

I tropici in ambulatorio: dengue, chikungunya e leishmaniosi



Fabio Capello, Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Continuando sul tema delle malattie “esotiche” trasmesse da artropodi nelle quali possiamo imbatterci, può avere un valore didattico richiamare la storia di Abdul, già segnalata in altra occasione [1].

Abdul (13 anni) torna da un viaggio in Burkina Faso, Paese di origine dei genitori, e dopo 2 giorni presenta febbre con brivido, cefalea e vertigine. L'esame su goccia spessa indica un'infestazione da *Plasmodium falciparum* e quindi una malaria. Trattato con meflochina, la sintomatologia si risolve e la parassitemia si negativizza. Dopo pochi giorni ricompaiono febbre elevata, artralgie, astenia e cefalea. Ritorna il plasmodio nel sangue (un fallimento della precedente terapia?) anche se a carica molto bassa e viene avviato un secondo trattamento con un diverso antimalarico (atovaquone/proguanil); questa volta senza risultato. Ampliando le ricerche nell'ambito delle malattie trasmesse da zanzare, con riferimento all'epidemiologia della zona di provenienza, emerge un'infezione da virus dengue (DENV 3). I sintomi di presentazione e il successivo decorso (defervescenza, comparsa di prurito e desquamazione) sono compatibili con l'ipotesi diagnostica e il quadro si risolve progressivamente senza alcune delle più temute complicanze (emorragie e shock ipovolemico). Durante il ricovero e attorno all'abitazione di Abdul vengono attivate misure di disinfezione per evitare che ulteriori punture di zanzare in fase viremica possano trasmettere ad altri l'infezione.

Dengue

Il virus dengue (*Flavivirus*), da sempre presente nelle zone tropicali in tutto il mondo, ha la caratteristica di essere trasmissibile attraverso la puntura di zanzare dei generi *Aedes* e *Culex* abitualmente residenti anche in Italia. Individui ammalatisi all'estero e arrivati o tornati nel nostro Paese possono quindi avviare piccole epidemie locali dopo essere stati punti da zanzare autoctone mentre sono ancora in fase viremica. In particolare, la diffusione dell'*Aedes albopictus* (zanzara tigre) è attentamente monitorata perché ha una buona tolleranza alle temperature delle nostre latitudini ed è

stata segnalata in diverse zone d'Italia (Figura 1) [2]. Annualmente si registrano nel nostro Paese alcune decine di casi (50-100 casi/anno) di dengue di importazione; in Gran Bretagna i casi di infezione sono stati oltre 400 nel 2010 e circa 800 casi si sono verificati in Texas e Hawaii tra il 2001 e il 2007 dopo quasi 60 anni di silenzio epidemiologico [3,4]. Globalizzazione, turismo, scambi commerciali e cambiamenti climatici sono destinati a incrementare la frequenza di questi casi al di fuori della fascia tropicale di Asia, Africa e America Latina dove si concentrano non meno di 50-100 milioni di casi/anno e dove la dengue ha visto un incremento dell'incidenza di 30 volte negli ultimi 50 anni [5].

Il virus dengue si divide classicamente in 4 sierotipi (DENV 1-4), ai quali se ne è aggiunto un quinto (DENV 5) isolato nel 2013 in un agricoltore malese [6]. La maggior parte delle infezioni resta asintomatica con un periodo di incubazione di 3-14 giorni. All'inizio i sintomi sono simil-influenzali con febbre, cefalea e dolore retroorbitale, artro-mialgia, anoressia, addominalgia, nausea e un rash polimorfo pal-

moplantare e dorsale. La forma non complicata (febbre dengue) decorre in maniera favorevole. La dengue cosiddetta “grave” è preannunciata (febbre dengue con segni di allarme) da una riduzione della febbre dopo 3-7 giorni di malattia accompagnata da dolore addominale importante, vomito persistente e distress respiratorio che evolvono in diatesi emorragica, incremento della permeabilità capillare e shock. La dengue grave (detta anche emorragica) ha una mortalità elevata (fino al 40%) ed è particolarmente frequente nei bambini di età inferiore a 5 anni. La diagnosi richiede la sierologia e successivamente tecniche molecolari di tipizzazione virale. Non esiste una terapia specifica e l'impiego del vaccino recentemente commercializzato è consigliato dal WHO solo nelle regioni ad elevata endemia [5].

Come per la maggior parte di queste malattie “tropicali” anche per la dengue occorre avere un'esatta nozione della zona di provenienza e del periodo di incubazione (entro due settimane) nonché un elevato indice di sospetto a fronte di sintomi anche banali. Senza dimenticare, come nel

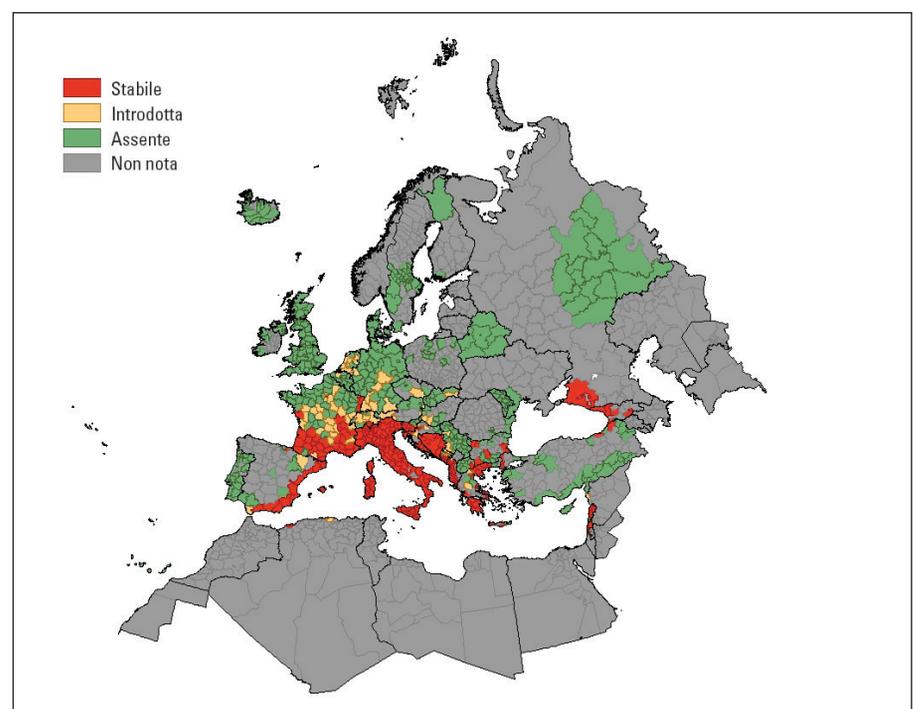


Figura 1. Diffusione di *Aedes albopictus* (zanzara tigre) in Europa (modificato da: ecdc.europa.eu).

caso di Abdul, che vettori diversi che condividono lo stesso habitat possono trasmettere contemporaneamente infezioni diverse.

Chikungunya

Ancora una volta è la zanzara tigre il vettore in Europa di una malattia tipicamente tropicale che ha visto il suo esordio epidemico proprio in Italia nel 2007 [7]. Un cittadino indiano che aveva contratto l'infezione nel proprio Paese e soggiornava in Romagna è stato verosimilmente punto da zanzare autoctone che a loro volta hanno avviato una catena di contagio che ha progressivamente interessato oltre 200 persone, adulti e bambini. È stato necessario ricorrere a misure di igiene pubblica e di disinfezione ambientale per spegnere il focolaio epidemico. Da allora sono stati segnalati altri casi sporadici in Francia (2014), Croazia e Portogallo e anche in Italia i casi di importazione identificati non sono più di 20-30/anno [2,4].

Il virus della chikungunya è un RNA-virus del genere *alphavirus*, descritto per la prima volta nel 1952 in Tanzania; da allora è stato segnalato in oltre 60 Paesi in Asia, Africa, Europa e Americhe. L'esordio dei sintomi avviene 2-12 giorni dopo la puntura di una zanzara infetta e si presenta con febbre improvvisa, mialgie, cefalea, nausea, astenia e rash cutaneo; ma sono soprattutto le artralgie, spesso intense, a dominare il quadro clinico. È una malattia ad andamento benigno, anche se l'artralgia può persistere fino ad alcuni mesi. Rare sono le complicanze meningoencefaliche o emorragiche descritte nei Paesi asiatici. La diagnosi è sierologica (le IgM sono elevate a 3-5 settimane dall'infezione e persistono per circa 2 mesi) o con tecniche di identificazione virale nelle fasi precoci della malattia (entro una settimana dalla comparsa dei sintomi) [8]. Il trattamento della chikungunya e di supporto per la febbre e le artro-mialgie e non esiste un vaccino disponibile.

Così come per i virus dengue e chikungunya (e per il virus zika, più recentemente), esiste un sistema di sorveglianza del Ministero della Salute volto a identificare i casi di malattia da *Arbovirus* (Arthropod-borne viruses) [2]. Sono oltre 100 i virus classificati come arbovirus e quelli di maggiore interesse sono riportati nella **Tabella 1**.

Leishmaniosi

La *Leishmania* è un protozoo con un enorme bacino di diffusione nelle zone più povere di Asia, Africa e America ma che non risparmia il bacino del Mediterraneo e l'Italia. Nel determinismo della malattia

concorrono molte variabili legate alle oltre 20 specie di *Leishmania* conosciute, alle più di 90 specie di flebotomi vettori del parassita, alle circa 70 specie di mammiferi (incluso il cane e l'uomo) che fungono da serbatoio, alle tre principali forme cliniche note (cutanea, mucocutanea, viscerale) e alle tre tipologie di pazienti (immunocompetenti, immunodepressi, con altre situazioni o patologie associate) nelle quali può manifestarsi.

La leishmaniosi è endemica in un centinaio di Paesi e conta circa 2 milioni casi/anno, un quarto dei quali nella forma viscerale, al nono posto tra le malattie infettive più diffuse nel mondo e seconda solo alla malaria per mortalità da parassitosi [9]. Le forme cutanea e mucocutanea, con lesioni ulcerose multiple anche gravi, sono le più frequenti e si concentrano in una decina di nazioni di Centro-America, Asia, Africa e Medio Oriente. Quasi sempre guariscono spontaneamente pur lasciando cicatrici cutanee e mucose permanenti e talora invalidanti. Il 90% dei casi di leishmaniosi viscerale (LV) origina da Bangladesh, Brasile, India, Nepal e Sudan, ma questa è anche la forma più frequente in Italia e sulla quale ci soffermeremo per la gravità del quadro clinico che può portare a morte nella quasi totalità dei casi se non individuata e curata.

Nel nostro Paese la LV è sostenuta dalla *L. infantum* che ha il cane (nel quale può dare la leishmaniosi canina) come serbatoio principale e il flebotomo pappataci come vettore abituale dal cane all'uomo. Tra il 1989 e il 2009 l'Italia ha visto un incremento della LV, dagli abituali 10-30 casi/anno degli anni '50 ai 150-200 casi/anno nei primi anni 2000. Nel 25% dei casi si trattava di bambini di età inferiore ai 2 anni e nel 42% di età inferiore a 16 anni. Un focolaio epidemico di LV si è sviluppato in Campania tra il 1989 e il 2008 con circa 800 casi segnalati e in Emilia-Romagna - dopo i 60 casi (con 13 decessi) osservati nel 1971-72 - si è registrata un'incidenza di 10-20 casi/anno negli ultimi 10-15 anni [10,11].

La LV è una malattia del sistema macrofagico-mononucleato che interessa gli organi linfatici, il fegato, la milza, i linfonodi e il midollo osseo. Si ha linfadenomegalia, epato-splenomegalia, febbre irregolare (considerarla in una malaria che non risponde alla terapia), anoressia e perdita di peso, anemia, leucopenia e trombocitopenia. Il periodo di incubazione varia da diversi giorni ad alcuni mesi. La diagnosi si basa sull'identificazione diretta del parassita in campioni di sangue o biopsie di tessuti, sulla positività della sierologia e su tecniche di identificazione molecolare. Nei casi di leishmaniosi cutanea il parassita può essere isolato direttamente dal materiale prelevato dalle ulcere. Il trattamento è, comprensibilmente, specialistico e si avvale dell'amfotericina B liposomiale, dei composti pentavalenti dell'antimonio, della paromomicina e della miltefosina con indicazioni e valutazioni strettamente personalizzate.

Nel bacino del Mediterraneo, l'epidemiologia della leishmaniosi è in continua evoluzione e nuovi foci epidemici in Portogallo, Spagna, Cipro e Creta testimoniano l'introduzione nel Sud-Europa di specie più tipicamente "tropicali" come la *L. donovani* e la *L. tropica*, l'inserimento di nuovi flebotomi vettori e l'emergere di serbatoi insoliti come l'uomo e la lepre [12].

Le malattie trasmesse da artropodi sono di frequente riscontro in aree geografiche dove condizioni ambientali, climatiche e demografiche favoriscono la trasmissione e la creazione di *reservoir*. Le manifestazioni cliniche sono spesso aspecifiche, con possibile ritardo della diagnosi e rischio di evoluzione in forme complicate. L'anamnesi resta un fattore determinante per individuare i soggetti che possono essere stati esposti al contatto con vettori infetti ed è importante la nozione di recenti viaggi all'estero, di soggiorni in aree endemiche o in zone nelle quali siano state segnalate epidemie. Quando possibile, la profilassi attiva, passiva e comportamentale è il provvedimento migliore per ridurre il ri-

TABELLA 1. Principali virus trasmessi da artropodi (*Arbovirus*) per i quali è raccomandata la segnalazione (modificato da rif. 2)

Arbovirus	Vettore
Virus Toscana	Flebotomi (pappataci)
Virus dell'encefalite da zecca	Zecche del genere <i>Ixodes</i>
Virus USUTU	Zanzare <i>Culex</i>
Virus dell'encefalite giapponese	Zanzare <i>Culex</i>
Virus Rift Valley Fever	Zanzare spp. e <i>Aedes</i>
Virus della febbre gialla	Zanzare <i>Aedes</i> e <i>Haemagogus</i>
<i>Hantavirus</i>	Roditori selvatici e domestici

schio di contrarre e importare queste malattie. È indispensabile, quindi, indirizzare ai servizi che si occupano di sanità pubblica e medicina del viaggiatore chiunque si appresti a partire verso aree tropicali per turismo, lavoro, o per un periodo di soggiorno nel Paese di origine.

✉ fabio.capello@auslromagna.it

1. Valletta E, Fornaro M, Fernicola P. Rischio di contrarre le patologie legate all'immigrazione: la Pediatria di domani sarà anche questo? *Pediatria Preventiva e Sociale* 2015;10:26-31.
2. 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

– 2016. www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/normativa/Circolare_arbovirosi.pdf.

3. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ* 2015; 351:h4661.

4. Fortuna C, Remoli ME, Rizzo C, et al. Imported arboviral infections in Italy, July 2014 – October 2015: a National reference Laboratory report. *BMC Infect Dis* 2017;17:216.

5. WHO. Weekly epidemiological record. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. No 30, 2016;91:349-64.

6. Normile D. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science* 2013;342:415.

7. Palazzi M, Venturelli C. Prima epidemia di chikungunya in Europa. Rapporto preliminare. *Quaderni acp* 2007;14:237.

8. WHO. Chikungunya. Fact sheet. Updated April 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/

9. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series; no. 949.

10. Gramiccia M, Scalone A, Di Muccio T, et al. The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. *Euro Surveill* 2013;18(29):pii=20535.

11. WHO. Leishmaniasis. Fact sheet. Updated April 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/

12. Antoniou M, Gramiccia M, Molina R, Dvorak V, Volf P. The role of indigenous phlebotomine sandflies and mammals in the spreading of leishmaniasis agents in the Mediterranean region. *Euro Surveill* 2013;18(30):pii=20540.

QUADERNI ACP – INDICE PAGINE ELETTRONICHE (NUMERO 2, 2017)

Newsletter pediatrica

- Nei bambini fino a 5 anni con asma persistente moderato è meglio usare paracetamolo o ibuprofene per la febbre o il dolore? I risultati dello studio AVICA
- Amitriptilina e topiramato non funzionano per la profilassi dell'emicrania in età pediatrica secondo uno studio controllato randomizzato con placebo
- Alimenti per bambini preparati dall'industria o ricette per cibi da cucinare in casa: uno studio trasversale
- Ipertensione nei bambini sovrappeso: attenzione agli strumenti e alle definizioni
- Lo screening dell'ipercolesterolemia familiare dal bambino al genitore, un'esperienza interessante ma prematura da trasferire
- Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate febbraio-marzo 2017

Documenti

- Un piano di azione sull'obesità in pediatria: una guida governativa britannica
Commento a cura di A. Marsciani
<https://www.gov.uk/government/publications/childhood-obesity-a-plan-for-action>
- Prevenzione dell'obesità e dei disordini dell'alimentazione. Una guida dell'Accademia Americana di Pediatria
Commento a cura di M. L. Zuccolo
<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2016/08/18/peds.2016-1649.full.pdf>
- La salute dei bambini in Italia. Dove va la pediatria? Il punto di vista e le proposte dell'ACP
Supportare il bambino e la famiglia nei primi tre anni di vita con un insieme integrato di servizi
Commento a cura di S. Di Mario

Ambiente e salute

- Cambiamento climatico: cambiare alimentazione per ridurre il riscaldamento globale (*Giacomo Toffol*)
- La tossicità da Piombo nei bambini, un problema dimenticato (*Giuseppe Primavera*)

Articolo del mese

- Esperienze avverse durante l'età pediatrica e i fattori di resilienza: il compito del pediatra

Poster Congressi

- Tabiano 1^a parte

Narrare l'immagine

- Sebastião Salgado, Aimorés, Brasile, 8 febbraio 1944
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di S. Manetti e P. Siani