



# **ASPETTI CLINICI DELLE ARBOVIROSI**

**Dr.ssa Marchianò Stefania**

**SS PROFILASSI MALATTIE INFETTIVE**

**Servizio Igiene e Sanità Pubblica ASL AL**

**24/11/23 Alessandria**

# ARBOVIROSI

**malattie virali acute sostenute da arbovirus trasmessi prevalentemente da zanzare**

Gli arbovirus in grado di causare malattia nell'uomo sono più di cento, classificati in famiglie e generi tra i quali i Togaviridae (Alphavirus), i Flaviridae (Flavivirus) e i Bunyaviridae (Bunyavirus e Phlebovirus) sono i più noti. Questi generi contengono alcuni agenti che causano soprattutto encefaliti ed altri agenti che invece causano malattie febbrili. Gli Alphavirus ed i Bunyavirus hanno come vettore soprattutto zanzare, mentre i Flavivirus possono essere veicolati sia da zanzare che da zecche.

La maggiore attenzione in termini di sorveglianza dei casi umani e di valutazione del rischio di trasmissione si concentra sulle arbovirosi trasmesse da vettori attualmente diffusi nel nostro Paese: Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile, Toscana virus, USUTU virus. Tra queste sono oggetto di sorveglianza speciale nazionale: **Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile.**

# DENGUE (febbre rompiossa)

## CENNI CLINICI

- E' una malattia virale acuta,
- febbrile ad inizio brusco con febbre per 3-5 giorni, (raramente per più di 7 giorni e spesso ad andamento difasico),
- cefalea intensa,
- mialgia, artralgia,
- dolori retro-orbitali,
- disturbi gastro-intestinali
- Rash: In qualche caso si ha un eritema generalizzato. In coincidenza con la risoluzione della febbre compare un rash generalizzato a carattere maculopapulare.
- Fenomeni emorragici minori quali petecchie, epistassi o gengivorragie possono apparire in ogni momento della fase febbrile.

## ...continua clinica...

- In razze a pelle scura il rash di solito non è visibile.
- Le infezioni che causano un aumento della permeabilità vascolare, sanguinamento inusuale ed interessamento di organi specifici rientrano nella FED (febbri emorragiche dengue).
- La guarigione può essere associata ad un prolungato senso di affaticamento e di depressione.
- E' presente linfoadenopatia e di leucopenia. Meno comune è la trombocitopenia ( $< 100.000$  piastrine/mm cubo) e la ipertransaminasemia.
- Le epidemie sono precedono picchi molto elevati ma i decessi sono rari in assenza di FED.

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Include tutte le malattie rilevanti da un punto di vista epidemiologico elencate fra le febbri virali da artropodi, il morbillo, la rosolia, ed altre malattie febbrili sistemiche in cui è presente il rash.

# LABORATORIO

- Le reazioni di emoagglutino-inibizione, di fissazione del complemento, l'ELISA, la ricerca di anticorpi specifici IgG ed IgM ed i test di neutralizzazione sono di aiuto nella diagnosi.
- Gli anticorpi IgM che indicano l'infezione recente o in atto si trovano nel sangue 6-7 giorni dopo l'esordio della malattia.
- Il virus viene isolato dal sangue per inoculazione di zanzare, o nelle zanzare o da colture su cellule di vertebrati, quindi identificato con anticorpi monoclonali siero-specifici.

# AGENTE INFETTIVO, SERBATOIO E MODALITÀ DI TRASMISSIONE

- I virus della Dengue sono Flavivirus ed includono i sierotipi 1,2,3,4. Gli stessi virus sono responsabili della Dengue emorragica.
- Il virus viene mantenuto in circolazione grazie ad un ciclo che coinvolge l'uomo e la zanzara *Aedes Aegypti*.
- La trasmissione avviene attraverso il morso di zanzare infette, soprattutto l'*Aedes Aegypti*, zanzara con abitudini diurne e presente in aree urbane. Anche l'*Ae. Albipictus* può trasmettere la Dengue ma è un vettore meno efficace perché meno antropofila.

