REGIONE DEL VENETO

Protocollo per la sorveglianza passiva delle febbri estive in Regione Veneto

Luglio 2010

Premessa

Il presente protocollo indica alcune linee operative a integrazione dei precedenti protocolli regionali sulla sorveglianza delle malattie virali trasmesse da vettori nella nostra Regione, e in particolare dengue, chikungunya e febbre di West Nile. Il Piano Regionale di Sorveglianza West Nile, il Piano Regionale per la lotta alla zanzara tigre e per la prevenzione delle malattie trasmesse da vettori (reperibili al sito regionale) e la nota della Giunta della Regione del Veneto, Prot. 406733 del 22/7/2009 rimangono in vigore per tutti gli aspetti non specificamente indicati dal presente documento. Lo scopo del presente protocollo è di favorire l'identificazione precoce del maggior numero possibile di casi delle tre malattie nel nostro territorio, facilitando in tal modo la presa in carico clinica dei pazienti e la sorveglianza epidemiologica, e permettendo di intraprendere tempestivamente le necessarie misure di controllo ove fosse necessario, in sinergia con la sorveglianza entomologica e veterinaria. A questo scopo appare centrale la collaborazione con le unità operative di Pronto Soccorso e con i Medici di famiglia nell'identificare e riferire prontamente i casi sospetti. Inoltre, per decentrare le procedure diagnostiche da parte delle unità operative di malattie infettive, la Regione metterà a disposizione i test di I livello a tutti gli ospedali dove sono ubicate tali unità operative, mentre i test di II livello saranno effettuati dal Laboratorio Regionale di Riferimento.

Razionale

Per la prima volta in Italia, la nostra Regione, così come regioni limitrofe (Emilia Romagna, Lombardia), ha visto negli ultimi due anni manifestarsi casi umani di meningo encefalite da virus di West Nile (WNME), alcuni dei quali mortali. Durante lo stesso periodo non sono stati segnalati se non retrospettivamente casi di "semplice" febbre di West Nile (WNF), che in base all'esperienza di altri paesi, e in particolare degli USA, dovrebbero essere in un rapporto di circa 20/1 rispetto ai casi di WNME (Gobbi 2009, Watson 2004). Precedentemente, in Emilia Romagna, l'epidemia autoctona di chikungunya, identificata quasi due mesi dopo l'insorgenza del caso indice, aveva evidenziato il ruolo della "zanzara tigre" (Aedes albopictus), ormai stabilmente presente nella maggior parte delle nostre regioni, nella trasmissione di questo virus e potenzialmente anche di quello della dengue.

Un protocollo di sorveglianza dovrebbe consentire di individuare precocemente gli eventuali casi di WNF anche non complicati, consentendo di prendere in carico i pazienti e di avere un'idea più precisa della distribuzione geografica della zoonosi, con un approccio complementare a quello della sorveglianza veterinaria. I pazienti individuati con "semplice" WNF dovrebbero essere monitorati clinicamente per l'eventuale insorgenza di complicazioni, senza dimenticare che anche i casi che non evolvono in WNME non sono necessariamente "benigni" come riportato in recenti casistiche (Watson 2004). Lo stesso protocollo di sorveglianza dovrebbe consentire di diagnosticare casi di febbre dengue o chikungunya in viaggiatori (attualmente sotto notificati) e anche di individuare precocemente eventuali casi a trasmissione autoctona.

Le tre virosi si presentano con manifestazioni cliniche in parte simili.

La definizione di caso per l'inserimento nel protocollo diagnostico dovrebbe essere sufficientemente sensibile da identificare precocemente i casi, ma al tempo stesso abbastanza specifica da evitare di sottoporre un grande numero di casi febbrili banali ai test diagnostici.

Obiettivi

1. Identificare precocemente i casi di chikungunya e dengue "importati" nel territorio veneto da viaggiatori ad aree endemiche, compresi i cittadini stranieri di prima immigrazione o "VFR" (viaggiatori temporanei nel paese d'origine).
2. Identificare precocemente i casi di febbre di West Nile a trasmissione da vettori autoctoni nel territorio veneto.

