



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

Infezione da *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

Gian Mario Cosseddu, DVM, PhD

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana

UOSD Sierologia

gianmario.cosseddu@izslt.it

Corso:

Zoonosi:

**Epidemiologia, Sorveglianza,
Controllo**

ed. I: 6, 7 ottobre 2021



PARATUBERCOLOSI o malattia di Johne

- Malattia cronica del tratto intestinale dei ruminanti.
- Contagiosa, debilitante, caratterizzata da un lento e progressivo dimagrimento e diarrea. Non c'è una cura.
- Provoca danni considerevoli al settore zootecnico.
- Possibile ruolo del patogeno come agente zoonotico

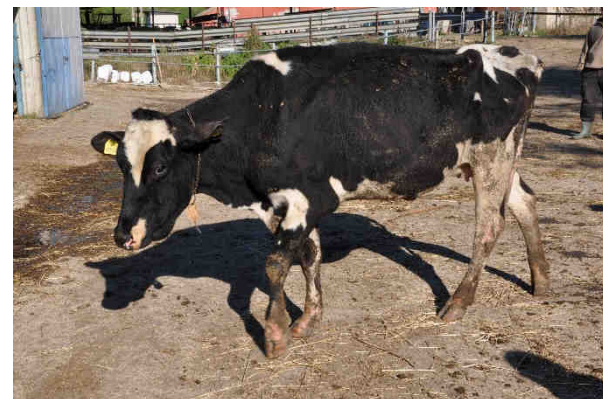


Foto F. Gamberale



PARATUBERCOLOSI – agente eziologico

- *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* - MAP
- Ordine *Actinomycetales*, famiglia *Mycobacteriaceae*,
M. avium complex
 - *hominissuis*,
 - *silvaticum*,
 - *avium*
 - ***paratuberculosis***
- subspecies
- Bacillo di piccole dimensioni, aerobio, immobile, non produce flagelli capsule o spore.
- Gram positivo, alcol-acido resistente, cresce lentamente in cultura solo in presenza di micobactina

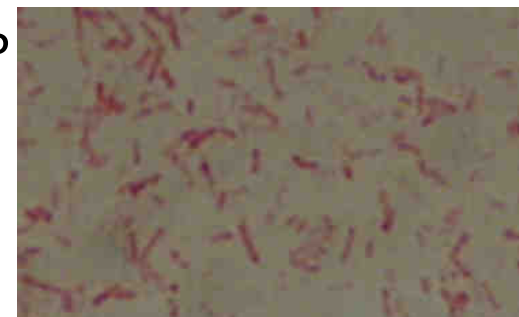
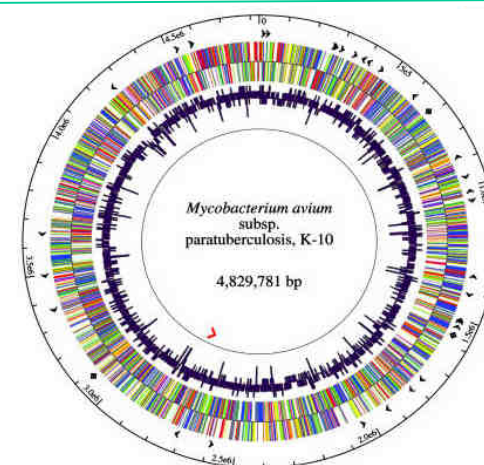


Foto F. Gamberale

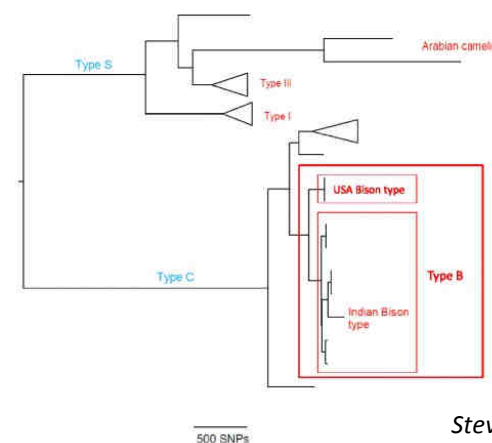


PARATUBERCOLOSI – eziologia

- Il genoma è costituito da un singolo cromosoma circolare di 4,829,781 nucleotidi che codifica 4,350 elementi genici
- L'analisi della sequenza genomica permette di evidenziare due principali raggruppamenti di ceppi di MAP
 - tipo C (noto come di tipo II)
 - tipo S (tipo I)



