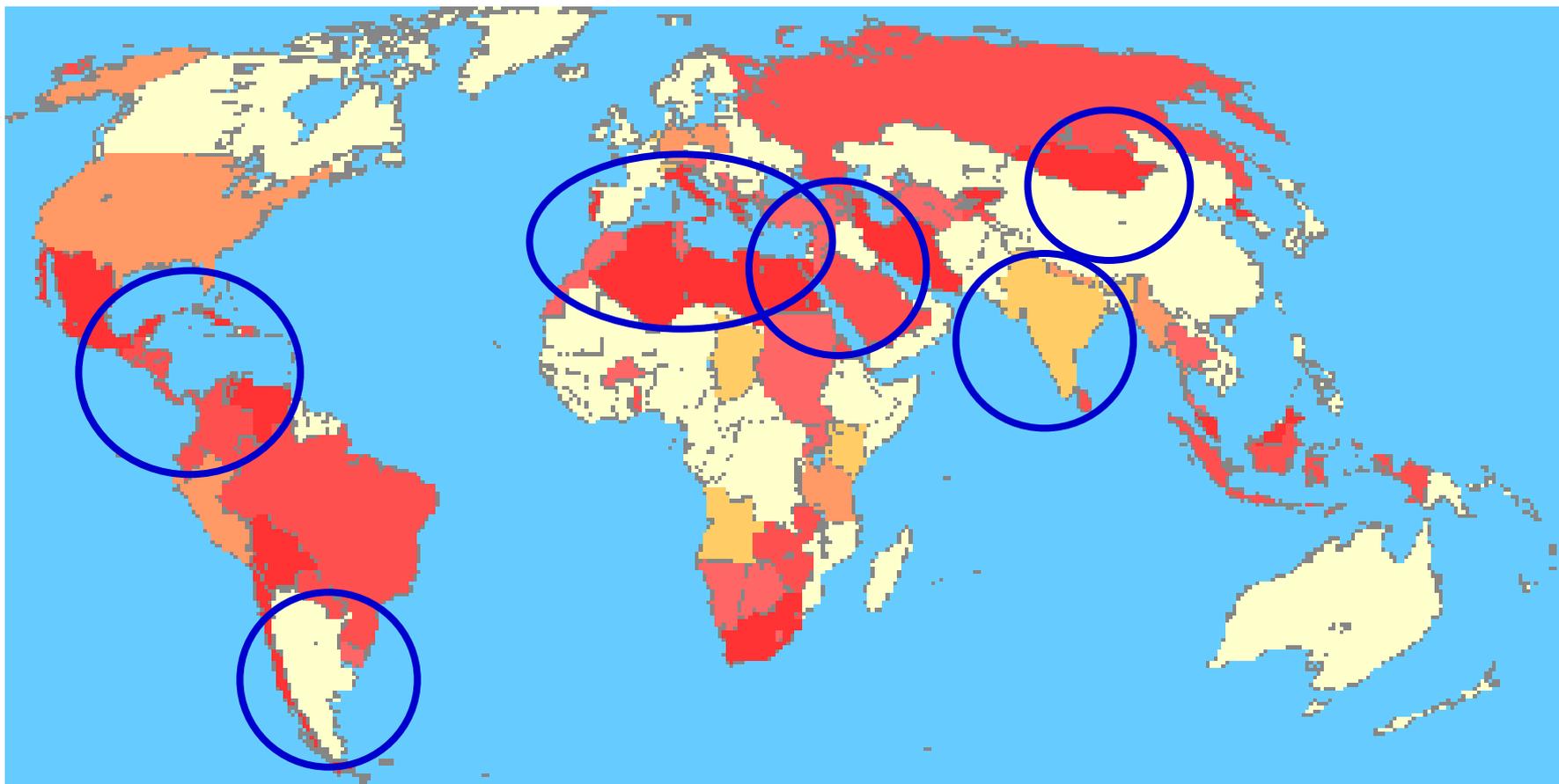
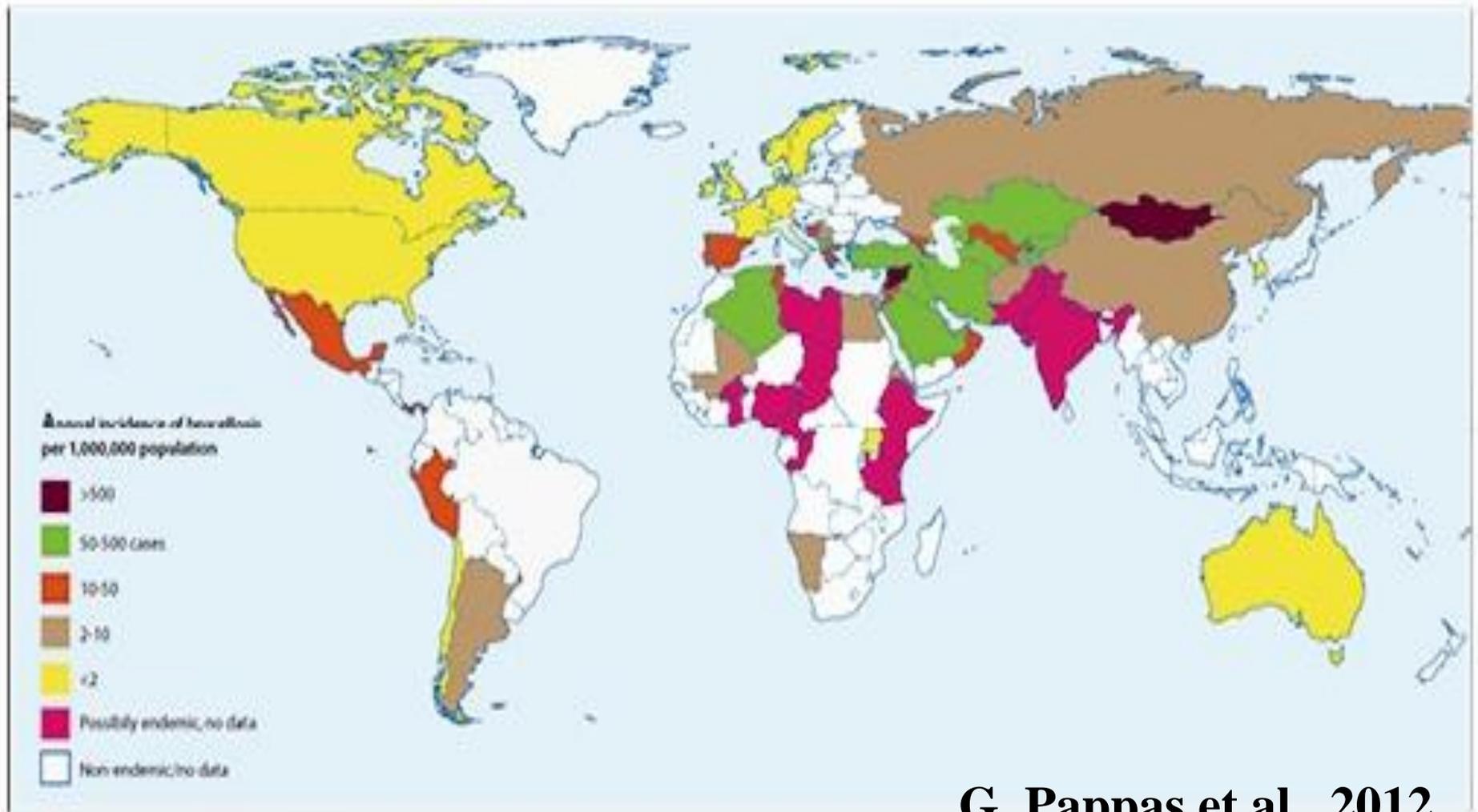


Figure 1: The global map of brucellosis endemicity. Reproduced from the freely accessed article: Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007;4:e317 (doi:10.1371/journal.pmed.0040317). Reproduced from: Gutierrez Ruiz C, Miranda JJ, Pappas G. A 26-year-old man with sternoclavicular arthritis. PLoS Med 2006;3:e293 (doi:10.1371/journal.pmed.0030293). Derived from: Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91-99 [1]



