

Rassegna

Review

Febbre emorragica virale Crimea-Congo: un pericolo alle porte

**Crimean-Congo haemorrhagic fever:
an enemy at the gates**

Silvia Pittalis¹, Silvia Meschi², Maria Concetta Castilletti²,
Antonino Di Caro², Vincenzo Puro¹

¹Dipartimento di Epidemiologia; ²Laboratorio di Virologia,
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", Rome, Italy

INTRODUZIONE

La febbre emorragica di Crimea-Congo (Crimean-Congo haemorrhagic fever, CCHF) è primariamente una zoonosi che determina casi sporadici ed epidemie nell'uomo [1]. Grave e con letalità elevata, la malattia fu originariamente descritta in Crimea nel 1944 in 200 militari sovietici impegnati nella II Guerra Mondiale (da qui il nome di febbre emorragica di Crimea) e nel 1969 assunse il nome attuale, essendo l'agente riconosciuto lo stesso di una malattia febbrile identificata in Congo nel 1956. È endemica in alcuni Paesi dell'Africa, dell'Asia e dell'Europa, in particolare Europa dell'Est, rappresentando per l'Italia un pericolo alle porte.

EZIOLOGIA

Il virus responsabile appartiene al genere *Nairovirus*, famiglia *Bunyaviridae*. Il genoma è costituito da un singolo filamento di RNA i cui tre segmenti - *small*, *medium* e *large* - codificano rispettivamente per il nucleocapside, due glicoproteine e la polimerasi.

In base agli studi di filogenetica si conoscono diversi ceppi, geograficamente distinti, che presentano bassi livelli di omologia ed evidente ricombinazione genetica, a differenza della maggior parte dei virus a RNA trasmessi da artropodi [2-4]. Tali caratteristiche sono in almeno in parte spiegate dall'efficacia della trasmissione trans-ovarica, che riduce le restrizioni evolutive connesse al passaggio dall'insetto all'animale. I ceppi isolati in Europa appartengono allo stesso *cluster*: se ne discosta il ceppo greco AP92,

isolato dalle zecche nel 1975 e caratterizzato da ridotta virulenza, il che ne fa un possibile candidato per il vaccino.

PATOGENESI

Il virus CCHF colpisce il sistema reticoloendoteliale indirettamente e attraverso un danno diretto, cui consegue l'attivazione della cascata della coagulazione [3]. I casi a prognosi peggiore mostrano alterazioni del sistema della coagulazione e segni importanti di coagulazione intravascolare disseminata, talvolta fin dalle prime fasi della malattia [3]. L'emofagocitosi descritta fin nel 50% dei casi in alcune serie di pazienti potrebbe spiegare in parte la citopenia osservata nell'infezione e sarebbe correlata ad eccessiva stimolazione dei monociti da parte delle citochine del sistema Th1 (*interferon γ* , *tumor necrosis factor α* , interleuchina 1, interleuchina 6), i cui valori sierici sono più elevati nei casi fatali [3].

EPIDEMIOLOGIA

La CCHF infetta animali selvatici e domestici attraverso il morso di zecche infette. Numerosi i generi di zecche suscettibili, ma i più efficienti e comuni vettori appartengono al genere *Hyalomma*. Le zecche fungono anche da *réservoir*. La trasmissione trans-ovarica e sessuale potrebbe contribuire a mantenere la circolazione del virus in natura. La zecca, attiva soprattutto in primavera ed estate, rimane infettiva attraverso tutti gli stadi di sviluppo e, una volta matura, trasmette l'infezione a numerosi animali selva-

tici e domestici (capre, pecore, lepri), che - generalmente asintomatici - fungono da amplificatori dell'infezione e rimangono viremici per circa una settimana dal contagio [1, 3, 5, 6].

La diffusione geografica del virus è molto ampia, dall'Africa sub-sahariana alla Cina occidentale, riflettendo la distribuzione del vettore principale: è endemico in molti Paesi dell'Africa, in Medio Oriente, Europa dell'Est ed Asia occidentale. Prima del 1970, la maggior parte dei casi riportati si è verificata nell'ex-URSS e in Bulgaria [3]. Altri casi sono stati segnalati successivamente in molti Paesi dell'Africa, tra i quali il Sud Africa [7], in Medio Oriente, in Iraq e in Pakistan. Nell'ultimo decennio si è verificato un aumento del numero di casi riportati: epidemie sono state descritte in Pakistan, Iran, Senegal, Kenia, Mauritania e in Europa [8, 9]. I cambiamenti climatici, in particolare l'aumento della temperatura, e nelle pratiche agricole sono stati chiamati in causa quali fattori favorevoli a una maggiore attività del vettore, ma non va sottovalutato il ruolo di una sempre maggiore attenzione prestata alla malattia [3].