Linee operative

1) Unità Pronto Soccorso, medici medicina generale:

1.1 Casi febbrili di importazione

Soggetti febbrili (con T° ascellare ≥ 38 °C), di qualsiasi età, con storia di viaggio in paese tropicale, che rispondano alla definizione di caso sospetto importato di dengue o chikungunya (v. sotto): i pazienti dovranno essere invitati a contattare l'**UNITÀ OPERATIVA DI MALATTIE TROPICALI / INFETTIVE di riferimento della propria zona per concordare una VISITA ENTRO LE 24 ORE.**

Definizioni di caso febbrile "importato" (dengue, chikungunya)

a) Caso sospetto di dengue e/o chikungunya: paziente con:

- Febbre (≥38 °C) di recente insorgenza (≤ 7 giorni);
- Recente (≤ 15 gg.) rientro da area potenzialmente endemica di dengue e/o chikungunya (VEDI MAPPE EPIDEMIOLOGICHE IN ALLEGATO 5)[1];
- Assenza di diagnosi "ovvia" (es. infezione vie urinarie, infezione vie respiratorie, faringotonsillite);
- Assenza di leucocitosi (GB totali < 10000/µl).

b) Caso probabile (di dengue e/o chikungunya): caso sospetto con test rapido positivo.

c) Caso confermato (di dengue e/o chikungunya): caso confermato dal laboratorio di riferimento mediante PCR, isolamento virale e/o sieroconversione o aumento di titolo di test anticorpali.

1.2 Casi febbrili senza storia recente di viaggi in paesi endemici

[1] **Nota bene: molte delle aree indicate sono anche a rischio malarico, la febbre può essere l'unico sintomo di una malaria!**

Soggetti febbrili (**con T° ascellare ≥ 38 °C**)**,** senza storia di viaggio recente, di età ≥ 15 anni[2] che si presentano al medico curante o al PS degli ospedali sentinella con T° ascellare ≥ 38 °C e rispondono alla definizione di caso sospetto autoctono (v. sotto): **RIFERIMENTO PER VISITA ENTRO LE 24 ORE ALL'UNITÀ OPERATIVA DI MALATTIE TROPICALI / INFETTIVE di riferimento per la propria zona.**

Definizioni di caso autoctono

a) **Caso sospetto autoctono** di febbre di West Nile:
   - Febbre (≥38 °C) di recente insorgenza (≤ 7 giorni);
   - Assenza di meningoencefalite **(NB in presenza di meningoencefalite a liquor limpido andrà immediatamente attivato il protocollo "Sorveglianza rapida dei casi umani di sindrome neurologica da West Nile", n. 406733, all. 3 del 22/7/2009);**
   - Assenza di diagnosi "ovvia"(es. infezione vie urinarie, infezione vie respiratorie, faringotonsillite);
   - Eruzione cutanea diffusa (eritematosa e/o maculare e/o papulosa);

b) **Caso confermato autoctono** di febbre di West Nile, paziente con:
   - Sintomi come sopra
   - Test di conferma positivo

2) Centri di riferimento (unità operative di malattie infettive / tropicali)

2.1 Casi febbrili di importazione (Dengue, Chikungunya)

L'unità operativa dovrà procedere al normale work-up diagnostico per le febbri di importazione (**compresa la ricerca tempestiva della malaria qualora vi siano i presupposti epidemiologici)** e, nei casi che rispondano alla definizione di caso sospetto (v. sopra), alle procedure diagnostiche di primo livello (vedi **allegato 2**), alla compilazione delle schede pazienti (**allegato 3**), alla gestione clinica e all'invio al laboratorio di riferimento, per test di conferma, dei campioni risultati positivi alle procedure diagnostiche di primo livello.