Lingling et al. 2005



Stevenson et al., 2015



PARATUBERCOLOSI – ospiti

Ruminanti

domestici
e
selvatici



Camelidi



<https://it.wikipedia.org>



PARATUBERCOLOSI – Distribuzione



- Malattia diffusa in tutti i continenti
- Europa
 - 50% allevamenti bovini
 - > 23% allevamenti ovicaprini

(Nielsen and Toft, 2009)



PARATUBERCOLOSI – endemica in Italia



Prevalenza negli allevamenti bovini

Regione	Anno	Prevalenza apparente aziende	Prevalenza apparente animali	Metodologia	Riferimento bibliografico
Veneto	2002	64.6%	3.5%	ELISA individuale siero	Pozzato et al, 2011
Lombardia	2003-2005	43.7%	2.6%		Lillini et al., 2005
Lazio	2002	42.0%	2.5%		Papa et al., 2011
Umbria e Marche	2008	52.8%	4.6%	ELISA latte massa	(comunicazione personale)
Piemonte	2007-2008	9.47%	N.D.		PRC2005/003
Emilia-Romagna	2011-2012	14.5%	N.D.		Arrigoni et al, 2018
Lombardia	2017	56,0%	1,9%	ELISA individuale siero	Dellamaria (comunicazione personale)
Provincia Trento	2019	18,7%	2,0%		

Relazione Annuale del Centro di Riferenza Nazionale per la Paratubercolosi, IZSLER, periodo 2019-2020

Prevalenza negli allevamenti bufalini

Regione	Anno	Prevalenza apparente aziende	Prevalenza apparente animali	Metodologia	Riferimento bibliografico
Province Salerno e Caserta	2018	54.7%	1.8%	ELISA individuale siero	Martucciello et al., 2021



PARATUBERCOLOSI – endemica in Italia



Prevalenza negli allevamenti ovicapriini

Regione	Anno	Prevalenza apparente aziende	Prevalenza apparente animali	Test	Riferimento bibliografico
Sicilia	2015	64,2% ovini 56,9% caprino	3,6%	ELISA individuale	Fiasconaro, 7° Congresso nazionale sulla Paratubercolosi
Piemonte	2017	40,0% caprini Pecora – capra 61,2%	3,0%		Gennero (comunicazione personale)
Provincia Trento	2019	Caprini 19,7%	Caprini 4,0%		Dellamaria (comunicazione personale)

Relazione Annuale del Centro di Riferimento Nazionale per la Paratubercolosi, IZSLER, periodo 2019-2020

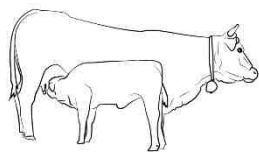
Studio di prevalenza negli allevamenti ovicapriini di Lazio e Toscana (IZSLT 06/10 RC)

Regione	Anno	Prevalenza apparente aziende	Prevalenza apparente animali	Metodologia	Riferimento bibliografico
Toscana	2013	46,9%	5,4%	ELISA individuale siero	Articolo in preparazione
Lazio		59,9%	8,0%		



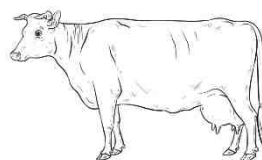
PARATUBERCOLOSI – trasmissione tra animali

Esposizione

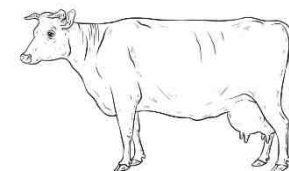


For more step by step drawing tutorials visit us at www.drawingtutorials.com

Infezione



Malattia



2-15 anni



Trasmissione principalmente oro-fecale

Infezione nei primi mesi di vita (maggiore suscettibilità). Mammelle imbrattate, ambiente parto contaminato.

