Le Infezioni in Medicina, n. 3, 179-192, 2014

Rassegna

Review

Malattie trasmesse da vettori e cambiamenti climatici in Europa

Vector transmitted diseases and climate changes in Europe

Antonella Rossati[1,3], Olivia Bargiacchi[1], Vesselina Kroumova[2,3], Pietro Luigi Garavelli[1]

[1]S.C. Malattie Infettive, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy;
[2]S.C. Microbiologia e Virologia, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy;
[3]Comitato per le Infezioni Ospedaliere, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy

INTRODUZIONE

L'aumento delle temperature medie registrato a partire dalla metà del XIX secolo non ha precedenti nella storia dell'umanità. Secondo il V Assessment Report (AR5) pubblicato nel 2013 dall'ICPP (*Intergovernmental Panel on Climate Change*), il riscaldamento del clima della Terra non può più essere messo in dubbio; i cambiamenti registrati non hanno precedenti su una scala temporale che va dalle decine di anni ai millenni e principali responsabili del cambiamento climatico sono le attività umane (Figura 1).

L'attuale epoca geologica, che fa seguito all'Olocene, è chiamata Antropocene per il ruolo giocato dall'*Homo sapiens* nel modificare il grande ecosistema della Terra al fine di garantire la sua sopravvivenza e il suo sviluppo [1].

I cambiamenti climatici indotti dall'uomo, la perdita della biodiversità, gli spostamenti di popolazioni e di merci hanno un impatto sulla salute che si manifesta attraverso l'esposizione diretta o indiretta ad eventi estremi. L'impatto di tali eventi può essere immediato, per esposizione diretta, come accade in occasione di catastrofi naturali o ondate di calore (ad esempio l'ondata di calore, che in Europa ha colpito soprattutto la Francia, causando un eccesso di mortalità stimata di circa 14.800 decessi nell'agosto del 2003), o può essere indiretto, con effetti valutabili sul lungo periodo, per alterazione degli ecosistemi. Le conseguenze di eventi climatici anomali interessano la qualità dell'aria, l'accesso all'acqua, l'inquinamento, l'agricoltura, l'esposizione a patogeni e ad agenti chimici [2, 3]. I cambiamenti del clima, influenzando l'intensità delle precipitazioni hanno un effetto diretto sulla disponibilità e sulla domanda di acqua sia per uso domestico che agricolo. In una regione diventata più secca e più calda, la riduzione delle risorse idriche potrebbe esacerbare la richiesta di acqua ed innescare migrazioni, situazioni di conflitto, aumento della povertà e delle diseguaglianze, mentre l'aumento globale delle temperature potrebbe avere degli effetti sull'epidemiologia dei parassiti, rendendo necessarie strategie di controllo della diffusione di alcune malattie parassitarie [4, 5]. Ad esempio, il caldo estremo e gli incendi nella Russia occidentale nell'estate del 2010 hanno causato la perdita di circa un terzo del frumento prodotto con conseguente aumento nel prezzo del grano a livello mondiale, aggravando la fame in Russia (dove i prezzi della farina hanno subito un aumentato del 20%) e tra le popolazioni urbane con basso reddito in paesi come Pakistan ed Egitto, mentre nei Paesi dell'Africa Sub-sahariana le ondate di siccità causano movimenti di popolazioni che possono ulteriormente aggravare l'instabilità politica [6].

Malattie infettive e clima

Attraverso interazioni tra agente patogeno, ambiente e ospite, le variazioni climatiche possono

Corresponding author
Pietro Luigi Garavelli
E-mail: pietro.luigi.garavelli@maggioreosp.novara.it

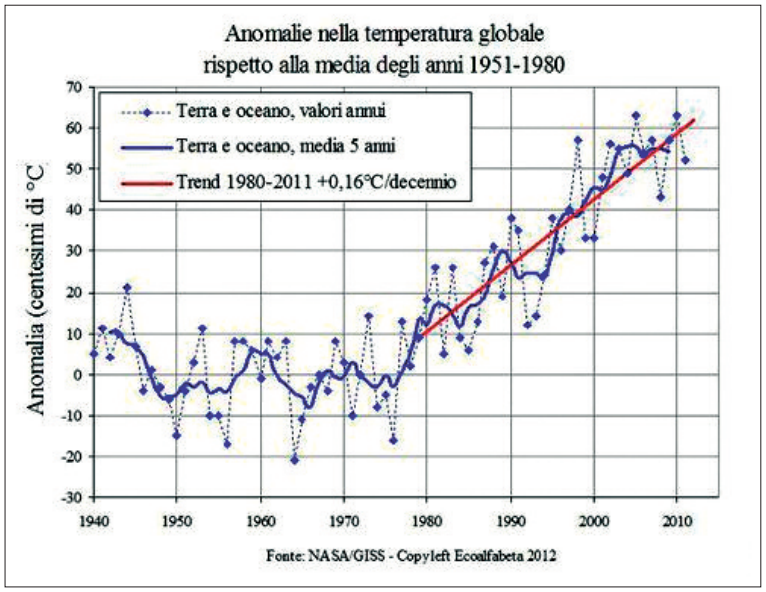

Figura 1 - Anomalie della temperatura globale rispetto alla media (1951-1980).

favorire o impedire la trasmissione di molte malattie infettive. Così come la temperatura dell'acqua ha favorito la proliferazione di microorganismi quali *Vibrio vulnificus* e *Vibrio cholerae* non O1/O139 nell'estate particolarmente calda del 2006, nel Mar Baltico e nel Mare del Nord causando infezione di ferite e sepsi in bagnanti, o può spiegare epidemie da *Cryptosporidium*, così alcuni virus come il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) possono essere favoriti nella loro diffusione da temperature e umidità elevate, causando picchi epidemici in estate e ini-

Tabella 1 - Principali vettori e reservoirs.

Batteri	*Vettore*	*Reservoir*
Rickettsie (gruppo delle febbri bottonose)	Zecche: *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermatocenter marginatus*	Roditori, cani, zecche
Borrelia burdgorferi	Zecche: *Ixodes ricinus*, *I. persulcatus*	Piccoli mammiferi, uccelli, rettili
Anaplasma phagocytophilum	Zecche: *Ixodes ricinus*	Capre, pecore, bestiame, uccelli migratori
Virus		
West Nile Virus	Zanzare: *Culex spp.*	Roditori selvatici, uccelli migratori, cavalli
Rift Valley Virus	Zanzare: *Culex spp.*, *Aedes spp.*	Ruminanti domestici
Dengue virus	Zanzare: *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*	Scimmie, uomo
Virus della febbre gialla	Zanzare: *Aedes aegypti*	Scimmie, uomo
Virus Chikungunya	Zanzare: *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*	Uomo
Tick borne encephalitis	Zecche: *Ixodes*	Piccoli mammiferi, uccelli, rettili
Virus Crimea-Congo	Zecche: *Ixodes spp.*	Ovini, bovini, zecche
Parassiti		
Malaria	Zanzare: *Anopheles spp.*	Uomo
Leishmaniosi	Flebotomi: *Phlebotomus papatasi*	Cani, volpi, roditori
Dirofilariosi	Zanzare: *Culex spp.*, *Aedes spp.*, *Mansonia spp.*	Cani

zio autunno nei Paesi con clima più freddo, e in inverno nei climi temperati [7-10].

Malattie trasmesse da vettori

Ancor più complessa è la diffusione di malattie trasmesse da vettori come zanzare, zecche, triatomi, flebotomi, e mosche, solitamente attraverso la puntura di un soggetto ricettivo da parte dell'artropode infetto (Tabella 1).

