



IN QUESTI MESI

I principali avvenimenti di interesse epidemiologico in questi ultimi mesi in Italia ed in Unione Europea

Focolai autoctoni di Chikungunya in Italia: storia della malattia e dell'infezione nel paese

Introduzione

Il virus Chikungunya (CHIKV) è un virus ad RNA che appartiene alla famiglia delle Togaviridae, genere Alphavirus. Il CHIKV è trasmesso dalla puntura di zanzare che si infettano se pungono una persona durante la fase viremica. La durata della viremia nell'uomo non è ben definita; si pensa che duri da 3 ai 10 giorni, iniziando subito prima dell'inizio dei sintomi e terminando 5-7 giorni dopo l'esordio della sintomatologia (1). Le zanzare infette possono poi trasmettere il virus ad altre persone, pungendole. L'infezione si può trasmettere da persona a persona solo per via ematica o attraverso il trapianto di organi e tessuti infetti o da madre a figlio (2). I sintomi più tipici della Chikungunya sono la febbre ed i dolori articolari ad insorgenza acuta. Possono essere presenti anche gonfiore delle articolazioni, rash cutaneo, ed altri sintomi aspecifici come debolezza, brividi, cefalea, nausea, vomito. Le forme cliniche possono interessare in maggiore prevalenza sia giovani adulti che bambini (3). La malattia è quasi sempre autolimitante, dal momento che i rari casi a decorso grave, in pazienti ospedalizzati, con quadri clinici ad interessamento del sistema nervoso centrale (meningo-encefaliti) colpiscono individui defedati; i decessi sono attribuibili a complicanze da malattie concomitanti (4). L'infezione può essere asintomatica e studi di siero-prevalenza hanno mostrato che fino al 10-15% delle persone con anticorpi specifici circolanti non ricordava di avere avuto la malattia (5).

La presenza del vettore unita ad altri fattori, quali cambiamenti climatici e estrema facilità negli spostamenti da/e verso paesi endemici per queste malattie, hanno determinato nel 2007 un'epidemia di casi autoctoni di CHIKV in Emilia-Romagna, nei Comuni di Cervia, Cesena, Ravenna, Rimini e Bologna, sono stati identificati circa 334 casi totali, di cui 281 confermati con indagini di laboratorio. La trasmissione autoctona è stata confermata anche dall'isolamento del virus della Chikungunya (CHIKV) in zanzare tigre raccolte nella zona interessata (6-8). Dal 2011, la CHIKV è segnalata dalle Regioni e Province autonome attraverso un sistema di sorveglianza speciale disposto dal Ministero della salute, che prevede la sorveglianza dei casi autoctoni nel periodo di attività dei vettori (giugno-novembre) e dei casi importati tutto l'anno (9).

Nel 2016 l'Ufficio regionale delle Americhe per l'Organizzazione mondiale della sanità ha notificato quasi 350 mila casi sospetti di chikungunya, di cui 146 mila sono stati confermati in laboratorio. Brasile (265 mila casi sospetti), Bolivia e Colombia (in entrambe 19 mila casi sospetti) i Paesi più colpiti. Nel 2016, nella Regione africana, il Kenya ha notificato un focolaio di chikungunya con oltre 1700 casi sospetti ed in Pakistan è tuttora in corso un focolaio iniziato nel 2016 (10).

Ai primi di agosto del 2017, la Francia nel dipartimento del Var (Francia del Sud) ha segnalato la presenza di un focolaio epidemico autoctono di CHIKV con 6 casi confermati e un caso probabile, tutti residenti nello stesso quartiere di Cannet-des-Maures (11). Successivamente ai primi di settembre anche in Italia è stato identificato

un focolaio epidemico di casi autoctoni ad Anzio (provincia di Roma) che ha dato luogo a diversi focolai verificatisi sia a Roma che in Calabria nel comune di Guardavalle marina (12). Nel presente lavoro sono riportati i risultati preliminari relativi all'indagine epidemiologica svolta nel corso dell'epidemia di CHIKV verificatasi da agosto a ottobre del 2017 in Italia.

