

SORVEGLIANZA DELLA CHIKUNGUNYA

Premessa

A partire dal Marzo 2005, l'isola de La Réunion (Repubblica Francese) ed altre zone limitrofe dell'Oceano Indiano sono state interessate da una epidemia di chikungunya di vaste dimensioni. La febbre chikungunya   una malattia virale trasmessa dalla puntura di zanzare infette, di solito del genere *Aedes* o di altre specie di zanzare ad attivit  diurna (che pungono prevalentemente di giorno) appartenenti ad altri generi, caratterizzata dall'insorgenza di febbre, cefalea, poli-artralgie e talora manifestazioni purpuriche cutanee e sanguinamenti da naso o gengive.

Il virus della chikungunya non   di recente scoperta. La prima epidemia nota   stata descritta nel 1952 in Tanzania, anche se gi  nel 1779 venne descritta un'epidemia in Indonesia forse attribuibile allo stesso agente virale. Dagli anni '50 diverse epidemie di chikungunya si sono verificate in Asia ed Africa.

La malattia   attualmente endemica nei Paesi e nelle isole dell'area dell'Oceano Indiano (India, Malaysia, La Reunion, Madagascar, Indonesia, Mauritius, Mayotte, Seychelles, Comore). La chikungunya   quindi una malattia tropicale, che in molte zone convive con la dengue, rispetto alla quale non sempre   facile fare una diagnosi differenziale. L'incidenza di chikungunya potrebbe inoltre essere sottostimata sia perch  il quadro clinico   meno severo rispetto alla dengue e sia per la minore disponibilit  di test diagnostici di laboratorio.

L'Organizzazione Mondiale della Sanit  (OMS) stima, tramite un modello matematico, che all'isola de La Reunion siano state infettate oltre 200.000 persone, pari al 20-25% della popolazione, con l'80% dei casi sintomatici. Oltre 30.000 casi sono stati segnalati in India nello stesso periodo. La presenza di persone malate in tutte le fasce di et  depone per l'assenza di una pregressa protezione immunitaria.

Infatti l'Organizzazione Mondiale della Sanit  (OMS) ha riportato, dal 5 marzo 2005 al 17 marzo 2006, 3115 casi di febbre chikungunya dall'isola Réunion, nel Sud-ovest dell'Oceano Indiano da un gruppo di 31 medici sentinella presenti nel paese. Le Autorit  regionali presenti sull'isola denotano che il numero di casi riportati ha recentemente subito un calo, ma l'attenzione per i viaggiatori diretti verso queste aree deve rimanere alta nei confronti dei potenziali rischi di quest'infezione. I casi sospetti di febbre chikungunya sono stati riportati, da gennaio 2006, da altri paesi della parte sud-orientale dell'Oceano Indiano: Mayotte (2833 casi), Mauritius (6000 casi) e Seychelles (8818 casi).

Da dati riportati dal Centro Europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie (European Center for Diseases Control - ECDC), molti Paesi Membri hanno riportato casi di febbre chikungunya nei viaggiatori al ritorno dalle aree affette. Il numero di casi segnalati in Europa al 13 giugno 2006   stato rispettivamente di: 307 casi in Francia, 17 casi in Germania, 12 casi in Belgio, 9 casi nel regno Unito, 1 caso in Norvegia, 1 caso nella Repubblica Ceca. In Italia sono stati confermati, alla stessa data, 11 casi in pazienti che avevano viaggiato in paesi endemici. Oltre a questi pazienti, che avevano acquisito l'infezione all'estero, in Francia   stato segnalato un probabile caso autoctono. Si trattava di un infermiere che aveva assistito un paziente con chikungunya, acquisendo probabilmente l'infezione attraverso esposizione accidentale al sangue, durante la fase viremica.

Pertanto, nel corso dell'assistenza a pazienti con segni e sintomi sospetti di febbre chikungunya o a casi accertati della medesima,   necessaria una corretta applicazione delle precauzioni standard.

La rilevazione dei casi importati, ha fatto sorgere la necessità di diffondere capillarmente corrette informazioni su tale patologia e simili, trasmesse da vettori, e la predisposizione di una sorveglianza, finalizzata all'identificazione di casi importati e/o autoctoni anche nel nostro Paese.

FEBBRE CHIKUNGUNYA

DEFINIZIONE

La febbre da virus chikungunya (CHIKV) è una malattia virale trasmessa dalla puntura di zanzare infette (malattie trasmesse da artropodi) caratterizzata dall'insorgenza di febbre, cefalea, poli-artralgie e talora manifestazioni purpuriche cutanee.