Sono cinque i cardini dell'epidemiologia delle malattie trasmesse da vettori: l'ecologia e il comportamento dell'ospite, l'ecologia e il comportamento del vettore, il grado di immunità della popolazione [11]. La presenza di un vettore dipende non solo dal clima (temperatura, umidità, temperatura dell'acqua) ma anche dalla presenza di un habitat favorevole (alcuni vettori ad esempio non sono adatti all'ambiente urbano o non sopravvivono in un ambiente inquinato, all'uso di pesticidi, ai cambiamenti del territorio indotti dall'agricoltura) e dalla densità della popolazione umana e animale con cui viene in contatto [12]. L'aumento delle temperature secondarie a cambiamenti climatici e l'aumentata presenza di vettori e di patogeni trasmessi da vettori può esporre popolazioni ospite a una trasmissione stagionale più lunga e può introdurre nuovi patogeni in regioni abitate da popolazioni non immuni. I patogeni trasmessi da vettori sono particolarmente sensibili alle variazioni climatiche perché passano buona parte del loro ciclo vitale in un ospite invertebrato la cui temperatura rimane simile a quella dell'ambiente [13].

Virus trasmessi da zanzare

Le zanzare sono presenti in tutto il mondo, tranne nelle regioni permanentemente rivestite dal ghiaccio. Esistono circa 3.500 specie di zanzare, quasi tre quarti delle quali presenti nelle aree umide tropicali e subtropicali. In quasi tutte le specie di zanzare la femmina si nutre del sangue di vertebrati per ottenere le proteine necessarie allo sviluppo delle sue uova. Alcune specie sono altamente selettive e si limitano a nutrirsi del sangue di una o al massimo poche specie strettamente correlate, altre hanno una preferenza meno definita per un particolare ospite e possono nutrirsi del sangue di uccelli, mammiferi o anche rettili.

Le zanzare tipiche delle regioni temperate hanno dovuto elaborare strategie per sopravvivere all'inverno, così come i patogeni che possono trasmettere. Nelle regioni tropicali, analoga-

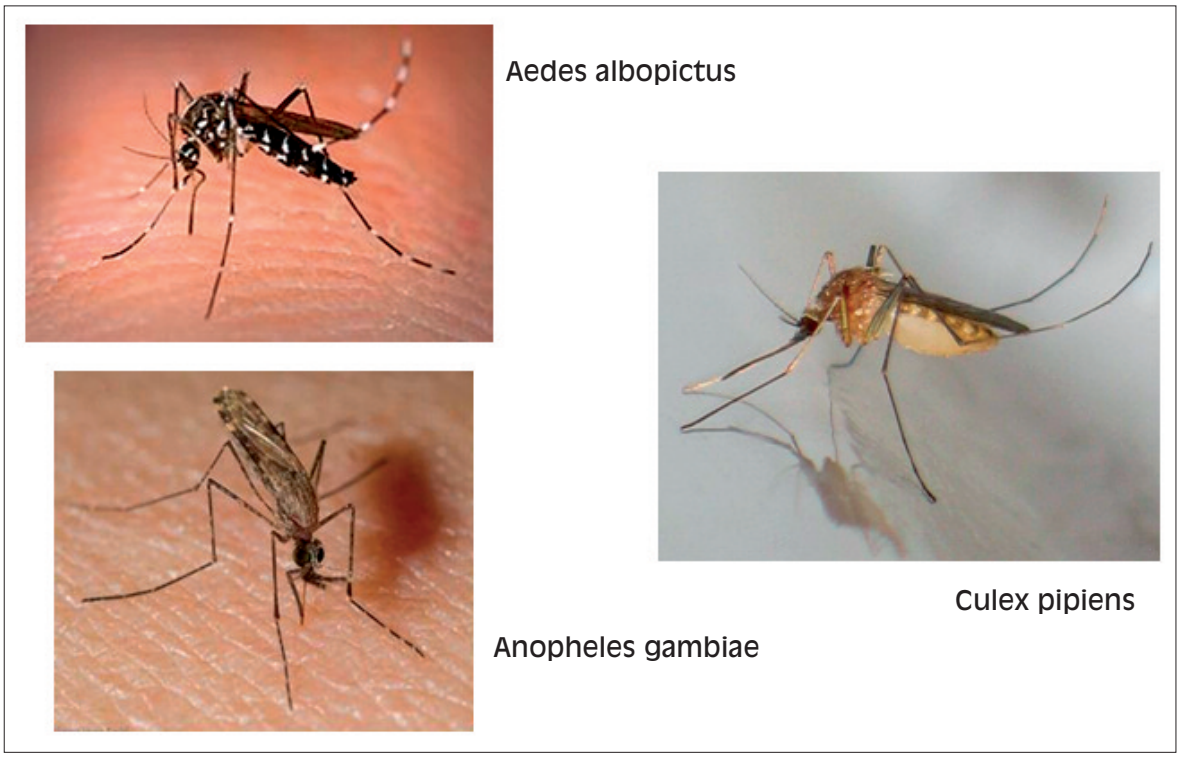

Figura 2 - Principali generi di zanzare.

mente, sono stati necessari adattamenti per sopravvivere ai periodi sfavorevoli di siccità prolungata. In entrambi i casi, questi meccanismi di adattamento hanno condizionato la stagionalità della trasmissione [14]. Tra le malattie trasmesse da zanzare, recentemente hanno causato epidemie in Europa il virus West Nile e i virus della dengue e della Chikungunya; le principali zanzare vettori di malattia appartengono ai generi Anopheles, Aedes, Culex (Figura 2).

West Nile virus (WNV). Il WNV è un RNA virus a singola elica appartenente al genere Flavivirus, famiglia Flaviviridae, che comprende diversi altri patogeni umani come i virus della dengue, dell'encefalite giapponese e della febbre gialla. WNV circola tra gli uccelli attraverso zanzare vettore; zanzare del genere Culex (famiglia Culiciadae) sono i principali vettori; esse vivono sia in ecosistemi rurali che in aree urbane, dove si sviluppano in acque ricche di materiale organico e anche in contenitori artificiali [15]. Il virus è stato isolato in roditori selvatici, uccelli migratori, cavalli e nell'uomo. WNV è ampiamente distribuito in regioni temperate e tropicali ed è responsabile di meningoencefaliti umane ed equine. È endemico in Africa, nelle Americhe, in Asia, Australia, Eurasia, e Medio Oriente [16, 17].
In Europa, il WNV è comparso nel Sud della Francia (Camargue) negli anni '60. Successive epidemie sono state documentate in Romania, a Bucarest (1996-1997; 2003-2009), in Repubblica Ceca (1997), in Russia a Volgograd (1999), in Francia (2000, 2003, 2004, 2006), Italia (1998, 2008, 2009), Ungheria (2000-2009), Spagna (2004) e Portogallo (2004). Nel 2010, ampie epidemie si sono verificate nel sud-est dell'Europa, nella regione greca della Macedonia, in Romania, Ungheria, Italia e Spagna, Russia, Turchia e Israele [18, 19]. Queste epidemie sono state accompagnate dall'infezione in asini in Bulgaria e cavalli in Portogallo, Italia meridionale, Grecia e Marocco e non hanno mostrato segni di flessione nel 2011-2012 [20].
La diffusione di WNV è favorita da inverni miti, primavere ed estati asciutte, ondate di calore a inizio stagione ed autunni umidi [21]. L'assenza di casi umani di WNV nell'Europa settentrionale può essere attribuita tanto alle caratteristiche del vettore quanto ad altri elementi, in particolare alle caratteristiche climatiche. La temperatura gioca un ruolo importante nella replicazione e nel tasso di trasmissione del virus, interessando la durata dell'incubazione, la stagionalità della popolazione di zanzare e le variazioni geografiche nell'incidenza dei casi umani: temperature ambientali elevate aumentano il tasso di crescita della popolazione vettore, riducono l'intervallo tra i pasti di sangue e accelerano il tasso di evoluzione del virus [22].