# PERIODO DI INCUBAZIONE E CONTAGIOSITÀ

- L'incubazione: va dai 3 ai 14 giorni, di solito 5-7 giorni.
- La trasmissione diretta da persona a persona non avviene.
- I pazienti sono contagiosi per le zanzare da poco prima della fine del periodo febbrile, per 3-5 giorni,
- La zanzara è contagiosa 8-12 giorni dopo aver ingerito sangue viremico e tale rimane per il resto della vita.

# SUSCETTIBILITÀ ED IMMUNITÀ

La suscettibilità nell'uomo è universale, anche se i bambini solitamente presentano una forma di malattia più lieve.

La guarigione dall'infezione dovuta ad un certo sierotipo fornisce immunità a vita solo per quel tipo di sierotipo e non per gli altri sierotipi, anzi può esacerbare successive infezioni ed esitare in FED

# MISURE DI CONTROLLO

**Sul paziente:** notifica, isolamento fino alla defervescenza con zanzariere ed uso di insetticidi nell'ambiente, terapia aspecifica di supporto (aspirina è controindicata), indagine sui contatti e sulla fonte di infezione (luogo di residenza del Caso durante le due settimane precedenti esordio)

**Sull'ambiente:** Educazione sanitaria della popolazione sulle misure per la eliminazione degli habitat delle zanzare e sui mezzi di protezione individuali, indagine di campo per identificare gli habitat delle larve

# CENNI SULLA FED E FED/SSD

## DEFINIZIONE DI CASO OMS:

1. Febbre della durata di 2-7 giorni,
2. trombocitopenia conta piastrinica inferiore a 100.000 piastrine al mm cubo,
3. almeno una delle seguenti manifestazioni emorragiche: test del laccio positivo, petecchie/ecchimosi/porpora/ematemesi/melena o altro sanguinamento palese;
4. evidenza di stravasamento plasmatico (aumento 20% ematocrito, soffiusioni pleuriche, ascite, iponatriemia)

Il fattore di rischio meglio descritto è la circolazione di anticorpi eterologhi ( in ordine discendente di frequenza il 2, il 3, il 4 e l'1) acquisiti passivamente dai bambini o da precedente infezione con formazione di immunocomplessi che possono promuovere l'infezione dei fagociti macrofagi.

La Sindrome da Shock DENGUE è associata ai casi più gravi con polso rapido e flebile, pressione al polso inferiore ai 20mm/Hg, ipotensione, cute fredda e stato di agitazione.

# MALATTIA DA VIRUS CHICUNGUNYA

- Causata dal Virus Chicungunya appartenente alla Famiglia dei Togaviridae, genere Alphavirus.
- E' autolimitantesi, frequentemente asintomatica, soprattutto nei bambini.
- E' caratterizzata da artralgia o artrite (soprattutto nelle donne adulte), in particolar modo del polso, del ginocchio, della caviglia e delle piccole articolazioni delle estremità e può durare da pochi giorni a mesi. L'esordio dell'artrite è seguito da rash maculo-papulare non pruriginoso al tronco ed arti (a volte anche enantema delle mucose geniene e del palato), che si risolve il 7-10 giorni con fine desquamazione. La febbre a volte è assente. Spesso si ha linfadenopatia latero cervicale. In una piccola percentuale di casi sono presenti parestesie e dolorabilità alla pressione sul palmo della mano e sulla pianta del piede. Manifestazioni emorragiche sono lievi, la convalescenza è prolungata.
- Leucopenia ed i test sierologici mostrano un aumento del titolo per gli Alphavirus, la diagnosi può essere effettuata con test PCR.

