

# Zanzara Aedes e la diffusione della Dengue

lunedì 6 maggio 2024

Aula Magna Regione Emilia-Romagna, viale Aldo Moro n. 30 Bologna

**Sintomi e segni della Dengue: quando sospettarla?**

Luciano Attard

SSD - Gestione Clinica delle Emergenze Epidemiologiche

Dipartimento Interaziendale per la Gestione Integrata del Rischio Infettivo



# La febbre «spaccaossa»

- ❖ Swahili: ***Ka-dinga pepo*** (crampo causato da spirito maligno)
- ❖ Schiavi Indie Occidentali: ***Febbre dandy***
- ❖ 1780 USA (Filadelfia): ***Break-bone fever***
- ❖ 1828 ***Dengue***
- ❖ 1903 dimostrata trasmissione da *A. aegypti*
- ❖ 1944 Sabin isola il DENV e scopre esistenza di più sierotipi



*“La temperatura sale rapidamente fino a 40° e più, compaiono dolori forti e svariati se prima non v'erano, massime alle giunture, nei movimenti attivi, mentre i passivi sono indolenti; la cute e le mucose si fanno congeste. Inappetenza, nausea e vomiti sono abbastanza comuni; talora v'è diarrea, talora costipazione*

*Si trova sempre più o meno accentuata diminuzione dei globuli bianchi. La malattia progredisce per uno, due, tre giorni e poi si ha una notevole remissione della febbre e degli altri sintomi, come per crisi. La remissione dura sino al 5° giorno della malattia, momento in cui la temperatura risale a poco meno di prima. Ne risulta quindi una curva termica a sella*

*Con la seconda ondata febbrile comparisce un'eruzione, talora morbilliforme talora scarlattiniforme, al palmo e al dorso delle mani, estendentesi rapidamente alle braccia, al tronco e alle cosce. In questo secondo parossismo la febbre rimane elevata da poche ore a una giornata, e poi cade per crisi al 6° giorno, con o senza sudorazione. L'esantema terminale dura però da 2 a 8 giorni ed è seguito da desquamazione della cute per 2-3 settimane.*

*Talora si ha la sequela d'una poliartrite, che può durare fin 6-8 mesi, con dolore e gonfiore, ma resistente ai salicilati”*



**Aldo Castellani, Filippo Rho; Annali di medicina navale e coloniale, 1918**



## La Dengue in breve



- **NTD:** La principale arbovirosi umana. Stimate 96 milioni di infezioni sintomatiche/anno
- Trasmessa durante il pasto di sangue dalle zanzare *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*
- Malattia febbrile causata da uno dei 4 sierotipi del Flavivirus Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4).  
DENV-5 (isolato nel 2013) ciclo selvatico
- L'infezione può essere asintomatica o manifestarsi con un ampio spettro di severità clinica: da lieve malattia febbrile fino a forma severa con alta letalità
- L'infezione pregressa determina una protezione a lungo termine verso lo stesso sierotipo, mentre sviluppa solo transitoriamente una protezione crociata nei confronti degli altri sierotipi. Tale protezione crociata scompare nel giro di 12-24 mesi e il soggetto diventa vulnerabile agli altri sierotipi

# Sospetto diagnostico

- Esposizione (viaggio in area endemica, punture di zanzara, circolazione Dengue in area residenza?)
- Timing incubazione compatibile: 3-14 gg tra esposizione ed esordio sintomi
- Quadro clinico-laboratoristico compatibile



# Presentazione clinica

- Si stima che l'80 % delle infezioni siano asintomatiche
- Incubazione infezioni sintomatiche: 5-7 giorni (range 3-14 giorni)
- Sintomi più frequenti:
  - febbre alta improvvisa
  - cefalea severa
  - dolore retro-orbitale
  - mialgie
  - artralgie
  - rash maculare o maculopapulare
  - emorragie minori (petecchie, ecchimosi, porpura, epistassi, gengive sanguinanti, ematuria, etc)
- Clinica spesso ad andamento bifasico (breve remissione dopo il 3°giorno). La sintomatologia dura raramente più di 10 giorni. Convalescenza a volte prolungata e debilitante
- < 5% dei casi sintomatici decorre severamente. Possibile evoluzione fatale (<1%)



# Esami ematochimici



Sono di frequente riscontro:

- Leucopenia (soprattutto Linfopenia)
- Piastrinopenia
- Ipertransaminasemia

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

## Perché importante una diagnosi precoce

### 2 aspetti prioritari:

- A. Potenziale **severità clinica** (individuo)
- B. Potenziale **rischio biologico** (comunità)