Febbre gialla e dengue. L'introduzione e la rapida diffusione di *Aedes albopictus* (potenziale vettore di diverse infezioni da arbovirus) in Europa è un esempio tipico del rischio della globalizzazione dei vettori e delle malattie che possono trasmettere [23]. La presenza in passato della febbre gialla e della dengue in regioni a clima temperato fa ipotizzare la possibilità di reintroduzione di entrambe le malattie, come già accaduto per la trasmissione del virus Chikungunya, soprattutto se fosse reintrodotto il vettore più efficiente, l'*Aedes aegypti*.
Sia la febbre gialla che la dengue sono causate da virus della famiglia Flaviviridae, genere Flavivirus; entrambi sono virus che infettano solo i primati, incluso l'uomo, ed entrambi causano zoonosi trasmesse da zanzare della foresta strettamente associate all'ambiente peridomestico. Nell'uomo entrambi causano malattie emorragiche, spesso con conseguenze fatali. Infine, questi due virus e i loro vettori devono la loro distribuzione ubiquitaria al trasporto di beni e persone e in passato sono stati presenti nelle regioni temperate [24]. Epidemie di dengue e di febbre gialla erano un tempo comuni nei porti del nord America e dell'Europa, anche a latitudini elevate. In Europa, l'ultima epidemia di dengue di vaste proprozioni, con circa un milione di casi e almeno 1.000 decessi, si è verificata in Grecia nel 1927-28 [25].
A. aegypti, il principale vettore urbano, era presente in Europa fino a latitudini elevate (Brest, Odessa) ma scomparve dall'intero bacino del Mediterraneo nella metà del XX secolo per ragioni non chiare; probabilmente può sopravvivere a temperature rigide in siti protetti. *A. albopictus*, generalmente considerato un vettore secondario della dengue è in grado di trasmettere, oltre alla dengue, anche la febbre gialla. Fu introdotto in Europa negli anni 70; attualmente è presente in almeno 12 stati e potenzialmente potrebbe spingersi fino alla Scandinavia [26].
Dopo la segnalazione dei primi 2 casi di dengue autoctona nella Francia meridionale (Nizza), venne segnalato un caso di dengue in Germania, acquisito in Croazia nel 2010 [27]. Un secondo caso di dengue autoctona venne diagnosticato nella stessa area, in Croazia, in associa-

zione ad altri 15 casi con evidenza di infezione recente. Benchè sia stata dimostrata la trasmissione autoctona, le circostanze dell'introduzione del virus della dengue in Croazia restano irrisolte. Infatti, nonostante uno studio di sieroprevalenza condotto nel 1980 in un'area limitata della Croazia nord orientale su giovani sani avesse evidenziato la presenza di anticorpi contro i sierotipi 2 e 1 (rispettivemente 3,9% e 2,1%), non erano mai stati segnalati casi di dengue prima del 2010 [28]. La possibilità di trasmissione è resa possibile dalla presenza del vettore, poiché *A. albopictus* è stabilmente presente nelle aree costiere anche se non è ancora stata segnalata la sua presenza nelle aree interne della Croazia. Le proiezioni del clima sulla base dell'umidità per il 2085 suggeriscono che la trasmissione della dengue possa spostarsi in latitudine e in altezza e un aumento della temperatura media potrebbe teoricamente consentire la trasmissione di dengue stagionale nell'Europa meridionale [29].

Virus Chikungunya. Il primo focolaio di infezione da virus Chikungunya, Alphavirus trasmesso da *A. aegypti* e *A. albopictus* sul continente europeo, è stato segnalato nel mese di agosto 2007 nel nord-est dell'Italia. Introdotto da un uomo proveniente dal Kerala, un distretto indiano in cui era presente un vasto focolaio epidemico, il virus ha infettato vettori locali (*A. albopictus*), che a loro volta hanno trasmesso l'infezione. Nonostante l'enfasi posta sul ruolo svolto dal cambiamento climatico, l'epidemia di chikungunya sembra piuttosto da ricondurre agli spostamenti umani e alla globalizzazione dei vettori attraverso due tappe: l'introduzione e l'adattamento di *A. albopictus* a un nuovo habitat con clima temperato e l'introduzione del virus in un'area precedentemente non endemica. Adeguate misure di controllo hanno consentito di limitare nel tempo e nello spazio l'estensione del focolaio epidemico [23].

Benché l'introduzione di *A. albopictus* e del virus chikungunya in Italia sia da considerare come evento accidentale favorito dal sommarsi di circostanze favorevoli allo sviluppo di un focolaio epidemico, ciò tuttavia ha evidenziato il rischio di introdurre vettori e agenti patogeni in Europa da aree endemiche [30, 31]. L'aumento delle temperature, infatti, potrebbe coincidere con il modello climatico più adatto alla trasmissione del virus chikungunya, caratterizzato da inverni miti, media annua delle precipitazioni superiore a 50 cm e media delle temperature estive superiori a 20°C [32].

Virus della Rift Valley Fever. La febbre della Valle del Rift (RVF) è una grave zoonosi trasmessa da zanzare appartenenti a sette diversi generi, di cui Aedes e Culex sono considerati i vettori più competenti. Colpisce i ruminanti domestici e l'uomo ed è causata da un Phlebovirus (famiglia Bunyaviridae). Nell'uomo può causare diversi quadri clinici, da una sindrome similinfluenzale alla forma emorragica al coinvolgimento meningo-encefalitico. Il virus della RVF è presente in Africa e recentemente si è diffuso in Yemen e Arabia Saudita; epidemie di RVF sono sempre più frequenti in Africa e nel Medio Oriente. Se cambiamenti climatici caratterizzati da forti precipitazioni in queste aree possono spiegare l'aumento dei casi di RVF, non bisogna dimenticare il ruolo svolto dall'intensificarsi del commercio di bestiame.

Il rischio di introdurre e diffondere la RVF su larga scala in Europa è molto basso, ma focolai circoscritti di RVF potrebbero verificarsi nelle aree umide con una grande popolazione di ruminanti [33]. Tuttavia, poiché il commercio di bestiame dall'Africa e dal Medio Oriente in Europa è proibito, l'introduzione di animali infetti in Europa rimane improbabile [34].

Malattie virali trasmesse da zecche

Le zecche sono responsabili della trasmissione sia di virus che di batteri. I principali virus trasmessi da zecche presenti in Europa sono il virus dell'encefalite da zecche e il virus della febbre emorragica Crimea-Congo.

Virus dell'encefalite da zecche (TBE). La TBE è causata da un arbovirus della famiglia delle Flaviviridae e trasmessa soprattutto dalla zecca *Ixodes ricinus* (Figura 3) che è sia vettore che *reservoir* del virus. Analogamente ad altre malattie

Figura 3 - *Ixodex ricinus*.

trasmesse da vettori, la temperatura accelera il ciclo di sviluppo, la produzione di uova, la densità e la distribuzione della popolazione [35, 36]. É possibile che l'aumento delle temperature si sia già reso responsabile delle variazioni di distribuzione della popolazione di *I. ricinus* in Europa, sia in termini di spostamento verso latitudini maggiori che in termini di aumento in altitudine. Lo spostamento a quote più alte dell'habitat di questa zecca, parallelamente all'aumento dei casi di TBE è già stato descritto in Repubblica Ceca nei decenni scorsi, mentre in Svezia, nel periodo 1960-98, l'aumento dell'incidenza di TBE è stato messo in relazione ad inverni più miti e più brevi e con il conseguente allungamento del periodo di attività delle zecche [37-40].

Virus della febbre emorragica Crimea-Congo (CCHF). La febbre emorragica Crimea-Congo è causata da un RNA virus della famiglia delle Bunyaviridae ed è trasmessa da zecche della specie Ixodes ad animali domestici e selvatici. Questo virus è l'arbovirus maggiormente diffuso nel Mediterraneo orientale. Sono stati segnalati nuovi focolai epidemici in diversi stati balcanici, in Bulgaria nel 2002 e nel 2003, in Albania e Kosovo nel 2008 e 2009, nella Russia sud-orientale e in Turchia a partire dal 2002 con la più vasta epidemia mai registrata (più di 2500 casi) [41]. Potenziali ragioni che giustifichino l'emergere o il riemergere di CCHF includono cambiamenti climatici che possono avere un impatto significativo sui tassi di riproduzione della zecca vettore, ma anche fattori antropogenici come cambiamenti legati a pratiche agricole e ad attività venatorie e riduzione delle misure di controllo sia del vettore che del virus [42]. Considerata l'abbondanza dei vettori, il numero di animali che possono fungere da ospite e favorevoli parametri climatici ed ecologici in altre regioni dell'Europa Mediterranea, la CCHF è un altro esempio di malattia trasmessa da vettori che potrebbe apparire in quest'area.