In Europa la malattia è endemica nei Balcani. La notifica è obbligatoria dal 1953 in Bulgaria: particolarmente interessata la zona al confine con Grecia e Macedonia, dove si sono verificati tra i 2 e i 200 casi all'anno negli ultimi anni [10, 11]. Casi sono stati segnalati in Albania e Kosovo [12, 13]. In Turchia, pur essendovi precedentemente evidenza sierologica della circolazione del virus, i primi casi clinici sono stati descritti nel 2002 [14]. Da allora si è configurato il quadro di una vera e propria epidemia, con tendenza all'aumento annuale del numero dei casi: fino al giugno 2008, 2500 sono i casi confermati, 133 i morti [15, 16]. Otto casi sono stati attribuiti a trasmissione nosocomiale [16, 17]. Recentemente (2008) due casi sono stati segnalati in Grecia, al confine con la Bulgaria, entrambi fatali, sostenuti da un ceppo geneticamente simile ai ceppi isolati nei Balcani, in Turchia e in Russia [4, 18]. Nonostante studi sierologici dimostrassero la circolazione del virus in Grecia, non erano stati prima descritti casi clinici e il ceppo AP92 isolato dalle zecche nel 1975 è filogeneticamente lontano da quello isolato nei due casi recenti, e probabilmente causa di infezioni inapparenti o lievi nell'uomo [3, 18, 19]. Studi sierologici dimostrano la presenza di anticorpi anche in Francia, Portogallo e Ungheria [3, 6]. La malattia non è mai stata diagnosticata in Italia, dove pure è presente il vettore [4].

L'uomo è un ospite occasionale, che acquisisce l'infezione attraverso:

- morso di zecca;
- contatto diretto (cute o mucose) con sangue o altri tessuti di animali infetti;
- contatto diretto (cute o mucose) con sangue o altri tessuti di soggetto infetto: la trasmissione interumana è documentata da casi sporadici ed epidemie nosocomiali verificatisi per l'impropria o mancata adozione di precauzioni standard.

Modalità di trasmissione non ben documentate sono l'aerea, invocata in alcuni casi in ex-URSS, e la trasmissione orizzontale da madre a figlio, supposta in un caso verificatosi in Cina e in due occasioni in Turchia [3, 20, 21].

La maggior parte dei casi si verifica in particolari categorie professionali (agricoltori, allevatori, veterinari, macellatori) in area endemica. Il personale sanitario operante in area endemica, compreso quello di laboratorio, è altresì a rischio di infezione. La trasmissione ad operatori sanitari è stata descritta durante epidemie nella popolazione generale (Tabella 1): il rischio è aumentato nella cura di pazienti in fase acuta con evidenti manifestazioni emorragiche, in particolare per punture percutanee, durante interventi per emorragie gastroenteriche e interventi in urgenza [3]. Le persone e i turisti che vivono o si rechino in area endemica, soprattutto in contesti rurali, sono a rischio di esposizione.

Il caso della donna francese sopravvissuta ad una CCHF contratta in Senegal sottolinea la ne-

Tabella 1 - Trasmissione nosocomiale di CCHF ad operatori sanitari.

<i>Paese</i>	<i>Anno</i>	<i>Casi</i>	<i>Morti</i>	<i>Bibliografia</i>
Bulgaria	1950-1974	42	17	[3, 10, 22]
Pakistan	1976	4	2	[3, 22]
	1994	3	?	
	2002	2	1	
Iraq	1979	2	2	[3, 22]
Emirati Arabi Uniti	1979	5	2	[3, 22]
Sud Africa	1967	5	?	[3, 22]
	1984	7	1	
Albania	2002	1	0	[3, 22]
Mauritania	2003	5	5	[3, 22]
Turchia	2003	1?	1	[3, 16, 17,
	2005	3	0	23, 24]
	2006	1	1	
	2008	8	1	

cessità di tenere in considerazione la possibilità di casi di importazione della malattia in Europa occidentale [25]. La possibilità di trasmissione interumana e di creare estese epidemie anche nosocomiali gravate da alta letalità potrebbe rendere il virus responsabile della CCHF oggetto di esperimenti quale arma bioterroristica, vista la possibile infettività in aerosol [2]. Il virus non replica ad alte concentrazioni nei sistemi al momento disponibili, il che costituisce una barriera alla produzione di massa, rendendolo un'arma biologica meno attraente rispetto ad altri virus responsabili di febbri emorragiche [26].