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus chikungunya appartiene alla famiglia delle *Togaviridae*, genere *Alphavirus*, virus ad RNA a singola elica del diametro di 40-70 µm, a simmetria elicoidale o icosaedrica, dotati di "envelope" (involucro lipo-proteico peri-capsidico). La viremia nell'uomo non è ben definita; si pensa che corrisponda al periodo immediatamente precedente l'inizio dei sintomi, che durano dai 3 ai 10 giorni, fino al 5 giorno in cui il paziente è sintomatico, e che, comunque, essa sia compresa in un periodo di tempo che va da 3 ai 10 giorni.

CENNI SUL VETTORE DELLA MALATTIA E TRASMISSIBILITA'

Numerose specie di zanzare sono coinvolte nella trasmissione e nel mantenimento del virus chikungunya (CHIKV) in natura, tuttavia i principali vettori sembrerebbero essere *Aedes albopictus* (conosciuta anche come 'zanzara tigre'), *Aedes polynesiensis* e *Aedes aegypti*.

Nel gennaio 2006 a La Réunion sono stati raccolti 240 campioni di zanzare; di questi, 22 di *Aedes albopictus* sono risultati positivi per CHIKV, suggerendo che con molta probabilità questa zanzara è il principale vettore della corrente epidemia. Tuttavia anche altre specie diverse di zanzara risultano coinvolte nella trasmissione del CHIKV nell'isola (tra queste *Culex quinquefasciatus*).

A causa delle differenze genetiche, le popolazioni di zanzare nelle varie regioni de La Réunion potrebbero presentare una competenza vettoriale diversa. Un'efficiente competenza vettoriale comporta che il virus si replichi ad alto titolo all'interno degli organi della zanzara e che sia trasmesso efficientemente ad un ospite al momento della puntura.

Rari dati derivanti da infezione sperimentale suggeriscono che *Aedes albopictus* possa essere un vettore migliore di *Aedes aegypti* (efficienza di trasmissione: 25-48% per *Aedes albopictus*, 0-18% per *Aedes aegypti*).

La trasmissione verticale del CHIKV (cioè la trasmissione dall'insetto-madre alla progenie) in *Aedes albopictus* non è stata ancora dimostrata. Tuttavia questo meccanismo di trasmissione è stato confermato per vari virus (ad esempio per i virus della dengue).

Non sono stati identificati altri serbatoi, oltre le scimmie e l'uomo, e non è ben definita la possibilità di vie alternative alla trasmissione differente da quella mediante vettore.

Non è nota, inoltre, la competenza vettoriale (l'efficienza della trasmissione) di *Aedes albopictus* presenti in Italia e in Europa.

Come sopra riportato, la chikungunya è tipicamente una malattia associata a viaggi, come altre malattie da artropodi. Tuttavia, poiché *Aedes albopictus*, conosciuta anche come “zanzara tigre”, è presente anche in Europa e in Italia, è importante monitorare la presenza di casi sul territorio nazionale, per identificare tempestivamente, oltre i possibili casi importati, eventuali casi di trasmissione autoctona. Va comunque sottolineato che, pur non disponendo di dati sufficienti per quantificare il rischio, l'esperienza derivante dalle notifiche di casi di febbre dengue, evidenzia che si tratti di una possibilità remota. A fronte di 40-80 casi di dengue importati ogni anno in Italia, infatti, non sono mai stati documentati casi di trasmissione autoctona di questa malattia.

La longevità del vettore del CHIKV è stimata tra 2 settimane e 1 mese, e il tempo di replicazione del virus nella zanzara è di circa 10 giorni. Questi dati suggeriscono la possibilità dello sviluppo di una popolazione di zanzare infette. Inoltre bisogna tener presente che le uova di *Aedes albopictus* possono sopravvivere dissecate per vari mesi.

QUADRO CLINICO E PROGNOSI

I sintomi della febbre chikungunya possono includere l'improvviso insorgere di febbre, brividi, cefalea, nausea, vomito, dolore articolare con o senza segni di flogosi, dolore alla regione inferiore del tronco e rash cutaneo. Rari casi hanno prognosi severa e devono essere ospedalizzati: si tratta di quadri clinici ad interessamento del sistema nervoso centrale (meningo-encefaliti) che colpiscono individui defedati. Pertanto, questa malattia è quasi sempre auto-limitantesi e raramente fatale.

METODI DIAGNOSTICI

I metodi per la diagnosi di CHIKV possono essere sierologici o molecolari.