Il sistema di sorveglianza dei casi autoctoni ed importati in Italia

La sorveglianza dei casi umani di Chikungunya si estende per tutto l'anno, tuttavia, nel periodo di maggiore attività vettoriale (giugno-ottobre) il sistema di sorveglianza viene potenziato nelle aree infestate dalle zanzare per permettere l'identificazione dei casi, ai fini dell'adozione immediata delle necessarie misure di controllo (in relazione alla sorveglianza entomologica), per ridurre il rischio di trasmissione. Nel periodo di attività vettoriale, il sistema di sorveglianza prevede l'identificazione tempestiva dei casi sospetti (persone sintomatiche che rientrano da un paese endemico) e la potenziale individuazione di persone con sintomatologia clinica compatibile secondo la definizione di caso riportata in tabella I, ma che non hanno viaggiato in paesi endemici, per poter riconoscere casi e focolai epidemici autoctoni (due o più casi insorti nell'arco temporale di 30 giorni in una area territoriale ristretta). Dal 2008 al 2016 sono stati segnalati al Sistema di sorveglianza 85 casi confermati di CHIKV.

Tabella I. Definizione di caso di Chikungunya secondo il Piano Nazionale di sorveglianza e controllo, Ministero della Salute, 2017

Criterio clinico	Esordio acuto di febbre e poliartralgia grave (tale da limitare le normali attività quotidiane), in assenza di altre cause
Criteri di laboratorio¹	<p><u>Test di laboratorio per caso probabile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - presenza di anticorpi di tipo IgM anti-CHIKV in un unico campione di siero. <p><u>Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Isolamento virale effettuato su campioni clinici prelevati entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi; - Identificazione di acido nucleico del CHIKV in campioni clinici; - Sieroconversione da un titolo negativo a positivo, o incremento di 4 volte del titolo anticorpale per anticorpi specifici anti-CHIKV in campioni consecutivi (ad almeno 14 giorni l'uno dall'altro); - Identificazione di anticorpi di tipo IgM anti-CHIKV in un unico campione di siero e conferma con test di neutralizzazione.
Criterio epidemiologico	Storia di viaggio o residenza, nelle 2 settimane precedenti, in un'area con documentata trasmissione di Chikungunya.
Classificazione	
Classificazione – Probabile	Persona che soddisfa il criterio clinico ed il criterio di laboratorio per caso probabile
Classificazione – Confermato	Persona che soddisfa almeno uno dei criteri di laboratorio per caso confermato.

¹ I risultati dei test sierologici devono essere interpretati considerando eventuali precedenti esposizioni ad altri alphavirus

I focolai autoctoni in Italia nel 2017

Il 6 settembre 2017, sono stati confermati dal laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità tre casi di CHIKV in soggetti che non avevano viaggiato in aree endemiche, nelle due settimane precedenti l'esordio dei sintomi e che avevano soggiornato nel comune di Anzio in agosto. In seguito all'indagine epidemiologica sul territorio di Anzio, sono state rafforzate le attività di sorveglianza in tutta la regione a metà settembre, sono stati segnalati casi confermati di CHIKV nel comune di Roma e Latina (13).

Dopo i casi autoctoni di Chikungunya segnalati dalla regione Lazio, un focolaio secondario è stato identificato in Calabria nel comune di Guardavalle marina (CZ). Tutto è partito da quattro casi segnalati tra il 19 e il 25 settembre 2017 al sistema di sorveglianza nazionale: uno nel Lazio e tre dall'Emilia-Romagna, relativi a persone residenti in queste regioni, che avevano sviluppato sintomi indicativi dell'infezione in agosto, mentre si trovavano a Guardavalle Marina.

In totale sono stati segnalati 359 casi probabili e confermati autoctoni di Chikungunya nella regione Lazio nei comuni di Anzio, Roma e Latina (184 confermati e 175 probabili) e 61 casi probabili e confermati autoctoni nella regione Calabria nel comune di Guardavalle marina (50 confermati e 11 probabili). Diversi casi probabili e confermati sono stati segnalati anche da altre regioni d'Italia (ad esempio Emilia-Romagna, Marche) e in altri Stati membri dell'UE (Francia e Germania). Tutti erano epidemiologicamente collegati ad Anzio, Roma o a Guardavalle marina. In totale sono quindi stati segnalati in Italia 428 casi probabili e confermati di CHIKV (Figura 1).

