

Arbovirosi

Dengue: un problema di sanità globale



La dengue è una malattia virale acuta causata dal virus dengue (DENV), un virus a RNA del genere *Flavivirus* appartenente alla famiglia *Flaviviridae*, e spesso viene trasmessa all'uomo attraverso la puntura delle zanzare *Aedes*, prevalentemente *Aedes aegypti* o *Ae. albopictus*. La famiglia *Flaviviridae* comprende virus trasmessi da zanzare e zecche, come i virus Zika e Usutu, i virus della febbre del Nilo occidentale, dell'encefalite giapponese, della febbre gialla e dell'encefalite trasmessa da zecche. Metà della popolazione mondiale (4 miliardi di persone) è a rischio di contrarre la dengue e circa 40.000 persone muoiono ogni anno a causa della patologia. Ad oggi è considerata forse la più importante malattia virale trasmessa da zanzare all'uomo e ha un impatto economico significativo, per i conseguenti costi sanitari globali, stimati in oltre 8,9 miliardi di dollari all'anno.

TRE FORME DI MANIFESTAZIONI CLINICHE

Esistono quattro sierotipi del virus dengue nell'uomo: DENV-1, 2, 3 e 4; ciascuno dei quali ha interazioni diverse con gli anticorpi. All'interno di ciascun sierotipo poi, si riconoscono diversi genotipi, correlati alla gravità della malattia. Se una zanzara *Aedes aegypti* punge un asintomatico, 7 giorni dopo è ancora capace di trasmettere la malattia. Il periodo di incubazione della dengue dall'esposizione allo sviluppo dei sintomi è solitamente compreso tra 4 e 10 giorni. L'infezione è definita a "trasmissione silenziosa" per il gran numero di contagiati asintomatici. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla gravità dell'infezione, e includono la febbre dengue (DF), la febbre dengue emorragica (DHF) o la sindrome da shock dengue (DSS). Tutti i sierotipi possono causare infezioni umane, che si presentano con caratteristiche che vanno dalla febbre asintomatica (più comune) a complicazioni temute

Nel contesto della prevenzione della dengue, una prospettiva *One Health* consentirebbe di affrontare le complesse relazioni tra la malattia, i suoi vettori (zanzare *Aedes*) e i loro habitat ecologici

come febbre emorragica e shock. Questa ultima fase più grave inizia spesso dopo la scomparsa della febbre ed è preceduta da segnali di allarme quali un intenso dolore addominale, vomito persistente, sanguinamenti gengivali, ascite, letargia o irrequietezza ed epatomegalia. La maggior parte delle forme DF sono autolimitanti e con una bassa mortalità (<1%) se rilevate precocemente e adeguatamente trattate. Alcuni pazienti potrebbero sviluppare forme gravi (DHF/DSS incluse) con un tasso di mortalità intorno al 2%-5% dopo trattamento; mentre se non trattati, il tasso di mortalità raggiunge il 20%. Bisogna considerare però che non esiste un trattamento specifico per la dengue. La diagnosi tempestiva, l'identificazione dei segnali di allarme per la dengue grave e un'appropriate gestione clinica sono elementi chiave per prevenire la progressione verso la dengue grave e la morte. La circolazione geografica di entrambi i vettori e del DENV ha portato alla recrudescenza globale dell'epidemia di dengue e all'emergere di forme gravi negli ultimi decenni, portando a una situazione iperendemica in diversi Paesi, soprattutto nelle popolazioni umane urbane dei tropici. Altre vie

di trasmissione rare comprendono la trasmissione perinatale, la trasfusione di sangue e il trapianto di organi; sono stati documentati anche due casi di trasmissione sessuale.

UN'INCIDENZA IN COSTANTE AUMENTO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera la dengue una delle principali sfide globali per la salute pubblica nelle nazioni tropicali e subtropicali, e l'incidenza negli ultimi due decenni è notevolmente aumentata a livello globale: dal 2000 al 2019, l'OMS ha documentato un aumento di dieci volte dei casi segnalati in tutto il mondo, passando da 500.000 a 5,2 milioni. In particolare, il 2019 ha segnato un picco senza precedenti, con casi segnalati diffusi in 129 Paesi (OMS, 2023), seguito da un leggero calo dei casi tra il 2020-2022 a causa della pandemia di Covid-19 e di un tasso di segnalazione più basso, mentre nel 2023 è stato osservato un aumento dei casi di dengue a livello globale, caratterizzato da un aumento significativo del numero, della portata e della comparsa simultanea di più epidemie, che si diffondono in regioni precedentemente non colpite. Significativo è il fatto che negli Stati Uniti, Paese considerato con un rischio relativamente basso di infezioni da dengue acquisite localmente a causa della sua posizione geografica, l'autorevole Centre for Disease Control (CDC) ha segnalato un aumento dell'incidenza di infezioni acquisite localmente negli ultimi cinque anni (156 nel 2018, 1104 nel 2023).