# Fasi cliniche della Dengue

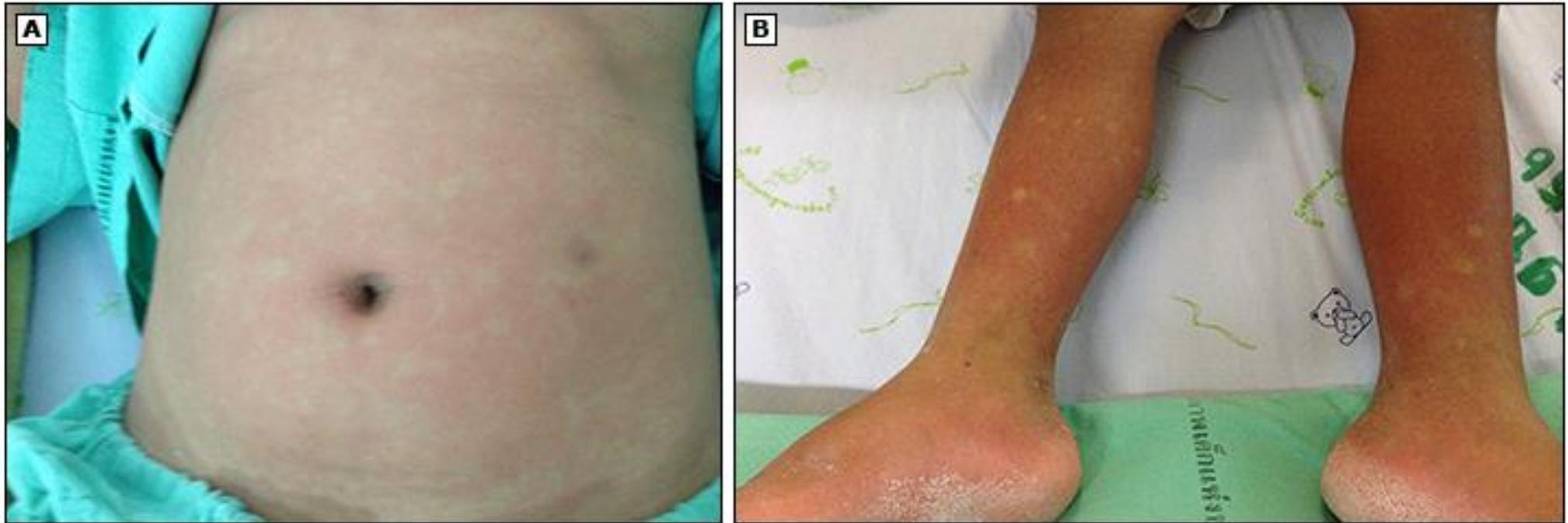
Decorso in 3 fasi:

- fase febbrile
- fase critica
- fase di convalescenza

## Fase Febbrile

- La febbre dura 2–7 giorni con possibile andamento bifasico
- Sintomi associati: cefalea severa, dolore retro-orbitario, artralgie, mialgie, dolori «ossei», rash, emorragie minori: petecchie, ecchimosi, porpora, epistassi, gengive sanguinanti, ematuria e/o positività tourniquet test
- Possibile iperemia orofaringea ed eritema del volto nelle prime 24-48 ore

## Rash Dengue



A) Fase acuta: rash maculare o maculopapulare su volto, torace, addome ed arti. A volte pruriginoso

B) Convalescenza: rash confluyente con aree di cute indenne. Comparsa: 1-2 giorni dopo defervescenza.  
Durata: fino a 5 giorni. Molto spesso pruriginoso

## Rash maculare dorso



## Rash maculare braccio



## Rash maculopapulare



## Rash maculopapulare

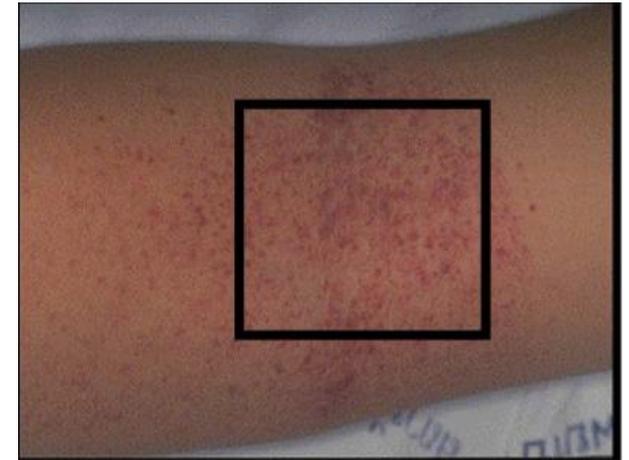


# Tourniquet test

- La fragilità del circolo capillare può essere rilevata mediante il «**Tourniquet test**»
- Il test consiste nel mantenere il bracciale dello sfigmomanometro ad un livello intermedio tra pressione sistolica e diastolica del paziente per 5 minuti
- Dopo la rimozione del bracciale viene esaminata la cute del braccio dopo 2 minuti
- Se sono presenti almeno 10 petecchie per pollice quadrato (6.4 cmq), il test è positivo

NB Il test è positivo nell'80% delle Dengue sintomatiche

## Tourniquet test



## Fase critica

Se subentra, avviene nella defervescenza (5°-7° giorno) e dura 24-48 ore

Il «Vulnus» è l'incremento della permeabilità vascolare che provoca plasma leakage

- Il plasma leakage è spesso preceduto (24-48 h) o associato a Piastrinopenia
- Se severo: versamento pleurico, ascite, ipoalbuminemia ed emoconcentrazione
- Possibile apparente benessere transitorio, ma può intervenire ipotensione sistolica severa e shock
- Possibili manifestazioni emorragiche severe (ematemesi, melena, menorragia)
- Più rare: epatite, miocardite, pancreatite ed encefalite

# Segni allarme

Comparsa: tra fine fase febbrile e defervescenza

- vomito persistente
- dolore addominale severo
- edemi
- sanguinamento mucosale
- dispnea
- letargia/agitazione
- ipotensione ortostatica
- epatomegalia
- emoconcentrazione progressiva