G. Pappas et al., 2012



Nord

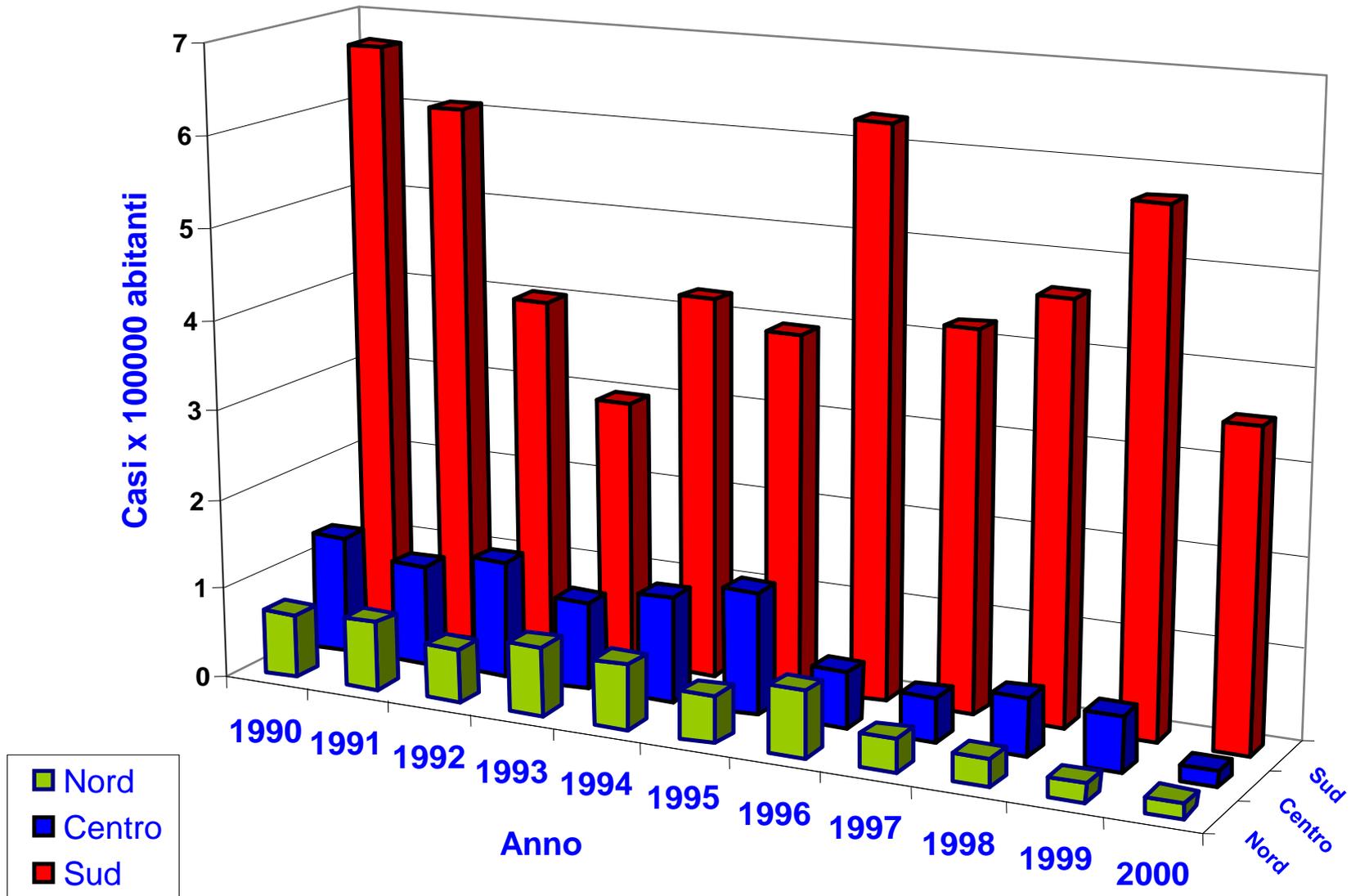
Centro

Sud

Isole

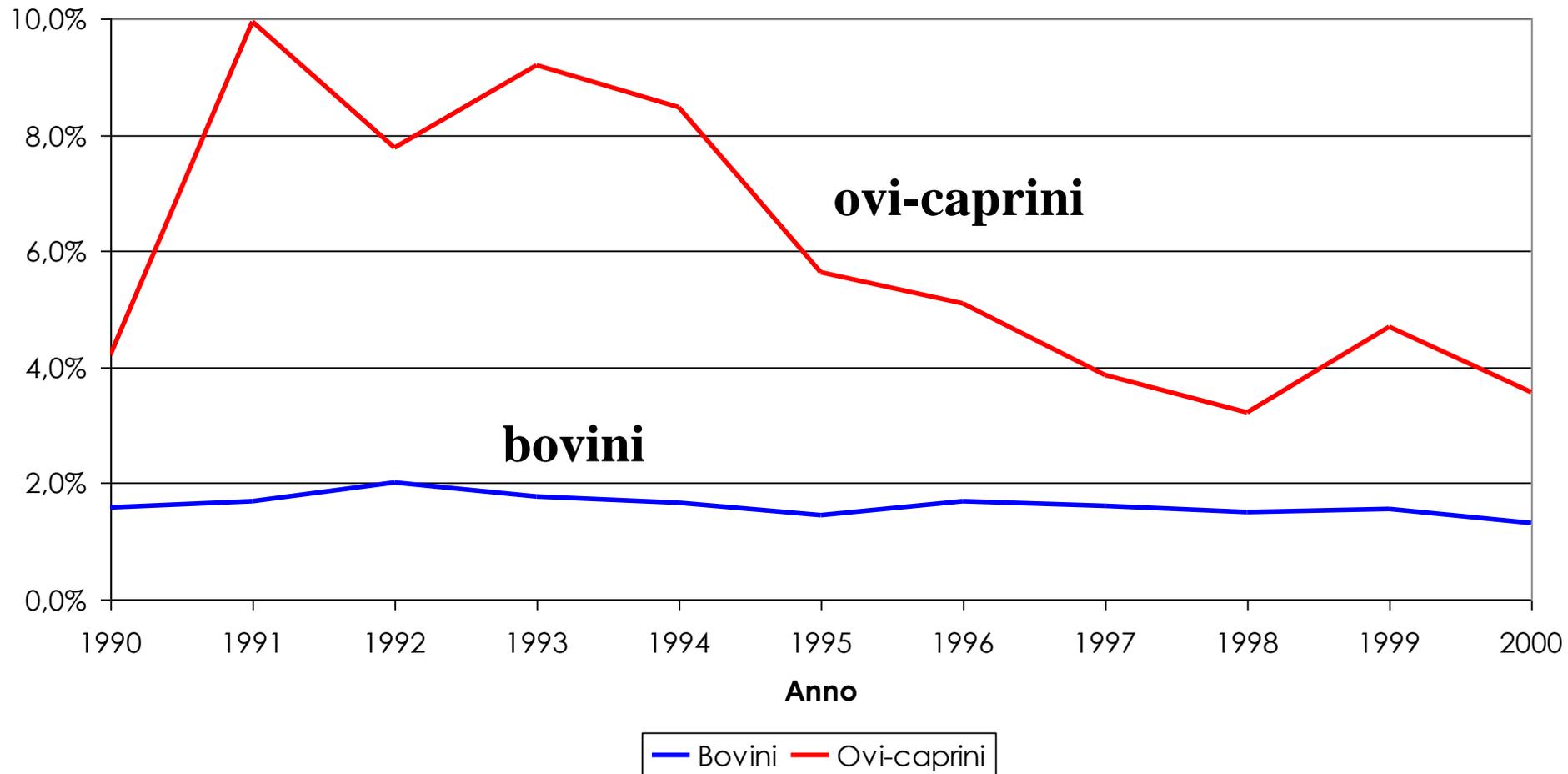
Brucellosi umana

Trend epidemiologico - Italia 1990-2000



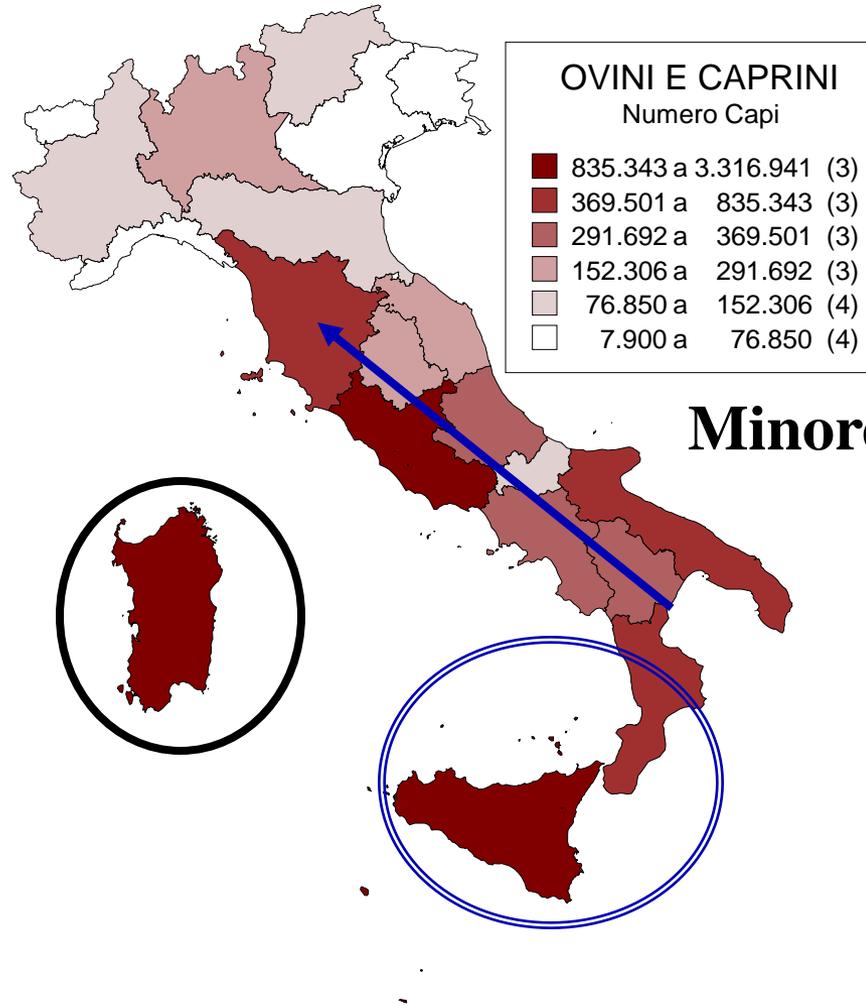
Brucellosi ovi-caprina

Percentuale di allevamenti infetti



Brucellosi ovi-caprina

Distribuzione geografica degli ovi-caprini



Brucellosi ovi-caprina

Migrazione (transumanza) delle greggi



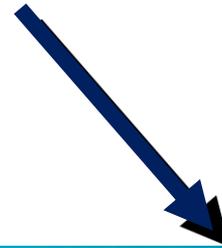
*Settembre, andiamo.
E' tempo di migrare*

(G. d'Annunzio)

La movimentazione delle greggi viene ancora effettuata, anche se con sistemi più moderni



Improbabile...