Manifestazioni cliniche

La CCHF è una grave febbre emorragica con shock, segni di coagulazione vascolare disseminata e frequenti estese manifestazioni emorragiche (Tabella 2) [1, 3, 5].

La lunghezza del periodo di incubazione dipende dalla modalità di acquisizione del virus:

- 5-13 giorni (generalmente 5-6) dopo contatto con sangue e tessuti di animali infetti;
- 1-9 giorni (generalmente 1-3) dopo morso di zecca.

L'esordio è caratterizzato dalla comparsa improvvisa di febbre elevata, accompagnata da mialgie, cefalea, vertigini, dolore e rigidità cervicale, dolore lombare, dolore periorbitario e fotofobia. Possono essere presenti nausea, vomito, faringodinia, diarrea e dolore addominale generalizzato. Il periodo pre-emorragico dura circa 3 giorni (1-7 giorni).

Nei 2-4 giorni successivi possono verificarsi bruschi cambiamenti di umore e il paziente può divenire confuso e aggressivo, per poi piombare in uno stato di astenia, sonnolenza e depressione, mentre il dolore addominale si localizza al quadrante superiore destro (con epatomegalia rilevabile). Altri segni includono tachicardia, linfadenopatia e un rash petecchiale cutaneo e mucoso, che può trasformarsi in ecchimosi ed accompagnarsi ad emorragie: melena, ematemesi, gengivorragia, epistassi, ematuria, sanguinamenti ai siti di iniezione. Generalmente vi sono segni di epatite, talvolta con ittero. Il periodo emorragico è breve (2-3 giorni), inizia tra il terzo e il quinto giorno di malattia, indipendentemente dal grado di temperatura febbrile. Dopo il quinto giorno di malattia, il paziente grave può andare incontro ad insufficienza epato-renale e polmonare. La letalità in pazienti ospedalizzati durante epidemie documentate di CCHF varia dal 9 al 50%: la morte si verifica nella seconda settimana di malattia.

Tabella 2 - CCHF: manifestazioni cliniche.

<p><i>Incubazione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-9 giorni (morso di zecca) - 5-13 giorni (sangue e liquidi corporei)
<p><i>Prodromi</i></p> <p>comparsa improvvisa di febbre, mialgie, cefalea, vertigini, cervicalgia, fotofobia, dolore retro-orbitale</p>
<p><i>Segni/sintomi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - fase iniziale: nausea, vomito, faringodinia, diarrea, dolore addominale diffuso; possibile stato di agitazione con cambiamenti d'umore, confusione mentale, aggressività - fase successiva (2-4 giorni dall'inizio dei sintomi): sonnolenza, depressione; dolore addominale localizzato al quadrante superiore destro, con epatomegalia; tachicardia; linfadenopatia; manifestazioni emorragiche: petecchie cutanee (spontanee e dai siti di puntura), mucose (specialmente orofaringea), che possono dar luogo ad ecchimosi; melena, ematuria, epistassi, gengivorragia; frequente lo sviluppo di epatite itterica - dopo il quinto giorno di malattia: insufficienza epato-renale e respiratoria nei casi più gravi; shock e CID
<p><i>Risoluzione segni/sintomi</i></p> <p>dal nono-decimo giorno di malattia; lunga convalescenza</p>
<p><i>Dati di laboratorio</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - trombocitopenia - ipertransaminasemia - iperbilirubinemia - segni di CID
<p><i>Letalità</i></p> <p>10-50%, generalmente nella seconda settimana di malattia</p>
<p>CID: coagulazione vascolare disseminata.</p>

Fattori prognostici negativi sono risultati la presenza di manifestazioni emorragiche e sonnolenza, mentre età, sesso, sintomatologia iniziale erano simili tra i casi fatali e i sopravvissuti [27]. Altre osservazioni suggeriscono un'associazione tra alterazioni della funzionalità cardiaca ed esito fatale [28]. I casi secondari presentano forme più lievi di malattia, spesso senza manifestazioni emorragiche evidenti, suggerendo una diminuzione della virulenza al passaggio interumano [29].

Nei pazienti che guariscono si assiste ad un miglioramento in nona-decima giornata; la guarigione è comunque lenta, possono notarsi temporaneamente dispnea, polineuriti, alopecia, amne-

sie, mentre non siamo adeguatamente a conoscenza di sequele a lungo termine nei sopravvissuti né della possibilità di ricadute [1, 3, 5].