# Dengue severa

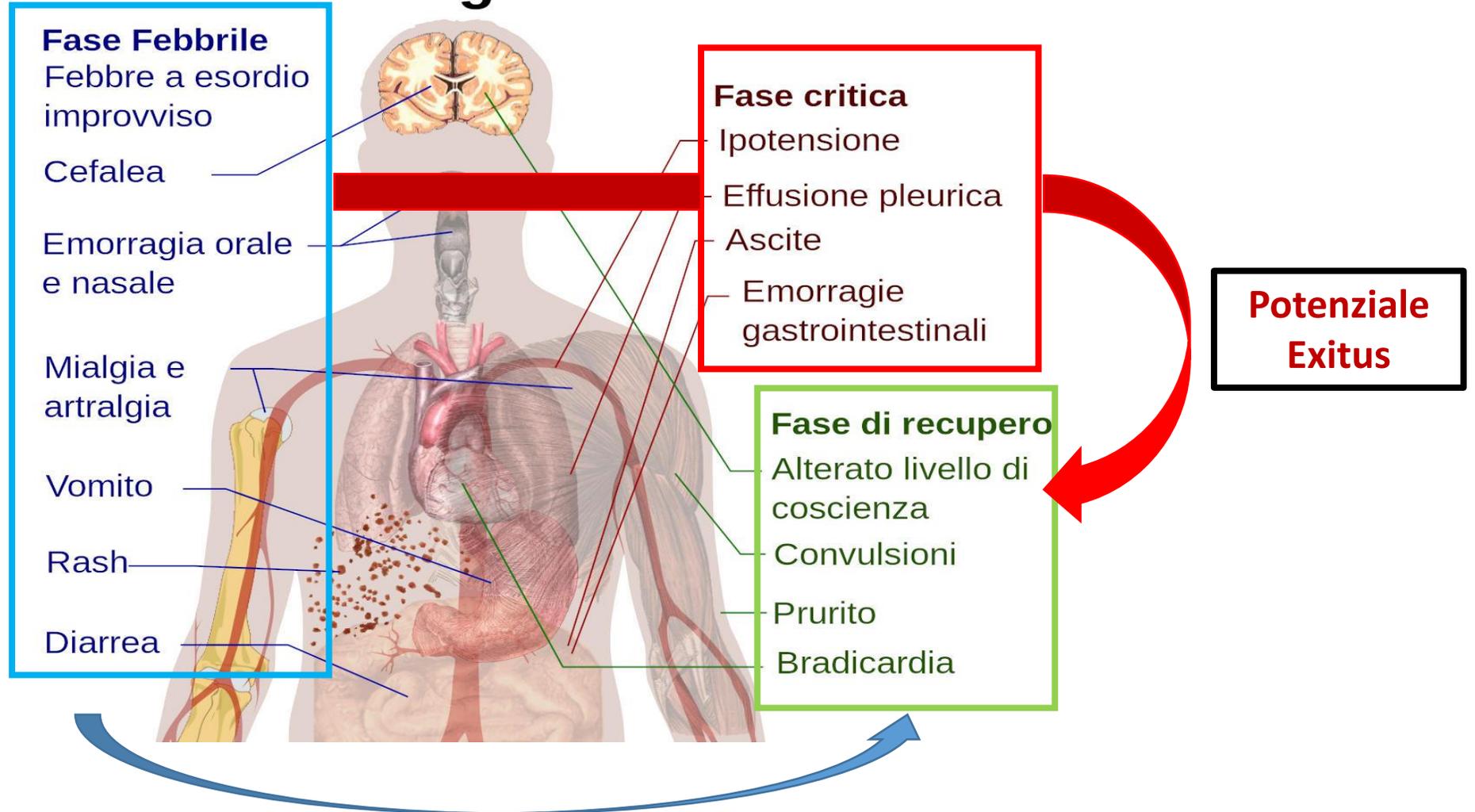


- Cause: dibattute da decenni, ma rimangono irrisolte
- Studi epidemiologici: rischio Dengue severa > nelle infezioni secondarie
- Ipotesi più acclarata: dopo infezione "primaria" da parte di un sierotipo, infezioni "secondarie" da altri sierotipi scatenano reazione anticorpo-dipendente (ADE) che induce Dengue severa
- Però esistono numerosissimi casi documentati di Dengue severa in corso d'infezione primaria
- Sebbene qualunque sierotipo possa dare Dengue severa, parecchi studi prospettici mostrano che il sierotipo 2 ha il rischio più elevato
- L'aumentata permeabilità capillare (responsabile del plasma leakage) è il nodo patogenetico della Dengue severa. Risulta causata da disfunzione endoteliale, non da un danno infiammatorio capillare

## Fase di convalescenza

- Remissione del plasma leakage: riassorbimento dei fluidi extravascolari e dei versamenti sierosi
- La stabilizzazione emodinamica (con possibile bradicardia) induce ripresa diuresi, rialzo dell'ematocrito e dei leucociti. Più tardiva la ripresa delle piastrine
- Il rash può desquamare ed essere pruriginoso

Principali manifestazioni cliniche della  
**Dengue**



# Prevalenza eziologie nella febbre del viaggiatore

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

## Travel-acquired infections in Canada: CanTravel-net 2011-2012.

Boggild A.K. et Al. Can Commun Dis Rep 2014 Sep 18;40(16):313-325. doi.org/10.14745/ccdr.v40i16a01

| Diagnosis                                     | No. (%) of patients* |       | Total no. in database (travel-related) | Top three <sup>‡</sup> source countries for diagnosis |
|---|----------------------|-------|--|---|
| <b>Chief complaint fever (n = 287)</b>        |                      |       |  |   |
| Malaria                                       | 47                   | 92.2  | 51                                     | India, Nigeria, Sierra Leone                          |
| <i>Plasmodium falciparum</i>                  | 28                   | 93.3  | 30                                     | Nigeria, Haiti  |
| Severe cerebral                               | 1                    | 100.0 | 1                                      |   |
| <i>Plasmodium vivax</i>                       | 11                   | 91.7  | 12                                     | India, Pakistan, Afghanistan                          |
| <i>Plasmodium</i> species unknown             | 6                    | 100.0 | 6                                      |   |
| <i>Plasmodium ovale</i>                       | 1                    | 50.0  | 2                                      | Nigeria, South Sudan                                  |
| Dengue fever                                  | 14                   | 77.8  | 18                                     | Vietnam, Thailand, Guyana                             |
| Active tuberculosis                           | 17                   | 29.8  | 57                                     | India, Philippines, China, Vietnam                    |
| Pulmonary                                     | 7                    | 20.6  | 34                                     |   |
| Extrapulmonary                                | 10                   | 43.5  | 23                                     |   |
| Enteric fever                                 | 14                   | 82.4  | 17                                     | India, Pakistan                                       |
| <i>Salmonella enterica</i> serotype Typhi     | 7                    | 77.8  | 9                                      |   |
| <i>Salmonella enterica</i> serotype Paratyphi | 4                    | 100.0 | 4                                      |   |
| Typhoid fever, unspecified                    | 3                    | 75.0  | 4                                      |   |
| Influenza / Influenza-like illness            | 15                   | 71.4  | 21                                     | Peru, India, Dominican Republic                       |
| Upper respiratory tract infection             | 9                    | 45.0  | 20                                     | India, Dominican Republic                             |
| Pneumonia                                     | 9                    | 56.3  | 16                                     | China, Thailand                                       |
| Lobar   | 7                    | 53.8  | 13                                     |   |
| Atypical                                      | 2                    | 66.7  | 3                                      |   |
| Acute urinary tract infection                 | 5                    | 50.0  | 10                                     | India   |
| Rickettsioses, spotted fever <sup>†</sup>     | 7                    | 87.5  | 8                                      | South Africa, India, Malawi, Namibia                  |
| Chikungunya fever                             | 2                    | 50.0  | 4                                      | India, Pakistan, Cambodia, Kenya                      |
| Brucellosis                                   | 1                    | 33.3  | 3                                      | Dominican Republic, Iraq, Peru                        |