Brucellosi ovi-caprina 2000

Percentuali relative alle greggi esaminate e infette

4 pattern
distinti

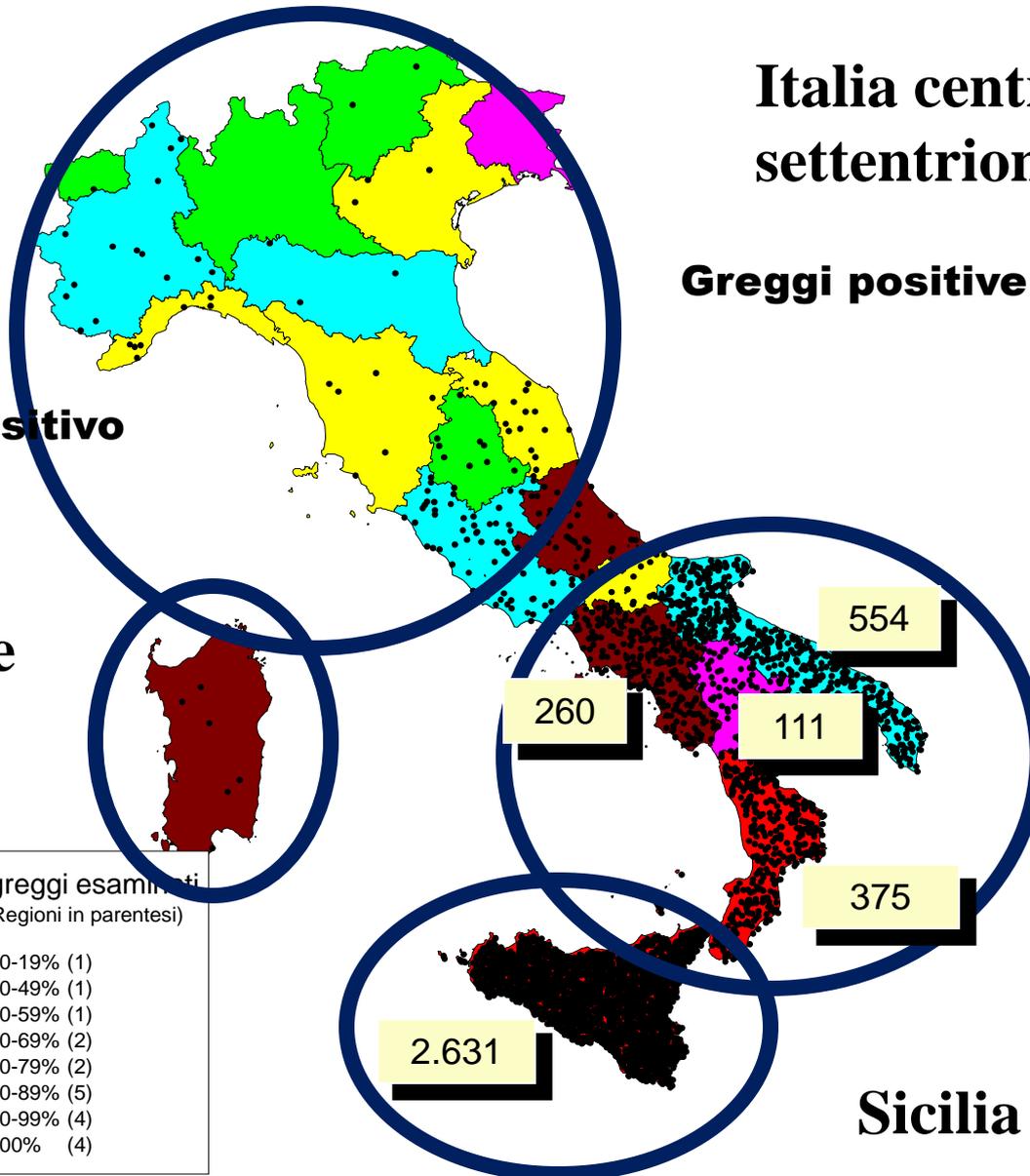
Italia centrale e
settentrionale

Greggi positive = 4.138

1 punto = 1 gregge positivo

Sardegna:
Ufficialmente
indenne

Italia
meridionale



260

554

111

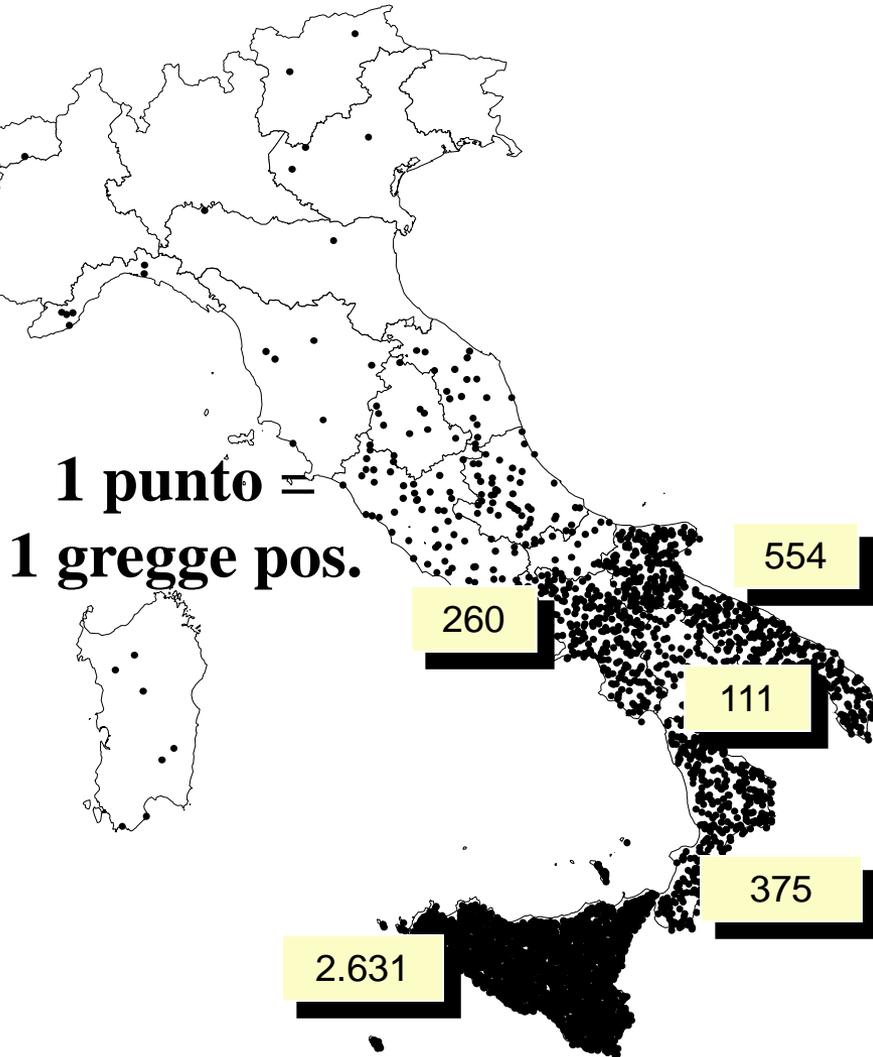
375

2.631

Sicilia

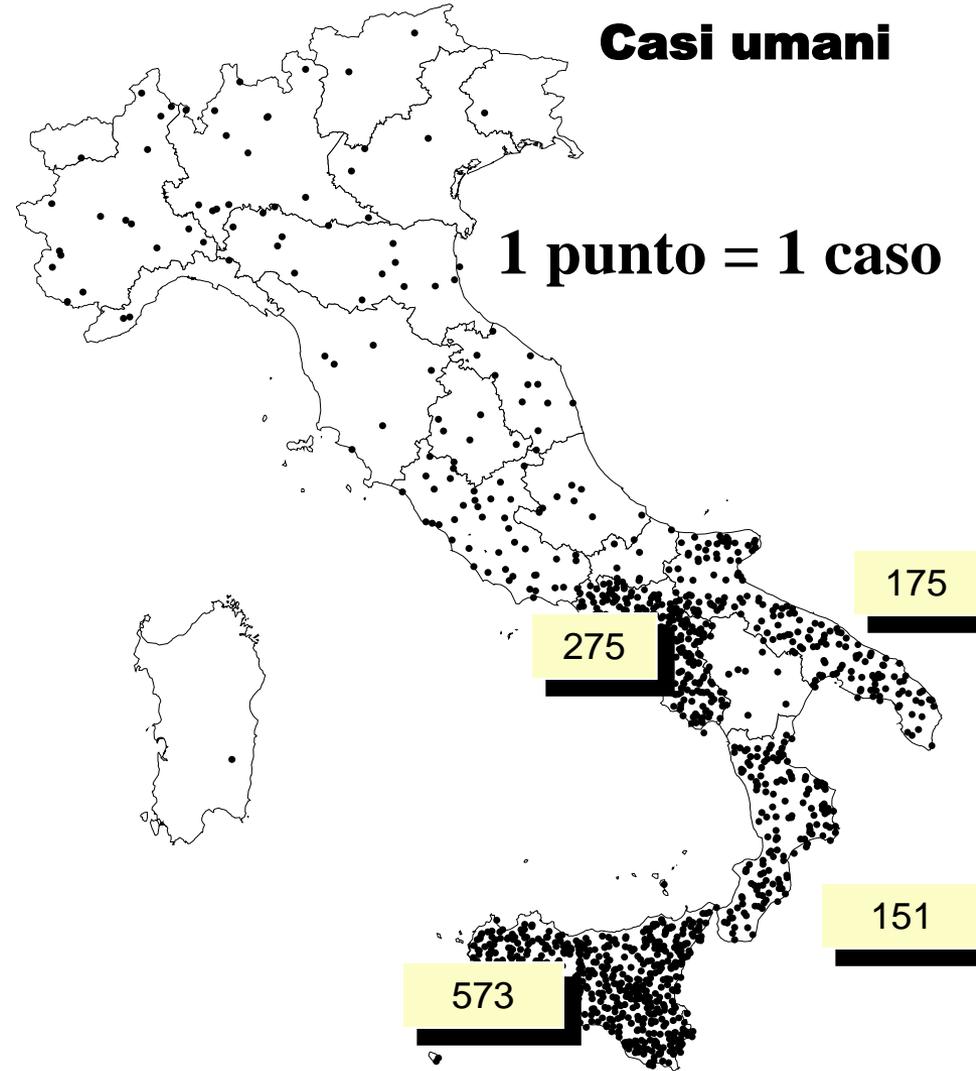
Brucellosi in Italia - 2001

Ovi-caprini



greggi positive = 4.138

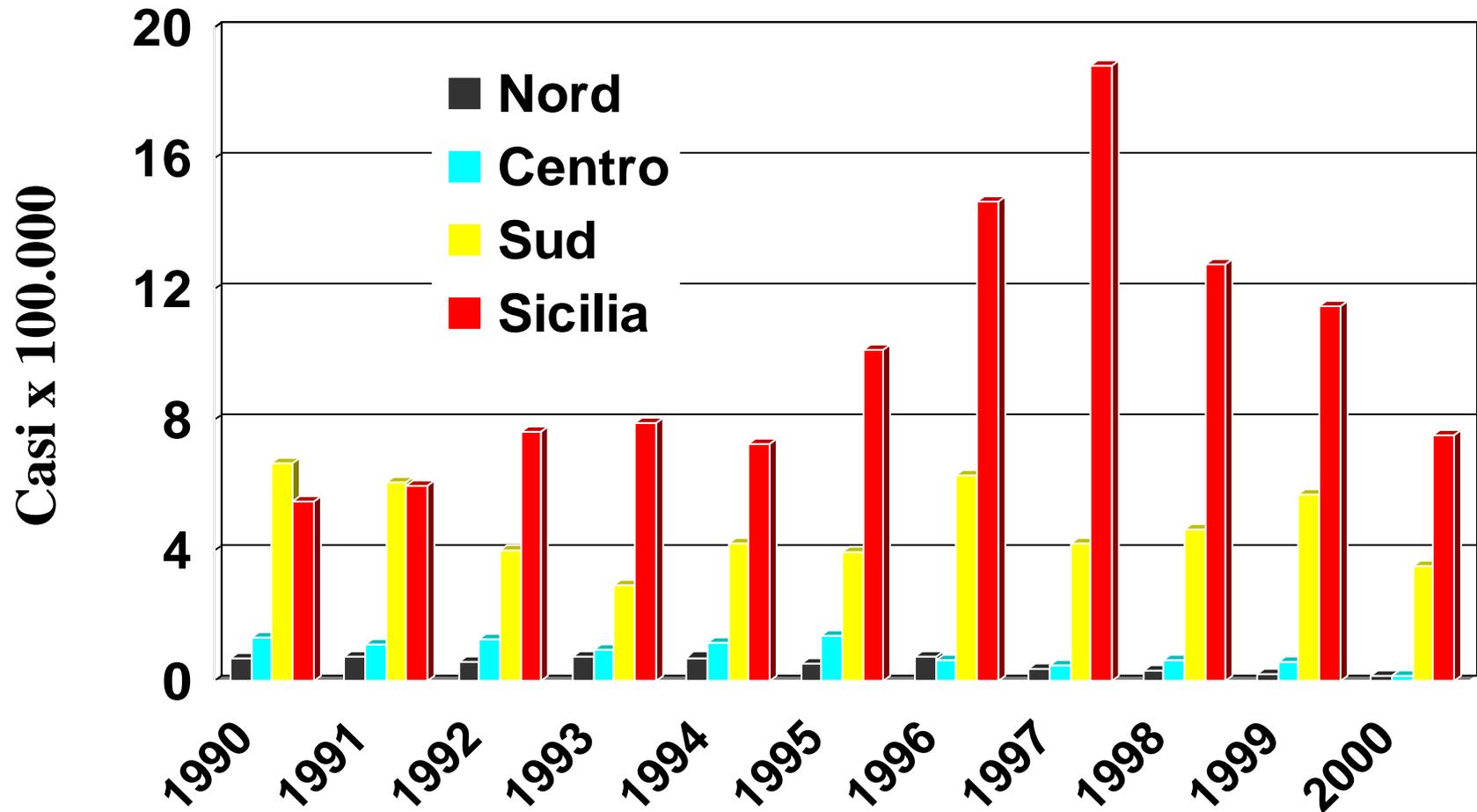