Batteri trasmessi da zecche

Borreliosi. La più comune malattia trasmessa da vettori negli Stati Uniti e in Europa è la borreliosi di Lyme, il cui agente eziologico è una spirocheta, la *Borrelia burdgorferi*, trasmessa da zecche del genere *Ixodes ricinus complex* [43-45].

Rickettsiosi. Le rickettsiosi sono causate da batteri intracellulari obbligati, tra cui i generi *Rickettsia* e *Anaplasma*. Fino a poco tempo fa la *Mediterranean spotted fever* (MSF) causata da *Rickettsia conorii* era considerata l'unica rickettsiosi trasmessa da zecche in Europa [46]. Tuttavia, benché siano state riportate nuove rickettsiosi del gruppo della MSF in Europa quali *Rickettsia slovaca, Rickettsia helvetica, Rickettsia aeschlimannii*, il loro aumento è probabilmente dovuto ad un miglioramento nelle tecniche diagnostiche piuttosto che a variazioni nel clima o nell'ecosistema [47-49]. Nonostante non siano chiare le ragioni dell'espansione geografica della malattia da rickettsie in Europa, le rickettsiosi trasmesse da zecche restano abitualmente ristrette a quelle aree dove possono essere trasmesse alla fauna locale [50].

Anaplasmosi. Fino agli anni '80 l'infezione da membri della famiglia delle Anaplasmataceae, che comprendeva anche il genere *Anaplasma*, erano conosciute soprattutto come malattie di interesse veterinario. Solo nel 1994 *Anaplasma phagocytophilum* è stato identificato come agente eziologico di un'infezione chiamata anaplasmosi umana granulocitaria per il tropismo del microorganismo per i granulociti. L'anaplasmosi è una zoonosi che interessa capre, pecore, bestiame; uccelli migratori ed è trasmessa all'uomo da *I. ricinus*. Essendo trasmessa dallo stesso vettore che trasmette la malattia di Lyme, la sua distribuzione è sovrapponibile alla distribuzione di questa borreliosi. Studi sierologici hanno, infatti, suggerito una globale distribuzione nell'emisfero settentrionale di anaplasmosi umana granulocitaria, di *Anaplasma phagocytophilum* e del vettore [51, 52]. Da uno studio sulla densità di zecche e sulle zoonosi trasmesse da zecche effettuato in quattro parchi pubblici periurbani in Italia settentrionale (giugno - ottobre 2006), sono stati identificati come agenti di zoonosi *B. henselae, B. clarridgeiae, B. burgdorferi s. l., R. helvetica* e *monacensis*. Il risultato sembrerebbe confermare l'emergere di nuove specie di rickettsie in Italia, dove fino al 2002 era segnalata soltanto *R. conorii*. L'identificazione di *B. burdgorferi s.l.* rappresenterebbe un'ulteriore prova dell'endemicità diffusa di quest'ultimo microrganismo in Italia [53].

MALATTIE PARASSITARIE

Malaria

È stato ampiamente dimostrato che le malattie trasmesse da insetti, e tra queste la malaria, sono tra le patologie la cui incidenza è più influenzata dalle variazioni del clima, sebbene la loro scomparsa dall'Europa sia avvenuta per ragioni indipendenti dall'andamento climatico.

La malaria in Europa non era limitata alle aree del bacino del Mediterraneo ma si estendeva fino alla penisola scandinava e alla Finlandia, dove l'ultimo caso di malaria fu riportato nel 1954, e alle regioni orientali, inclusa la parte europea della Russia. Nella seconda metà del XX secolo la diffusione della malaria in Europa andò incontro a una costante riduzione, grazie al miglioramento dei servizi sanitari nelle aree urbane e rurali, al miglioramento delle condizioni economiche e ad un miglior controllo della popolazione anophelina [54]. Nelle zone più fredde era presente la malaria da *Plasmodium vivax*; il suo lungo periodo di incubazione (fino a 8-10 mesi), spiega parzialmente il motivo per cui può sussistere la trasmissione anche in aree temperate con inverni freddi [55].
In Italia, nel 1887, anno della prima raccolta di statistiche sanitarie, il tasso di mortalità per malaria era di 710 per milione di abitanti ed era maggiore nel Centro (Maremma Regione Toscana, Agro Romano), nel Sud e nelle isole. La malaria da *Plasmodium falciparum* rappresentava il 20-30% dei casi ed era presente lungo le coste del Tirreno e dello Ionio, nel basso Veneto, in Toscana (Maremma), nelle province meridionali, in Sardegna e in Sicilia. Nelle regioni settentrionali erano presenti la terzana benigna da *Plasmodium vivax* e la quartana da *Plasmodium malariae*. Circa 2 milioni di ettari di terra non potevano essere coltivati a causa della malaria. La riduzione dell'endemia malarica ebbe inizio con l'approvazione di leggi di grande importanza sociale, tra cui la legge che regolava la produzione e la libera distribuzione del chinino e la promozione di provvedimenti di bonifica mirati a ridurre le aree di riproduzione della zanzara vettore. I vettori presenti sul territorio italiano erano tre: *Anopheles labranchiae Falleroni* e *An. sacharovi Favre*, entrambi appartenenti al cosiddetto *maculipennis complex*, e *An. Superpictus Grassi*. *An. labranchiae* è stato il principale vettore nella centrale e aree costiere meridionali, in Sicilia e in Sardegna.
La campagna per l'eradicazione della malaria da tutto il territorio nazionale ebbe inizio nel 1947 e si concluse virtualmente nel 1948, con l'interruzione totale della trasmissione della malaria da *P. falciparum*. Il trattamento con DDT di case, stalle e di tutte le strutture rurali continuò fino alla metà degli anni '50 e oltre in alcune zone iperendemiche. La prosecuzione della campagna di controllo dei vettori condusse ad un'ulteriore riduzione della densità anophelina e consentì di mantenere l'interruzione della trasmissione. L'ultimo focolaio endemico di malaria da *Plasmodium vivax* venne segnalato in provincia di Palermo, in Sicilia, nel 1956; gli ultimi casi sporadici nella stessa provincia risalgono al 1962; il 17 novembre 1970 l'OMS dichiarò l'Italia libera da malaria [56].
Benché la malaria sia stata eliminata dall'Europa grazie al miglioramento delle condizioni socio economiche, all'inizio degli anni '90 nella regione europea dell'OMS, soprattutto nelle Repubbliche ex-sovietiche (Azerbaigian, Tagikistan, Armenia, Turkmenistan e Georgia, Kazakistan, Kirghizistan, Federazione Russa, Uzbekistan, Moldavia, Bulgaria) sono stati segnalati focolai epidemici dovuti soprattutto a fenomeni di instabilità politica ed economica, a movimenti di popolazioni e al collasso del sistema sanitario dell'URSS [57-59]. Solitamente i casi di malaria notificati in Europa sono casi di importazione, acquisiti in aree endemiche. Solo sporadicamente sono stati segnalati casi di trasmissione autoctona, definiti come casi di trasmissione di plasmodi da parte di zanzare anopheline locali in regioni in cui la malaria era stata eradicata da tempo (Tabella 2). In Europa è presente ed ampiamente distribuito un efficiente vettore malarico, *l'Anopheles atroparvus*, con l'eccezione di alcune aree mediterranee. In queste aree a clima più temperato (Italia meridionale, Grecia e Turchia, Spagna) prevalgono *Anopheles labranchiae* e *superpictus*. Probabilmente *Anopheles atroparvus*, pur essendo suscettibile all'infezione da ceppi di *P. vivax*, non può essere infettato da *Plasmodium falciparum* [60].
La presenza di potenziali vettori, il progressivo aumento delle temperature, i viaggi internazionali, la possibilità di introdurre nuovi vettori e la possibilità di reintrodurre il parassita malarico rendono teoricamente possibile la ricomparsa della malaria in molte zone dell'Europa, anche a latitudini relativamente elevate (es. Gran Bretagna, Germania) [61]. Il pericolo di trasmissione del *P. vivax* esiste quindi ancora nelle zone temperate ma la sua reintroduzione su vasta scala in aree dove non è presente richiederebbe larghi movimenti di popolazioni. Il rischio è, infatti, da considerarsi estremamente ridotto anche in presenza di scenari climatici caratterizzati da aumento delle temperature a causa del ridotto tasso di punture e della bassa probabilità del vettore di pungere un soggetto infetto [62, 63].
L'Europa meridionale invece è un'area di potenziale ricomparsa della malaria per alcune caratteristiche:

Tabella 2 - Principali episodi di trasmissione autoctona di malaria nell'ultimo decennio.