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

## Travel-Related Diagnoses Among U.S. Nonmigrant Travelers or Migrants Presenting to U.S. GeoSentinel Sites — GeoSentinel Network, 2012–2021

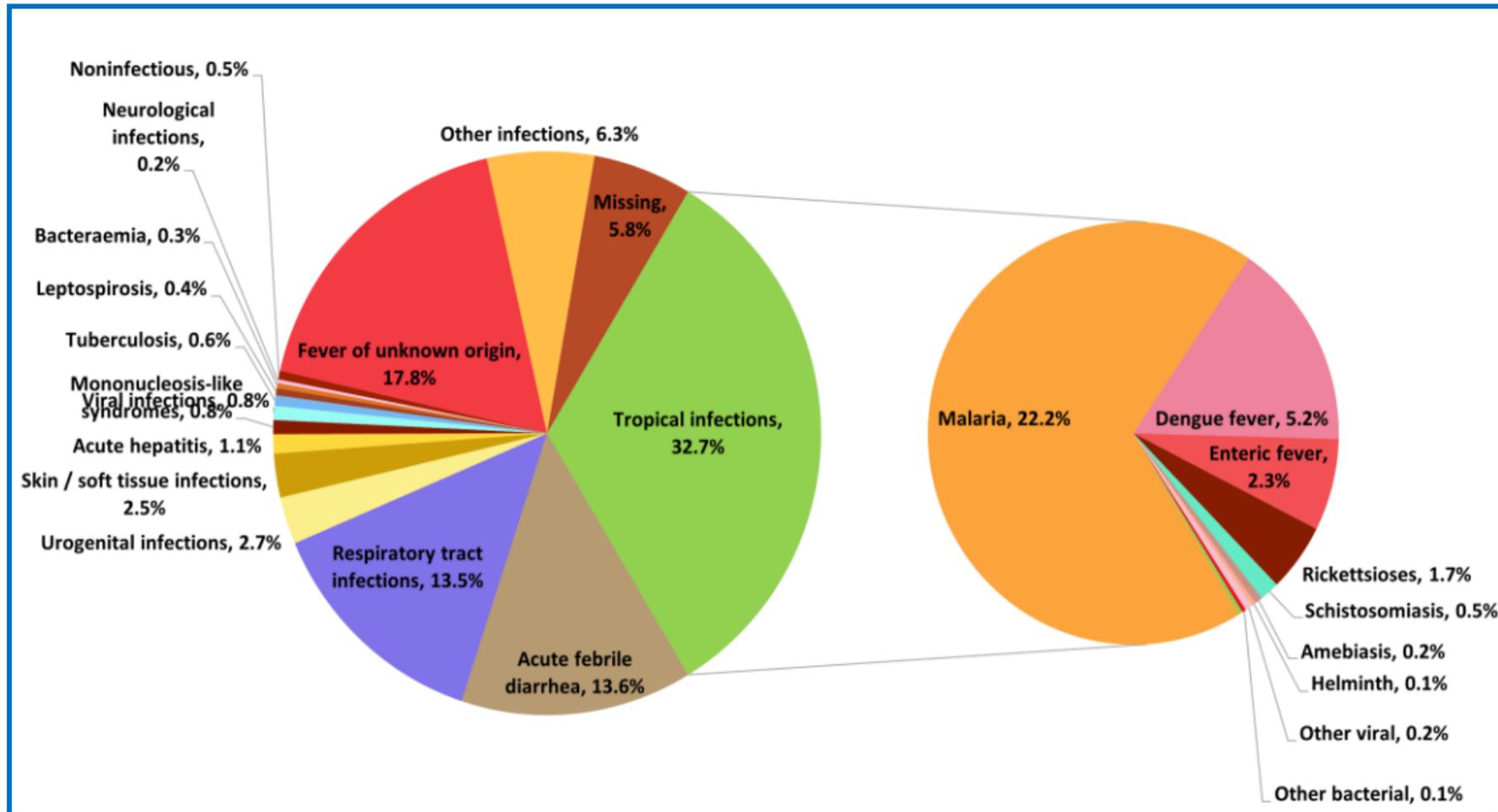
Ashley B. Brown, MPH<sup>1</sup>; Charles Miller, MSOR<sup>1</sup>; Davidson H. Hamer, MD<sup>2,3</sup>; Phyllis Kozarsky, MD<sup>4</sup>; Michael Libman, MD<sup>5</sup>; Ralph Huits, MD, PhD<sup>6</sup>; Aisha Rizwan, MPH<sup>7</sup>; Hannah Emetulu, MPH<sup>7</sup>; Jesse Waggoner, MD<sup>8</sup>; Lin H. Chen, MD<sup>9,10</sup>; Daniel T. Leung, MD<sup>11</sup>; Daniel Bourque, MD<sup>3</sup>; Bradley A. Connor, MD<sup>12</sup>; Carmelo Licitra, MD<sup>13</sup>; Kristina M. Angelo, DO<sup>1</sup>

| Malattia               | Non migranti (N. 2001 pz) | Migranti (N: 212 pz) |
|------------------------|---------------------------|----------------------|
| Malaria                | 21%                       | 25%                  |
| Dengue                 | 14%                       |                      |
| Chikungunya            | 6%                        |                      |
| Sindromi virali        | 29%                       |                      |
| Febbre non specificata | 5%                        |                      |
| TB extrapolmonare      |                           | 25%                  |
| Toxoplasmosi           |                           | 8%                   |