Casi umani



Casi umani = 1.324

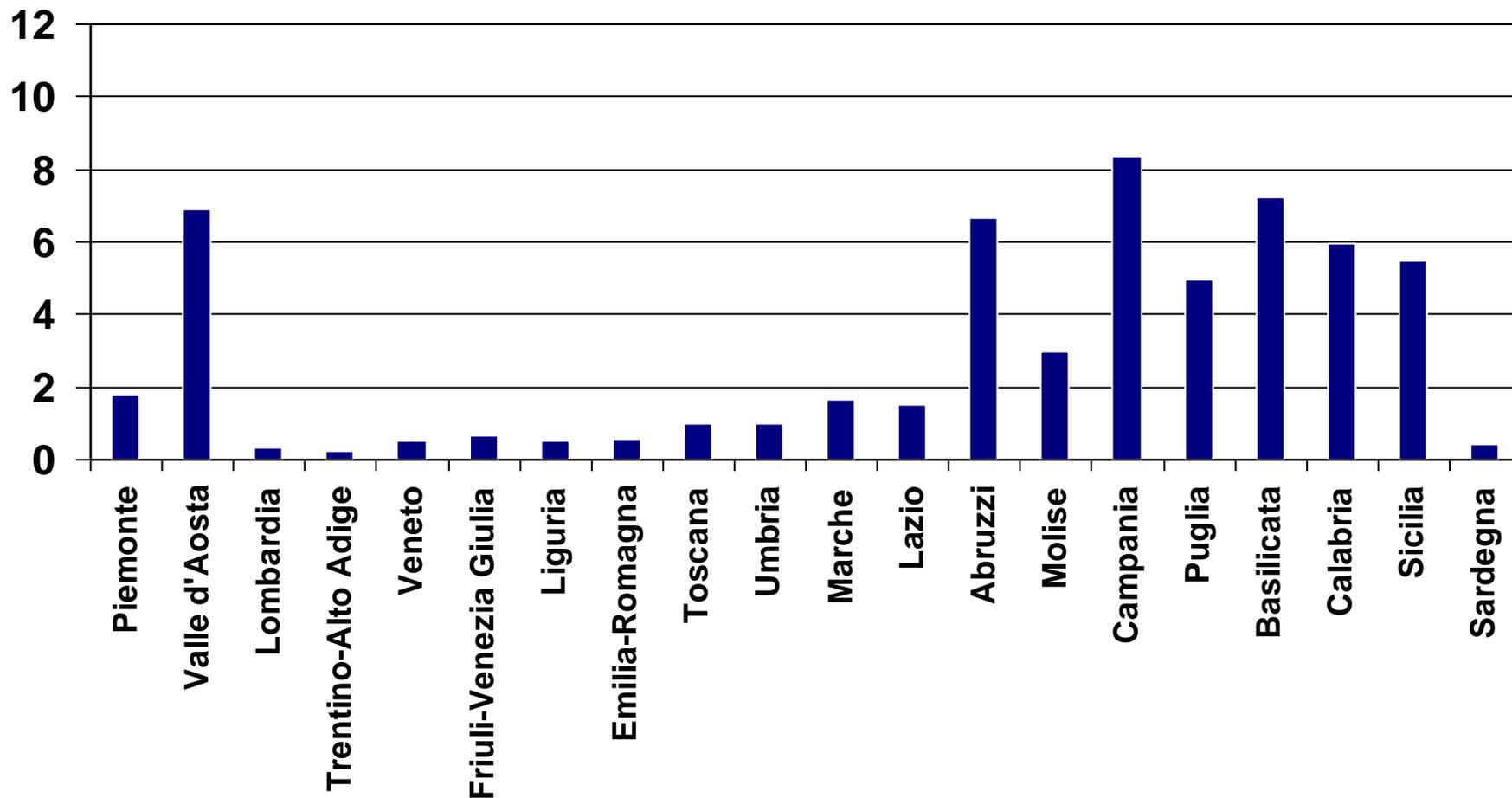
Brucellosi umana

Trend epidemiologico per regioni



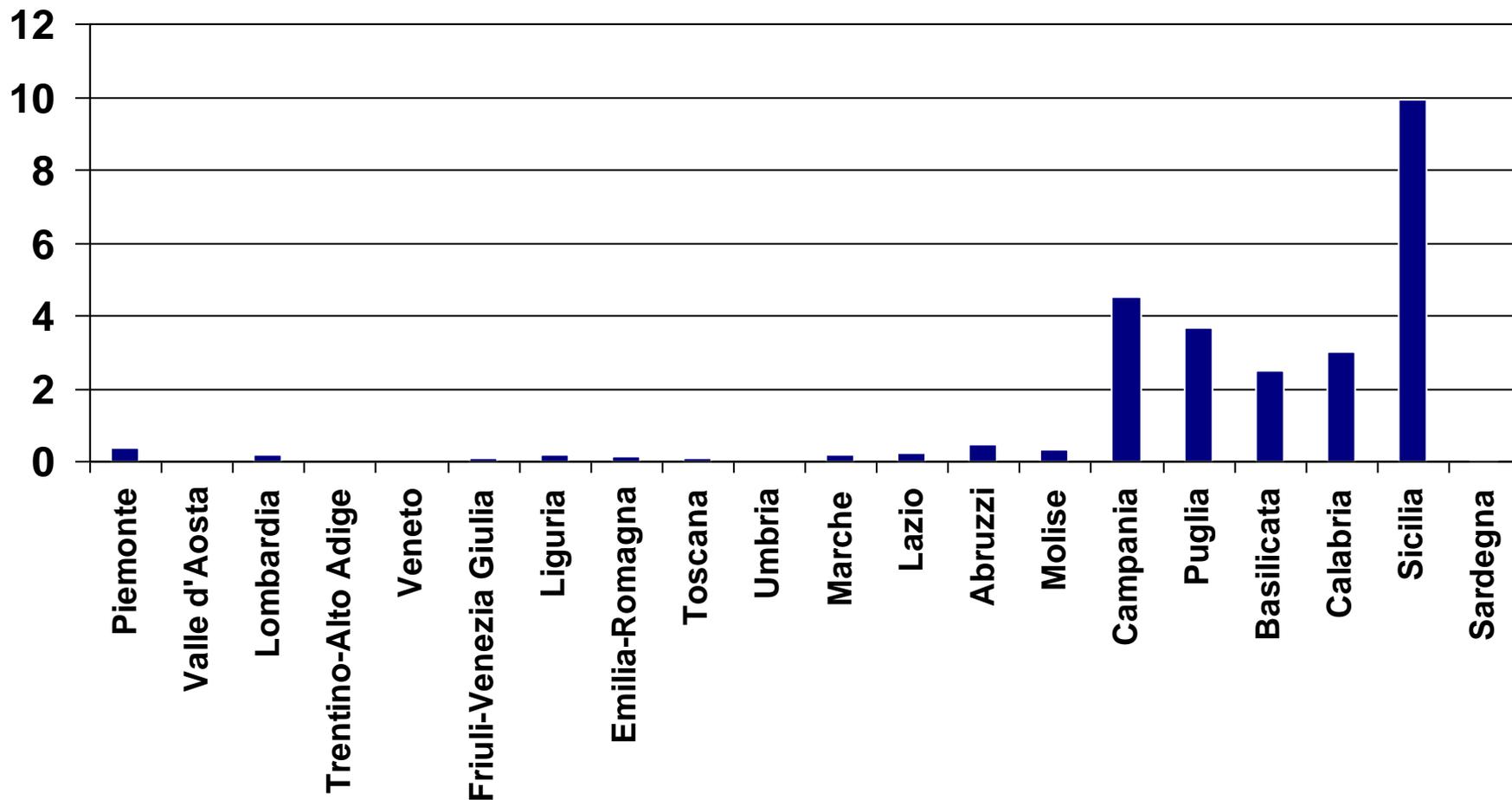
Brucellosi umana

Tassi di incidenza – 1990

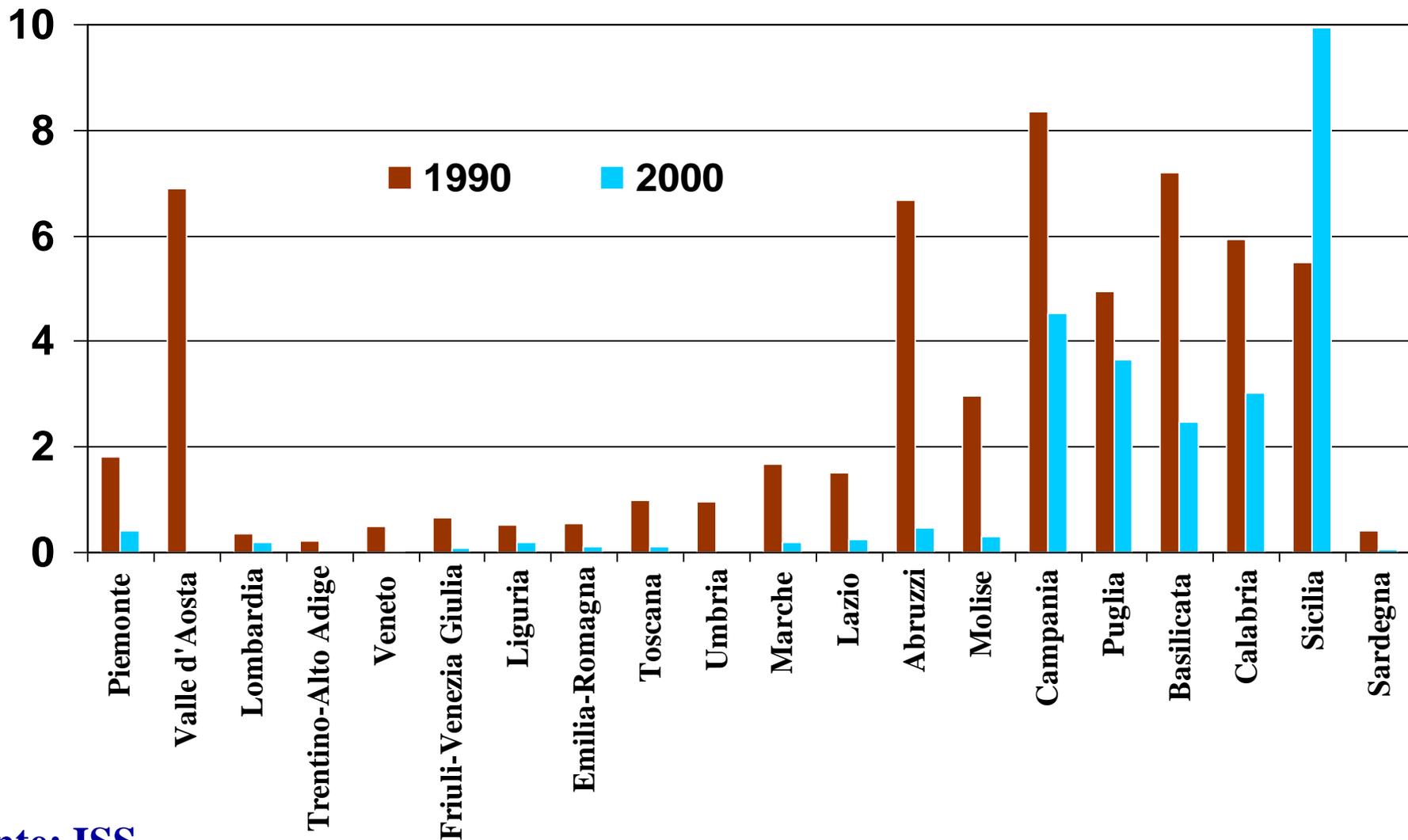


Brucellosi umana

Tassi di incidenza – 2000

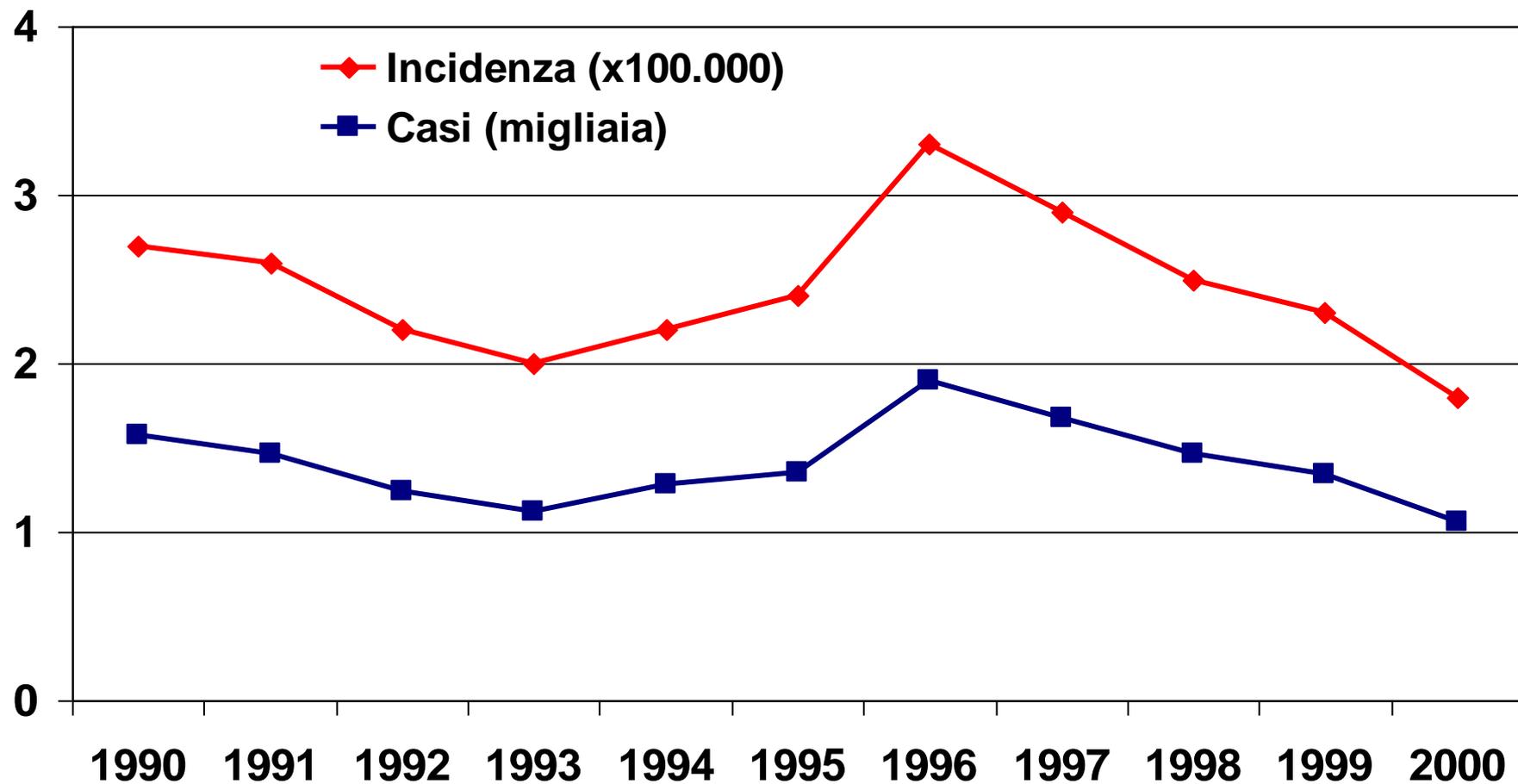


Brucellosi umana - Tassi di incidenza



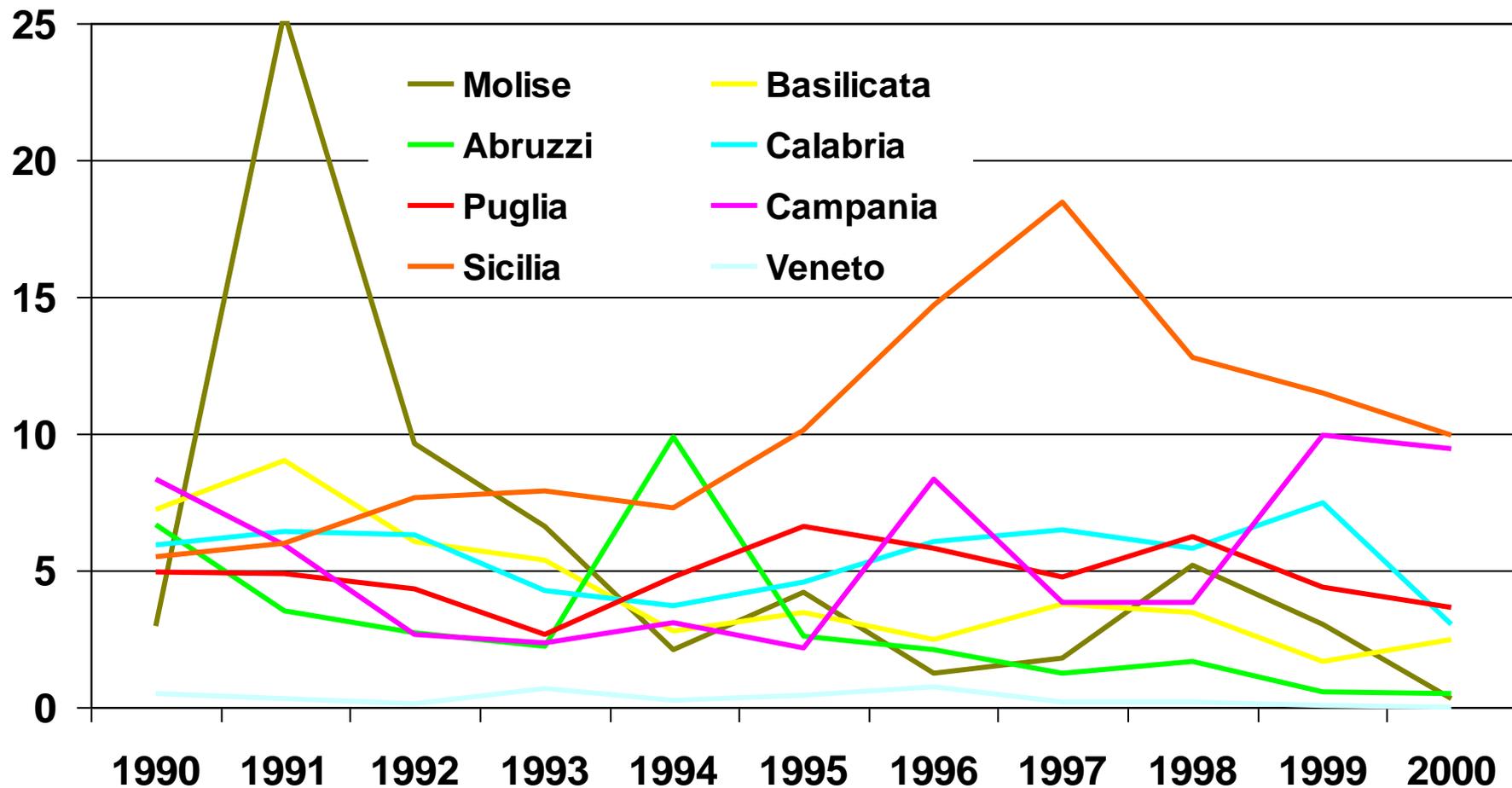
Brucellosi umana

Trend epidemiologico 1990 - 2000



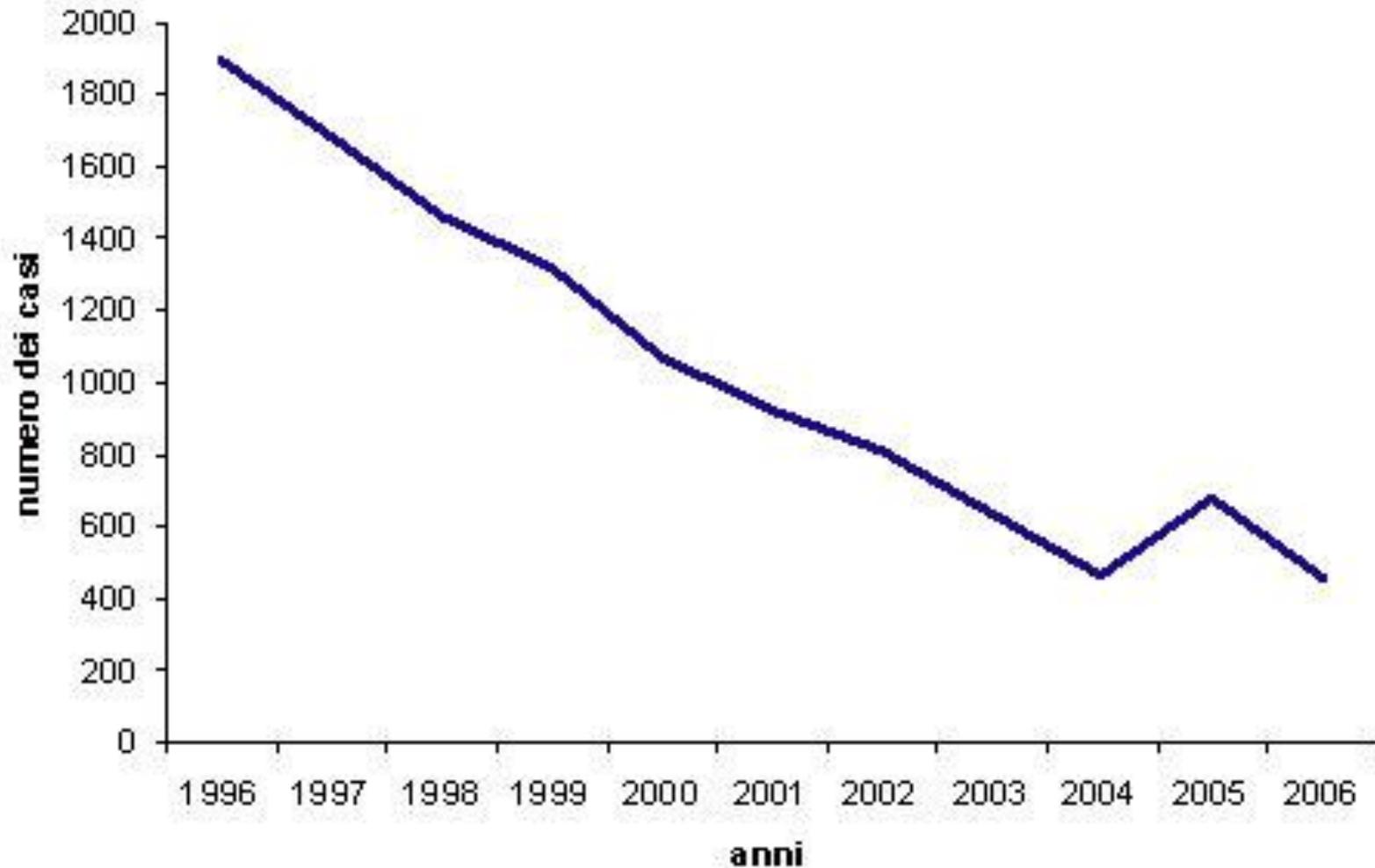