Non esistono, al momento attuale, kit commerciali per diagnosi di febbre chikungunya e l'allestimento dei test sierologici deve avvenire in un laboratorio a livello di biosicurezza 3 (BSL 3) dal momento che è necessario coltivare il virus.

A). Saggi sierologici

I test utilizzati per la diagnosi sierologica sono l'inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e la neutralizzazione. Questi test misurano il titolo anticorpale, ma non permettono di differenziare gli anticorpi di tipo IgG da quelli di tipo IgM (indice di una infezione recente). Per effettuare diagnosi con questi test è dunque necessario disporre di due campioni di siero, uno prelevato in fase acuta ed uno prelevato in fase convalescente. Tecniche come l'ELISA o l'Immunofluorescenza (IFA) consentono di distinguere le classi di anticorpi e di definire un profilo anticorpale sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, permettendo di effettuare diagnosi anche in quei casi nei quali sia disponibile un solo campione di siero.

1. ***Inibizione dell'emoagglutinazione (HI)***. Il test HI a tutt'oggi consigliato dall'OMS, si basa sulla capacità degli anticorpi di inibire l'agglutinazione, da parte delle glicoproteine virali, di emazie di oca. Gli antigeni sono preparati da cervello di topi infetti. Un aumento di 4 volte o più nel titolo HI è considerato indicativo di un'infezione recente.
2. ***Test di neutralizzazione***. Il test di neutralizzazione è il più specifico dei saggi sierologici, e si basa sulla capacità degli anticorpi di legarsi alla superficie del virus, impedendone l'attacco o la penetrazione all'interno delle cellule. Sono considerati significativi gli incrementi del titolo degli anticorpi neutralizzanti di almeno due diluizioni (4 volte) in campioni successivi prelevati ad almeno 15 di distanza.
3. ***Test immunoenzimatici e IFA***. Non esistono kit commerciali per la determinazione degli anticorpi IgG e IgM contro il CHIKV. Di conseguenza tali tipi di kit sono tutti allestiti direttamente in laboratorio e richiedono una preventiva standardizzazione del metodo.

B). Metodi molecolari

Real time PCR, RT-PCR, Nested-PCR. Sul sangue del paziente può essere eseguita la ricerca dell'acido nucleico virale, mediante l'utilizzo di primer specifici che individuino una regione conservata del genoma virale. Tali tecniche sono necessariamente allestite con reagenti preparati in laboratorio, data la mancanza di kit commerciali, e necessitano di una standardizzazione del metodo.

Per l'allestimento di tali tecniche è necessario disporre di un laboratorio di sicurezza di livello 3 per la preparazione dei reagenti.

C). Isolamento virale

L'isolamento virale viene effettuato su campioni prelevati in fase acuta su linee d'insetto (cellule C6/36) e su linee di rene di scimmia (Vero E6). A seguito della comparsa di anticorpi nel siero del paziente, persiste ancora per qualche giorno la positività ai test di biologia molecolare, tuttavia l'isolamento virale non riesce. Pertanto, tale metodica può essere effettuata in assenza dei relativi anticorpi, consente la caratterizzazione dei virus e potrebbe verificare la presenza di eventuali mutazioni del genoma, nei casi in cui si sospetti una trasmissione autoctona (adattamento delle zanzare nostrane).

TERAPIA

Non esiste alcun specifico trattamento contro il virus della febbre chikungunya, perciò la terapia è basata sulla somministrazione di farmaci sintomatici (anti-piretici, anti-infiammatori, riposo a letto e reintegrazione dei fluidi). Nelle aree endemiche, tutte le persone affette da febbre chikungunya

dovrebbero essere protette da punture degli insetti, per evitare che questi ultimi possano propagare l'infezione.

SORVEGLIANZA DEI CASI

L'obiettivo della sorveglianza è quantificare il numero dei casi diagnosticati sul territorio nazionale accompagnandoli da informazioni che permettono di discriminare tra casi importati (soggetti che hanno contratto la malattia all'estero) e casi autoctoni (soggetti che hanno contratto la malattia in Italia).

Si prevede quindi che, **fino al 31 agosto 2007**, i medici che diagnosticano un **CASO SOSPETTO** o un **CASO ACCERTATO di febbre chikungunya**, ne diano comunicazione, entro 48 ore, contemporaneamente:

- al servizio di Igiene Pubblica competente (che provvederà a darne comunicazione alla Regione);
- al Ministero della Salute (Ufficio V- Malattie Infettive e Profilassi Internazionale della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Fax: 06 5994 3096);
- all'Istituto Superiore di Sanità (Reparto Epidemiologia Malattie Infettive – Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Protezione della Salute - Fax 06 4423 2444) mediante l'apposita scheda (**allegato 1**).