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

Etiology of fever in returning travelers and migrants: a systematic review and meta-analysis.

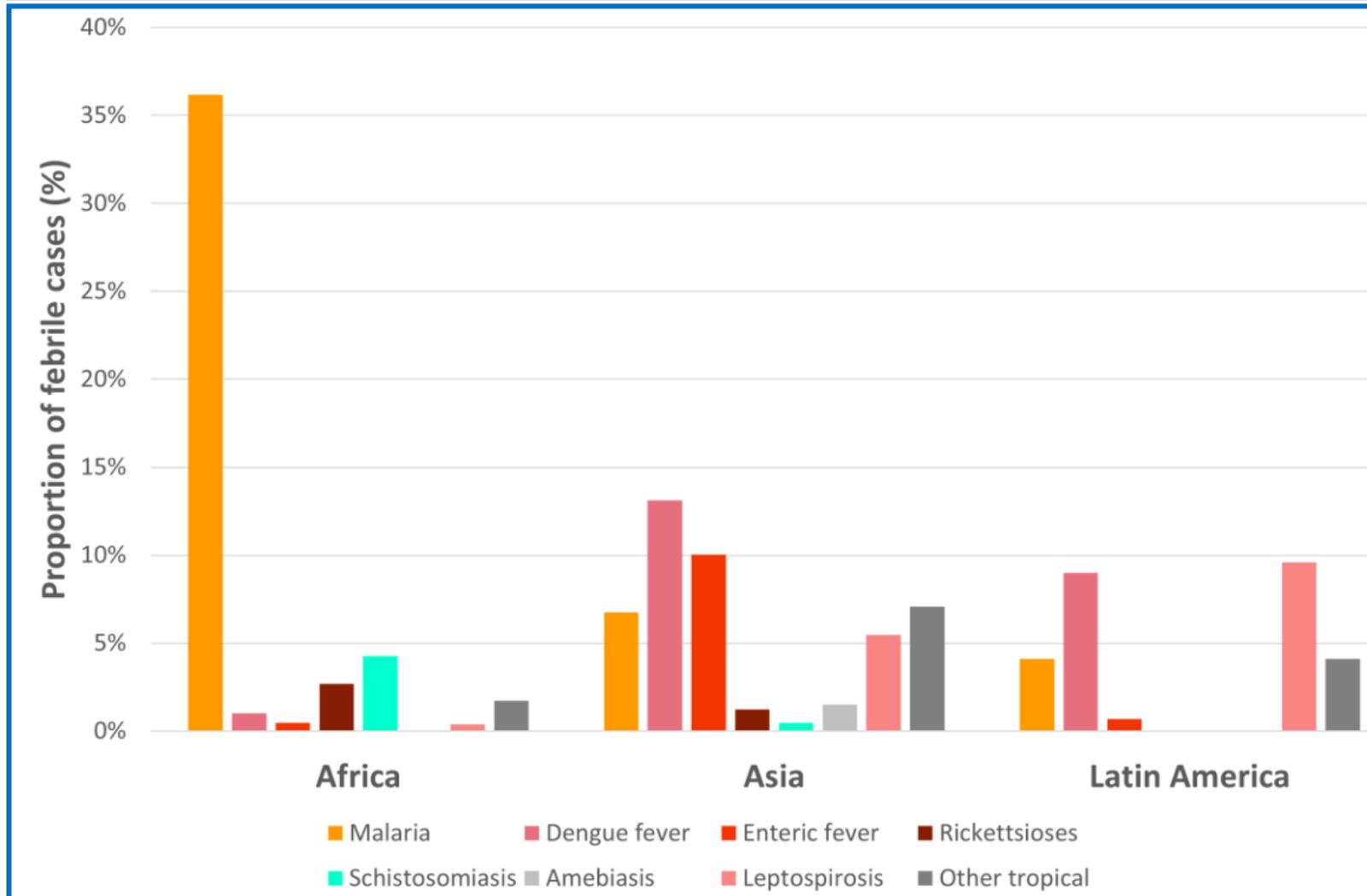
Buss I. et Al. [J Travel Med.](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa207) 2020 Nov 4. doi: [10.1093/jtm/taaa207](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa207)



# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

Etiology of fever in returning travelers and migrants: a systematic review and meta-analysis.