Brucellosi Umana

Trend epidemiologico 1990 - 2000



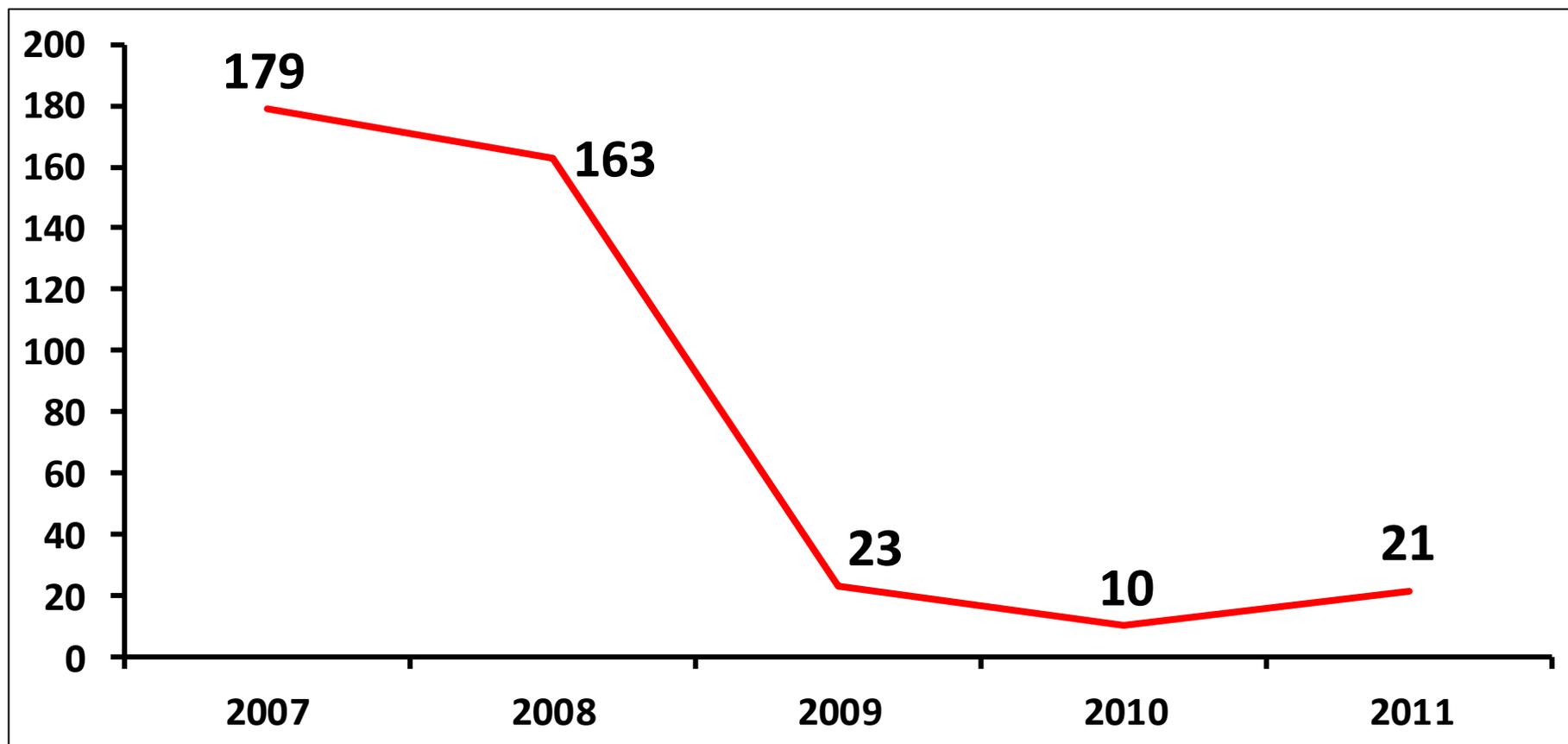
Brucellosi Umana

Trend epidemiologico 1996 - 2006

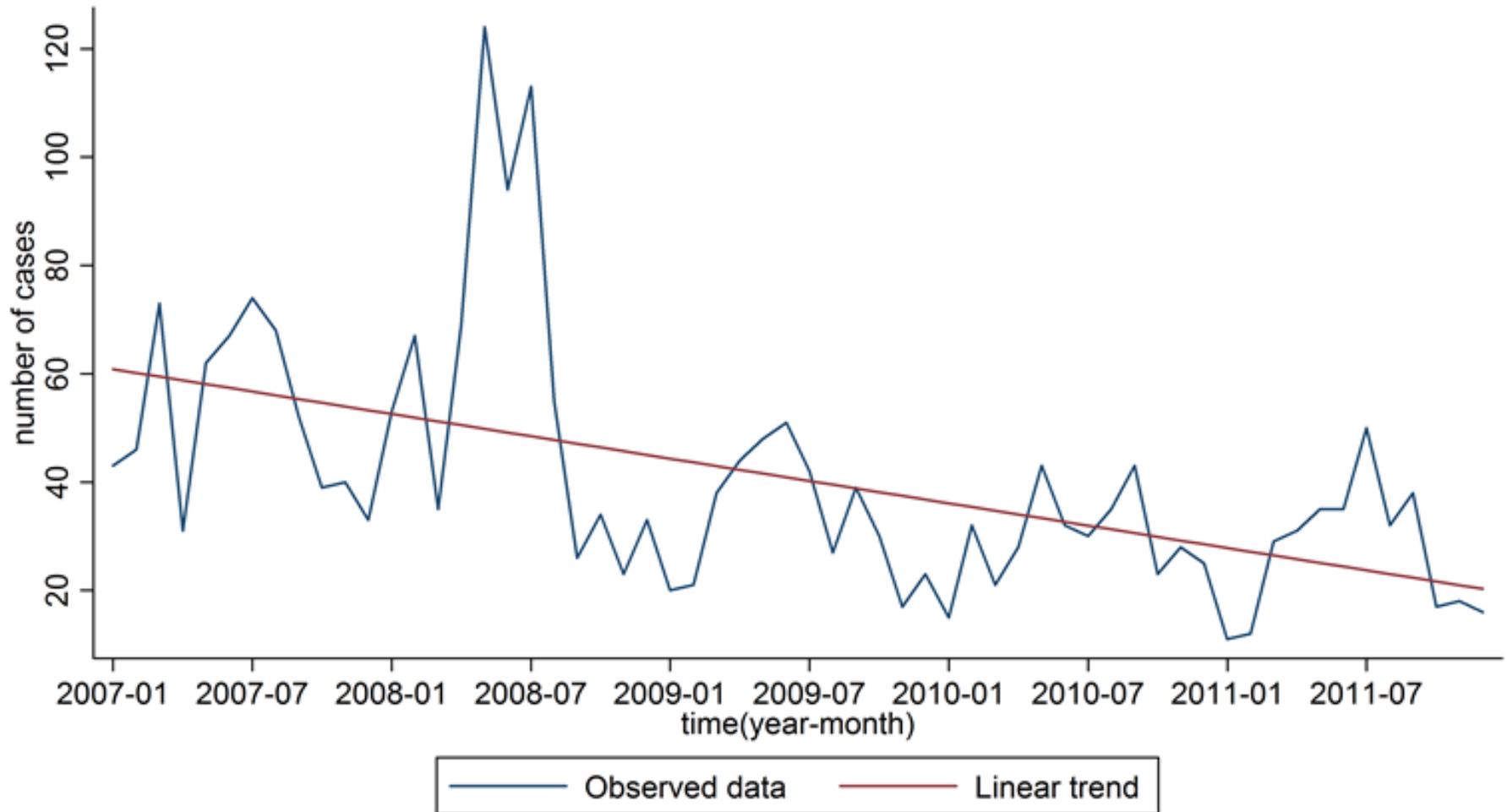


Brucellosi Umana

Trend epidemiologico 2007-2011



Brucellosi Umana (dati europei) Trend epidemiologico 2007 - 2011

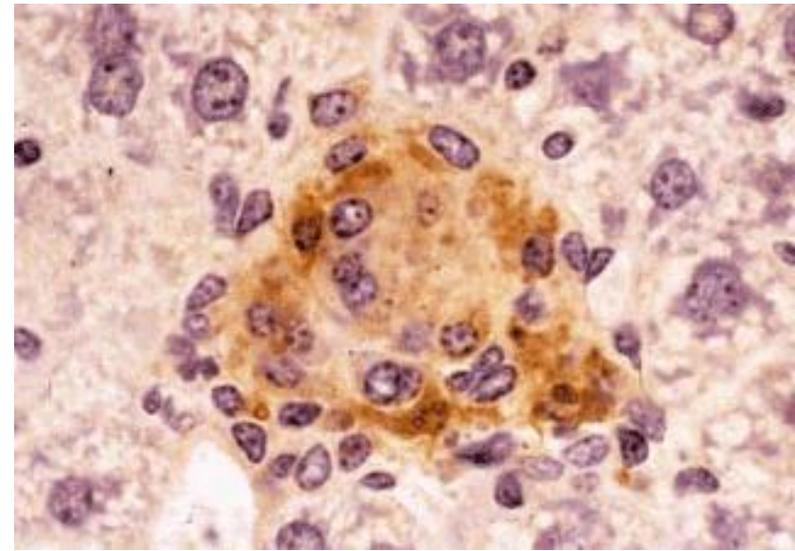


Brucellosi umana

■ Notifica obbligatoria

- ◆ **Sottostimata (di almeno 10-25 volte)**
- ◆ **Relativa aspecificità dei sintomi**
- ◆ **Forme atipiche o *croniche* in seguito ad errori nella diagnosi iniziale**
- ◆ **Alcune delle complicazioni possono assumere caratteristiche gravi (meningite, osteomielite, endocardite, ecc.)**

L'agente patogeno



■ Caratteristiche microbiologiche

- ◆ Coccobacilli Gram-negativi
- ◆ Non sporigeni
- ◆ Non capsulati
- ◆ Immobili
- ◆ Metabolismo
 - ◆ aerobio o microaerofilo (5-10% CO₂)
 - ◆ crescita lenta a 37°C

Manifestazioni cliniche

"No disease, not excepting syphilis and tuberculosis, is more protean in its manifestations."