# SERBATOIO, TRASMISSIONE, INCUBAZIONE, SUSCETTIBILITÀ, METODI DI CONTROLLO

- E' possibile l'esistenza di un serbatoio negli insetti.
- Il virus è trasmesso dall'*Aedes Aegypti* e forse anche da altre specie di zanzare poiché le arbovirosi dello stesso gruppo di arbovirosi caratterizzate da artriti con rash sono trasmesse anche da varie specie di *Culex*, *Anopheles* ed *Aedes*.
- L'incubazione va dai 3 agli 11 giorni e non è documentata la trasmissione interumana, la guarigione avviene in tutti i casi e l'immunità è duratura. Sono sconosciute recidive o reinfezioni.
- I metodi di controllo sono identici a quelli per la dengue o per le encefaliti virali da artropodi.

# MALATTIA DA VIRUS ZIKA

- Il Virus Zika è un virus della Famiglia Flaviviridae, genere Flavivirus trasmesso da zanzare *Aedes Aegypti*, ma in alcuni studi su vettori il Virus Zika è stato ritrovato anche in *Aedes Albopictus* provenienti dal Gabon.
- La malattia si contrae con la puntura di questi artropodi ma è possibile un contagio da persona a persona cioè diretto attraverso emoderivati o per via sessuale essendo presente anche nel liquido seminale.
- Le vie di trasmissione note sono anche perinatale, saliva, urine, latte materno, e materno-fetale attraverso il liquido amniotico e la placenta con conseguenti effetti teratogeni nel primo trimestre di gravidanza.

# VIRUS ZIKA

- La maggior parte dei pazienti infettata è asintomatica.
- I sintomi dell'infezione da virus Zika comprendono febbre, rash maculopapulare, congiuntivite (occhio rosso), dolore alle articolazioni, dolore retro-orbitale, mal di testa e dolori muscolari. I sintomi durano da 4 a 7 giorni. La maggior parte delle infezioni è lieve. Le infezioni gravi che richiedono ospedalizzazione sono rare. Raramente, l'infezione da virus Zika ha causato encefalopatia negli adulti. Il decesso dovuto ad infezione da Zika virus è raro.
- Molto poco frequentemente, la sindrome di Guillain Barré si sviluppa dopo una infezione da virus Zika. La sindrome di Guillain-Barré è una polineuropatia infiammatoria acuta, in genere rapidamente progressiva ma autolimitante che si pensa possa essere causata da una reazione autoimmune. La sindrome di Guillain-Barré può essere sviluppata dopo la dengue e la chikungunya.
- L'infezione da virus Zika durante la gravidanza può causare microcefalia (un grave difetto di nascita), anomalie oculari e una serie di disturbi dello sviluppo chiamati sindrome di Zika congenita

# VIRUS ZIKA

La **diagnosi** di infezione da virus Zika richiede la conferma di laboratorio con una delle seguenti metodiche:

- Test di amplificazione degli acidi nucleici per rilevare l'RNA virale nel siero o nelle urine (PCR)
- Test sierologico (saggio immuno-assorbente legato ad un enzima (enzyme-linked immunosorbent assay, [ELISA]) per IgM, plaque reduction neutralization test [PRNT] per gli anticorpi del virus Zika)
- Il virus Zika può spesso essere rilevato dai test di amplificazione degli acidi nucleici nel siero entro 1 settimana dall'esordio dei sintomi e fino a 14 giorni nei campioni di urina. I test di amplificazione degli acidi nucleici possono rilevare il virus Zika nel sangue intero per un periodo che va fino a 3 mesi
- Per le donne in gravidanza sintomatiche con recente esposizione a Zika:
  - CDC: < 12 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi, RT-PCR per il virus Zika del sangue e delle urine (se il test è positivo, ripetere su RNA nuovamente estratto dallo stesso campione); il test degli anticorpi IgM non è raccomandato
  - OMS:  $\leq$  14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, PCR con trascrittasi inversa del virus Zika nel sangue e nelle urine e, se negativo, test IgM;  $>$  14 giorni, test IgM(1).