Diagnosi clinica

La diagnosi precoce di CCHF è difficile data l'aspecificità della sintomatologia d'esordio, riconducibile ad una sindrome influenzale. All'aggravarsi dello stato e al comparire delle manifestazioni emorragiche, altre malattie infettive saranno considerate in diagnosi differenziale, in accordo con la provenienza geografica: altre febbri emorragiche virali, sepsi, malaria, leptospirosi, brucellosi, rickettsiosi, salmonellosi, epatiti virali, infezioni erpetiche [3, 14, 25]. Tra le malattie non infettive va presa in considerazione la neutropenia febbrile.

Il criterio epidemiologico deve essere ovviamente tenuto in attenta considerazione (morso di zecca, contatto con bestiame, appartenenza a particolari categorie professionali in area endemica; contatto interumano, anche per ragioni professionali, con casi di CCHF, in particolare in corso di epidemie accertate o sospette). Il paziente potrebbe tuttavia non riportare alcun fattore di rischio, se non la provenienza da area endemica [25]. La prossimità dei casi di CCHF in Europa dell'Est induce a considerare la diagnosi di CCHF in ogni paziente ricoverato in Italia con sospetta febbre emorragica.

Diagnosi di laboratorio

Il paziente con CCHF mostra generalmente piastrinopenia, leucopenia (leucocitosi nei casi più gravi), alterazione degli indici di coagulazione e degli enzimi epatici, che sarebbero più marcati nei casi ad esito fatale [27, 30]. Nessun dato è comunque patognomnico. Dalle osservazioni di pazienti affetti da CCHF in Sud Africa e Turchia sono stati desunti criteri di laboratorio che nei primi 5 giorni di malattia risultano fattori predittivi di esito fatale [3, 31] (Tabella 3). La diagnosi virologica di CCHF si avvale della sierologia e della rilevazione del virus. Gli anticorpi (rilevati con metodiche ELISA, immunofluorescenza e neutralizzazione) compaiono 5-7 giorni dopo l'esordio della malattia e nella prima fase le tecniche molecolari risultano più utili nella diagnosi [10, 14]. L'infezione recente o in corso è confermata dalla sierconversione, da un aumento almeno di 4 volte nel titolo anticorpale, o dalla presenza di IgM: le IgM scompaiono in circa 4 mesi dall'infezione, mentre le IgG rimangono rilevabili per almeno 5 anni [1]. I livelli di IgG sono inversamente correlati alla carica virale e i pazienti che an-

Tabella 3 - CCHF: criteri di laboratorio predittivi di esito fatale.

Dato	Valore
Leucociti	$\geq 10.000/\text{mm}^3$
Piastrine	$\leq 20.000/\text{mm}^3$
Aspartato aminotransferasi	≥ 200 [28] o 700 U/L [3]
Alanina aminotransferasi	≥ 150 [28] o 900 U/L [3]
Tempo di tromboplastina parziale	≥ 60 secondi
Fibrinogeno	≤ 110 mg/L

dranno incontro ad esito fatale spesso non mostrano una risposta anticorpale rilevabile, suggerendo che le IgG neutralizzano il virus [3, 10, 32]. Il virus può essere isolato in colture cellulari o rilevato attraverso indagini molecolari dal sangue o da altri tessuti. L'isolamento - possibile in 2-5 giorni - ha una scarsa sensibilità: può essere utile nei primi 5 giorni di malattia quando la viremia è elevata, mentre è di fatto indispensabile per una approfondita caratterizzazione molecolare (sequenziamento del genoma) [3]. La viremia, che mostra una correlazione diretta con la gravità clinica, decresce generalmente nella prima settimana di malattia nei pazienti che sopravviveranno, probabilmente per l'intervento della risposta immune nell'eliminazione del virus [32]. Il riscontro di valori più elevati di viremia nei casi primari rispetto ai secondari suggerisce inoltre che il virus vada incontro ad una riduzione della virulenza nel passaggio interumano [29]. Le indagini molecolari (PCR), altamente specifiche e sensibili, permettono una diagnosi più rapida. Il sequenziamento anche parziale del virus, come quello di norma ottenibile mediante sequenziamento diretto, consente, data la variabilità del genoma, una caratterizzazione molecolare sufficiente all'effettuazione di studi epidemiologici.