Segnalazione di caso. Il caso probabile va segnalato entro le 12 ore (per telefono, fax o e-mail) al SISP dell'ULSS competente territorialmente. **Il caso confermato viene notificato dal Laboratorio di riferimento** (PD) entro le 12 ore dal completamento del test (per telefono, fax o e-mail) al SISP dell'ULSS competente territorialmente su scheda ministeriale (Allegato 6)

2.2 Casi febbrili autoctoni

[2] Si propone in una prima fase di limitare il protocollo agli adulti per la maggior frequenza di febbri aspecifiche – esantematiche nei bambini, oltre alla minor frequenza e gravità di WNV negli stessi

Il centro di riferimento procederà all'iter indicato nell'algoritmo in **allegato 1**. Nel caso di un elevato sospetto clinico per dengue o chikungunya si potrà procedere all'iter diagnostico anche per queste ultime, pur in assenza di storia di viaggio.

Segnalazione di caso autoctono. Il caso sospetto non va segnalato. Il caso confermato viene notificato dal Laboratorio di riferimento (PD) entro le 12 ore dal completamento del test (per telefono, fax o e-mail) al SISP dell'ULSS competente territorialmente. (Allegato 7)

Costi Previsti

Kit rapidi per ogni Unità Operativa di Malattie infettive/tropicali	€ 5.000
Test di secondo livello	€ 30.000

ALLEGATI

Allegato 1. Algoritmo di sorveglianza passiva delle febbri estive "autoctone"

Allegato 2. Test diagnostici

Allegato 3. Scheda paziente con sospetto di DENGUE/CHIKUNGUNYA

Allegato 4 . Scheda paziente con sospetto di WEST NILE FEVER

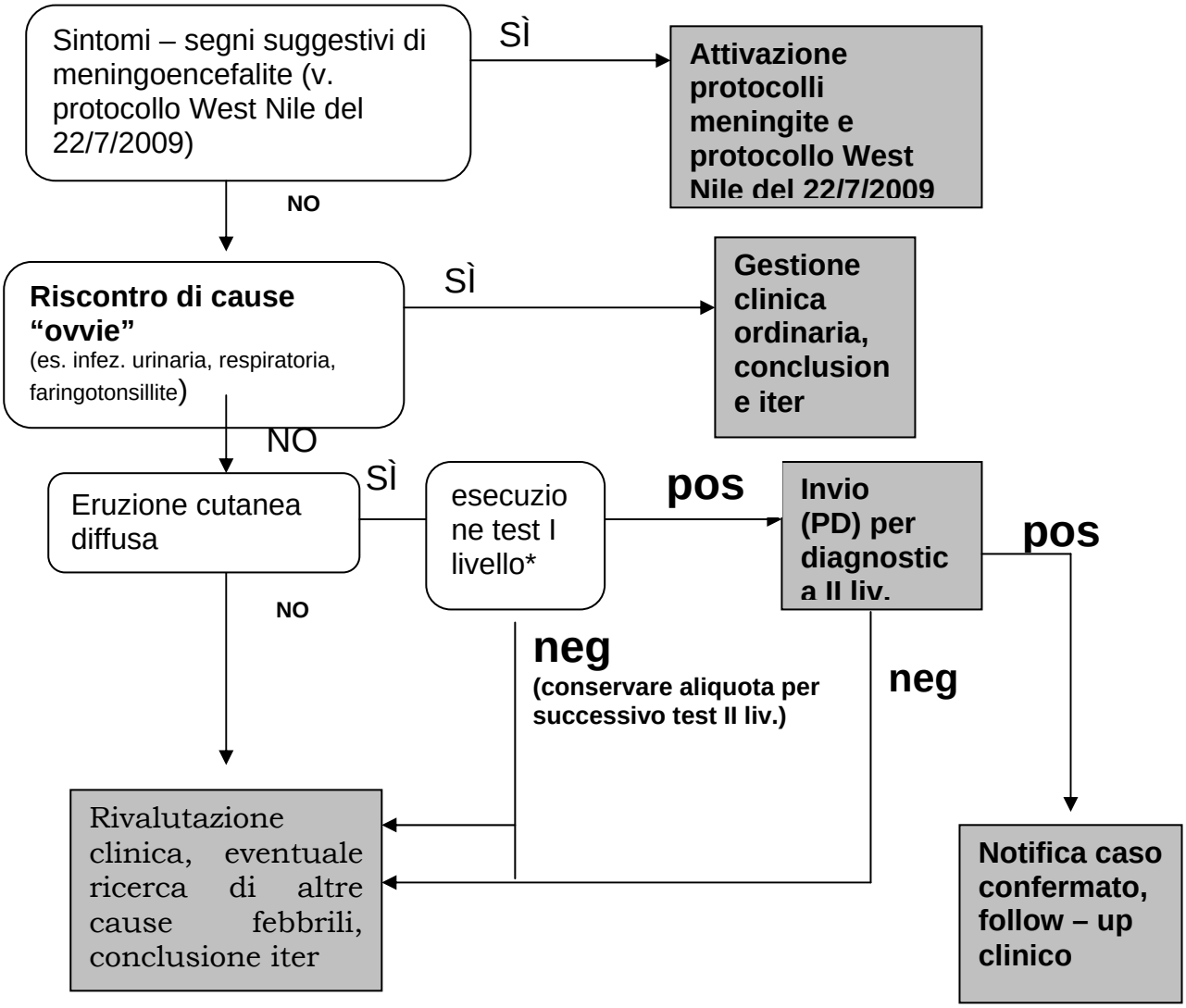
Allegato 5. Mappe epidemiologiche dell'O.M.S. per dengue e chikungunya