Allo stesso modo, nel 2023 si è registrato un massimo storico di oltre cinque milioni di casi, e più di 5.000 decessi correlati alla dengue segnalati in oltre 80 Paesi/territori e in cinque regioni dell'OMS: Africa, Americhe, Sud-Est asiatico, Pacifico occidentale e regioni del Mediterraneo orientale a livello globale, con quasi l'80% dei casi segnalati nella regione delle Americhe. Segnalazioni di casi autoctoni provengono anche dalla regione europea dell'OMS, dove la dengue non è endemica (ECDC, 2023): questa regione sta sperimentando una tendenza al riscaldamento, con ondate di caldo e inondazioni sempre più frequenti e gravi ed estati più lunghe e calde; ciò crea condizioni più favorevoli per le specie di zanzare invasive come *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*. I Paesi in cui sono stati segnalati casi (principalmente legati a viaggi) includono Croazia, Francia, Israele, Italia, Portogallo e Spagna (OMS, 2023). Nel 2023, in Italia i casi autoctoni di dengue sono stati 83, 43 in Francia e 3 in Spagna.

In Italia, il Ministero della Salute si è dotato del "Piano Nazionale per la Sorveglianza Prevenzione e Risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025" che prevede, qualora vengano confermati dei casi, il coinvolgimento delle Regioni per le attività di monitoraggio e contrasto ai vettori, e la diramazione di opportuni avvisi di sorveglianza volti all'attuazione delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione da virus.

A causa dell'aumento globale dei casi di dengue, su disposizione del Ministero della Salute, gli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (Usmaf-Sasn) hanno avuto l'indicazione di innalzare il livello di allerta e vigilanza nei confronti dei mezzi e delle merci provenienti dai Paesi come il Brasile in cui è frequente e continuo il rischio di contrarre la malattia.

La prevenzione e il controllo della dengue devono essere contestualizzati nelle diverse Regioni in base ai cambiamenti nei sierotipi di dengue circolanti predominanti e alla co-circolazione di più sierotipi, alle risorse finanziarie, alle priorità sanitarie concorrenti, all'eterogeneità delle capacità tra gli Stati membri che incidono sulla capacità di individuare e rispondere alla trasmissione endemica ed epidemica del DENV. In particolare, la capacità di sorveglianza e risposta è particolarmente limitata nella regione africana, mentre alcuni Paesi del Mediterraneo orientale sono alle prese con conflitti e disastri naturali. Nel contesto della prevenzione della dengue, una prospettiva *One Health* consentirebbe di affrontare le complesse relazioni tra la malattia, i suoi vettori e i loro habitat ecologici. Considerando collettivamente questi fattori, è possibile sviluppare una soluzione completa e sostenibile per mitigare l'impatto delle epidemie di dengue che faccia leva su una collaborazione transdisciplinare e multisettoriale riconducibile all'approccio *One Health*.

L'APPROCCIO ONE HEALTH PER COMBATTERE LA DENGUE

Lo studio delle zoonosi risulta più comprensibile se osservato dal prisma dell'*One Health*. L'analisi dei fattori biologici, climatici, socioeconomici e ambientali, infatti, consente un approccio migliore alla comprensione dell'eco-epidemiologia dei vettori. Negli ultimi anni, la confluenza di diversi fattori ha consentito la diffusione di alcuni virus tropicali precedentemente confinati in specifiche aree geografiche; i determinanti più significativi sono stati i cambiamenti climatici, l'aumento della popolazione, gli spostamenti delle popolazioni umane, il commercio globale, i viaggi aerei che accorciano le distanze, l'invasione umana di aree selvagge e, quindi, l'interazione tra l'uomo e gli animali selvatici o domestici. Un esempio del cambiamento eco-epidemiologico è la comparsa di malattie chiaramente tropicali negli Stati Uniti, quali appunto la dengue, ma anche la malattia da virus Zika, la leishmaniosi e più recentemente la malaria. Alcuni studi locali mostrano una relazione tra precipitazioni e abbondanza di vettori: l'aumento dell'umidità, infatti, favorisce un habitat per lo sviluppo delle zanzare vettori mentre le inondazioni possono causare effetti catastrofici sulla natura diminuendo le fonti di cibo, poiché la deforestazione favorisce lo spostamento degli insetti verso aree abitate dall'uomo. L'*One Health High-Level Expert Panel* (OHHLEP), in qualità di gruppo consultivo indipendente del Quadripartito (FAO, WHO, UNEP, WOA), ha pubblicato una definizione completa di *One Health* (Adisasmito et al., 2022): *One Health è un approccio integrato e unificante che mira a bilanciare e ottimizzare in modo sostenibile la salute degli esseri umani, degli animali, delle piante e degli ecosistemi. Riconosce che la salute degli esseri umani, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell'ambiente in generale (compresi gli*

ecosistemi) sono strettamente collegati e interdipendenti. L'approccio mobilita molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società affinché lavorino insieme per promuovere il benessere e affrontare le minacce alla salute e agli ecosistemi, rispondendo al contempo al bisogno collettivo di acqua pulita, energia e aria, cibo sicuro e nutriente, agendo sui cambiamenti climatici e sul contributo allo sviluppo sostenibile". Le Organizzazioni Quadripartite collaborano per guidare il cambiamento e la trasformazione necessari per mitigare l'impatto delle sfide sanitarie attuali e future sull'interfaccia uomo-animale-pianta-ambiente a livello globale, regionale e nazionale, e rispondere alle richieste internazionali per prevenire future pandemie e promuovere la salute in modo sostenibile attraverso l'approccio *One Health*. In questo ambito è stato sviluppato l'*One Health Joint Plan of Action 2022-2026* (OH JPA), in cui l'*One Health* è uno dei sei percorsi d'azione interdipendenti che si basano, integrano e aggiungono valore alle esistenti iniziative *One Health* globali e regionali e di coordinamento volte a rafforzare la capacità di affrontare e ridurre minacce sanitarie globali multidimensionali complesse con sistemi sanitari più resilienti a livello globale, regionale e nazionale (UNEP, 2022). Il crescente rischio di diffusione dell'epidemia di dengue riconosce, oltre ai fattori sopramenzionati, tra cui il cambiamento della distribuzione dei vettori soprattutto nei Paesi precedentemente naïve alla malattia, la presenza di sistemi sanitari fragili anche in conseguenza della pandemia di Covid-19 nonché le instabilità politiche e finanziarie in Paesi che affrontano complesse crisi umanitarie ed elevati movimenti di popolazione.

IN FUTURO:

Considerata la mancanza di farmaci antivirali e di vaccini efficaci, sono state proposte diverse strategie terapeutiche e di controllo con approccio *One Health*, che quindi dovrà coinvolgere anche i medici veterinari per prevenire e controllare l'infezione da dengue. Per quanto riguarda i vaccini futuri, lascia ben sperare quanto riportato sulla prestigiosa rivista "*The New England Journal of Medicine*"¹ in relazione ad uno studio clinico di fase 3 effettuato dall'istituto Butantan di San Paolo (Brasile) relativo a un nuovo vaccino sperimentale vivo attenuato, da somministrare in singola dose sia in bambini che in adulti. I dati mostrerebbero un'efficacia dell'80%, che insieme a una gestione oculata potrebbe portare a un miglioramento della situazione sanitaria di questa malattia, in continua mutazione. In Italia lo scorso settembre l'Aifa ha dato il via libera all'unico vaccino per la prevenzione della dengue anche per chi non ha avuto una precedente esposizione al virus: sarà disponibile all'Istituto nazionale malattie infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. Solo attraverso un approccio olistico da parte di tutti gli attori coinvolti e applicando nella sua realtà più pratica il concetto di *One Health*, la dengue potrà essere controllata e gestita in maniera efficace.

Ivan Corti, Maurizio Ferri

1. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, et al. Live, Attenuated, tetravalent butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med.* 2024;390(5):397-408. doi:10.1056/NEJMoa2301790

PVI