# VIRUS ZIKA

## TERAPIA DI SUPPORTO

- Non esiste un trattamento antivirale specifico per l'infezione da virus Zika.
- Il trattamento è di supporto; esso comprende:
  - Riposo
  - Fluidi per prevenire la disidratazione
  - Paracetamolo per alleviare febbre e dolore
  - Evitare aspirina e altri FANS

L'aspirina e altri FANS non sono tipicamente utilizzati durante la gravidanza e devono essere evitati in modo particolare in tutti i pazienti trattati per l'infezione da virus Zika fino a quando non sia stata esclusa un'infezione da dengue, perché l'emorragia è un rischio. Inoltre, la morte e l'infezione grave dovute a virus Zika sono state correlate a trombocitopenia immunitaria e sanguinamento (1, 2).

Se le donne gravide risultano positive, mediante esami di laboratorio, al virus Zika nel siero, nelle urine o nel liquido amniotico, vanno considerate delle ecografie seriali ogni 3 - 4 settimane per monitorare l'anatomia e la crescita fetale. Si raccomanda il rinvio a una medicina materno-fetale o a uno specialista in malattie infettive con esperienza nella gestione della gravidanza.

Lo sviluppo del cervello deve essere monitorato per  $\geq 2$  anni in tutti i bambini nati da madri infette dal virus Zika, indipendentemente dal fatto che i bambini abbiano o meno microcefalia, lesioni oculari, o altre manifestazioni che suggeriscono sindrome di Zika congenita. Il CDC dispone di ampie informazioni sui test e la cura dei bambini affetti da Zika

# VIRUS ZIKA

## PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE ATTRAVERSO ZANZARE

La prevenzione di infezione da virus Zika dipende dal controllo delle zanzare *Aedes* e dalla prevenzione delle punture di zanzara quando si viaggia in paesi con la trasmissione del virus Zika in corso. Il controllo di *A. aegypti* si è rivelato molto difficile; tuttavia, 2 approcci sono attualmente testati sul campo:

Il rilascio di maschi geneticamente modificati o sterilizzati che si accoppiano con femmine selvatiche la cui progenie larvale non matura o le cui uova non sono fertili

Rilascio di zanzare *A. aegypti* femmine infettate con batteri *Wolbachia* che bloccano la suscettibilità al virus Zika nelle zanzare infette e nella loro prole  
Per evitare le punture di zanzara, devono essere prese le seguenti precauzioni (vedi anche il CDC di [Protection against Mosquitoes and Zika virus: Prevention and Transmission](#)):

Per i bambini, si consigliano le seguenti precauzioni:

- Indossare camicie a maniche lunghe e pantaloni lunghi.
- Soggiornare in luoghi che hanno aria condizionata o utilizzare finestre e porte come schermi per tenere le zanzare fuori.
- Dormire sotto una zanzariera in luoghi che non sono adeguatamente schermati o muniti di aria condizionata.
- Usare insetticidi registrati dall'Environmental Protection Agency con ingredienti come la dietiltoluamid o altri principi attivi approvati sulle superfici cutanee esposte.
- Trattare i vestiti e gli attrezzi con insetticida permetrina (non si applicano direttamente sulla pelle).
- Non utilizzare repellenti per insetti su bambini di età < 2 mesi.
- Non usare prodotti contenenti olio di eucalipto limone (para-mentano-diol) sui bambini < 3 anni.
- Nei bambini più grandi, gli adulti devono applicare il repellente sulle proprie mani, poi delicatamente applicarlo sulla pelle del bambino.
- Vestire i bambini con abiti che coprano braccia e gambe, o coprire la culla, passeggino o marsupio con una zanzariera.
- Non applicare il repellente per insetti su mani, occhi, bocca, o su pelle dei bambini lesionata o irritata.