Possibile trasmissione tramite latte/colostro, trasmissione in utero

Escrezione di MAP



PARATUBERCOLOSI – aspetti clinici

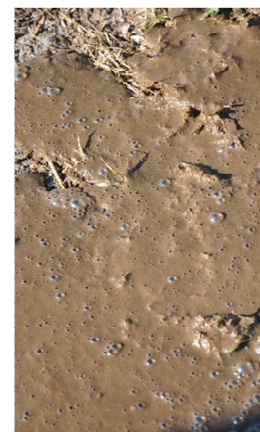
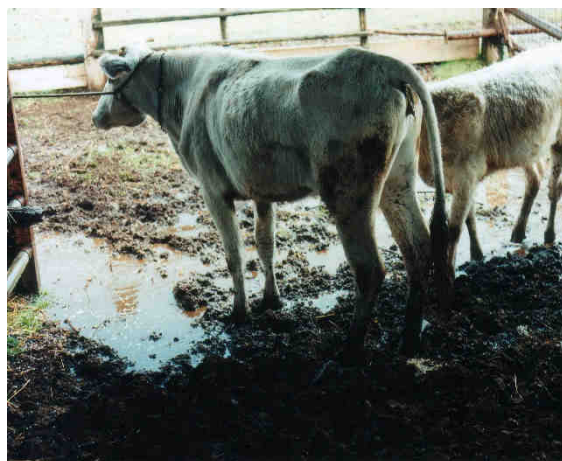
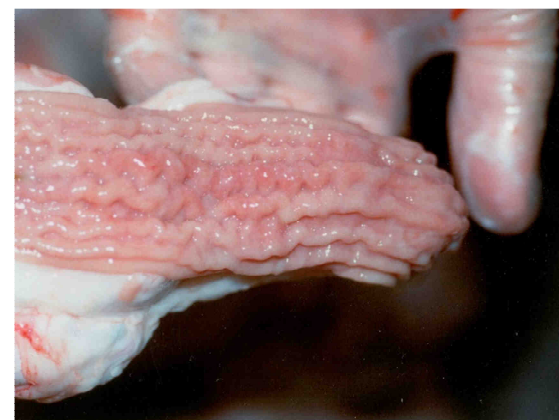
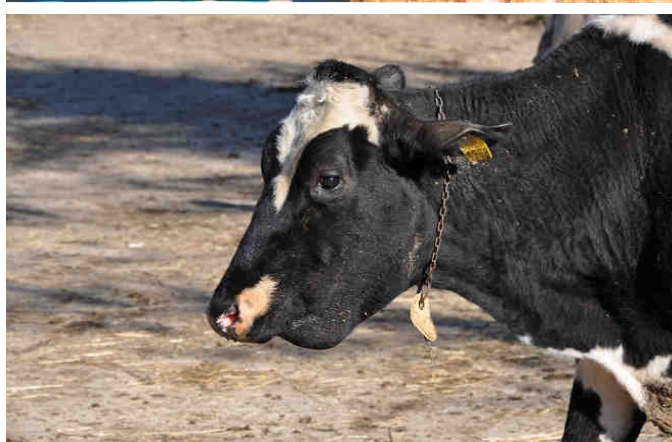


Foto F. Gamberale



PARATUBERCOLOSI – persistenza nell’ambiente

MAP è **estremamente resistente** all’ambiente esterno.

Sopravvive:

- feci >300 gg
- urine > 7 gg
- suolo, concimi dispersi sulla superficie dei campi e pascoli (55 settimane)
- liquami fino a 170 gg

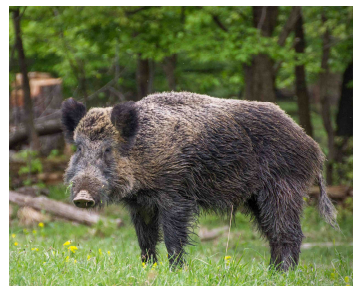
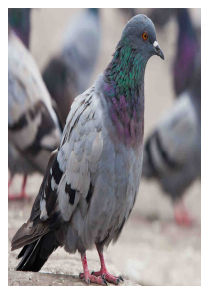


Foto F. Gamberale



PARATUBERCOLOSI – persistenza nell’ambiente

- Acque di superficie (fino a 9 mesi)
- Si localizza all’interno del biofilm sulla superficie di abbeveratoi (> 300 gg)
- Positività diagnostiche in numerose specie selvatiche/sinantrope (ruolo epidemiologico ?)
- Si moltiplica e sopravvive all'interno di organismi viventi (*acanthamoeba*)



<https://it.wikipedia.org>

Foto F. Gamberale



PARATUBERCOLOSI e Malattia di Crohn (MC)

La MC è una malattia infiammatoria cronica del tratto gastrointestinale dell'uomo che è stata associata al MAP.