Buss I. et Al. [J Travel Med.](#) 2020 Nov 4. doi: [10.1093/jtm/taaa207](#)



# Diagnosi differenziale

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

## FEBBRE SENZA SEGNI LOCALIZZAZIONE

### Forme con incubazione < 10 gg

- Malaria
- Dengue
- Chikungunya
- Zika
- Rickettsiosi
- Febbre Tifoide e Paratifoide
- Leptosirosi
- Febbre ricorrente da Borrelie

### Forme con incubazione > 10 gg

- Malaria
- Febbre Tifoide e Paratifoide
- Infezione acuta da HIV
- Schistosomiasi acuta
- Febbre Q
- TB
- Leishmaniosi viscerale
- Brucellosi

## Clinical features: comparison between Dengue, Chikungunya and Zika

| Features  | Dengue | Chikungunya | Zika |
|---|--------|-------------|------|
| Fever   | +++    | +++         | ++   |
| Rash  | +      | ++          | +++  |
| Conjunctivitis  | —      | +           | ++   |
| Arthralgia  | +      | +++         | ++   |
| Inflammatory arthritis (characterized by prolonged morning stiffness) | —      | +++         | —    |
| Myalgia   | ++     | +           | +    |
| Headache  | ++     | ++          | +    |
| Hemorrhage  | ++     | —           | —    |
| Shock   | +      | —           | —    |

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

FEBBRE CON RASH

FEBBRE CON ARTRALGIE e/o MIALGIE

FEBBRE CON EPATITE

FEBBRI CON SEGNI SANGUINAMENTO

- Sepsi batteriche (Meningococco, Pneumococco, etc)
- Rickettsiosi
- Leptosirosi
- Dengue
- Febbre gialla
- Peste
- Febbri emorragiche virali (Crimea-congo, Ebola, Marburg, Lassa, Rift Valley Fever, etc)

# Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

## FEBBRE DAI TROPICI

### DIAGNOSTICA DI BASE in PS, Policlinico S. Orsola

- Esami in urgenza: Emocromo con formula, transaminasi, Bilirubina frazionata, LDH, glicemia, creatinina, PCT, PCR, Lattati, PT, PTT, esame urine completo. 2 set emocolture.
- Test rapido per Malaria e Dengue
- RX torace->HRCT torace
- Se ittero, epatite, dolore addominale: ECO-fast/ecografia->TC addome s/c MDC
- Se epatite: HAV IgM, HBcIgM, HCV Ab
- Se disturbi neurologici: TC encefalo SMDC->rachicentesi

# Take home message

- Le più frequenti malattie tropicali febbrili sono Malaria e Dengue
- Febbre dai tropici: prioritaria diagnosi precoce
  - Malaria: potenziale severità malattia, stadiazione, terapia precoce
  - Dengue: potenziale severità malattia, stadiazione, implementazione misure di Salute Pubblica
- L'infezione da DENV è più spesso asintomatica. Ma 5% delle forme sintomatiche presenta decorso severo

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!





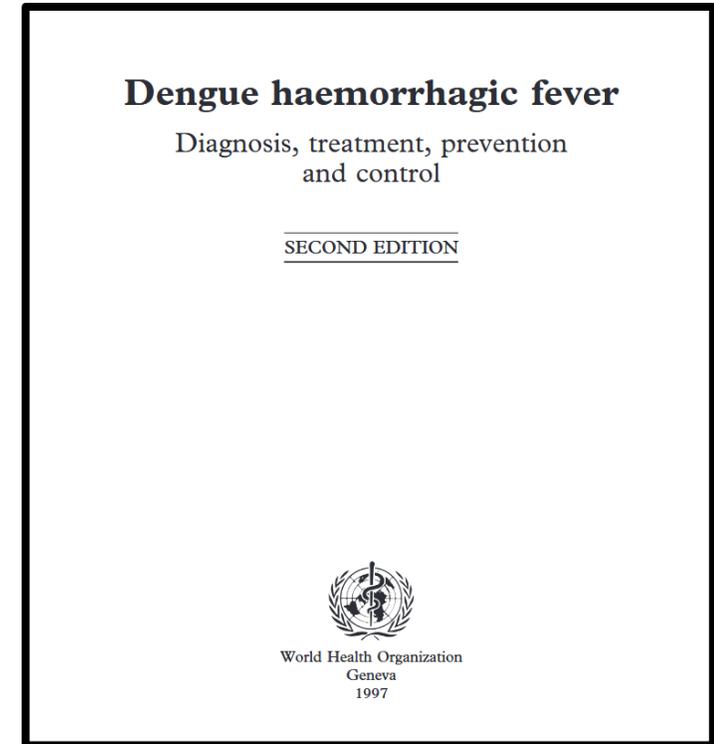




# Classificazione WHO 1997

3 categorie di infezione sintomatica:

- 1) **Febbre Dengue (DF)**
- 2) **Febbre Dengue emorragica (DHF)**
- 3) **Dengue Shock Syndrome (DSS)**



## Dengue shock syndrome

### Classificazione WHO 1997 **CRITICITA'**

- Il termine Dengue Emorragica suggerisce che l'emorragia sia il sintomo cardine della Dengue severa
- Ma il primum movens della Dengue severa è il plasma leakage
- Infatti pazienti con Dengue severa (necessitanti UTI) possono non rientrare nei criteri di Dengue Emorragica

- Manifestazioni emorragiche
- cute fredda ed umida e stato d'agitazione
- Leucopenia

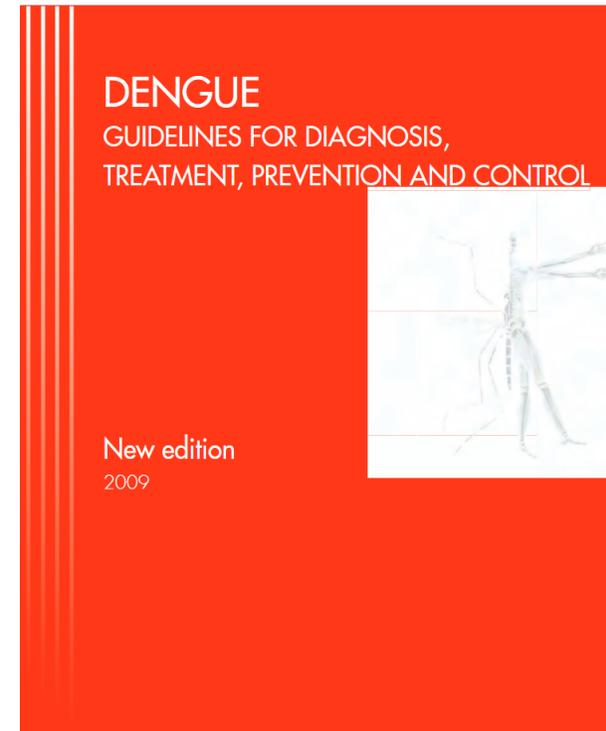
sempre  
sesso ed età  
quanto volumico

\*NB positivo nell'80% di tutte le Dengue

# Classificazione WHO 2009

3 categorie di infezione sintomatica:

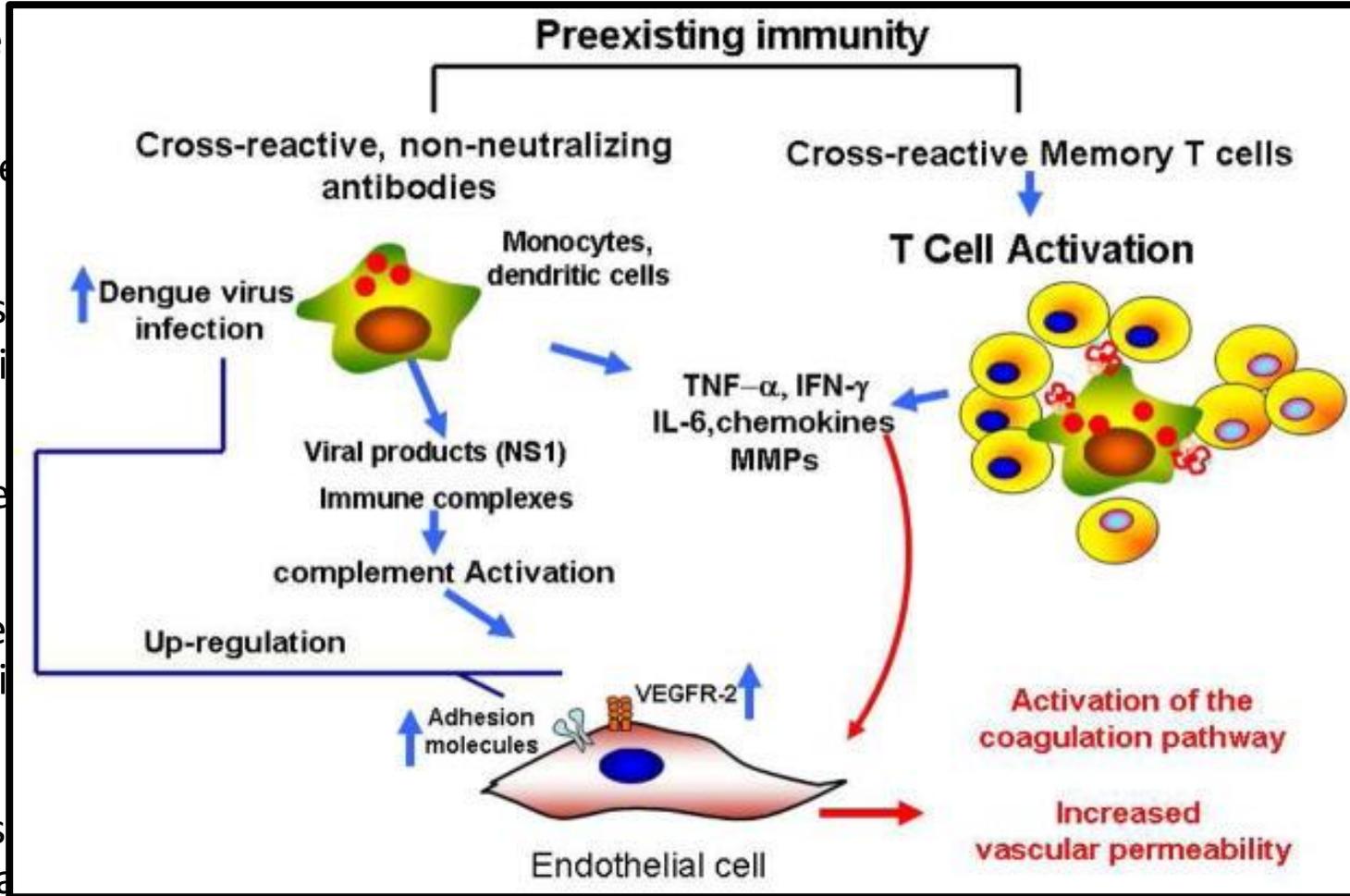
- 1) **Dengue senza segni allarme**
- 2) **Dengue con segni allarme**
- 3) **Dengue severa**



|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Diagnosi pre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Esposizione</li> <li>➤ Febbre +</li> <li><input type="checkbox"/> Nausea/v</li> <li><input type="checkbox"/> Rash</li> <li><input type="checkbox"/> Cefalea, c</li> <li><input type="checkbox"/> Leucopen</li> <li><input type="checkbox"/> Positive t</li> </ul> | <p>Ste</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dolore/dole</li> <li><input type="checkbox"/> Vomito pers</li> <li><input type="checkbox"/> Edemi delle</li> <li><input type="checkbox"/> Sanguiname</li> <li><input type="checkbox"/> Letargia o ag</li> <li><input type="checkbox"/> Epatomegal</li> <li><input type="checkbox"/> Incremento</li> </ul> | <h2 style="text-align: center;">Dengue severa</h2> <p style="text-align: center;">Diagnosi di Dengue associata ad almeno uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Plasma leakage severo evidenziato da: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Shock</li> <li>✓ Accumulo fluidi con distress respiratorio</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Sanguinamento severo</li> <li><input type="checkbox"/> Severo coinvolgimento d'organo: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ AST o ALT <math>\geq 1000</math> U/L</li> <li>✓ Stato confusionale/letargico</li> <li>✓ Insufficienze d'organo</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|--|