Anno	*Località*	*Plasmodio*	*Possibili vettori*	*N. di casi*
2006	Francia (Corsica)	*P. vivax*	*An. labranchiae, An. sacharovi*	1
2009	Italia (Lazio)	*P. vivax*	*An. maculipennis*	1
2009-10	Grecia (Laconia)	*P. vivax*	*An. sacharovi*	6
2010	Grecia (Est Attica)	*P. vivax*	*An. sacharovi*	1
2010	Spagna (Aragona)	*P. vivax*	*An. atroparvus*	1
2011	Grecia (Laconia, Est Attica, Evoia, Viotia, Larissa)	P. vivax	*An. sacharovi*	14 + 2 + 2 +1 +1
2011	Italia (Calabria)	P. vivax	*An. maculipennis, An. labranchiae*	1

1) caratteristiche climatiche;
2) prossimità con l'Africa, che favorisce le migrazioni da aree di endemia malarica;
3) ampia presenza di vettori anophelini.

In Italia nel 1997 venne segnalato in Toscana, a Grosseto, un singolo caso di malaria da *P. vivax* autoctono trasmesso da un vettore indigeno [64]. In anni più recenti, 2 probabili casi autoctoni di malaria da *P. vivax* sono stati notificati da due siti nell'Italia Centro-meridionale nel 2009 e nel 2011, mentre in Corsica nel 2006 c'è stato il primo caso di trasmissione autoctona di *P. vivax* registrato in Francia dal 1972 [65].

Nel 2010 è stato riportato il primo caso indigeno di malaria da *P. vivax in* Aragona, Spagna (da cui la malaria era stata eradicata nel 1964) e nell'agosto 2011 un caso di malaria da *P. vivax* è stato diagnosticato in un paziente rumeno di ritorno dalla Grecia, dove la trasmissione autoctona della malaria è diventata un problema emergente di sanità pubblica [66, 67].

La Grecia venne dichiarata ufficialmente *malaria free* nel 1974 e fino al 2008 erano stati notificati soltanto casi di malaria importati. Tuttavia, a partire dal 2009 sono stati segnalati dall'*Hellenic Center for Disease Control and Prevention* anche casi in cui è stata dimostrata la trasmissione autoctona [68].

I 20 casi di infezione da *P. vivax* riportati tra maggio e settembre 2011 riguardavano cittadini greci che non riferivano storia di viaggi. La maggior parte dei casi era confinata all'area di Evrotas, in Laconia, dove erano presenti le condizioni necessarie all'acquisizione e alla trasmissione dell'infezione: la presenza di vettori competenti e la presenza di migranti provenienti da zone endemiche [69].

Il ritorno della malaria è stato messo in relazione con il flusso di migranti che attraverso la Grecia cercano di entrare in Europa; tuttavia hanno giocato un ruolo non secondario le politiche di austerità imposte al paese con drastica riduzione dei finanziamenti destinati al settore sanitario e ad attività quali i programmi di controllo dei vettori [70].

L'analisi delle caratteristiche del territorio e del tipo di vettore presente (comportamento del vettore, capacità di sostenere l'infezione di diverse specie di plasmodi, capacità vettoriale, presenza teorica di portatori umani di gametociti, forme in grado di trasmettere il plasmodio alla zanzara) ha consentito di escludere la possibilità di tornare a situazioni di endemia malarica in aree costali del Mediterraneo benché si possano avere casi isolati di malaria da *P. vivax* [71]. Infatti esistono nell'Europa Meridionale alcune aree con caratteristiche ecologiche favorevoli alla ricomparsa della malaria nel caso in cui un ceppo adatto alla trasmissione locale dovesse essere reintrodotto e se il periodo adatto alla trasmissione dovesse risultare amplificato a causa dell'aumento delle temperature [72].

Leishmaniosi

La leishmaniosi è la sola patologia tropicale trasmessa da vettori che è stata endemica nel sud dell'Europa per decenni. Nell'Europa meridionale è presente sia la forma viscerale, più grave e letale se non trattata, che la forma cutanea, benigna. L'incidenza della leishmaniosi umana è relativamente bassa, essendo compresa tra 0,02/100.000 e 0,49/100.000 casi [73]. La malattia è trasmessa da *Leishmania infantum complex*, endemica in Europa o da *Leishmania donovani complex* (endemica in Asia); entrambe le specie possono causare sia la forma viscerale che la

forma cutanea tanto nell'uomo quanto negli animali [74]. Anche se in Europa la leishmaniosi è associata prevalentemente a *Leishmania infantum*, nuove specie come *Leishmania donovani* e *Leishmania tropica* potrebbero colonizzare vettori europei [75].
In Europa la malattia è trasmessa da piccoli insetti del genere *Phlebotomus* (Figura 4), presenti in ambiente sia rurale che urbano in stretta prossimità con l'uomo e animali domestici, soprattutto i cani che rappresentano il principale reservoir di *L. infantum complex* [76].
Il vettore è presente a partire da 45° di latitudine nord e al di sotto di 800 metri sul livello del mare, ma recentemente la latitudine si è spostata fino a 49° a nord [77-79].
La diffusione della malattia è dimostrata dai dati di sieroprevalenza riscontrati in paesi endemici tra i donatori di sangue (3,4% in Francia, 15% in Grecia, e positività della PCR nel 22,1% dei donatori di sangue in Spagna) ma la leishmaniosi autoctona non è più limitata al solo bacino del Mediterraneo, come dimostrato dalla recente comparsa di focolai di malattia nel nord dell'Italia e in Germania [80-83].
Infatti, mentre l'incidenza di leishmaniosi viscerale ha registrato un aumento nelle regioni mediterranee dell'Europa a partire dagli anni '90, le regioni settentrionali erano tradizionalmente considerate indenni, sia per il loro clima più rigido che per l'assenza del vettore. Solo nel 1998 in Italia venne segnalato il primo focolaio in Emilia-Romagna e successivamente in diverse regioni dell'Italia settentrionale (Veneto, Piemonte, Valle d'Aosta) vennero segnalati sia la presenza di flebotomi che l'emergere di focolai canini [84].
Sebbene la temperatura influenzi il numero di punture del vettore, la diapausa e la maturazione del parassita nel vettore, altri fattori possono spiegare l'aumento dei casi [85, 86]. Alcuni di questi fattori sono legati all'ospite, come nel caso dell'immunodepressione che accompagna l'infezione da HIV in cui la leishmaniosi asintomatica può progredire a forme gravi di malattia, altri invece dipendono dalle difficoltà ad accedere alle cure e alla carenza di adeguate misure di sorveglianza; tra le conseguenze della guerra civile siriana c'è anche la recrudescenza della leishmaniosi in Siria [87, 88].