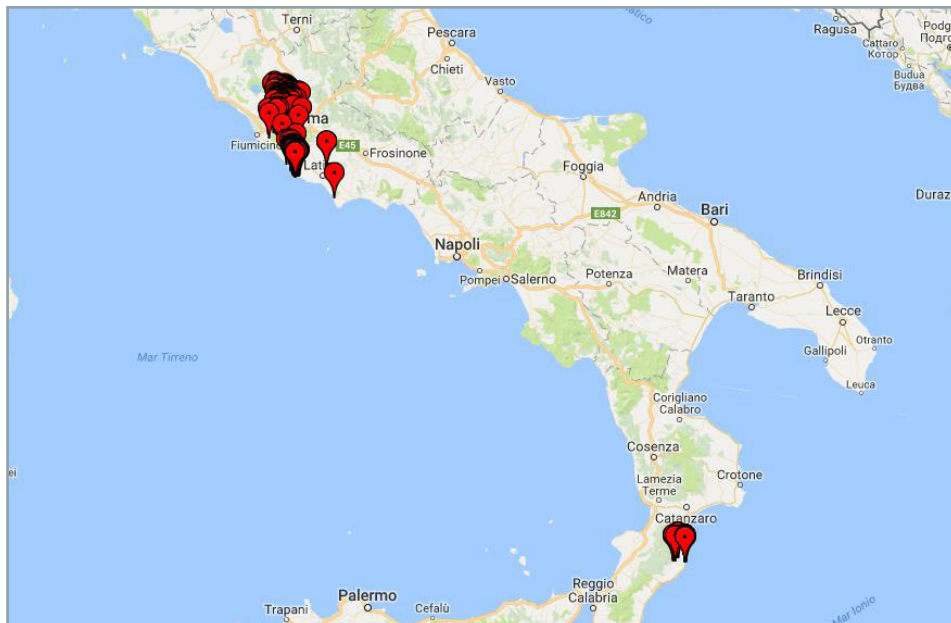


Figura 1. Mappa dei casi autoctoni verificatisi per luogo di esposizione, Italia agosto-ottobre, 2017

Il virus responsabile dell'Epidemia nel Lazio, appartiene al lignaggio dell'Est / Centro / Sud Africa (ECSA) e mostra su un frammento analizzato (507 bp, sequenza disponibile in GenBank) il 100% di omologia con ceppi provenienti dal Pakistan e dall'India dal 2016 (12). Il virus isolato non presenta la mutazione E1-A226V, nota per facilitare la trasmissione da parte di *Aedes albopictus*, che invece circola nell'Oceano Indiano dal 2005-2006 e che è stata responsabile dell'epidemia del 2007 in Emilia Romagna (7).

La maggior parte dei casi si sono concentrati nei mesi di agosto e settembre, e sia nel Lazio che in Calabria l'ultima data insorgenza sintomi risale al 17 ottobre 2017 (Figura 2 e 3).

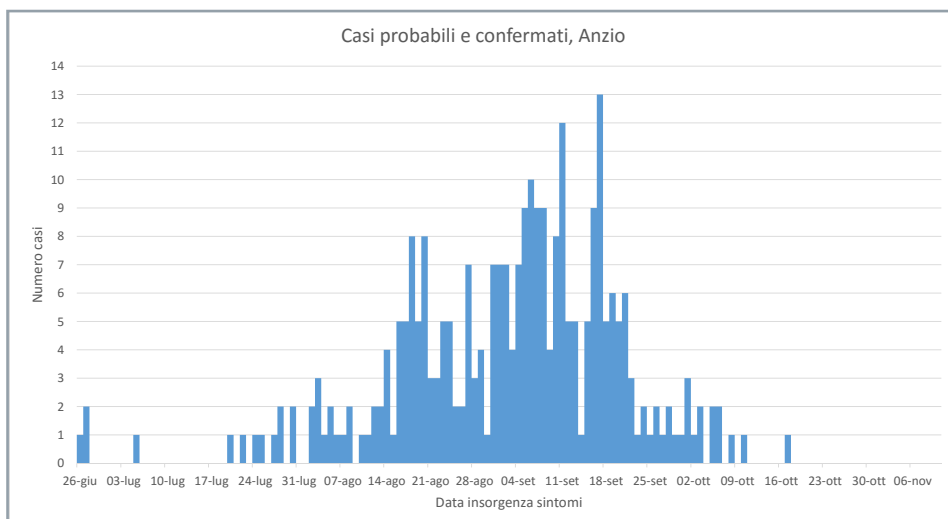


Figura 2. Curve epidemiche dei casi esposti nella regione Lazio. Agosto – ottobre, 2017