Gestione dei campioni biologici

Il virus CCHF è classificato come patogeno di gruppo di rischio 4. Il gruppo comprende patogeni infettivi recanti un rischio alto per l'individuo e la comunità, in quanto facilmente trasmissibili da un individuo all'altro e causa di malattia grave nell'uomo e nell'animale in assenza di trattamenti o misure preventive efficaci. I campioni biologici devono essere raccolti e maneggiati adottando le precauzioni standard e le procedu-

re diagnostiche devono essere effettuate all'interno di un laboratorio di livello di massimo biocontenimento 4 (Biosafety Level 4, BSL 4) (in Italia presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive - IRCCS "L. Spallanzani" di Roma), o a livelli inferiori su campioni biologici nei quali si sia proceduto ad inattivare l'infettività virale. In Europa, i centri di riferimento afferiscono alla network europea dei laboratori BSL4 (EuroNetP4, www.euronetp4.eu) e alla *European Network for Imported Viral Diseases Diagnostics* (ENIVD, www.enivd.de), che hanno il compito

di fornire assistenza diagnostica specializzata anche a quei Paesi della Comunità Europea che non possiedono laboratori BSL4 o comunque laboratori specializzati per la diagnosi dell'infezione. In tale ambito rientra il supporto diagnostico ed epidemiologico offerto dal nostro Paese, in collaborazione con la Grecia, per il contenimento di una recente epidemia di CCHF in Bulgaria [33].

Classificazione dei casi e dei contatti

La definizione di caso comprende il criterio clinico (malattia febbrile compatibile) e il criterio epidemiologico (Tabella 4). I casi rispondenti alla definizione e i contatti dovrebbero essere stratificati in gruppi di rischio per facilitare la pianificazione della risposta sanitaria. Il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute italiano ha elaborato una classificazione dei casi e dei contatti riferita ad uno scenario epidemico naturale di febbre di Lassa, Ebola, Marburg o di

Tabella 4 - CCHF: definizione di caso.

Criterio clinico
Paziente con malattia febbrile (>38°C) compatibile con CCHF
+
Criterio epidemiologico
Provenienza da area endemica; esposizione a zecche, attività ricreative all'aperto, contatto con sangue o altri tessuti di animali o soggetti infetti in area endemica
(categorie professionali a rischio: agricoltori, macellatori, veterinari, personale sanitario)

Tabella 5 - CCHF: classificazione dei casi.

<i>Condizione</i>	<i>Precauzioni</i>
Caso sospetto Soggetto con febbre di origine non determinata che ha soggiornato in zona epidemica nei 14 giorni precedenti la comparsa della febbre	
Sospetto a basso rischio Caso sospetto che non ha avuto contatti con un caso probabile o confermato	Isolamento
Sospetto a rischio elevato o probabile Caso sospetto che ha avuto contatti con un caso probabile o confermato (include personale sanitario)	Isolamento
Caso confermato Soggetto febbrile che risponda al criterio epidemiologico e per il quale sia stata fatta diagnosi di CCHF clinica e/o di laboratorio	Isolamento

Tabella 6 - CCHF: classificazione dei contatti.

<i>Condizione</i>	<i>Precauzioni</i>
Contatto Soggetto asintomatico che ha avuto contatto con un caso probabile o confermato nei 14 giorni precedenti	
Contatto casuale Ha avuto un contatto casuale con un caso probabile o confermato (es. viaggio nello stesso mezzo di trasporto o soggiorno nello stesso albergo)	Nessuna
Contatto stretto Ha avuto un contatto stretto con un caso probabile o confermato (es. convivenza, abbraccio, assistenza, confezione della salma, manipolazione di campioni di laboratorio senza l'adozione di appropriate precauzioni)	Sorveglianza medica fino a 14 giorni dall'ultima esposizione
Contatto ad alto rischio Ha avuto contatto diretto con sangue, liquidi corporei, mucose (baci, rapporti sessuali, contatto congiuntivale) di un caso probabile o confermato	Sorveglianza medica fino a 14 giorni dall'ultima esposizione

Crimea-Congo (Tabelle 5 e 6) [34], cui si farà riferimento per la descrizione delle precauzioni da adottare sul territorio italiano.

Allerta della Sanità Pubblica

In Italia tutti i casi sospetti o confermati di CCHF vanno immediatamente notificati (entro 12 ore) secondo la normativa vigente (DM 15.12.90) e segnalati telefonicamente alla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ufficio V - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale del Ministero della Salute ai numeri 06-5994.3905/.3481/.3925/.3805 e via fax al numero 06-5994.3096.

Misure di isolamento

Il rischio di trasmissione nosocomiale con estese epidemie impone lo stretto isolamento del paziente ricoverato con diagnosi confermata o sospetto di CCHF. La mancata osservazione di casi secondari successivi al ricovero in Francia di una paziente proveniente dal Senegal, così come in altri episodi, suggerisce che l'osservanza delle precauzioni standard è sufficiente a prevenire il contagio [35-37]. L'ignoranza o l'inosservanza delle precauzioni necessarie, la mancanza di strutture adeguate e il numero insufficiente di stanze di isolamento contribuiscono al verificarsi di epidemie nosocomiali in Paesi a limitate risorse [38].

L'unità destinata all'isolamento dovrebbe essere ubicata in edificio separato dal resto dell'ospedale o, almeno, avere un accesso indipendente e un percorso dedicato fino alla stanza di degenza. Le stanze di degenza devono essere dotate di sistemi monitorati di ventilazione che assicurino una pressione negativa nei confronti dell'ambiente esterno e almeno 12 ricambi di aria per ora. L'aria in uscita deve essere sottoposta a filtrazione con filtri *High Efficiency Particulate Air* (HEPA). Alle stanze di degenza ad alto isolamento dovrebbe essere collegato un laboratorio di livello BSL-3-4. L'accesso alle stanze di isolamento dovrà avvenire attraverso una zona filtro e ristretto al personale essenziale, dotato degli idonei dispositivi individuali di protezione (DPI). In presenza di più casi sospetti, essi vanno posti nella stessa area della struttura (*cohorting*) per minimizzare il rischio di trasmissione ad altri pazienti.

In Italia, l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive-IRCCS "L. Spallanzani" di Roma e l'Ospedale "L. Sacco" di Milano sono designati quali Centri di Riferimento per l'assistenza a pazienti potenzialmente affetti da patologie altamente trasmissibili.

Trattamento

Il trattamento di supporto è fondamentale nella gestione del paziente con CCHF, determinando drastiche riduzioni del tasso di letalità. Si avvale dell'attento monitoraggio dell'equilibrio idroelettrolitico e dell'ossigenazione, della somministrazione di emoderivati e della terapia di eventuali infezioni secondarie. Sconsigliate iniezioni intramuscolari e terapie antiaggreganti o anticoagulanti [3]. La terapia con ribavirina, cui il virus è sensibile *in vitro*, mostra risultati ottimistici ma contrastanti. Osservazioni di un numero limitato di casi suggeriscono di trattare i casi gravi con ribavirina per via endovenosa, ai seguenti dosaggi: 30 mg/kg (max 2 g per dose) [dose di attacco]; poi 15-16 mg/kg (max 1 g) ogni 6 ore per 4 giorni; quindi 7,5-8 mg/kg (max 500 mg per dose) ogni 8 ore per 6 giorni [3, 9, 30, 39, 40]. La via orale sarebbe da considerare in corso di vaste epidemie o là dove la formulazione endovenosa non sia disponibile. La ribavirina è controindicata in gravidanza: il suo uso dipende da un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. Il meccanismo d'azione della ribavirina non è comunque chiaro. Un recente studio ha valutato l'efficacia della terapia orale in 126 casi confermati contro 92 non trattati: non c'è evidenza che la terapia incida sulla sopravvivenza; il farmaco può essere anzi pericoloso in pazienti con grave insufficienza epato-renale, mentre non sarebbe affatto efficace in pazienti con malattia più lieve [41]. Essendo l'unica scelta terapeutica al momento disponibile, sarebbe necessario valutarne l'efficacia attraverso uno studio multicentrico randomizzato. Non è dimostrata l'efficacia del plasma immune ottenuto da pazienti convalescenti.

Misure di controllo

Il controllo delle zecche - numerose e estesamente diffuse - con agenti chimici è proponibile solo per industrie del bestiame ben organizzate. Le persone che vivono in area endemica dovrebbero evitare aree note per abbondanza e intensa attività dei vettori (dalla primavera all'autunno), usare repellenti nelle attività all'aperto; se esposti, esaminare accuratamente cute ed indumenti e rimuovere eventuali zecche [1, 5].

