

Dengue: problema emergente. Prevenzione e controllo in medicina generale

Dengue: an emerging problem. prevention and control in general medicine

Mariangela Elefante, Tecla Mastronuzzi, Pietro Tasegian

SIMG macroarea prevenzione



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Dengue: problema emergente. Prevenzione e controllo in medicina generale Rivista SIMG 2024;31 (03):8-12.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT La dengue, trasmessa dalla zanzara *Aedes*, è endemica in oltre 80 paesi. Nel 2024 la sua incidenza globale è aumentata, in particolare in Sud America. In Europa e in Italia, invece, si presenta prevalentemente come una malattia del viaggiatore. Strategie di prevenzione efficaci includono: protezione della stanza, indumenti protettivi, repellenti per insetti e vaccinazione. I medici di medicina generale dovrebbero fornire ai viaggiatori consigli sulla prevenzione e considerare la dengue nella diagnosi differenziale delle malattie febbrili nei viaggiatori di ritorno da aree endemiche/epidemiche. La segnalazione dei casi sospetti alle autorità sanitarie è fondamentale per la sorveglianza nazionale. Dando priorità alle misure preventive e garantendo l'accesso a servizi sanitari di qualità, i medici di medicina generale possono lavorare per ridurre il peso della dengue e salvaguardare la salute e il benessere dei loro pazienti.

Dengue, transmitted by Aedes mosquito, is endemic in over 80 countries. In 2024 its global incidence surged, particularly in South America. In Europe and Italy, however, it mainly presents as a traveler's disease. Effective prevention strategies include room protection, protective clothing, insects' repellents, and vaccination. General Practitioners should provide travellers with prevention advice and consider dengue in the differential diagnosis of febrile illnesses in travellers returning from endemic/epidemic areas. Reporting suspected cases to health authorities is crucial for national surveillance. By prioritizing preventive measures and ensuring access to quality healthcare services, General Practitioners can work towards reducing the burden of dengue and safeguarding the health and well-being of their patients.

Parole chiave/Key words: dengue, repellenti, vaccini.

Dengue è una malattia infettiva di origine virale tipica delle zone tropicali e sub-tropicali trasmessa dalla zanzara del tipo *Aedes*. L'incidenza è cresciuta notevolmente nell'ultimo ventennio passando da circa 500 mila casi nel 2000 a 6 milioni e mezzo nel 2023. Attualmente è endemica in più di 80 Paesi tra Africa, Sudest asiatico e Cina, India, Medioriente, America latina, Australia e diverse zone del Pacifico.¹ Dall'inizio del 2024 sono stati segnalati oltre 6 milioni di casi di dengue e più di 2000 decessi, facendo registrare un aumento dell'incidenza del 254% rispetto allo stesso periodo del 2023.² Questo incremento dei casi e dei territori coinvolti è dovuto anche a fenomeni meteorologici come *El Nino* che vanno ad accentuare le piogge e l'umidità in alcuni Paesi.¹ L'incremento nel 2024 sta riguardando specialmente l'America del Sud; il Brasile è la nazione con l'incidenza più alta, oltre 380 mila casi registrati dall'inizio 2024.² In Europa e in Italia invece, si configura prevalentemente come una malattia del viaggiatore: nel 2023 il sistema di sorveglianza epidemiologica italiano su dengue a cura dell'Istituto Superiore di Sanità³ ha registrato

256 casi importati e 82 autoctoni, questi ultimi localizzati in Lazio e in Lombardia; nel 2024, i 117 casi segnalati sono tutti importati di ritorno da viaggi.³

In risposta all'aumento dei casi globali, il Ministero della Salute ha innalzato i sistemi di vigilanza sanitaria nei confronti della dengue andando ad attuare, con una nota del 14 febbraio 2024, le misure previste nel Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle arbovirosi (PNA 2020-2025)⁴ con particolare riferimento alla dengue. Infatti, nonostante alle nostre latitudini sia una malattia prevalentemente di importazione, alcuni fattori (ad esempio l'aumento dei viaggi internazionali e i cambiamenti climatici che possono favorire la diffusione del vettore) accrescono il rischio di epidemie anche nelle zone temperate, per cui è necessario intervenire su prevenzione, rapida identificazione dei casi e contenimento del vettore.