Nell'evenienza di un caso accertato, al fine di favorire il completamento dell'indagine epidemiologica e le relative inchieste entomologiche per la diagnosi di specie di zanzare d'importazione o indigene, si chiede di volerne dare comunicazione anche:

- al Centro di riferimento per la sorveglianza e il controllo di *Aedes albopictus* in Italia dell'Istituto Superiore di Sanità (Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale – Dip. M.I.P.I. – fax 06 49387065).

Per **caso sospetto** si intende un paziente con:

- sintomatologia clinica indicativa di chikungunya (vedi quadro clinico)
- non confermato mediante test di laboratorio
- criterio epidemiologico positivo (viaggio in area endemica o epidemica per questa malattia).

Per ogni caso sospetto è necessario completare l'iter diagnostico rivolgendosi ai centri di riferimento (indicati nel relativo paragrafo) per la diagnosi di laboratorio.

Per **caso confermato** si intende un paziente con:

- sintomatologia clinica indicativa di chikungunya (vedi quadro clinico)
- conferma mediante test di laboratorio (PCR o ricerca anticorpi).

Il numero del medico segnalatore deve essere indicato chiaramente nel modello affinché sia possibile integrare le informazioni sui casi clinici presenti sulla scheda.

Il sanitario che ha segnalato un caso sospetto e, successivamente, venga a conoscenza che il caso è stato confermato, ne darà comunicazione contemporaneamente: al servizio di Igiene Pubblica competente (che provvederà a darne comunicazione alla Regione), al Ministero della Salute, all'ISS utilizzando la stessa scheda (allegato 1) e aggiungendo nelle note "già segnalato come sospetto".

Una copia della scheda dovrà accompagnare gli eventuali campioni inviati ai laboratori di riferimento indicati nel relativo paragrafo.

RISCHIO DI IMPORTAZIONE DI VETTORI INFETTI

Per quanto riguarda il rischio di importazione, la Commissione Europea ha allertato gli Stati Membri, con nota RIF EU/2006/007 del 12/04/2006 diffusa alla Agenzia delle Dogane, del pericolo di diffusione del virus chikungunya, attraverso l'importazione, il transito ed il trasporto di fiori recisi e coperture di gomma nuove ed usate (pneumatici) provenienti da alcuni paesi in cui la malattia si è diffusa (isole Comores, Mayotte, Seychelles), oggetti che possono favorire l'annidamento e lo sviluppo delle zanzare e delle loro larve potenzialmente infette.

Questo Ministero ha provveduto ad inviare ai propri Uffici periferici di sanità marittima, aerea e di frontiera, una nota in cui si richiede che tali merci siano accompagnate da una certificazione che attesti la avvenuta disinfestazione al momento della loro spedizione dalle aree affette, ovvero, in assenza di tale certificazione, vengano sottoposte a trattamento di disinfestazione prima della loro nazionalizzazione (si veda il sito www.ministerosalute.it).

MISURE PREVENTIVE PER I VIAGGIATORI IN AREE ENDEMICHE

Per ridurre il rischio di contrarre la febbre da virus chikungunya, come altre malattie trasmesse da artropodi, i viaggiatori dovrebbero evitare di esporsi alle punture d'insetti, applicando tutte le misure comportamentali comunemente indicate in questi casi, di cui si fornisce una breve descrizione (vedi "Consigli sulla prevenzione di alcune malattie infettive" sul sito: www.ministerosalute.it/promozione/malattie/schede/viaggiatori_big.PDF):

L'attività degli insetti vettori è generalmente più intensa nella fascia oraria che va dal tramonto all'alba, anche se alcuni di loro pungono durante il giorno; pertanto, è opportuno:

- indossare abiti di colore chiaro (i colori scuri ed accesi attirano gli insetti), con maniche lunghe e pantaloni lunghi, che coprano la maggior parte del corpo;
- evitare l'uso di profumi (attirano gli insetti);