Persone appartenenti a categorie professionali a rischio (agricoltori, veterinari, macellatori) dovrebbero usare repellenti su cute (es. N,N-diethyl-m-toluamide, DEET) ed indumenti (es. permotrina) ed indossare appositi indumenti protettivi (es. guanti) per evitare il contatto cutaneo con tessuti infetti. L'informazione e l'educazione del personale sanitario alla gestione del ca-

so sospetto o accertato di CCHF, l'adeguata osservazione di precauzioni standard di igiene e la definizione di procedure specifiche sono fondamentali nella gestione del caso sospetto o accertato di CCHF [3, 42]. I contatti ad alto rischio e i contatti stretti devono essere posti, fino a 14 giorni dall'ultima esposizione, considerando il massimo periodo di incubazione, sotto sorveglianza medica, con monitoraggio giornaliero della temperatura corporea e valutazione di eventuali sintomi. Per estrema precauzione, il Ministero della Salute italiano raccomanda la sorveglianza sanitaria di tali soggetti presso un reparto di Malattie Infettive [34]. In caso di febbre documentata o di comparsa dei sintomi, il contatto sarà trattato come caso e posto in isolamento.

Vaccino

Un vaccino inattivato derivato da tessuto cerebrale murino è stato sviluppato ed usato su piccola scala nell'Europa dell'Est. La campagna di

immunizzazione del personale sanitario e militare operante in area endemica, introdotta in Bulgaria nel 1974, prevedeva due dosi al tempo 0 e a 30 giorni, una terza dose ad 1 anno, l'ultima dopo 5 anni [10]. Al momento non esistono vaccini di provate efficacia e sicurezza per uso umano.

Profilassi

Contatti con esposizione a casi di CCHF ad alto rischio (contatto con sangue, punture percutanee) hanno assunto ribavirina in chemioprolifassi, ma non esistono dati certi di efficacia [3, 38]. In alcuni Paesi, ad esempio in Bulgaria, sono disponibili immunoglobuline umane iperimmuni adoperate per la profilassi post-esposizione: la loro efficacia non è però definitivamente comprovata.

Key words: Crimean-Congo haemorrhagic fever, case-fatality rate, health care workers, ribavirin treatment, isolation unit.

RIASSUNTO

La febbre emorragica di Crimea-Congo è una zoonosi trasmessa da zecche e con possibile trasmissione interumana. La malattia è endemica in Africa, Asia ed Europa. Le manifestazioni emorragiche costituiscono un segno importante degli stadi tardivi

della malattia, la cui letalità è del 9-50%. Il recente incremento del numero dei casi in Europa dell'Est e il verificarsi di estese epidemie nosocomiali impongono di considerare la malattia in ogni paziente affetto da febbre emorragica ricoverato in Italia.

SUMMARY

Crimean-Congo haemorrhagic fever is a tick-borne viral zoonosis with the potential of human-to-human transmission. The disease occurs in extensive areas in Asia, South-eastern Europe and Africa. Haemorrhagic manifestations constitute a prominent symptom of the late

disease stage, with case fatality rates from 9 to 50%. The recent increase in the number of cases in Eastern Europe and the potential for nosocomial outbreaks indicate the advisability of diagnosis in every patient hospitalized in Italy with haemorrhagic fever.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/print.html>.
- [2] Deyde V.M., Khristova M.L., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Nichol S.T. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus genomics and global diversity. *J. Virol.* 80, 8834-8842, 2006.
- [3] Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Inf. Dis.* 6, 203-214, 2006.
- [4] Papa A., Maltezou H.C., Tsiodras S., et al. A case of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Greece, June 2008. *Eurosurveillance* 13 (33), 14 Aug 2008.
- [5] <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/Spb/mn->

[pages/dispages/Fact_Sheets/cchf.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/Spb/mn-pages/dispages/Fact_Sheets/cchf.pdf).

- [6] <http://www.izsvenezie.it/dnn/Areetematiche/Zoonosi/CrimeaCongoHaemorrhagicFever/tbid/353/Default.aspx>
- [7] van Eeden P.J., Joubert J.R., van de Wal B.W., King J.B., de Kock A., Groenewald J.H. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I: clinical features. *S. Afr. Med. J.* 68, 711-715, 1985.
- [8] Altaf A., Luby S., Ahmed A.J., et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop. Med. Int. Health* 3, 878-882, 1998.
- [9] Mardani M., Jahromi M.K., Naieni K.H., Zeinali