La teoria più diffusa propone che le lesioni osservate nei pazienti con MC siano conseguenza di una problematica di tipo autoimmune.

È stato proposto che alcuni organismi svolgano un ruolo nella sua patogenesi, tra questi il MAP.

Incidenza in Italia: 3,5-4 casi per 100,000 abitanti. Trend in crescita (Galeone et al., 2017).



PARATUBERCOLOSI e Malattia di Crohn (MC)

Le evidenze che suggeriscono un legame tra le due patologie sono:

- **Similitudini cliniche e patologiche** tra l'ileocolite granulomatosa cronica (MC) e le infezioni micobatteriche (Crohn et al., 1932).
- **Isolamento** in coltura **di MAP da pazienti con MC** (Chiodini et al., 1984).
- Ritrovamento di sequenze nucleotidiche specifiche di MAP (IS900) in tessuti prelevati da pazienti affetti da MC in numero più elevato rispetto a pazienti con colite ulcerosa e controlli normali (Sanderson et al., 1992)



PARATUBERCOLOSI e Malattia di Crohn (MC)

Le evidenze scientifiche supportano due ipotesi :

- i) l'infezione da MAP potrebbe essere la causa di MC in pazienti selettivamente esposti o geneticamente suscettibili
- ii) il MAP eventualmente presente negli alimenti potrebbe colonizzare selettivamente la mucosa ulcerata di pazienti con MC, ma non avviare o perpetuare l'infiammazione intestinale.

Ad oggi, i dati disponibili sono insufficienti a confermare o escludere un nesso di causalità tra le due malattie.

da :

- Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): paratuberculosis.

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4960>

- <https://www.discontools.eu/database.html?rid=6404&v=html>





Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri

PARATUBERCOLOSI e malattie umane

Sindrome di Blau

Research Article

Detection of *Mycobacterium avium* ss. *Paratuberculosis* in Blau Syndrome Tissues

C. Thomas Dow^{1,2} and Jay L. E. Ellingson³

SAGE-Hindawi Access to Research
Autoimmune Diseases
Volume 2010, Article ID 127692, 5 pages
doi:10.4061/2010/127692

Diabete tipo I

Humoral Immune Responses of Type 1 Diabetes Patients to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* Lend Support to the Infectious Trigger Hypothesis[∇]

Leonardo A. Sechi,^{1*} Valentina Rosu,¹ Adolfo Pacifico,¹ Giovanni Fadda,²
Niyaz Ahmed,³ and Stefania Zanetti¹

CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Feb. 2008, p. 320–326.
1556-6811/08/\$08.00+0 doi:10.1128/CVI.00381-07
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 15, No. 2





Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri

PARATUBERCOLOSI – MAP e...

Tiroidite di Hashimoto

Case Reports > Scand J Infect Dis. 2010 Oct;42(10):787-90. doi: 10.3109/00365541003762306.

Proposing a relationship between *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection and Hashimoto's thyroiditis

Margherita Sisto¹, Liana Cucci, Massimo D'Amore, Thomas C Dow, Vincenzo Mitolo, Sabrina Lisi

Affiliations + expand

PMID: 20429717 DOI: 10.3109/00365541003762306

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

Cite

Favorites

SHARE

OPEN ACCESS Freely available online



Sclerosi multipla

Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with Multiple Sclerosis in Sardinian Patients

Davide Cossu¹, Eleonora Cocco², Daniela Paccagnini¹, Speranza Masala¹, Niyaz Ahmed^{3,4}, Jessica Frau², Maria Giovanna Marrosu², Leonardo A. Sechi^{1*}