Simpson WM. Tice's Practice of Medicine. Hagerstown, Md: WF Prior; 1940.

- **Sintomatologia aspecifica (febbre, sudorazione, malessere, anoressia, cefalea, artromialgie).**
- **Esordio brusco oppure insidioso, da 2 a 4 settimane post infezione**
- **La febbre "ondulante" è apprezzabile solamente nei casi non trattati e dopo lungo tempo**
- **Sudorazione maleodorante (odore di stalla o di urine di topo) (???)**
- **A volte si possono avere anche delle forme depressive (es.: F. Nightingale)**
- **10 - 20%**
- **20 - 30% epatosplenomegalia**

Segni e sintomi clinici causati da *B. melitensis*

Trujillo I, Zavala A, Miranda C; Brucellosis; Infectious Disease Clinics of North America; Vol. 8, No. 1, 225-242

Segni e sintomi	%
Febbre	100,0
Sudorazione	95,8
Cefalea	83,3
Artralgie	81,2
Mialgie	81,2
Astenia	77,0
Anoressia	75,0
Calo ponderale	58,3
Artriti	52,0
Stipsi	31,2
Diarrea	20,8
Vomito	14,5
Splenomegalia	12,5
Epatomegalia	10,5
Epistassi	2,0

Manifestazioni cliniche

■ Brucellosi umana

◆ Durata:

- ◆ giorni - mesi --> anni, se non trattata

◆ Complicanze:

- ◆ osteoarticolari (fino al 60% dei casi)
- ◆ genitourinarie (fino al 20% dei casi): orchiti ed epididimiti
- ◆ mortalità: <2%
 - solitamente per problemi cardiaci (endocardite)

Complicanze della brucellosi

- Epatiti
- Osteomieliti (spondiliti)
- Endocarditi
- Orchite
- Complicanze neurologiche
- Porpora trombocitopenica (rare)

- ... **Thrombocytopenic Purpura Associated with Brucellosis: Report of 2 Cases and Literature Review**

Edward J. Young,^{1,3} Ann Tarry,^{5,a} Robert M. Genta,^{2,4}
Neslihan Ayden,⁶ and Eduardo Gotuzzo⁷

Clinical Infectious Diseases 2000; 31:904-9

© 2000 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2000/3104-0008\$03.00

¹Medical and ²Laboratory Services, Veterans Affairs Medical Center,
Departments of ³Medicine and ⁴Pathology, Baylor College
of Medicine, and ⁵Department of Medicine, University of Texas
Medical School at Houston, Houston, Texas, USA; ⁶Dahiliye Klimigi,
Haydarpasa Numune Hastanesi, Istanbul, Turkey;
and ⁷Departamento de Medicina, Hospital Nacional
Cayetano Heredia, Lima, Peru

Spondilite brucellare



Diagnosi di brucellosi

- **Emocolture e mielocoltura**
 - ◆ **crescita lenta (!!!)**
 - ◆ **conferma mediante tipizzazione fagica o analisi di restrizione o sequenziamento**
- **Saggi sierologici tradizionali**
 - ◆ **Wright**
 - ◆ **Rose bengal test (SAR)**
 - ◆ **Fissazione del complemento**
- **Saggi immunoenzimatici (EIA, ELISA)**
 - ◆ **IgA e IgM indicative di infezione acuta**
- **PCR**

Diagnosi di brucellosi

Sensitivity and Specificity of Diagnostic Tests for Human Brucellosis.

Test	Acute Brucellosis		Chronic Brucellosis	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Blood and bone marrow culture	53	100	5	100
Serum agglutination test: titer \geq 160	92	100	45	100
Enzyme-linked immunosorbent assay				
IgG \geq 1,600 mg/dL	98	98	100	98
IgM \geq 100 mg/dL	100	36	82	36
IgA \geq 100 mg/dL	99	89	89	100
Polymerase chain reaction	Not available	Not available	Not available	Not available
Western blot	Not available	Not available	Not available	Not available

Adapted from Araj et al.²¹

Terapia della brucellosi

■ schema OMS:

◆ tetraciclina + rifampicina

◆ doxiciclina 100mg x 2 + rifampicina 600-900mg

■ Streptomicina (?) + doxiciclina

■ Fluorochinolone + rifampicina

■ Rifampicina + co-trimossazolo (< 8 aa.)

■ co-trimossazolo (in gravidanza?)

Brucellosi umana in Italia

- **Esposizione professionale?**
- **Esposizione alimentare?**
- **Entrambe?**

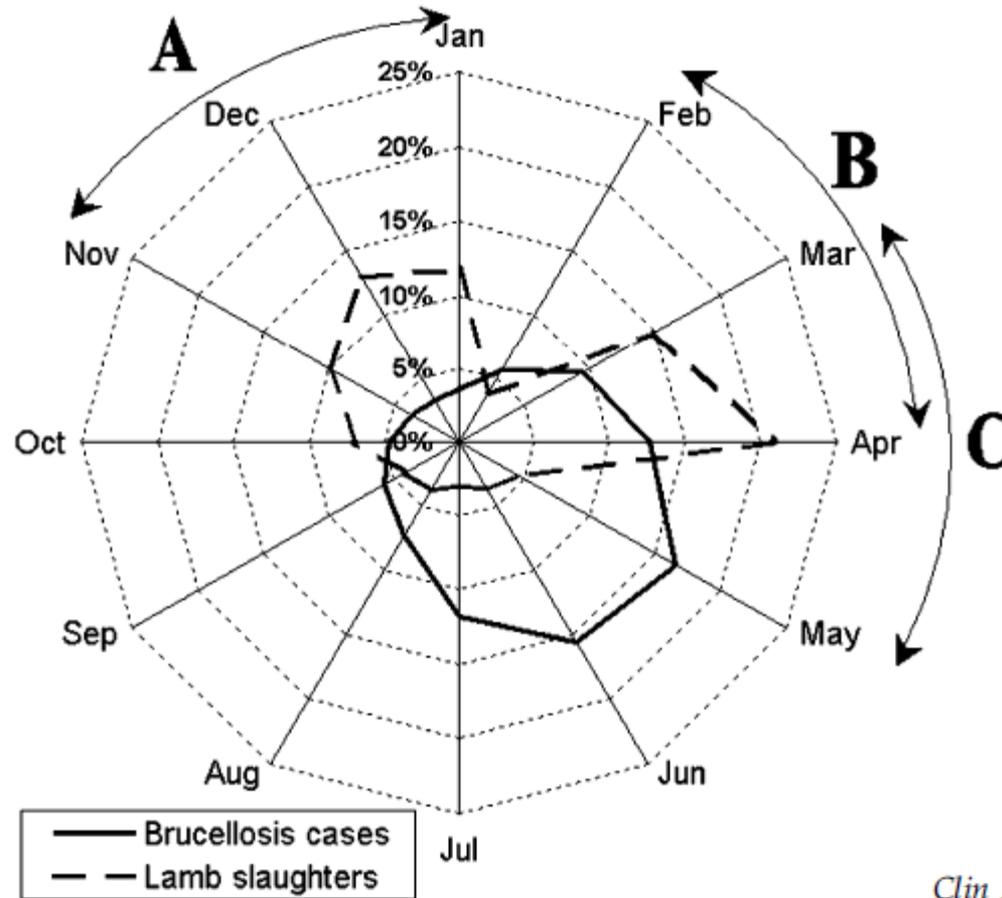
- **E difficile valutare il rischio associato alle diverse modalità di trasmissione, anche a causa dei bassi tassi di incidenza (almeno in Italia).**
- **Il rischio è variabile e dipenderebbe anche dall'area geografica di osservazione.**

SOPRA la panca



SOTTO la panca

Andamento annuale dei casi di brucellosi



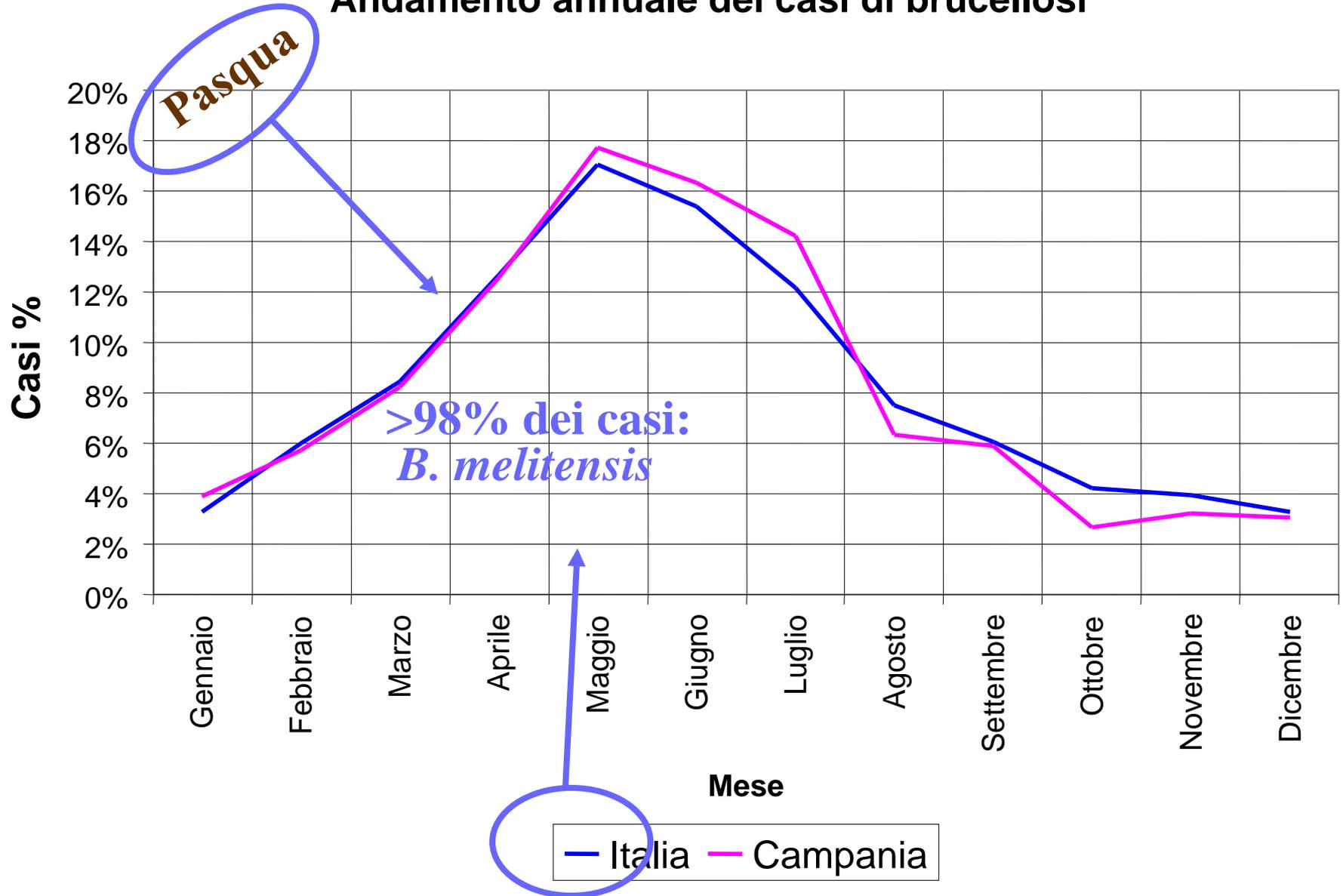
Clin Microbiol Infect 2005; 11: 632–636

Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002

F. De Massis¹, A. Di Girolamo², A. Petrini¹, E. Pizzigallo² and A. Giovannini¹

¹Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise 'G Caporale', Teramo and ²Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi 'G. d'Annunzio', Chieti, Italy

Andamento annuale dei casi di brucellosi



Considerazioni

- **L'uomo come sistema di valutazione delle procedure di controllo sugli animali?**
 - ◆ **E' un buon indice dell'efficacia dei controlli sanitari**
 - ◆ **La presenza di un singolo caso umano indica infatti la presenza di un allevamento infetto "da qualche parte"**
 - ◆ **Una corretta e tempestiva indagine epidemiologica può permettere l'identificazione dell'allevamento infetto**

Programmi di controllo?