- applicate sulla cute esposta, durante il giorno, con particolare attenzione dal tramonto all'alba, repellenti per gli insetti a base di N,N-dietil-n-toluamide o di KBR (noto anche come Bayrepel o Icaridina), ripetendo l'applicazione, in caso di sudorazione intensa, ogni 2-3 ore; i repellenti per gli insetti ed insetticidi a base di piretroidi possono essere spruzzati direttamente sugli abiti;
- alloggiare in stanze dotate di impianto di condizionamento d'aria o in mancanza di questo, di zanzariere alle finestre, curando che queste siano tenute in ordine e siano chiuse;
- usare zanzariere sopra il letto, rimboccandone i margini sotto il materasso, verificandone le condizioni e controllando che non ci siano zanzare all'interno di esse. E' utile impregnare le zanzariere con insetticidi a base di permetrina;
- spruzzare insetticidi a base di piretro o di permetrina nelle stanze di soggiorno o utilizzare diffusori di insetticida operanti a corrente elettrica (in tal caso bisogna informarsi del voltaggio della corrente elettrica utilizzata dal Paese in cui si soggiorna, per poter eventualmente disporre l'acquisto di adattatori o di batterie). E' necessario, comunque, attenersi scrupolosamente alle norme indicate sui foglietti illustrativi dei prodotti repellenti, non utilizzarli sulle mucose o su regioni cutanee lese e porre particolare attenzione al loro utilizzo sui bambini.

Prima di usare un repellente cutaneo le donne gravide e i bambini (<12 anni d'età), dovrebbero consultare un medico.

EMOTRASFUSIONI

Come tutti i microrganismi che si replicano nel torrente ematico (es: la malaria), il virus Chikungunya si può trasmettere tramite il sangue infetto (come sopra accennato, è stato riportato un caso di infezione in Francia in un operatore sanitario, infettatosi manipolando il sangue infetto di un paziente).

Sulla scorta di quanto adottato in altri Paesi europei, e alla luce del Decreto del Ministero della Sanità del 26 Gennaio 2001 "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti" (G.U. n. 78 del 3/04/2001), è opportuno che le Regioni, attraverso le Direzioni sanitarie delle Aziende USL e Aziende Ospedaliere, provvedano ad informare i Servizi emotrasfusionali in merito al contenuto di questa lettera circolare e che all'atto della donazione, sempre in riferimento al suddetto decreto ministeriale, nella raccolta dei dati anamnestici si escludano dalla donazione, in via cautelativa, i soggetti che riferiscono di essere stati in un Paese endemico per febbre da virus chikungunya e che abbiano presentato sintomi ascrivibili a tale malattia in un periodo compatibile con la fase viremica.

I soggetti che, pur avendo soggiornato in aree endemiche, siano liberi da qualunque sintomatologia, nei 21 giorni precedenti la donazione, possono essere inclusi tra i donatori.

LABORATORI DI RIFERIMENTO

Per la diagnosi laboratoristica di febbre da chikungunya, i laboratori cui rivolgersi per informazioni circa le metodiche diagnostiche e le modalità di invio dei campioni dei casi sospetti di malattia, sono i seguenti:

- Centro OMS per riferimento e ricerca sugli arbovirus e sulle febbri emorragiche virali dell'Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate – I.S.S.- Viale Regina Elena, 299 -00141 Roma Tel: 06/49903235, Fax: 06/49902082 (Referenti: dr.ssa Loredana Nicoletti, dr.ssa Maria Grazia Ciufolini);
- Laboratorio di Virologia dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L.Spallanzani” (Referenti: dr.ssa Maria Rosaria Capobianchi Tel.: 06/55170434, dott. Antonino Di Caro Tel.: 06/55170692- Fax.: 06/5594555; Accettazione campioni: Tel.: 06/55170674).

I campioni inviati ai laboratori di riferimento, dovranno essere accompagnati da una scheda di segnalazione del caso.

Sarà cura dei laboratori di riferimento inviare i risultati delle analisi dei campioni ricevuti ai medici segnalatori, i quali li trasmetteranno contemporaneamente: al servizio di Igiene Pubblica competente (che provvederà a darne comunicazione alla Regione), al Ministero della Salute, all'ISS utilizzando la stessa scheda (allegato 1), aggiungendo nelle note "già segnalato come sospetto".

Si rammenta, infine, per i casi confermati di febbre chikungunya, che per le eventuali inchieste entomologiche e le relative diagnosi di specie di zanzare d'importazione o indigene, il centro di riferimento da contattare è il seguente:

- Centro di riferimento per la sorveglianza e il controllo di *Aedes albopictus* in Italia – Reparto di Malattie Trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale - Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate – I.S.S.- Viale Regina Elena, 299 -00141 Roma Tel: 06/49902301, Fax: 06/493870652082 (Referente: dr. Roberto Romi).

PS

MGP

Il Direttore Generale
Dr. Donato Greco