PARATUBERCOLOSI – trasmissione dagli animali all'uomo

SCIENTIFIC OPINION

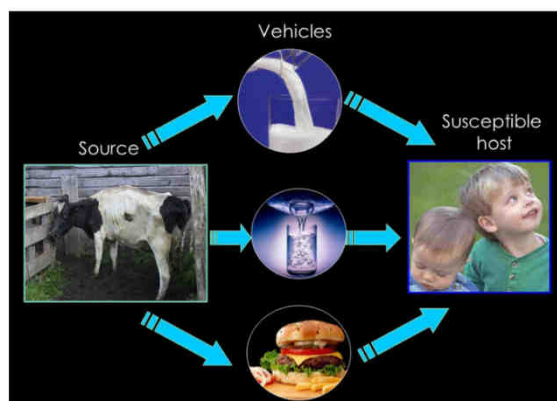
ADOPTED: 30 June 2017

doi: 10.2903/j.efsa.2017.4960

Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): paratuberculosis

Parameter 2 – Types of routes of transmission between animals and humans (direct, indirect, including food-borne)

If MAP is transmitted to humans, the transmission may occur via ineffectively pasteurised milk (O'Reilly et al., 2004), beef (Alonso-Hearn et al., 2009) or water (Pickup et al., 2005, 2006; Beumer et al., 2010; Rhodes et al., 2014). The overall prevalence in beef is deemed to be low (Okura et al., 2010), but reduction due to cooking has not been extensively studied. One study estimated that long cooking times are required for more than two log₁₀ bacterial reductions (Hammer et al., 2013). The concentrations in milk are most often considered to be within reach of pasteurisation. However, experimental studies indicate that if large numbers of MAP are present in milk the organism may not be completely inactivated through pasteurisation and viable MAP has been found in retail pasteurised milk (Carvalho et al., 2012). A systematic review of the contamination of food products concluded that pasteurised milk is not always MAP free, and it cannot be ruled out that meat and meat products contain MAP (Eltholth et al., 2009). Survival of MAP has also been documented in yoghurt after artificial inoculation or pasteurised milk (Van Brandt et al., 2011). If MAP is confirmed as a zoonotic pathogen, further studies are required to better characterise the routes of transmission to humans.



Da: University of Wisconsin Johnnes information Center -
<https://johannes.org/zoonotic-potential/>



PARATUBERCOLOSI – controllo

Normativa Europea: Il nuovo Regolamento (UE) 2016/429 ("*Animal Health Law*"), e il relativo Regolamento di Esecuzione (UE) 2018/1882, definiscono che la Paratubercolosi sia annoverata tra le malattie di categoria E, per le quali è necessario da parte degli Stati Membri attivare un sistema di sorveglianza.

Normativa Nazionale: "*Linee guida per l'adozione di piani di controllo e per l'adozione della qualifica sanitaria nei confronti della paratubercolosi*» approvate in Conferenza Stato Regioni il 17 ottobre 2013 (G.U. 271 del 19.11.2013)

Prevedono la **segnalazione obbligatoria dei casi clinici** e l'**adesione volontaria** ad un sistema di classificazione del rischio, basato sugli esiti di esami sierologici eseguiti secondo protocolli codificati.

- Gli allevamenti negativi possono volontariamente aderire al **Piano di Certificazione** che prevede sette livelli di rischio (PTC, PT0-PT5).
- Gli allevamenti infetti possono applicare, sempre volontariamente, un **Piano di Controllo**, basato sull'adozione di misure di biosicurezza e di opportuni test diagnostici.





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

PARATUBERCOLOSI – controllo

Qualifiche sanitarie degli allevamenti bovini/bufalini

1.2.1. Qualifiche sanitarie degli allevamenti

Sono previste le seguenti qualifiche sanitarie nei confronti della paratubercolosi

Livello	Descrizione	Requisiti per l'ottenimento della qualifica	Requisiti per il mantenimento della qualifica
PTC	Allevamento con casi clinici	- segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi	- segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi
PT0	Allevamento senza casi clinici	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi
PT1	Allevamento a basso rischio	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - sieroprevalenza uguale o inferiore al 5% a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - sieroprevalenza uguale o inferiore al 5% a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1 negli ultimi 12 mesi
PT2	Allevamento negativo	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - nessuna sieropositività a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - nessuna sieropositività a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1 negli ultimi 12 mesi
PT3	Allevamento certificato (livello PT3)	- possedere qualifica PT2 da almeno 24 mesi, - nessuna segnalazione di casi clinici, e - nessuna sieropositività a un controllo svolto secondo il protocollo S2	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - nessuna sieropositività a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1 negli ultimi 12 mesi
PT4	Allevamento certificato (livello PT4)	- possedere qualifica PT3 da almeno 12 mesi, - nessuna segnalazione di casi clinici, e - nessuna sieropositività a un controllo svolto secondo il protocollo S2	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - nessuna sieropositività a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1 negli ultimi 12 mesi
PT5	Allevamento certificato (livello PT5)	- possedere qualifica PT4 da almeno 12 mesi, - nessuna segnalazione di casi clinici, e - nessuna sieropositività a un controllo svolto secondo il protocollo S2	- nessuna segnalazione di casi clinici negli ultimi 12 mesi, e - nessuna sieropositività a un controllo a campione svolto almeno secondo il protocollo S1 negli ultimi 12 mesi