- **Rilevamento epidemiologico mediante raccolta dati dai singoli Reparti ospedalieri**
 - ◆ **E' necessario utilizzare dei questionari “facilmente” compilabili**
 - ◆ **Raccolta dei dati direttamente dagli Assessorati Regionali alla Sanità (?)**

- **Tenendo presente che *lavorare* sulla brucellosi umana è un'attività non *redditizia***
 - ◆ **Gli antibiotici usati sono sempre gli stessi da anni**
 - ◆ **La diagnostica sembra un compito facile**
 - ◆ **Difficilmente si troverà *qualcuno* disposto ad inverstirvi risorse**

E il vaccino?

- **Utilizzabile solo negli animali**
- **RB51 (*Brucella abortus*)**
- **Fenotipo "R" (tedenzialmente non patogeno)**
- **Utilizzato per la vaccinazione di bovini (in particolare bufale)**
- **Resistente alla rifampicina**
- **Invisibile ai comuni test diagnostici**



casa.it

Più di **700.000** annunci di vendita e

02/11/2013 08:35

Caserta, sequestrati 21 allevamenti di bufale

Numerosi capi trattati con il vaccino contro la brucellosi. La legge prevede l'utilizzo del farmaco solo nei primi mesi di età

I Nas di Caserta hanno eseguito nella provincia 21 decreti di sequestro preventivo per altrettanti allevamenti di bufale (5259 bufale e 36 bovini). I decreti sono stati emessi dal gip del tribunale di Santa Maria di Capua Vetere su richiesta della procura della Repubblica. Dagli accertamenti è infatti emerso che numerosi capi adulti erano stati trattati con il vaccino Rb51 utilizzato per prevenire il contagio della brucellosi, contro l'uso del

0 0 33 33

Tweet g+1 Consiglia Mi piace



Rischio correlabile ad RB51

Table. Local and systemic adverse events reported among persons (n=26)^a unintentionally exposed to RB51 vaccine^b

Adverse event	N	Percent
<i>Local</i>		
Induration	14	54
Erythema	12	46
<i>Systemic</i>		
Fatigue	9	35
Chills	7	27
Arthralgia	6	23
Fever	6	23
Myalgia	5	19
Headache	4	15
Sweats	4	15
Persistent local	4	15
Persistent systemic	6	23
Hospitalized	2	8

^aSeven of the 26 persons exposed reported no adverse events

^bTable adapted from Ashford, et al. (see references)

Rischio correlabile ad RB51

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Jan 18;57(2):36-9.

Update: potential exposures to attenuated vaccine strain *Brucella abortus* RB51 during a laboratory proficiency test--United States and Canada, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Abstract

In November 2007, New York State Department of Health (NYSDOH) officials notified CDC of potential exposures to attenuated vaccine strain *Brucella abortus* RB51 (RB51) in multiple clinical laboratories that participated in a Laboratory Preparedness Survey (LPS) proficiency test. NYSDOH conducted a survey of participating laboratories and identified 17 laboratories that reported handling the RB51 sample in a manner placing lab workers at potential risk for exposure. Subsequently, CDC recommended that public health officials conduct a review of biosafety practices at all LPS-participating laboratories to identify any additional RB51 exposures. This report summarizes the results of investigations in 36 states, two cities, one county, and the District of Columbia. As of January 14, 2008, follow-up by public health officials with LPS-participating laboratories throughout the United States identified a total of 916 laboratory workers in 254 laboratories with potential RB51 exposure. The results highlight the need for routine adherence to recommended biosafety practices when working with infectious organisms, particularly during widespread infectious-disease events, including bioterrorism attacks.

Considerazioni RB51

- **Naturalmente resistente a rifampicina (viene cresciuto su terreni CON rifampicina)**
- **I comuni test di laboratorio non lo rilevano**
- **Il rischio infettivo, tuttavia, non è ancora completamente definito, vista la natura "R" del microrganismo**
- **E' stato usato illegalmente, in allevamenti di bufale, peraltro nel tentativo anche di "nascondere" eventuali infezioni con ceppo *wild-type*.**

Le malattie infettive sono tutte uguali?

- **Considerare:**
 - **Epidemiologia (diffusione)**
 - **Caratteristiche cliniche**
 - **Morbilità/mortalità**
 - **Problematiche diagnostiche**
 - **Costi sociali**
 - **... altro ...**

**All infectious diseases are equal,
but some diseases
are more equal than others**

(adp.: G. Orwell, 1947)



COST - European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research

What's new

- Home
- Contacts
- What is COST ?
- Publications
- Events & Calendar
- News & Vacancies
- Domains & TC
- Signatories & Actions
- Links
- Documents
- Forum

Extranet



For information about ESF please
click on the logo)

NEW!

Recruitment Notice for scientific Experts for the COST Office *Updated on 10/10/2003*

Click [here](#) to see the Recruitment Notice for scientific Experts for the COST Office.

NEW!

Press release: ESF provides new secretariat for COST *Updated on 10/10/2003*

[press release](#)

156th CSO: New COST Actions *Updated on 07/10/2003*

The list of new COST Actions after 156th CSO can be found [here](#)

COST 845 - Brucellosis in animals and men



COST Action 845 - Brucello

You are not logged on

COST 845 Home Page

- What is COST
- COST Action 845
- How do I join

Action 845

- Structure
- Working Groups
- Membership
- Your details

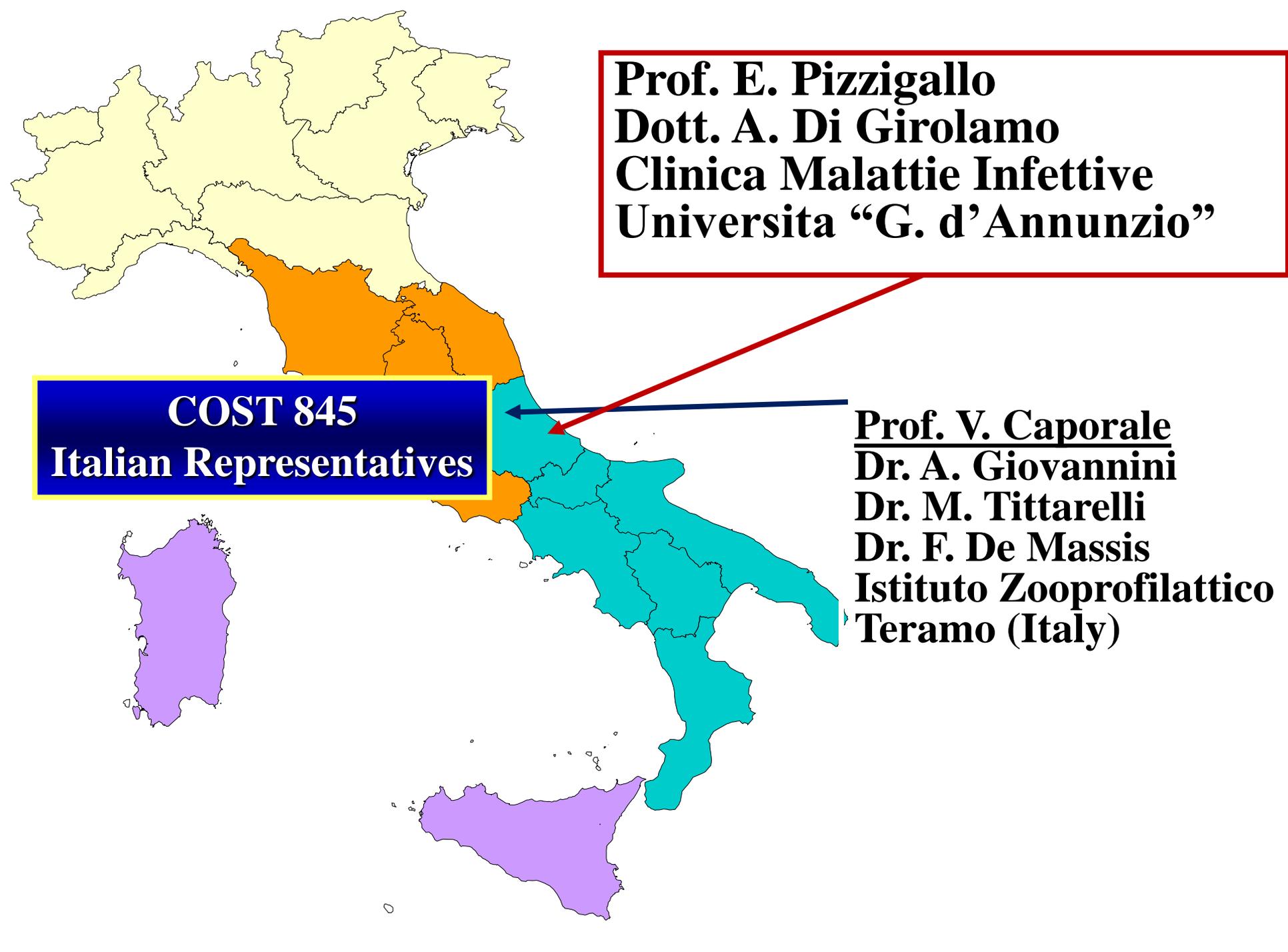
[Click here to make COST Action 845 your home page](#)

Brucellosis 2003 Conference

The Brucellosis 2003 International Research Conference was held on 15-17, 2003 at the University of Navarra, Pamplona (Spain). All details are available [here](#) to view.

COST Action 845

A project has been funded under the European Commissions Contract ENK1-CT93-20000 entitled Brucellosis in Animals and Man. Scientists from signatory countries are participating in a series of workshops and conferences.



Prof. E. Pizzigallo
Dott. A. Di Girolamo
Clinica Malattie Infettive
Universita "G. d'Annunzio"

COST 845
Italian Representatives

Prof. V. Caporale
Dr. A. Giovannini
Dr. M. Tittarelli
Dr. F. De Massis
Istituto Zooprofilattico
Teramo (Italy)