# Dengue severa

- Cause
- Studi e
- Ipotesi serotipi
- Però e
- Sebbene serotipi
- Il plasma Risultato

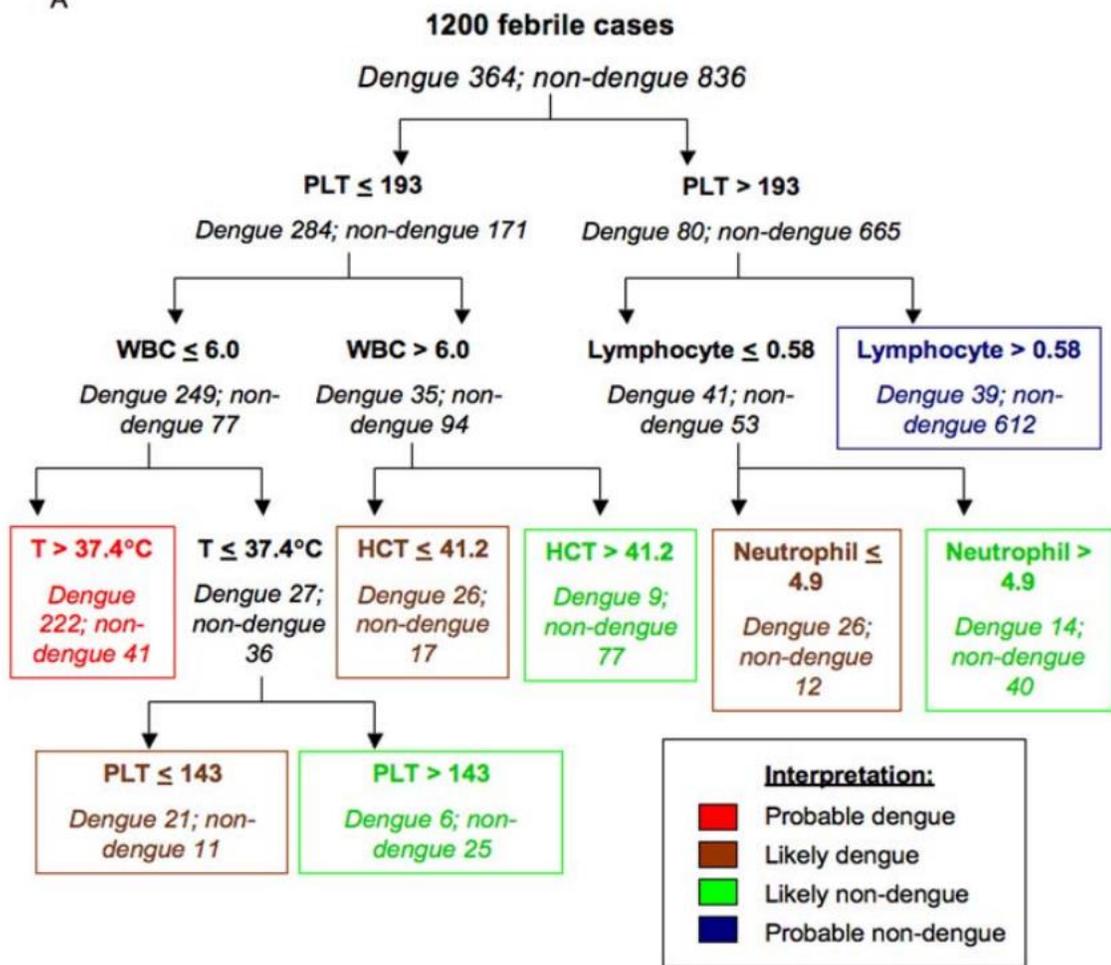


oni "secondarie" da altri  
 vera  
 zione primaria  
 spettici mostrano che il  
 co della Dengue severa.  
 apillare

# Decision Tree Algorithms Predict the Diagnosis and Outcome of Dengue Fever in the Early Phase of Illness

Lukas Tanner<sup>1,3</sup>, Mark Schreiber<sup>1,3</sup>, Jenny G. H. Low<sup>2</sup>, Adrian Ong<sup>2</sup>, Thomas Tolfvenstam<sup>3</sup>, Yee Ling Lai<sup>4</sup>, Lee Ching Ng<sup>4</sup>, Yee Sin Leo<sup>2</sup>, Le Thi Puong<sup>5</sup>, Subhash G. Vasudevan<sup>1</sup>, Cameron P. Simmons<sup>6</sup>, Martin L. Hibberd<sup>3</sup>, Eng Eong Ooi<sup>7\*</sup>

A



B

| Decision Node Feature                                | OR   | 95% CI (OR) | p value  |
|--|------|-------------|----------|
| Platelet count ≤ 193 X 1000/mm <sup>3</sup>          | 13.8 | 13.6, 14.1  | <0.0001  |
| White cell count ≤ 6.0 x 1000 cells/mm <sup>3</sup>  | 8.7  | 8.3, 9.1    | < 0.0001 |
| Body temperature > 37.4°C                            | 7.2  | 6.6, 7.8    | < 0.001  |
| Platelet < 143 x 1000/mm <sup>3</sup>                | 8.0  | 5.7, 11.3   | < 0.01   |
| Hematocrit ≤ 41.2                                    | 13.1 | 11.3, 15.2  | < 0.001  |
| Lymphocyte count ≤ 0.58 x 1000 cells/mm <sup>3</sup> | 12.1 | 11.6, 12.6  | <0.001   |
| Neutrophil count < 4.9 x 1000 cells/mm <sup>3</sup>  | 5.9  | 4.6, 7.5    | <0.01    |

## Approccio al viaggiatore con febbre di rientro da area tropicale

### Etiology of fever in returning travelers and migrants: a systematic review and meta-analysis.

Buss I. et Al. [J Travel Med.](#) 2020 Nov 4. doi: [10.1093/jtm/taaa207](#)