Qualifiche assegnate dal Servizio Veterinario, presenza / assenza casi clinici

Qualifiche assegnate su richiesta dell'allevatore. Risultati di test sierologici.





Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri

PARATUBERCOLOSI – controllo

Recepimento delle «Linee Guida» nelle Regioni

<i>Regione</i>	<i>Riferimento</i>
<i>Abruzzo</i>	<i>Determinazione n. DG 21/206 del 21.11.2013</i>
<i>Basilicata</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale 17 novembre 2015, n. 1476</i>
<i>Calabria</i>	<i>Decreto del Commissario ad Acta n.47 del 21/05/2015</i>
<i>Campania</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 657 del 30/12/2013</i>
<i>Emilia-Romagna</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale N. 2100 del 30/12/2013</i>
<i>Friuli Venezia Giulia</i>	<i>Deliberazione della Giunta regionale N. 916 del 15/05/2015</i>
<i>Lazio</i>	<i>Decreto del Commissario ad acta n. U00109 del 28/03/2014 Determinazione N. G02603 del 13/03/2015, Proposta n. 3168 del 05/03/2015 Linee guida Regionali per l'adozione di piani di controllo e per l'assegnazione della qualifica sanitaria degli allevamenti bovini e bufalini nei confronti della paratubercolosi.</i>
<i>Liguria</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 644 del 30/05/2014</i>
<i>Lombardia</i>	<i>DDGN N°6845 del 18/07/2013 Piano regionale di controllo e certificazione nei confronti della paratubercolosi bovina</i>
<i>Piemonte</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 15-7093 del 10/02/2014</i>
<i>Marche</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 116 del 3/10/2016</i>
<i>Molise</i>	<i>Decreto della Giunta regionale n.66 del 5.12.2016</i>
<i>Puglia</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 2567 del 30/12/2013</i>
<i>Sardegna</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale N. 27/10 del 15.7.2014</i>
<i>Sicilia</i>	<i>Decreto Assessoriale 23/02/2015</i>
<i>Toscana</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 1103 del 16/12/2013</i>
<i>Trentino-Alto Adige</i>	<i>Provincia di Trento: Deliberazione n. 2702 del 20/12/2013 Provincia di Bolzano: Decreto N. 31.12/514378 DEL 15/12/2014 Piano di controllo nei confronti della paratubercolosi in Provincia di Bolzano.</i>
<i>Umbria</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 819 del 7 luglio 2014</i>
<i>Valle d'Aosta</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 14 del 10/1/2014</i>
<i>Veneto</i>	<i>Deliberazione della Giunta Regionale n. 2836 del 29/12/2014, ALLEGATO C Piano di miglioramento dello stato sanitario negli allevamenti della Regione Veneto nei confronti della paratubercolosi.</i>

Relazione Annuale del Centro di Riferenza Nazionale per la Paratubercolosi, IZSLER, periodo 2019-2020





Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri

PARATUBERCOLOSI – qualifiche sanitarie

Allevamenti bovini

Regione	PTC	PT0	PT1	PT2	PT3	PT4	PT5	Senza qualifica	Totale complessivo	% con qualifica
ABRUZZO								4178	4178	0%
BASILICATA		28		4				2724	2756	1%
CALABRIA								8873	8873	0%
CAMPANIA		403						10239	10642	4%
EMILIA ROMAGNA	13	5394	34	53	12	5	5	1007	6523	85%
FRIULI VENEZIA GIULIA				2				2232	2234	0%
LAZIO		1	12	16	1	1		12099	12130	0%
LIGURIA		583	3	8				482	1076	55%
LOMBARDIA	1	4368	866	609	135	84	93	9462	15618	39%
MARCHE	2	636	14	19	2	3		2837	3513	19%
MOLISE								2494	2494	0%
PIEMONTE	3	8774	265	447	193	141	47	2128	12005	82%
PUGLIA		140						3985	4125	3%
SARDEGNA	1	7803	49	1				1513	9367	84%
SICILIA	8	3154		310				7538	11010	32%
TOSCANA		5		3				3780	3788	0%
P.A. BOLZANO		7972						243	8215	97%
P.A. TRENTO		182	123	785	179	77	2	219	1567	86%
UMBRIA				2				3244	3246	0%
VALLE D'AOSTA		1		1627				374	2002	81%
VENETO	1	966		434				13413	14814	9%
ITALIA	29	40410	1366	4320	522	311	147	93064	140176	34%

Relazione Annuale del Centro di Riferenza Nazionale per la Paratubercolosi, IZSLER, periodo 2019-2020





PARATUBERCOLOSI – qualifiche sanitarie

Allevamenti bufalini

Regione	PT0	PT1	PT2	Totale allev con qualifica	Senza qualifica	Totale complessivo	% con qualifica
ABRUZZO				0	14	14	0%
BASILICATA	2			2	22	24	8%
CALABRIA		1		1	19	20	5%
CAMPANIA	89			89	1216	1305	7%
EMILIA ROMAGNA	13			13	10	23	57%
FRIULI VENEZIA GIULIA				0	28	28	0%
LAZIO		2		2	711	713	0%
LIGURIA	1			1	3	4	25%
LOMBARDIA	22	10		32	64	96	33%
MARCHE	19			19	76	95	20%
MOLISE				0	11	11	0%
PIEMONTE	15			15	14	29	52%
PUGLIA	3			3	66	69	4%
SARDEGNA	3			3	1	4	75%
SICILIA	4			4	20	24	17%
TOSCANA				0	19	19	0%
TRENTINO - ALTO ADIGE (BZ)	2			2		2	100%
UMBRIA			1	1	34	35	3%
VENETO	3			3	134	137	2%
ITALIA	176	13	1	190	2462	2652	7%

Relazione Annuale del Centro di Riferenza Nazionale per la Paratubercolosi, IZSLER, periodo 2019-2020



PARATUBERCOLOSI – Attività diagnostica IZSLT

Prove diagnostiche eseguite nelle sedi della **Regione Lazio** (2015-2021)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Altre specie	2015- 2021
Bovini	6863	4857	5884	3257	5284	3807	1546	Cervo (<i>Cervus elaphus</i>)	4
Bufali	234	526	375	590	4162	869	773	Capriolo (<i>Capreolus capreolus</i>)	2
Ovini	182	1710	443	219	55	53	13	Banteng (<i>Bos javanicus</i>)	3
Caprini	157	240	1818	348	748	198	30	Gazzella dama (<i>Nanger dama</i>)	4
								Lichi del Nilo (<i>Kobus megaceros</i>)	37
								Tahr (<i>Hemitragus jemlahicus</i>)	2
								Alpaca (<i>Vicugna pacos</i>)	9

Prove diagnostiche eseguite nelle sedi della **Regione Toscana** (2015-2021)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Altre specie	2015- 2021
Bovini	2408	1333	1797	1890	2055	1937	1098	Cervo (<i>Cervus elaphus</i>)	1
Bufali	-	-	-	-	-	-	-	Capriolo (<i>Capreolus capreolus</i>)	1
Ovini	204	226	517	182	433	154	137	Alpaca (<i>Vicugna pacos</i>)	1
Caprini	40	120	150	293	123	335	116		



PARATUBERCOLOSI - Conclusioni

- La paratubercolosi è una malattia endemica in Italia, con una elevata prevalenza negli allevamenti.
- Il MAP è un possibile agente zoonotico in grado di entrare nella catena alimentare umana.
- **Rafforzare il controllo negli allevamenti** permetterebbe di:
 - a) ridurre l'esposizione umana al MAP attraverso gli alimenti
 - b) ridurre gli ingenti danni che la malattia provoca negli allevamenti





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

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