Allegato 6. Scheda ministeriale di segnalazione di caso di dengue/chikungunya

Allegato 7. Scheda ministeriale di segnalazione di caso di West Nile

Allegato 1.
Algoritmo di sorveglianza passiva delle febbri estive "autoctone"

Soggetti di età ≥ 15 anni senza storia di viaggio recente in Paese tropicale e senza patologie note pre esistenti che giustifichino il quadro febbrile, che si presentano al medico curante o al PS degli ospedali sentinella con T° ascellare ≥ 38 °C (o storia di febbre nelle ultime 24 ore), della durata di ≤ 7 giorni e che rispondano alla definizione di caso sospetto: **richiesta di visita entro le 24 ore all'U.O. malattie infettive**, dove si seguirà il seguente algoritmo:



***N.B.:** alcune U.O. di malattie infettive eseguiranno il test di primo livello, altre li invieranno direttamente al Laboratorio di riferimento

Allegato 2.

Test diagnostici

I livello (test da mettere a disposizione di tutti i centri partecipanti: le U.O. di malattie infettive che preferiscono non effettuarli in sede possono inviare al Laboratorio di riferimento Regionale di Padova)

a) **Dengue:** Dengue NS1 Ag Strip**.** Sens >80% fin dai primi gg. di febbre, specificità 100% (Dussart 2008).

b) **Chikungunya:** non esiste ancora un test rapido **antigenico.** Presso il CMT Negrar è stato testato su 116 pazienti il test rapido OnSite Chikungunya IgM Rapid test (Mistretta 2009), con una concordanza di 108/116 rispetto all'IFAT, sens 85% (17/20), spec 95% (91/96). Falsi negativi nei primi 7 giorni di febbre quando le IgM possono non essere ancora comparse

c) **West Nile Fever**: non sono disponibili test rapidi. I centri che optano per eseguire in sede i test di I livello potranno eseguire ricerca di IgM ed IgG con metodo immunoenzimatico. In alternativa, i campioni possono essere spediti direttamente a Padova con le seguenti modalità:

   a. Una provetta di sangue in EDTA ed una provetta di sangue senza anticoagulante da far pervenire al laboratorio di Padova entro 24 ore dal prelievo, conservato in ghiaccio e non congelato.

   Oppure:

   b. Almeno 2 aliquote da 1 mL di siero e almeno 2 aliquote da 1 mL di plasma da stoccare a -80°C (se impossibile, accettabile anche a -20°C) e inviare al laboratorio di Padova in ghiaccio secco.