La malattia è causata da un virus a RNA distinto in 4 sierotipi (DENV 1-4). A seguito dell'infezione si sviluppa un'immunità a lungo termine nei confronti del sierotipo infettante, e solo una a breve termine

verso gli altri sierotipi. I soggetti rimangono quindi suscettibili agli altri sierotipi e in seguito a reinfezione possono sviluppare forme molto più severe di malattia a causa del fenomeno del potenziamento anticorpo dipendente⁵.

La malattia si presenta più frequentemente in forma asintomatica. Solo 1 persona infetta su 4 sviluppa forme sintomatiche che sono precedute da un periodo di incubazione di 4-7 giorni (massimo 14) a cui segue la comparsa di sintomi che si risolvono in 1-2 settimane tra cui febbre, nausea, vomito, cefalea, rash cutanei e soprattutto dolori muscolari e articolari tanto da essere nota come “febbre spaccaossa”.

Circa il 5% dei pazienti può sviluppare una forma severa di dengue con evoluzione verso la febbre emorragica o la *dengue shock syndrome*, entrambe ad alto rischio di mortalità⁵. I campanelli d'allarme di evoluzione verso forme severe sono: dolore addominale e vomito persistente, ritenzione idrica, sanguinamento dalle mucose, letargia, epatomegalia, irrequietezza⁶. È importante sottolineare che questi sintomi e segni subentrano uno o due giorni dopo la scomparsa della febbre, che non è pertanto sempre indicativa di guarigione.

Non ci sono terapie specifiche per dengue. Pertanto, è indicata la gestione sintomatica e l'idratazione. L'OMS e il Center for Disease Control and Prevention (CDC) raccomandano di non utilizzare FANS per via del possibile effetto anticoagulante rischioso e di preferire il paracetamolo per il controllo della febbre^{1,6}. In caso di evoluzione verso forme severe, è necessaria l'ospedalizzazione.

La trasmissione avviene tramite puntura di zanzara del tipo *Aedes*

aegypti o *Aedes albopictus*. Queste due zanzare diventano infettive per dengue a seguito del pasto ematico di un ospite infetto in fase viremica (della durata di 2-7 giorni). Il virus continua a replicare all'interno della zanzara che rimane infettiva a vita.

Aedes aegypti è il vettore principale ed è diffusa nelle aree tropicali e subtropicali, mentre *Aedes albopictus*, nota anche come zanzara tigre, è diffusa anche in zone dal clima temperato. Infatti, fin dal 1990 è presente in Italia dove ha trovato un ambiente ottimale per l'insediamento.⁷ Sono entrambe zanzare diurne, tendono a pungere nelle prime ore del mattino e nel tardo pomeriggio. Si ritiene che *Aedes albopictus* (zanzara tigre) giochi un ruolo minore nella trasmissione di dengue rispetto ad *Aedes aegypti* perché meno antropofila. *Aedes aegypti* oltre ad avere una spiccata preferenza per l'uomo, spesso si nutre da più individui prima di avere abbastanza sangue per completare il ciclo biologico.^{8,9} La minore capacità vettoriale della zanzara tigre si riflette anche nei tassi più bassi di diffusione del virus dall'intestino alle ghiandole salivari della zanzara rispetto ad *Aedes aegypti*.⁹ Nonostante ciò, la presenza di zanzara tigre in Italia rende possibile la trasmissione locale di dengue a partire da casi importati e necessita pertanto di monitoraggio. È possibile anche la trasmissione mediante trasfusione di sangue, trapianto d'organo, e la trasmissione verticale al momento del parto se la madre si trova in fase viremica. Invece non è possibile il contagio diretto tra esseri umani.

La diagnosi non può che partire da un'adeguata anamnesi di viaggio e dalla conoscenza dell'epidemiologia della malattia. Per la diagnosi di certezza sono fondamentali gli esami di laboratorio. Le

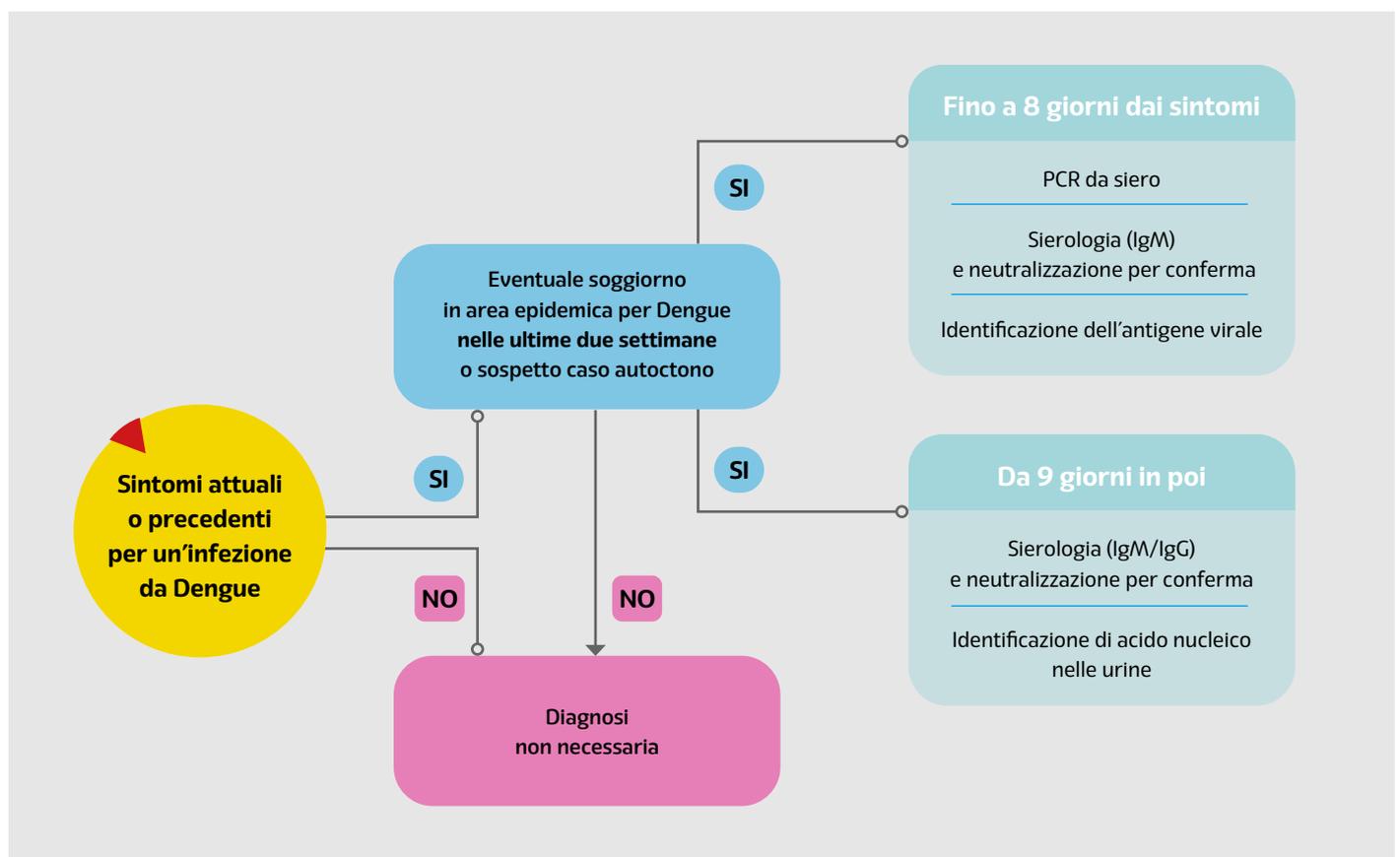


Figura 1 – Algoritmo diagnostico per Dengue. PNA 2020-2025 ⁴

linee guida⁵ raccomandano nei primi 5-7 giorni di ricercare l'RNA mediante PCR e/o ricercare l'antigene virale NS1 mediante ELISA. Dopo la fase acuta, è possibile invece ricercare anticorpi specifici IgM, che compaiono 4-5 giorni dall'infezione, e IgG che iniziano a comparire 10 giorni dopo.⁵ Il Ministero della Salute nel PNA 2020-2025 propone il seguente algoritmo (Figura 1).⁴

Dengue rientra tra le malattie soggette a sorveglianza nazionale, pertanto il medico, sia ospedaliero che di medicina generale, che sospetta un caso possibile deve segnalarlo entro 12 ore all'Azienda sanitaria competente.⁴

La modalità di segnalazione varia in base alle disposizioni regionali. Per definire un caso come "possibile" è necessario che siano soddisfatti sia il criterio epidemiologico che il criterio clinico riportati nella **Tabella 1** estrapolata dal PNA 2020-2025.⁴

La prevenzione

Consigli utili da fornire ai pazienti in procinto di partire riguardano la protezione delle stanze, gli abiti, i repellenti, le vaccinazioni.

Protezione delle stanze^{10,11,12}

È possibile ridurre la probabilità che le zanzare entrino nell'alloggio preferendo stanze dotate di aria condizionata, poiché lo sbalzo di temperatura tra interno ed esterno rallenta l'attività di volo e disincentiva la ricerca dell'ospite. È comunque utile dotarsi anche di zanzariere o controllare che quelle presenti non abbiano fori di passaggio. Le zanzariere sono un sistema altamente efficace per la prevenzione e possono essere da letto, da infissi e da cappello. Per aumentarne l'efficacia, possono essere impregnate con repellenti piretroidi. Il tessuto, dopo questi trattamenti, rimane attivo per mesi, anche dopo diversi lavaggi a temperature non elevate. È possibile utilizzare anche insetticidi a base di piretro o di

permetrina (liquidi o in piastrine) diffusi nell'ambiente attraverso dispositivi elettrici e che potenziano l'azione delle zanzariere.

Abbigliamento^{10,11,12}

Indossare abiti chiari. Le zanzare sono infatti più attratte da colori scuri e accesi. Inoltre, il colore chiaro permette più facilmente di individuare la zanzara per contrasto. Preferire abiti lunghi che coprano tutto il corpo (maglie con maniche e pantaloni lunghi, calze, scarpe chiuse). È possibile trattare gli indumenti con insetticidi a base di piretroidi o acquistarli già trattati.

Repellenti^{10,11,12}

La prevenzione mediante repellenti chimici è quella che offre insieme ai metodi meccanici (zanzariere) la migliore efficacia.

Nella **Tabella 2** sono riportate le diverse formulazioni per repellenti cutanei e il loro impiego, estrapolate dal Rapporto ISTISAN su entomoprofilassi. È importante acquistare prodotti a base di principi attivi ad azione repellente che sono stati registrati come Presidi Medico Chirurgici (PMC) presso il Ministero della Salute o come Biocidi secondo il regolamento (UE) n. 528/2012.¹¹ Solo i prodotti registrati come PMC assicurano un'azione repellente, anche se molto variabile. Viceversa, i prodotti cosiddetti "naturali" assicurano una protezione parziale, scarsa o nulla.¹¹

In conclusione, nel rapporto ISTISAN 11/24¹² per la prevenzione delle punture di zanzara si suggeriscono le seguenti misure:

Are non endemiche

- ambienti chiusi: elettroemanatori e/o zanzariere alle finestre;
- ambienti semiaperti (gazebo, verande, ecc.): irradiazione ambientale con prodotti a base di transflutrina;
- ambienti aperti: citriodiol, icaridina o DEET ad uso topico sulle parti scoperte del corpo anche a basse concentrazioni di p.a. (5-20%).

Tabella 1 - Criterio epidemiologico e clinico per definire un caso possibile di dengue⁴

FORMULAZIONE	IMPIEGO
Criterio epidemiologico	Storia di viaggio o residenza nelle 2 settimane precedenti in un'area con trasmissione documentata e sostenuta di dengue.
Criterio clinico	<p>Dengue classica. Qualunque persona che presenti: febbre e almeno 2 dei seguenti sintomi: nausea, vomito, dolore oculare o retro-orbitale, cefalea, esantema cutaneo maculo-papulare, mialgia, artralgie. Sono segni predittivi di dengue grave: dolore addominale o dolorabilità, vomito persistente, ritenzione idrica, sanguinamento dalle mucose, letargia, epatomegalia, irrequietezza</p> <p>Dengue grave. Dengue con uno qualsiasi dei seguenti sintomi: grave fuoriuscita plasmatica che porta a shock o accumulo di liquidi con difficoltà respiratoria; grave sanguinamento; o grave insufficienza d'organo come transaminasi elevate ≥ 1000 UI / L, alterazione della coscienza o insufficienza cardiaca.</p>

Aree endemiche

- ambienti chiusi: zanzariere da letto, finestre schermate, aria condizionata e elettroemanatori
- ambienti semiaperti (gazebo, verande, ecc.): irrorazione ambientale con prodotti a base di transflutrina;
- ambienti aperti: DEET o icaridina su parti scoperte del corpo (a concentrazione pari o superiori al 20-30% nell'adulto), tende da campo e abiti impregnati di permetrina.

I vaccini

Sono autorizzati due vaccini contro dengue: CYD-TDV (Dengvaxia) e TAK-003 (Qdenga).

CYD-TDV è un vaccino vivo attenuato tetravalente somministrato in 3 dosi (0/6/12 mesi). È indicato per persone di età compresa tra i 9 e i 45 anni che siano già state precedentemente infettate dal virus poiché la vaccinazione espone i soggetti sieronegativi ad un aumentato rischio di forme severe di dengue. ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ha espresso una raccomandazione per l'uso tra i 9 e i 16 anni solo nelle aree endemiche e solo se già precedentemente infettati.¹³ Questo vaccino non è commercializzato in Italia.

TAK-003 è un vaccino vivo attenuato tetravalente somministrato in due dosi (0/3 mesi). Può essere utilizzato dai 4 anni in su anche nei soggetti che non hanno avuto precedenti infezioni da dengue. Il SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) raccomanda l'uso di TAK-003 dai 9 ai 16 anni residenti in un hotspot dengue, cioè in un'area che presenta un'epidemia di dengue per più di 30 giorni.¹⁴ Questo vaccino è autorizzato e commercializzato in Italia e risulta disponibile nell'ambito della medicina dei viaggi. La società Italiana di medicina dei viaggi e delle migrazioni (SIMVIM)¹⁵ raccomanda il vaccino per viaggiatori che soggiornino almeno 3 settimane e/o facciano viaggi ricorrenti

in aree endemiche o con epidemia in atto, soprattutto per i viaggiatori già sieropositivi per dengue. Raccomanda inoltre di prenderlo in considerazione per tutti i viaggiatori in aree endemiche o con epidemia in atto, indipendentemente dallo stato sierologico.¹⁵ Si raccomanda di procedere con la vaccinazione anche se non fosse possibile completare il ciclo vaccinale di due dosi prima della partenza, considerando che per l'inizio della protezione sono necessarie due settimane.¹⁵

Con la dengue è bene tenere presente che i vaccini non possono rappresentare l'unica forma di prevenzione. La Pan America Health Organization (PAHO) sostiene infatti che i vaccini a disposizione non consentono di controllare l'epidemia se non affiancati da ulteriori misure. L'approccio integrato è il migliore intervento per ridurre la mortalità da dengue e prevede: metodi biologici, chimici e ambientali di controllo del vettore e interventi educativi sulla popolazione.^{5,16}

Prevenzione in medicina generale

Siamo alle porte dell'Estate, momento in cui possono aumentare i casi di dengue sia importati che autoctoni per via dei viaggi e per via della maggiore densità di zanzare tigre. La macroarea della prevenzione SIMG formula le seguenti indicazioni per i medici di famiglia per la prevenzione della dengue in caso di viaggi in zone endemiche o con epidemie in atto. Per verificare lo stato endemico/epidemico si può consultare report epidemiologico sulla trasmissione di dengue a livello globale fornito mensilmente dall'ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

Inoltre, consultando il sito "Viaggiare Sicuri" del Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale è possibile avere informazioni sanitarie aggiornate su tutte le Nazioni e verificare le malattie infettive diffuse <https://www.viaggiariesicuri.it/about>

Tabella 2 - Formulazioni e impiego dei repellenti cutanei¹²

FORMULAZIONE	IMPIEGO
Braccialetti	Semplici e pratici. La protezione è limitata alla zona prossima al bracciale
Formulazioni Spalmabili (creme o gel)	Sono ben tollerate dermatologicamente e permettono un'omogenea e adeguata distribuzione del prodotto.
Lozioni	Pratiche, facilitano la distribuzione. Fare attenzione nella distribuzione sul volto
Roll On	Di facile utilizzo con i bambini, limitano le dispersioni del prodotto
Salviette Impregnate	Comode e sicure per il volto, ma rilasciano scarsa quantità di prodotto
Spray	Molto diffuso e pratico; difficile dosare uniformemente il prodotto sulla cute. Se ne consiglia l'uso più per impregnazione estemporanea di abiti da lavoro (ghette, pantaloni, stivali, calzini).

Decalogo

1. Consigliare ai viaggiatori l'uso di indumenti lunghi, coprenti e chiari. Informare della possibilità di spruzzare repellenti a base di piretroidi direttamente sugli indumenti.
2. Consigliare ai viaggiatori l'acquisto di repellenti topici registrati come PMC presso il Ministero della salute o come biocidi secondo regolamento UE n. 528/2012, e applicarli sia di giorno che di notte sulle parti esposte
3. Consigliare ai viaggiatori di scegliere alloggi dotati di aria condizionata e di acquistare zanzariere per letti e infissi eventualmente impregnate di insetticidi. Spruzzare o diffondere insetticidi a base di piretro o di permetrina anche negli alloggi
4. Informare il viaggiatore della possibilità di vaccinarsi contro dengue e indirizzarlo per consulenza presso i centri di medicina dei viaggi di competenza.
5. Raccomandare la vaccinazione contro dengue in caso di viaggio in zone endemiche e/o in base al rischio individuale.
6. Informare il paziente sui sintomi sospetti di dengue che potrebbero comparire entro i 14 giorni dal rientro da riferire al medico
7. Raccomandare in caso di febbre durante il viaggio o al rientro di non assumere FANS, controindicati in caso di dengue, ma preferire il paracetamolo e consultare un medico.
8. Considerare dengue in diagnosi differenziale nel caso di sintomi febbrili al rientro da un viaggio in zone endemiche/epidemiche anche tra i viaggiatori che abbiano ricevuto il vaccino.
9. Prestare particolare attenzione a pazienti che abbiano già contratto dengue in passato per l'aumentato rischio di evoluzione verso forme severe
10. Segnalare al servizio di Igiene competente per territorio i casi possibili.

Bibliografia

1. WHO Dengue and Severe Dengue April 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Situation Report No 15 - Dengue Epidemiological Situation in the Region of the Americas - Epidemiological Week 15, 2024 - PAHO <https://www.paho.org/en/documents/situation-report-no-15-dengue-epidemiological-situation-region-americas-epidemiological>
3. Del Manso M, et al. Arbovirosi in Italia - 2024 <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/dashboard> (Accesso maggio 2024)
4. Ministero della Salute Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi

- (PNA) 2020-2025 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf
5. Wilder Smith A, et al. Dengue. *Lancet* 2019;393:350-63 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32560-1/abstract#seccesstitle10](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32560-1/abstract#seccesstitle10)
6. Dengue for healthcare providers, Center for disease control and prevention, sito online consultato a Maggio 2024 <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/treatment.html>
7. Le mappe di distribuzione e rischio per *Aedes albopictus*, traduzione e adattamento a cura della redazione di EpiCentro revisione a cura di Caterina Rizzo - *Epidemiologia delle malattie infettive*, Cnesps - Iss <https://www.epicentro.iss.it/zanzara/mappeEcdc>
8. Rezza G. *Aedes albopictus* and the reemergence of Dengue. *BMC Public Health*. 2012;12:72.
9. Lambrechts L, et al. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission *plos neglected tropical disease* 2010 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000646>
10. Viaggiare sicuri. Misure preventive contro malattie trasmesse da punture di zanzara <https://www.viaggiare Sicuri.it/approfondimenti-insights/saluteinviaggio/precauzioniduranteunviaggio/misurepreventivemalattieanzanzara>
11. Scelta e corretto utilizzo dei repellenti cutanei per zanzare; Gruppo di lavoro Progetto CCM 2014 "Prevenzione delle malattie a trasmissione vettoriale: sviluppo ed implementazione pilota di strumenti di supporto operativo" 2018 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_368_allegato.pdf
12. Dutto M, et al. Guida all'entomoprofilassi, Rapporto ISTISAN 11/24, 2011, https://www.iss.it/documents/20126/45616/11_24_web.pdf/a118bcd3-3421-93c6-0c4c-dab316d3e474?t=1581098785264
13. Paz-Bailey G, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1-16.
14. WHO "Message by the Director of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals at WHO - September 2023" <https://www.who.int/news/item/05-10-2023-message-by-the-director-of-the-department-of-immunization-vaccines-and-biologicals-at-who--september-2023>
15. Indicazioni per l'utilizzo del vaccino contro la Dengue 2024, Direttivo SIMVIM <https://www.simvim.org/indicazioni-per-lutilizzo-del-vaccino-contro-la-dengue/>
16. Loewy MA. Vaccine 'Will Not Curb' Dengue Epidemic, *Medscape Medical News* April 12, 2024 https://www.medscape.com/viewarticle/vaccine-will-not-curb-dengue-epidemic-says-paho-2024a1000705?ecd=WNL_trdalrt_pos1_ous_240415_etid6443892&uac=196390AY&impID=6443892