Dirofilaria

Nematodi del genere Dirofilaria sono attualmente considerati agenti emergenti di zoonosi parassitarie in Europa e sono trasmessi da zanzare del genere *Culex, Aedes, Mansonia*. *Dirofilaria repens* è attualmente la specie di filaria più comunemente segnalata. I cambiamenti climatici e l'aumento della circolazione dei serbatoi (per lo più cani infetti) hanno causato un'espansione della distribuzione geografica di questi parassiti dalle regioni meridionali tradizionalmente endemiche/iperendemiche, con aumento del rischio di infezione all'uomo. L'analisi delle temperature ha evidenziato che le temperature estive attuali sono sufficienti a permettere l'incubazione estrinseca di Dirofilaria in molte zone d'Europa. La previsione per i prossimi decenni è che estati più calde saranno favorevoli alla trasmissione della Dirofilaria in Europa: se la tendenza all'aumento della temperatura dovesse essere confermato, le infezioni da filarie potrebbero diffondersi in aree precedentemente esenti dall'infezione [89].
Il ciclo del parassita è legato alla presenza di cani microfilaremici, alla possibilità che vengano punti da zanzare e che le larve infestanti si sviluppino all'interno delle zanzare. Lo sviluppo larvale richiede 8-20 giorni, (14 in media). Al di sotto della soglia di 14°C Dirofilaria non riesce a completare il suo ciclo di sviluppo nella zanzara.
Secondo un modello climatico che considera le caratteristiche biologiche del vettore e l'evoluzione delle temperature proposto da Genchi e coll., la trasmissione della filariosi potrebbe interessare anche il bacino del Mediterraneo [90]. In paesi dell'Europa nord-orientale è già stato dimostrato un incremento di infezioni da *Dirofilaria repens*, sia negli animali e nell'uomo. Attualmente, la filariosi è diagnosticata soprattutto nei Balcani, nel sud dell'Ungheria e nella Russia meridionale. Tuttavia, perché un nuovo focolaio appaia devono essere presenti un numero sufficiente di cani infestati, ma un altro possibile rischio è la comparsa di nuovi vettori competenti [91].

Figura 4 - *Phlebotomus papatasi.*

CONCLUSIONI

I cambiamenti globali che stiamo vivendo non hanno precedenti nella storia dell'umanità; essi includono cambiamenti climatici e variabilità del clima, alterazioni della composizione dell'atmosfera, utilizzo della superficie terrestre sia per espansione delle terre agricole che per estensione delle aree abitate, deforestazione e urbanizzazione, globalizzazione del commercio e dei trasporti, spostamenti di popolazioni umane e diffusione di specie animali e vegetali, diffusione di malattie ma anche miglioramenti delle condizioni di vita per intere popolazioni e diffusione di tecnologie avanzate [92].
Il variare delle condizioni climatiche e ambientali ha innegabilmente un influsso sulla salute globale; nell'ambito della diffusione di malattie infettive questo è particolarmente evidente per le malattie trasmesse da vettori, poiché ambiente e clima determinano le condizioni favorevoli o sfavorevoli alla sopravvivenza sia dei patogeni che dei vettori attraverso meccanismi tra i quali l'estensione delle zone in cui sono presenti vettori e *reservoirs*, le variazioni del ciclo vitale di alcuni parassiti, la creazione di condizioni propizie alla presenza di vettori non autoctoni.
Nonostante il peso attribuito all'aumento delle temperature nel favorire la trasmissione di alcune malattie infettive, non si deve dimenticare il ruolo giocato da altre variabili, come l'aumento degli scambi commerciali e il rischio di importare con le merci anche parassiti e vettori, i viaggi internazionali e le migrazioni e il miglioramento delle tecniche diagnostiche. Non da ultimo occorre ricordare come il controllo di alcune infezioni sia stato possibile in passato per il miglioramento delle condizioni socio-economiche delle popolazioni interessate e come la riduzione delle risorse dedicate alla sanità si sia, anche in tempi recenti, tradotta nella ricomparsa di malattie che si ritenevano eradicate.

Keywords: vectors, climate, mosquitoes, ticks, transmission.

RIASSUNTO

L'aumento delle temperature medie registrato a partire dalla metà del XIX secolo non ha precedenti nella storia dell'umanità. Le conseguenze dei cambiamenti climatici sono molteplici e influenzano la salute umana attraverso meccanismi diretti (eventi estremi, catastrofi naturali) o indiretti (alterazione dell'ecosistema). Le variazioni climatiche hanno ricadute su ecosistema, condizioni sociali e agricoltura, modalità di trasmissione di malattie infettive, migrazioni e situazioni di conflitto.
Le malattie trasmesse da vettori sono infezioni trasmesse dalla puntura di artropodi infetti come zanzare, zecche, triatomi, flebotomi, e mosche. Cardini dell'epidemiologia delle malattie trasmesse da vettori sono: l'ecologia e il comportamento dell'ospite, l'ecologia e il comportamento del vettore, il grado di immunità della popolazione.
Le zanzare che interessano la patologia umana appartengono principalmente ai generi Anopheles, Culex, Aedes e Mansonia. I cambiamenti del clima in Europa hanno favorito la diffusione di nuovi vettori, come *Aedes albopictus*, e in alcune situazioni hanno reso possibile sostenere la trasmissione autoctona di alcune malattie (epidemia di virus Chukungunya in Italia settentrionale nel 2007, casi di Dengue nel sud della Francia e in Croazia). Nonostante l'eradicazione della malaria dall'Europa, i vettori anophelini sono ancora presenti, e potrebbero essere in grado di sostenere la trasmissione della malattia qualora fossero presenti situazioni climatiche ideali allo sviluppo del vettore e al contatto con soggetti portatori di Plasmodi.
Un vettore di cui è stata documenta l'espansione sia in latitudine che in altitudine in relazione all'aumento della temperatura è l'*Ixodes ricinus*; parallelamente, si è registrato un aumento delle principali infezioni virali e batteriche che può trasmettere.
La comparsa nell'Italia settentrionale e in Germania della leishmaniosi è stata messa in relazione a condizioni climatiche che favoriscono il vettore *Phlebotomus papatasi* e la maturazione del parassita all'interno del vettore, sebbene l'aumento dei casi di leishmaniosi viscerale sia anche correlato a fattori immunitari dell'ospite, in particolar modo all'immunodepressione causata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
Nonostante il peso attribuito all'aumento delle temperature nel favorire la trasmissione di alcune malattie infettive, non si deve dimenticare il ruolo giocato da altre variabili, come l'aumento degli scambi commerciali e il rischio di importare con le merci anche parassiti e vettori, i viaggi internazionali e le migrazioni. Inoltre, il controllo di alcune infezioni è stato possibile in passato per il miglioramento delle condizioni socio-economiche delle popolazioni interessate e la riduzione delle risorse dedicate alla sanità si è tradotto, anche in tempi recenti, nella ricomparsa di malattie che si ritenevano eradicate.

SUMMARY

The increase in temperatures recorded since the mid-nineteenth century is unprecedented in the history of mankind. The consequences of climate changes are numerous and can affect human health through direct (extreme events, natural disasters) or indirect (alteration of the ecosystem) mechanisms. Climate changes have repercussions on ecosystems, agriculture, social conditions, migration, conflicts and the transmission mode of infectious diseases.