NB: per tutte e tre le virosi, in casi clinicamente sospetti, conservare un'aliquota anche dei negativi, da inviare a Padova in un secondo tempo, e/o ripetere il test dopo 7-10 gg.
Per la raccolta dei campioni da conservare e inviare successivamente, l'ideale è conservare un campione di siero ed un campione di plasma (almeno due aliquote da 1 mL di siero e due aliquote da 1 mL di plasma) e stoccare a -80°C (se impossibile, accettabile anche a -20°C).

Allegato 2

II livello (laboratorio di riferimento regionale)

a) Dengue

- Ricerca di anticorpi IgM ed IgG con metodica immunoenzimatica e conferma con test di neutralizzazione.
- Ricerca di DENV-RNA mediante real-time RT-PCR e tipizzazione dei casi positivi mediante real-time RT-PCR tipo-specifica e sequenziamento.
- Nei casi positivi alla PCR, isolamento virale in coltura.

b) Chikungunya

- Ricerca di anticorpi IgM ed IgG mediante test in immunofluorescenza.
- Ricerca di CHIKV-RNA mediante real-time RT-PCR ed RT-PCR.
- Sequenziamento genomico dei casi positivi e ricerca della mutazione A226V nel gene E1.
- Nei casi positivi alla PCR, isolamento virale in coltura.

c) West Nile

- Ricerca di anticorpi IgM ed IgG con metodica immunoenzimatica e conferma con test di neutralizzazione.
- Ricerca di WNV-RNA mediante real-time RT-PCR.
- Sequenziamento genomico dei casi positivi.
- Nei casi positivi alla PCR, isolamento virale in coltura.

Allegato 3 **Data** _____

Scheda paziente con sospetto di DENGUE /CHIKUNGUNYA

COGNOME - NOME_____

DATA DI NASCITA _____TEL_____

COMUNE DI RESIDENZA_____PROV_____

VACCINAZIONE PER FEBBRE GIALLA

- ❑ Si
- ❑ No

PREGRESSA DIAGNOSI DI DENGUE

- ❑ Si
- ❑ No

Soggiorno estero nel quale si suppone si sia verificata l'infezione:

dal al

CLINICA

Data inizio sintomi_____

Temperatura max. riferita_____ Temperatura max registrata_____

- ❑ artralgie
- ❑ mialgie
- ❑ cefalea
- ❑ vomito
- ❑ prurito
- ❑ rash cutaneo
- ❑ linfoadenopatia

LABORATORIO

WBC _____
HCT _____
PLT _____

Test I livello Dengue

- ❑ Si
- ❑ No

Test I livello Chikungunya

- ❑ Si
- ❑ No

Ospedale Medico

_____ _____

Allegato 4 **Data_____**

Scheda paziente con sospetto di WEST NILE FEVER

COGNOME - NOME_____

DATA DI NASCITA _____TEL_____

COMUNE DI RESIDENZA_____PROV_____

CLINICA

Data inizio sintomi_____

Temperatura max. riferita_____ Temperatura max registrata_____

- ❑ rash cutaneo
- ❑ artralgie
- ❑ mialgie diffuse
- ❑ astenia marcata
- ❑ cefalea
- ❑ segni meningei
- ❑ prurito
- ❑ linfoadenopatia