- M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin. Infect. Dis.* 36, 1613-1618, 2003.
- [10] Papa A., Christova I., Papadimitriou E., Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg. Infect. Dis.* 10(8), 1465-1467, 2004.
- [11] Kunchev A., Kojouharova M. Probable cases of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Bulgaria: a preliminary report. *Eurosurveillance* 13 (4-6), 2008.
- [12] Papa A., Bino S., Llagami A., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21, 603-606, 2002.
- [13] Drosten C., Minnak D., Emmerich P., Schmitz H., Reinicke T. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *J. Clin. Microbiol.* 40, 1122-1123, 2002.
- [14] Karti S.S., Odabasi Z., Kortzen V., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg. Infect. Dis.* 10(8), 1379-1384, 2004.
- [15] http://www.euro.who.int/surveillance/outbreaks/20060706_2.
- [16] Yilmaz G.R., Buzgan T., Torunoglu M.A. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March-June 2008. *Eurosurveillance*. 13 (7-9), 2008.
- [17]http://www.promedmail.org/pls/otn/fp=2400:1202:409829420140394::NO::F2400_P1202_CHECK_DISPLAY,F2400_P1202_PUB_MAIL_ID:X,73627.
- [18]http://www.promedmail.org/pls/otn/fp=2400:1202:409829420140394::NO::F2400_P1202_CHECK_DISPLAY,F2400_P1202_PUB_MAIL_ID:X,73665.
- [19] Antoniadis A., Casals J. Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 31, 1066-1067, 1982.
- [20] Saijo M., Tang Q., Shimayi B., et al. Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn. J. Inf. Dis.* 57, 55-57, 2004.
- [21] Celikbas A., Ergonul O., Yildirim U., et al. Intrauterine infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever: the courses of two episodes. In Abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, April 1-4 2006, Abstract p.1665.
- [22] Ergonul O. CCHF. In presentations of the *Symposium Emerging vector borne viral diseases*, Lelystad, Netherlands, 29 November 2008.
- [23] Torunoglu M.A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In Programs of the *ESCMID Conference on Viral Haemorrhagic Fevers*, Istanbul, Turkey, 27-28 June 2008.
- [24] Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey. In Programs of the *International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance*, Vienna, Austria, 13-16 February 2009. Abstract 6.003 pg.66.
- [25] Jauréguiberry S., Tattevin P., Tarantola A., et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Microbiol.* 43, 4905-4907, 2005.
- [26] <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/vhf/biofacts/vhffactsheet.html>.
- [27] Cevik M.A., Erbay A., Bodur H., et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int. J. Infect. Dis.* 12, 374-379, 2008.
- [28] Engin A., Yilmaz M.B., Elaldi N., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: does it involve the heart? *Int. J. Infect. Dis.* 13 (3), 369-373, 2009.
- [29] Papa A., Drosten C., Bino S., et al. Viral load and Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 805-806, 2007.
- [30] Ergönül O., Celikba A., Dokuzoguz B., Eren S., Baykam N., Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin. Infect. Dis.* 39, 284-287, 2004.
- [31] Swanepoel R., Gill D.E., Shepherd A.J., Leman P.A., Mynhardt J.H., Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev. Infect. Dis.* 11, S794-S800, 1989.
- [32] Duh D., Saksida A., Petrovec M., et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1769-1772, 2007.
- [33] Christova I., Di Caro A., Papa A., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria. *Emerg. Inf. Dis.* 15 (6), 983-985, 2009.
- [34] Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie. Febbri Emorragiche Virali. Raccomandazioni e indicazioni per il trasporto. 2006.
- [35] Tarantola A., Nabeth P., Tattevin P., Michelet C., Zeller H. Lookback exercise with imported Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal and France. *Emerg. Inf. Dis.* 12, 1424-1426, 2006.
- [36] Peters C.J., Jahrling P.B., Khan A.S. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection control. *Arch. Virol. Suppl.* 11, 141-168, 1996.
- [37] Athar M.N., Khalid M.A., Ahmad A.M., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72, 471-473, 2005.
- [38] Smego R.A., Sarwari A.R., Siddiqui A.R. Crimean-Congo hemorrhagic fever: prevention and control limitations in a resource-poor country. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1731-1735, 2004.
- [39] Fisher-Hoch S.P., Khan J.A., Rehman S., Mirza S., Khurshid M., McCormick J.B. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 346, 472-475, 1995.
- [40] Borio L., Inglesby T., Peters C.J., et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *JAMA* 287, 2391-2405, 2002.
- [41] Elaldi N., Bodur H., Ascioğlu S., et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J. Infect.* 58, 238-244, 2009.
- [42] Tarantola A. Health care workers and nosocomial VHF. In Programs of the *ESCMID Conference on Viral Hemorrhagic Fevers*, Istanbul, Turkey, 27-28 June 2008.