Pannello A: Anzio

Pannello B: Roma

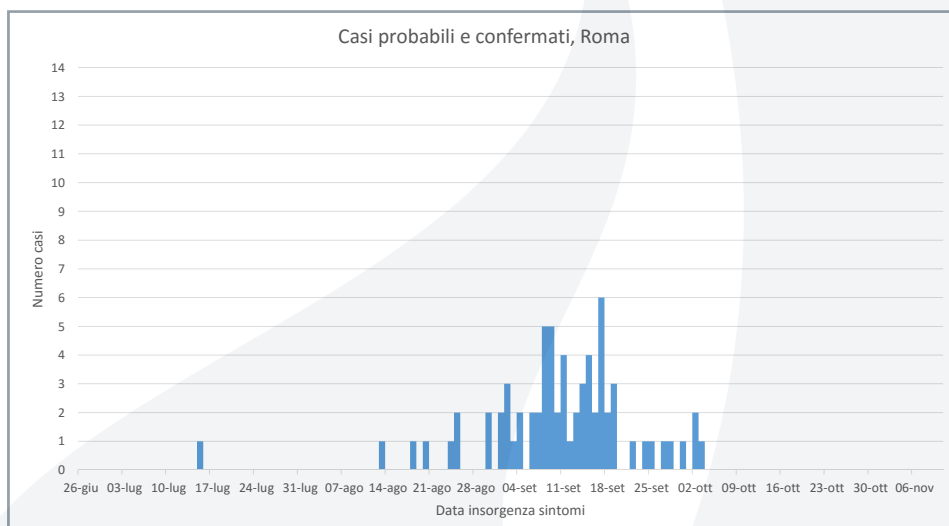
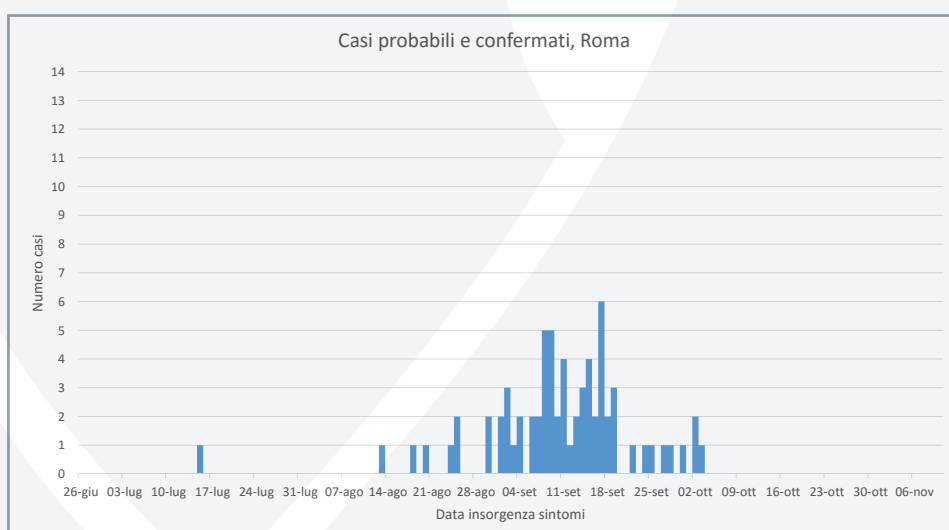


Figura 3.
Curva epidemica dei casi esposti
nella regione Calabria, Guardavalle
marina (CZ),
Agosto – ottobre, 2017



Misure di prevenzione e controllo adottate

Nelle aree a maggiore concentrazione di casi sia nella regione Lazio che a Guardavalle marina (CZ) sono state immediatamente predisposte una sorveglianza epidemiologica attiva dei nuovi casi, una indagine retrospettiva per identificare il maggior numero di casi, ed una sorveglianza entomologica per descrivere il vettore presente nell'area e la sua densità.