# FEBBRE DEL NILO OCCIDENTALE WEST NILE

## CENNI CLINICI

- E' una malattia virale acuta, causata dal Virus omonimo che è un flavivirus, febbrile per circa una durata di 7 giorni,
- cefalea intensa, malessere,
- mialgia, artralgia,
- congiuntivite e fotofobia,
- disturbi gastro-intestinali quali nausea e vomito occasionalmente
- Il Rash è comune,
- Le complicanze sono costituite dalla meningo-encefalite
- Causa encefalite nei cavalli ed encefalite letale nel corvo.

# LA SORVEGLIANZA

**La sorveglianza dei casi umani prevede la segnalazione delle forme cliniche di malattia neuroinvasiva.**

I medici devono segnalare tutti i casi sospetti definiti sulla base dei criteri clinici ed epidemiologici riportati di seguito.

## **CRITERIO CLINICO**

Qualsiasi persona che presenti febbre o almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche:

- encefalite;
- meningite a liquor limpido;
- poliradicolo-neurite (simil Guillain-Barré);
- paralisi flaccida acuta.

## **CRITERIO EPIDEMIOLOGICO**

Almeno una delle seguenti due correlazioni epidemiologiche:

- trasmissione da animale a uomo (che risieda o abbia viaggiato in zone in cui il WNV è endemico nei cavalli o negli uccelli o che sia stato esposto a punture di zanzare in tali zone);
- trasmissione interumana (trasmissione verticale, trasfusione di sangue o emocomponenti, trapianti).

# FEBBRE DEL NILO OCCIDENTALE

## WEST NILE

### SERBATOIO – TRASMISSIONE – INCUBAZIONE - CONTAGIOSITÀ

- Mantenuto da un ciclo vertebrati-zanzare, e gli uccelli rappresentano una fonte di infezione per le zanzare
- La zanzara che trasmette il Virus è la Culex solitamente ma in Nord America è stata isolata anche da Aedes Albopictus. Il virus è stato isolato dalla specie Aedes , dalla specie Mansonia e dalle zecche.
- L'incubazione va dai 3 ai 12 giorni.
- L'infezione non può avvenire da persona a persona (tranne che verticale, trasfusione, trapianti), le zanzare infette possono trasmettere il virus per tutta la vita mentre la fase viremica nell'uomo si ha durante i primi giorni di febbre.
- Le forme inapparenti o lievi sono comuni, l'infezione induce immunità per cui, nelle aree endemiche, i soggetti più suscettibili sono i bambini piccoli.

# FEBBRE DEL NILO OCCIDENTALE WEST NILE

## MISURE DI CONTROLLO

- **SUL PAZIENTE:** notifica, isolamento fino alla defervescenza con zanzariere ed uso di insetticidi nell'ambiente, terapia aspecifica di supporto, indagine sui contatti e sulla fonte di infezione (luogo di residenza del Caso durante le due settimane precedenti esordio)
- **SULL'AMBIENTE:** Educazione sanitaria della popolazione sulle misure per la eliminazione degli habitat delle zanzare e sui mezzi di protezione individuali, indagine di campo per identificare gli habitat delle larve

# VIRUS USUTU

Le altre arbovirosi, sia autoctone sia di importazione, possono essere causa di malattia e devono essere prese in considerazione per la diagnosi. Tra queste è oggetto di Sorveglianza Speciale il VIRUS USUTU (nome da un fiume dello Swaziland in Africa Meridionale).

Flavivirus patogeno per gli uccelli trasmesso da zanzara Culex con manifestazione sintomatologica caratterizzata prevalentemente da febbre e rash.

Nell'uomo sull'Usutu si hanno poche notizie per via degli scarsi isolamenti. Nel 2017: 4 casi in Lombardia e Lazio in donatori di sangue di cui solo 1 sintomatico.

La terapia è aspecifica sintomatica. Le misure di controllo sono sovrapponibili a quelle degli altri arbovirus.



**FINE**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!**