LABORATORIO

WBC _____
HCT _____
PLT _____

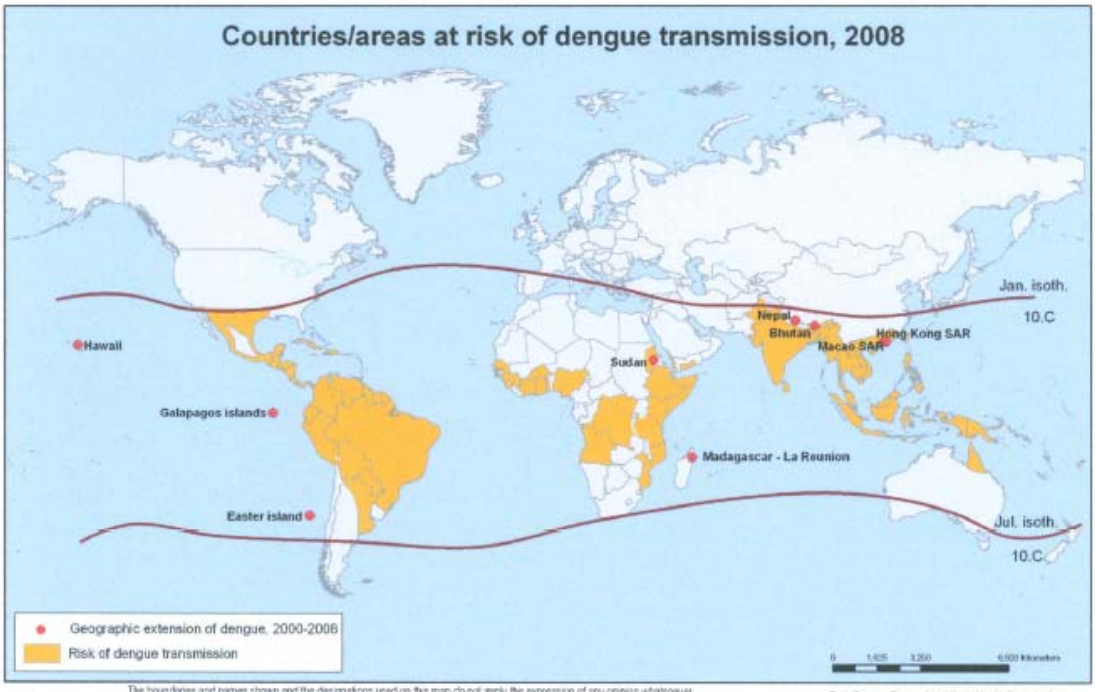
Test I livello West Nile Fever

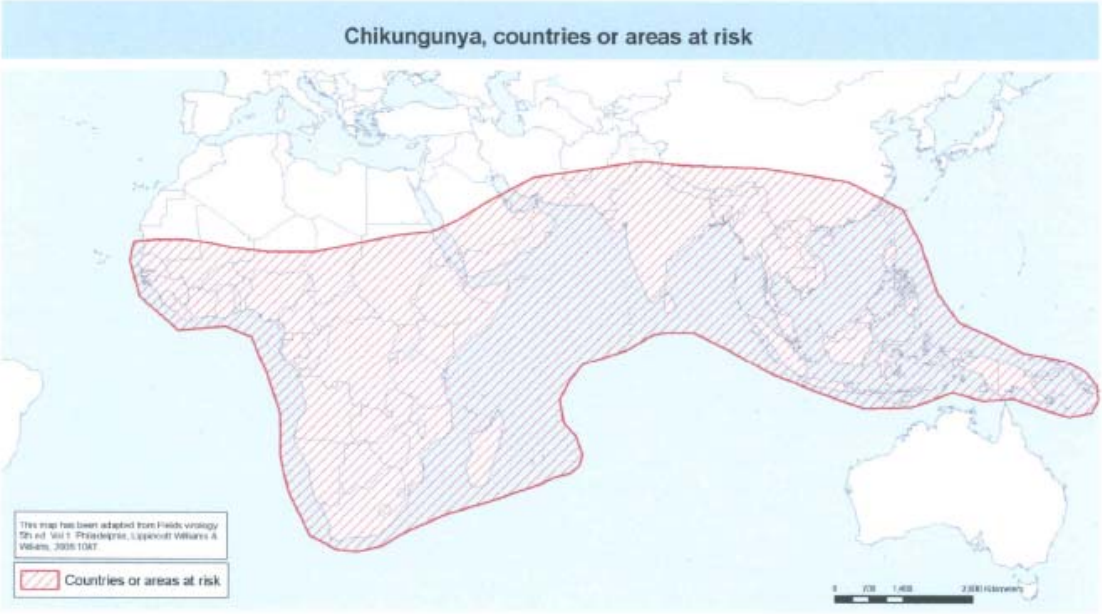
- ❑ Si
- ❑ No

Ospedale Medico

_____ _____

Allegato 5. Mappe epidemiologiche dell'O.M.S. per dengue e chikungunya





SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI CASO DI CHIKUNGUNYA /DENGUE

Allegato 6

Regione _____ Provincia_____

Comune _____ ASL_____

Cognome:_____ Nome:_____ sesso: M☐ F☐

Codice SSN _____ Cittadinanza_____

Luogo di nascita_____ Data di nascita: _____

Residenza_____

Domicilio abituale:_____ _____ _____
Via/piazza e numero civico Comune Prov.

Recapito telefonico del paziente o familiare_____

Permanenza all'estero nei 15 giorni precedenti l'inizio della sintomatologia S ☐ N ☐ NN☐

1._____ _____ _____

2._____ _____ _____

3._____ _____ _____
Nazione (casi autoctoni) data inizio viaggio all'estero data ritorno in Italia

Vaccinazione per febbre gialla Sì ☐ No ☐ Pregressa diagnosi di Dengue Sì ☐ No ☐

Pregressa diagnosi di Chikungunya Sì ☐ No ☐

Ricovero ospedaliero S ☐ N ☐ NN ☐

Ospedale di diagnosi: _____

Segni e sintomi: Data inizio sintomatologia:_____(gg/mm/aa)

	S	N	NN		S	N	NN
Febbre>38,5	☐	☐	☐	Astenia	☐	☐	☐
Rush cutaneo	☐	☐	☐	Mialgia	☐	☐	☐
Sintomi emorragici	☐	☐	☐	Linfoadenopatia	☐	☐	☐
Cefalee	☐	☐	☐	Vomito	☐	☐	☐
Artralgie	☐	☐	☐	Meningoencef.	☐	☐	☐

Descrizione dell'attuale stato del paziente_____

ALL.6

Test di I° livello Dengue ☐ Chikungunya ☐

☐Test di conferma 1._____ _____ _____

2._____ _____ _____

3._____ _____ _____
Laboratorio di riferimento Regionale Metodica* Data prelievo

☐ In corso 1._____ _____ _____
Laboratorio di riferimento Nazionale Metodica* Data prelievo

*indicare il metodo di laboratorio utilizzato (anticorpi, isolamento virale, PCR)

Classificazione di caso

Caso probabile ☐ Chikungunya data_____ ☐ Dengue data_____

Caso confermato ☐ Chikungunya data_____ ☐ Dengue data_____

Data di notifica:_____ Sanitario che ha compilato la scheda _____
gg/mm/aa (timbro e firma)

recapito_____ telefono_____

Fax_____e-mail:_____

Note:_____

ALL.7

N° di identificazione |__|__|__|

Indagine sull'infezione da West Nile fever

Modulo di invio del campione

Centro che invia il campione:_____

Paziente: Cognome _____ Nome _____

Data di nascita ☐☐/☐☐/☐☐ sesso M ☐ F ☐

Razza: bianca ☐ nera ☐ asiatica/isole del Pacifico ☐ altra ☐ (specificare):_____

Paese di provenienza:_____

Titolo di studio: nessuno ☐ elementare ☐ media inf. ☐ media sup. ☐ università ☐

Lavoro abituale: _____ultime sei settimane:_____

Residenza nelle ultime sei settimane: città ☐ campagna ☐ altro ☐ (spec._____)

Dati anamnestici

	si	no	non so	anno	dove
– ha lavorato presso allevamenti equini?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha abitato vicino ad allevamenti equini?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha avuto contatto con equini?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha abitato in vicinanza di fiumi o paludi?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha lavorato in campagna?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– è stato punto da insetti? se si, specificare quali:_____	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha lavorato in vicinanza di fiumi o paludi?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– è andato a caccia?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha lavorato come guardia forestale?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha lavorato nei boschi (es. taglialegna)?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha fatto attività ricreative in boschi o campagna?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– è andato a pesca nei fiumi?	☐	☐	☐	☐☐	_____
– ha soggiornato all'estero?	☐	☐	☐	☐☐	_____

Inizio dei sintomi, se presenti: ☐☐/☐☐/☐☐

ALL.7

N° di identificazione |__|__|__|

Giorno	Sintomi	si	no	non so	
☐☐	Febbre	☐	☐	☐	valore massimo °C
☐☐	Cefalea	☐	☐	☐	
☐☐	Rigidità nucale	☐	☐	☐	
☐☐	Congiuntivite	☐	☐	☐	
☐☐	Fotofobia	☐	☐	☐	
☐☐	Rinite	☐	☐	☐	
☐☐	Faringite	☐	☐	☐	
☐☐	Tosse	☐	☐	☐	
☐☐	Dolori articolari	☐	☐	☐	
☐☐	Tumefazione parotidea	☐	☐	☐	monolaterale ☐ bilaterale ☐
☐☐	Vomito	☐	☐	☐	N°episodi/die ☐
☐☐	Diarrea	☐	☐	☐	N° scariche/die ☐
☐☐	Dolori addominali	☐	☐	☐	localizzazione:_____ tipo:_____
☐☐	Ittero	☐	☐	☐	
☐☐	Linfoadenopatia	☐	☐	☐	cervicale ☐ altro ☐
☐☐	Esantema	☐	☐	☐	localizzazione:_____

		si	no	non so
– Sintomatologia in altri componenti del nucleo familiare: se si, specificare quali:_____		☐	☐	☐
– Casi simili	a scuola:	☐	☐	☐
–	posto di lavoro:	☐	☐	☐
–	vicinato:	☐	☐	☐

Tipo di campione:
- 1° siero: data ☐☐/☐☐/☐☐
- 2° siero: data ☐☐/☐☐/☐☐

Note:_____

Persona responsabile del prelievo e della raccolta dati:

Cognome:_____Nome:_____

Qualifica:_____telefono:_____

Fax:_____e-mail:_____

Indirizzo:_____

Città:_____

Riferimenti bibliografici

Barzon L, Squarzon L, Cattai M, Franchin E, Pagni S, Cusinato R, Palu G.West Nile virus infection in Veneto region, Italy, 2008-2009. Euro Surveill. 2009 6;14.

Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, Lipani F, Gobbi F, Canta F, Castelli F, Gulletta M, Bigoni S, Del Punta V, Iacovazzi T, Romi R, Nicoletti L, Ciufolini MG, Rorato G, Negri C, Viale P.Imported Chikungunya Infection, Italy. Emerg Infect Dis. 2007 Aug; 13(8):1264-66

Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, Matheus S, Baril L.Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum.PLoS Negl Trop Dis. 2008 Aug 20;2(8):e280.

Gobbi F, Napoletano G, Piovesan C, Russo F, Angheben A, Rossanese A, Cattelan AM, Gallo L, Valsecchi M, Piazza A, Venturi G, Bisoffi Z. Where is West Nile fever? Lessons learnt from recent human cases in northern Italy. Euro Surveill. 2009 Mar 12;14

Mistretta M, Bonafini S, Angheben A, Gobbo M, Tais S, Bisoffi Z. Assessment of a Rapid Diagnostic Test for Chikungunya. Trop Med Int Health 2009; 14 (Suppl 2), 227.

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 Virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. Am J Trop Med Hyg. 2010;82:508-511.

Rezza G. Chikungunya and West Nile virus outbreaks: what is happening in north-eastern Italy?
Eur J Public Health. 2009;19:236-7.

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;370:1840-6.

Rizzo C, Vescio F, Declich S, Finarelli AC, Macini P, Mattivi A, Rossini G, Piovesan C, Barzon L, Palù G, Gobbi F, Macchi L, Pavan A, Magurano F, Ciufolini MG, Nicoletti L, Salmaso S, Rezza G.
West Nile virus transmission with human cases in Italy, August - September 2009.
Euro Surveill. 2009 Oct 8;14.

Watson JT, Pertel PE, Jones RC, Siston AM, Paul WS, Austin CC, Gerber SI. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. Ann Intern Med. 2004;141:360-5.