Sono state, inoltre, attivate tutte le misure per la prevenzione della malattia in relazione alle donazioni di sangue, tessuti e organi per la riduzione del rischio della trasmissione da emoderivati, secondo quanto previsto dalle indicazioni del Centro Nazionale Sangue e del Centro Nazionale Trapianti (14), ed alla disinfestazione delle aree interessate per ridurre la densità del vettore ed il relativo rischio di trasmissione. È inoltre stata attivata una campagna di comunicazione per allertare la popolazione a proteggersi dalla puntura delle zanzare.

La sospensione delle donazioni ha riguardato solo il comune di Anzio, la Asl 2 del comune di Roma, il comune di Latina ed il comune di Guardavalle marina. In tutte le altre aree delle regioni Lazio e Calabria, in base all'assunzione di un minor livello di rischio di infezione, al sangue raccolto è stata applicata la 'quarantena' di 5 giorni se il donatore ha soggiornato ad Anzio, nella Asl Roma 2, a Latina, o a Guardavalle marina. A livello nazionale i donatori che hanno soggiornato nei comuni interessati sono stati sospesi per 28 giorni (14).

Durante la sorveglianza entomologica sono stati prelevati campioni di uova, larve e adulti di zanzare della specie *Ae. albopictus*. Sono stati inoltre presi accordi con le autorità comunali per attivare un monitoraggio con ovitracce, e sulla mappatura dei

focolai larvali presenti nell'area. Sono stati inoltre condotti interventi di controllo del vettore, sia adulticidi che larvicidi, seguendo le procedure indicate nell'Allegato IV del Piano di Sorveglianza e Controllo delle arbovirosi del 10-7-2017 del Ministero della Salute (9). I servizi di disinfezione/disinfestazione sia delle regioni interessate hanno condotto almeno 3 interventi larvicidi ed adulticidi per il controllo dei focolai nelle aree interessate da trasmissione autoctona.

Conclusioni

Le malattie trasmesse da vettori costituiscono una priorità per gli interventi di sanità pubblica dei prossimi anni. Il modello italiano, che prevede piani di sorveglianza e risposta integrati e multidisciplinari viene considerato uno dei più avanzati a livello europeo ed internazionale. Tuttavia, nonostante la preparazione alle emergenze rimane ancora aperta la questione relativa all'identificazione di queste forme cliniche da parte dei medici che effettuano la diagnosi differenziale del caso.

L'epidemia del 2017 in Italia mostra anche quanto sia difficile pensare all'infezione da CHIKV, se il primo caso importato da un'area affetta non viene identificato, così come era avvenuto nel 2007 in Emilia-Romagna. D'altra parte, l'identificazione dei casi importati non è sempre facile, perché i sintomi non sono specifici, né gravi. Da qui alla prossima primavera, quando il rischio di puntura da zanzara tigre tornerà elevato, sarà importante migliorare le conoscenze su questa infezione sia tra gli operatori sanitari che tra la popolazione.

Per intervenire rapidamente in caso di una nuova trasmissione autoctona è infatti indispensabile uno stretto coordinamento tra diverse figure, in modo che a) pediatri e medici di famiglia considerino anche la CHIKV tra le cause di malattie febbrili acute, se accompagnate da dolori articolari e muscolari, ed insorte nei mesi in cui sono presenti le zanzare tigre; b) siano disponibili capacità di laboratorio adeguate per la conferma della diagnosi. Al momento, è stato individuato un laboratorio di riferimento nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità; c) i casi sospetti e confermati vengano rapidamente segnalati alle ASL; d) le segnalazioni attivino una pronta indagine dei casi e le appropriate azioni di controllo del vettore.

La presenza di questa zanzara in altri paesi europei costituisce un serio motivo di preoccupazione anche nel resto d'Europa, e l'ECDC sta per questo monitorando attentamente la situazione visti i precedenti in Francia ed Italia.

In questo settore, inoltre, la ricerca occupa un ruolo fondamentale e dovrebbe essere rafforzata. Altri settori da sviluppare ulteriormente sono l'armonizzazione delle procedure fra le diverse regioni, la formazione e informazione e la valutazione degli interventi.