Vector-borne diseases are infections transmitted by the bite of infected arthropods such as mosquitoes, ticks, triatomines, sand flies and flies. Epidemiological cornerstones of vector-borne diseases are: the ecology and behaviour of the host, the ecology and behaviour of the vector, and the population's degree of immunity. Mosquito vectors related to human diseases mainly belong to the genus Culex, Aedes *and* Mansonia. *Climate changes in Europe have increased the spread of new vectors, such as* Aedes albopictus, *and in some situations have made it possible to sustain the autochthonous transmission of some diseases (outbreak of Chukungunya virus in northern Italy in 2007, cases of dengue in the South of France and in Croatia). Despite the eradication of malaria from Europe, anopheline carriers are still present, and they may allow the transmission of the disease if the climatic conditions favour the development of the vectors and their contacts with plasmodium carriers.*

The tick Ixodes ricinus *is a vector whose expansion has been documented both in latitude and in altitude in relation to the temperature increase; at the same time the related main viral and bacterial infections have increased. In northern Italy and Germany, the appearance of Leishmaniasis has been associated to climatic conditions that favour the development of the vector* Phlebotomus papatasi *and the maturation of the parasite within the vector, although the increase of cases of visceral leishmaniasis is also related to host immune factors, particularly immunodepression caused by the human immunodeficiency virus (HIV).*

Despite the importance of global warming in facilitating the transmission of certain infectious diseases, due consideration must be taken of the role played by other variables, such as the increase in international travel, migration and trade, with the risk of importing parasites and vectors with the goods. In addition, the control of certain infections was possible in the past through improvements in socio-economic conditions of affected populations. However, the reduction in resources allocated to health care has recently led to the re-emergence of diseases that were considered eradicated.

BIBLIOGRAFIA

[1] Labonté R., Mohindra K., Schrecker T. The growing impact of globalization on health and public health practice. *Annu. Rev. Public Health* 32, 263-283, 2011.

[2] Ledrans M., Pirard P., Tillaut H., et al. The heat wave of August 2003: what happened? *Rev. Prat*. 54, 1289-1297, 2004.

[3] Boxall A.B.A., Hardy A., Beulke S., et al. Impacts of climate change on indirect human exposure to pathogens and chemicals from agriculture. *Environ. Health Perspect.* 117, 508-514, 2009.

[4] Döll P. Impact of climate change and variability on irrigation requirements: a global perspective. *Climatic Change* 54, 269-293, 2002.

[5] Patza J.A., Graczykb T. K., Gellera N., Vittorc A.Y. Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *Int. J. Parasitol.* 30, 1395-1405, 2000.

[6] McMichael AJ. Globalisation, climate change, and human health. *N. Engl. J. Med.* 4, 368, 14, 1335-1343, 2013.

[7] Frank C., Littman M., Alpers K., Hallauer J. *Vibrio vulnificus* wound infections after contact with the Baltic Sea, Germany. *Euro Surveill.* 11, 33, 3024, 2006.

[8] Andersson Y., Ekdahl K. Wound infections due to *Vibrio cholerae* in Sweden after swimming in the Baltic Sea, summer 2006. *Euro Surveill.* 11, 31, 3013, 2006.

[9] Lake I.R., Bentham G., Kovats R.S., Nichols G.L. Effects of weather and river flow on cryptosporidiosis. *J. Water Health* 3, 469-474, 2005

[10] Yusuf S., Piedimonte G., Auais A., et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol. Infect.* 35, 1077-1090, 2007.

[11] Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease: knowing the horse before hitching the cart. *Rev. Sci. Tech.* 27, 2, 383-398, 2008.

[12] Paaijmans K.P., Imbahale S.S., Thomas M.B., Takken W. Relevant microclimate for determining the development rate of malaria mosquitoes and possible implications of climate change. *Malar. J.* 9, 196, 2010.

[13] Patz J.A., Reisen W.R. Immunology, climate change and vector-borne diseases. *Trends Immunol.* 22, 4, 171-172, 2001.

[14] Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environ. Health Perspect.* 109, 141-161, 2001.

[15] Solomon T., Ooi M.H., Beasley D.W., Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ*, 326, 865-869, 2003.

[16] Hubálek Z., Halouzka J. West Nile fever - a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis*. 5, 5, 643-650, 1999.

[17] Campbell G.L., Marfin A.A., Lanciotti R.S., Gubler D.J. West Nile virus. *Lancet Infect. Dis*. 9, 519-529, 2002.

[18] Marka A., Diamantidis A., Papa A., et al. West Nile virus state of the art report of MALWEST project. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 10, 12, 6534-6610, 2013.

[19] Bezirtzoglou C., Dekas K., Charvalos E. Climate

changes, environment and infection: facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe.* 17, 6, 337-340, 2011.
[20] Paz S., Semenza J.C. Environmental drivers of west Nile fever epidemiology in europe and western Asia - a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 10, 3543-3562, 2013.
[21] Epstein P.R. West Nile virus and the climate. *J. Urban Health* 78, 367-371, 2001.
[22] Paz S. The West Nile VIRUS outbreak in Israel (2000) from a new perspective: the regional impact of climate change. *Int. J. Environ. Health Res.* 16, 1-13, 2006.
[23] Rezza G. Re-emergence of Chikungunya and other scourges: the role of globalization and climate change. *Ann. Ist. Super. Sanità.* 44, 4, 315-318, 2008.
[24] Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveill*. 15, 10, 19509, 2010.
[25] Rosen L. Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: new data and a different conclusion. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 35, 3, 642-653, 1986.
[26] Caminade C., Medlock J.M., Ducheyne E., et al. Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: recent trends and future scenarios. *J. R. Soc. Interface.* 7, 9, 75, 2708-2717, 2010.
[27] La Ruche G., Souarès Y., Armengaud A., et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. *Euro Surveill.* 15, 39, 19676, 2010.
[28] Gjenero-Margan I., Aleraj B., Krajcar D., et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill*. 16, 9, 19805, 2011.
[29] Jetten T.H., Focks D.A. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 285-297, 1997.
[30] Beltrame A., Angheben A., Bisoffi Z., et al. Imported chikungunya infection, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1264-1266, 2007.
[31] Rezza G., Nicoletti L., Angelini R., et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370, 1840-1846, 2007.
[32] Medlock J.M., Avenell D., Barrass I., Leach S. Analysis of potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* in the UK. *J. Vector Ecol.* 31, 292-304, 2006 .
[33] Chevalier V., Pépin M., Plée L., Lancelot R. Rift Valley fever - a threat for Europe? *Euro. Surveill.* 15, 10, 19506, 2010.
[34] Miller M., Etter E., Dufour B, Libeau G., Lancelot R.. Analyse qualitative du risque d'introduction de la peste des petits ruminants en France. *Epidémiol. Santé Anim*. 56, 217-226, 2009.
[35] Lindquist L., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 371, 1861-1871, 2008.
[36] Gray J.S. *Ixodes ricinus* seasonal activity: implications of global warming indicated by revisiting tick and weather data. *Int. J. Med. Microbiol.* 298, 19-24, 2008.
[37] Zeman P., Bene C. A tick-borne encephalitis ceiling in central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming? *Int. J. Med. Microbiol.* 293, 48-54, 2004.
[38] Danielová V., Kliegrová S., Daniel M., Benes C. Influence of climate warming on tick borne encephalitis expansion to higher altitudes over the last decade (1997-2006) in the Highland Region (Czech Republic). *Cent. Eur. J. Public Health* 6, 1, 4-11, 2008.
[39] Lukan M., Bullova E., Petko B. Climate Warming and Tick-borne Encephalitis, Slovakia *Emerg. Infect. Dis*. 16, 3, 524-526, 2010.
[40] Lindgren E., Tälleklint L., Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ. Health Perspect.* 108, 119-123, 2000.
[41] Thomas S, Thomson G., Dowall S., et al. Review of Crimean Congo hemorrhagic fever infection in Kosova in 2008 and 2009: prolonged viremias and virus detected in urine by PCR. *Vector Born Zoonotic Dis*. 12, 9, 800-804, 2012.
[42] Vaughn D.W., Barrett A., Solomon T. Flaviviruses (yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, japanese encephalitis, west Nile encephalitis, st. louis encephalitis, tick-borne encephalitis). In: Principles and practice of infectious diseases (Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.) pp 2135, 2010. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia.
[43] Steere A.C. Lyme disease. *N. Engl. J. Med*. 345, 115, 2001.
[44] Steere AC. Lyme disease. *N. Engl. J. Med*. 321, 586, 1989.
[45] Xu G., Fang Q.Q., Keirans J.E., Durden L.A. Molecular phylogenetic analyses indicate that the *Ixodes ricinus* complex is a paraphyletic group. *J. Parasitol.* 89, 452, 2003.
[46] Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* 3, 271, 2012.
[47] Cazorla C., Enea M., Lucht F., Raoult D. First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 135, 2003.
[48] Nielsen H., Fournier P.E., Pedersen I.S., Krarup H., Ejlertsen T., Raoult D. Serological and molecular evidence of *Rickettsia Helvetica* in Denmark. *Scand. J. Infect. Dis.* 36, 559-563, 2004 .
[49] Blanco J.R., Oteo J.A. Rickettsiosis in Europe. *Ann. NY Acad. Sci.* 1078, 26-33, 2006.
[50] Gouriet F., Rolain J.M., Raoult D. *Rickettsia slovaca* infection, France. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 521-523, 2006.
[51] Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M., Eckman M.R., Van Etta L.L., Walker D.H. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? *JAMA* 272, 212-218, 1994.
[52] Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H.. Identification of a granulocytotropicc *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J. Clin. Microbiol*. 32, 589-595, 1994.
[53] Corrain R., Drigo M., Fenati M., et al. Study on

ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy. *Zoonoses Public Health.* 59, 7, 468-476, 2012.
[54] Hulden L., Larry Hulden L. The decline of malaria in Finland - the impact of the vector and social variables *Malar. J.* 8, 94, 2009.
[55] Petersen E., Severini C., Picot S. *Plasmodium vivax* malaria: a re-emerging threat for temperate climate zones? *Travel Med. Infect. Dis.* 11, 1, 51-59, 2013.
[56] Majori G. Short history of malaria and its eradication against the infection in the Mediterranean basin. *Mediter. J. Hematol. Infect. Dis.* 4, 1 e2012016, 2012. doi: 10.4084/MJHID.2012.016.
[57] World malaria situation in 1990. *Bull. World Health Organ.* 70, 6, 801-804, 809-813, 1992.
[58] Pitt S., Pearcy B.E., Stevens R.H., Sharipov A., Satarov K, Banatvala N. War in Tajikistan and re-emergence of *Plasmodium falciparum*. *Lancet.* 352, 9136, 1279, 1998 .
[59] Baranova A.M., Sergiev V.P. The malaria situation in the Russian Federation (1997-1999). *Med. Parazitol (Mosk).* 2, 22-25, 2000.
[60] Daskova N.G., Rasnicyn S.P. Review of data on susceptibility of mosquitoes in the USSR to imported strains of malaria parasites. *Bull. World Health Organ.* 60, 6, 893-897, 1982.
[61] Lindsay S.W., Hole D.G., Hutchinson R.A., Richards S.A., Willis S.G. Assessing the future threat from vivax malaria in the United Kingdom using two markedly different modelling approaches *Malar. J.* 9, 70, 2010.
[62] Holy M., Schmidt G., Schröder W. Potential malaria outbreak in Germany due to climate warming: risk modelling based on temperature measurements and regional climate models. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 18, 428-435, 2011.
[63] Chin T., Welsby P.D. Malaria in the UK: past, present, and future. *Postgrad. Med. J.* 80, 663-666, 2004.
[64] Baldari M., Tamburro A., Sabatinelli G., et al. Malaria in Maremma, Italy. *Lancet* 351, 9111, 1246-1247, 1998.
[65] Armengaud A., Legros F., D'Ortenzio E., et al. A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. *Travel Med. Infect. Dis.* 6, 36-40, 2008.
[66] Santa-Olalla Peralta P., Vazquez-Torres M.C., Latorre-Fandos E., et al. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium* vivax since eradication, Spain, October 2010. *Euro Surveill.* 5, 41, 19684, 2010.
[67] Florescu S.A., Popescu C.P., Calistru P., et al. *Plasmodium vivax* malaria in a Romanian traveller returning from Greece, August 2011. *Euro Surveill.* 16, 35, 19954, 2011.
[68] Ioannidis A., Nicolaou C., Stoupi A., et al. First report of a phylogenetic analysis of an autochthonous *Plasmodium vivax* strain isolated from a malaria case in East Attica, Greece *Malar. J.* 12, 299, 2013.
[69] Danis K., Baka A., Lenglet A., et al. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Euro Surveill.* 16, 42, 19993, 2011.
[70] Kentikelenis A., Karanikolos M., Reeves A., McKee M., Stuckler D. Greece's health crisis: from austerity to denialism. *Lancet.* 383, 748-753, 2014.
[71] Romi R., Boccolini D., Vallorani R., et al. Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma plain (Central Italy) using a multi-factorial approach. *Malar. J.* 11, 98, 2012.
[72] Sainz-Elipe S., Latorre J.M., Escosa R., et al. Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields at the Mediterranean shore of Spain. *Malar. J.* 9, 221, 2010.
[73] Dujardin J.C., Campino L., Cañavate C., et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. *Emerg. Infect. Dis*. 14, 7, 1013-1018, 2008.
[74] Gramiccia M., Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *Int. J. Parasitol.* 35, 1169-1180, 2005.
[75] Camargo L.B., Langoni H. Impact of leishmaniasis on public health. *J. Venom. Anim. Toxins Trop. Dis.* 12, 527-548, 2006.
[76] Naucke T.J., Schmitt C. Is leishmaniasis becoming endemic in Germany? *Int. J. Med. Microbiol.* 293, 179-181, 2004.
[77] Maier W.A. Possible effect of climate change on the distribution of arthropode (vector)-borne infectious diseases and human parasites in Germany. *Umweltbundesamt* 1-386, 2003.
[78] Maroli M., Rossi L., Baldelli R, et al. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Trop. Med. Int. Health.* 13, 256-264, 2008.
[79] Bogdan C., Schonian G., Banuls A.L., et al. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 32, 302-306, 2001.
[80] Le Fichoux Y., Quaranta J.F., Aufeuvre J.P., et al. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J. Clin. Microbiol*. 37, 1953-1957, 1999.
[81] Kyriakou D.S., Alexandrakis M.G., Passam F.H., et al. Quick detection of *Leishmania* in peripheral blood by fl ow cytometry. Is prestorage leucodepletion necessary for leishmaniasis prevention in endemic areas? *Transfus. Med*. 13, 59-62, 2003.
[82] Riera C., Fisa R., Udina M., Gállego M., Portus M. Detection of *Leishmania infantum* cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 98, 102-110, 2004.
[83] Baldelli R., Battelli G., Maroli M., et al. A new stable focus of canine leishmaniasis in northern Italy. *Parassitologia* 43 (4), 151-153, 2001.
[84] Biglino A., Bolla C., Concialdi E., et al. Asymptomatic *Leishmania infantum* Infection in an Area of

Northwestern Italy (Piedmont Region) where such infections are traditionally nonendemic. *J. Clin. Microbiol.* 48, 1, 131-136, 2010.
[85] Bates P.A. Leishmania sand fly interaction: progress and challenges. *Curr. Opin. Microbiol.* 11, 340-344, 2008.
[86] Bates P.A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int. J. Parasitol.* 37, 1097-1106, 2007.
[87] Desjeux P., Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 97, 3-15, 2003.
[88] Alasaad S. War diseases revealed by the social media: massive leishmaniasis outbreak in the Syrian Spring. *Parasit. Vectors.* 6, 94, 2013.
[89] Genchi C., Kramer LH., Rivasi F. Dirofilarial infections in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 11, 10, 1307-1317, 2011.
[90] Genchi C., Rinaldi L., Mortarino M., Genchi M., Cringoli G. Climate and Dirofilaria infection in Europe. *Vet. Parasitol.* 163, 286-292, 2009.
[91] Beugnet F., Chalvet-Monfray K. Impact of climate change in the epidemiology of vector-borne diseases in domestic carnivores. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*. 36, 6, 559-566, 2013.
[92] Hulme PE. Invasive species challenge the global response to emerging diseases. *Trends Parasitol*. 30, 6, 267-270, 2014.