Bibliografia

1. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S. Chikungunya, an epidemic Arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007, 7: 319-327
2. Ramful D, Carbonier M, Pasquet M. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatric Infect Dis J* 2007, 26: 811-815
3. Sigfrid L, Reusken C, Eckerle I, Nussenblatt V, Lipworth S, Messina J, Kraemer M, Ergonul O, Papa A, Koopmans M, Horby P. Preparing clinicians for (re-)emerging arbovirus infectious diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun 23. pii: S1198-743X(17)30336-1. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.029. [Epub ahead of print]
4. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, Miserocchi F, Sambo P, Finarelli AC, Sambri V, Gagliotti C, Massimiliani E, Mattivi A, Pierro AM, Macini P; Study Group "Infezioni da Chikungunya in Emilia-Romagna". Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. *J Infect.* 2012 Aug;65(2):165-72. doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.005. Epub 2012 Apr 17
5. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, Massimiliani E, Mattivi A, Grilli E, Finarelli AC, Spataro N, Pierro AM, Seyler T, Macini P; Chikungunya Study Group. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Mar;82(3):508-11. doi: 10.4269/

- ajtmh.2010.09-0322.
6. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC, Cassone A; CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1840-6.
 7. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Silvi G, Macini P, Fortuna C, Venturi G, Magurano F, Fiorentini C, Marchi A, Benedetti E, Bucci P, Boros S, Romi R, Majori G, Ciufolini MG, Nicoletti L, Rezza G, Cassone A. Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak. *Euro Surveill*. 2007 Nov 22;12(11):E071122.2. Review. No abstract available.
 8. Seyler T, Rizzo C, Finarelli AC, Po C, Alessio P, Sambri V, Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Autochthonous chikungunya virus transmission may have occurred in Bologna, Italy, during the summer 2007 outbreak. *Euro Surveill*. 2008 Jan 17;13(3). pii: 8015. No abstract available.
 9. Ministero della Salute. Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes* sp.) con particolare riferimento a virus Chikungunya, Dengue e virus Zika – 2017. 10 luglio 2017. Disponibile su <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60017>
 10. Organizzazione Mondiale della Sanità. Chikungunya Fact sheet. Disponibile su: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>
 11. Calba C, Guerbois-Galla M, Franke F, Jeannin C, Auzet-Caillaud M, Grard G, Pigaglio L, Decoppet A, Weicherding J, Savail MC, Munoz-Riviero M, Chaud P, Cadiou B, Ramalli L, Fournier P, Noël H, De Lamballerie X, Paty MC, Leparco-Goffart I. Preliminary report of an autochthonous chikungunya outbreak in France, July to September 2017. *Euro Surveill*. 2017 Sep;22(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00647.
 12. Venturi G, Di Luca M, Fortuna C, Remoli ME, Riccardo F, Severini F, Toma L, Del Manso M, Benedetti E, Caporali MG, Amendola A, Fiorentini C, De Liberato C, Giammattei R, Romi R, Pezzotti P, Rezza G, Rizzo C. Detection of a chikungunya outbreak in Central Italy, August to September 2017. *Euro Surveill*. 2017 Sep;22(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00646.
 13. Regione Lazio. [Chikungunya fact sheet](#)
 14. Centro Nazionale Sangue. Chikungunya 2017. Disponibile sul sito: <http://www.centronazionale sangue.it/node/573>.

--

A cura di:

Caterina Rizzo¹, Giulietta Venturi¹, Martina Del Manso¹, Claudia Fortuna¹, Anna Domenica Mignuoli², Liliana Rizzo², Maria Grazia Caporali¹, Flavia Riccardo¹, Patrizio Pezzotti¹, Maria Elena Remoli¹, Francesco Severini¹, Luciano Toma¹, Daniela Boccolini¹, Roberto Romi¹, Marco Di Luca¹, Giuseppe De Vito³, Vincenzo De Giorgio³, Patrizia Parodi⁴, Francesco Maraglino⁴, Maria Rosaria Capobianchi⁵, Concetta Castilletti⁵, Francesco Vairo⁶, Alessia Mammone⁶, Paola Scognamiglio⁶, Francesca Fratto², Giuseppe Ippolito⁵, Giovanni Rezza¹

¹ Dipartimento malattie infettive, Istituto Superiore di Sanità

² Dipartimento Tutela della Salute, Politiche Sanitarie, Regione Calabria

³ Dipartimento di Prevenzione, ASP di Catanzaro

⁴ Ministero della Salute

⁵ Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS

⁶ Servizio regionale di epidemiologia, sorveglianza e controllo per le malattie infettive, Regione Lazio - Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS