

Epidemia da vaiolo delle scimmie (mpox): proattività, senza panico

Giuseppe Lippi¹, Camilla Mattiuzzi²

¹Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

²Direzione Medica, Ospedale di Rovereto, Agenzia Provinciale per i Servizi Socio-Sanitari (APSS), Trento

Keywords: monkeypox; mpox; epidemic

Con l'eco, e soprattutto con l'impatto epidemiologico del COVID-19 (coronavirus disease 2019) che ancora non si sono spenti (1), ci troviamo ad affrontare una nuova emergenza sanitaria di natura infettiva. Il 14 agosto 2024, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato emergenza sanitaria pubblica di portata internazionale la recente epidemia di vaiolo delle scimmie (monkeypox; mpox) in atto in Africa (2). Sebbene l'impatto di questa epidemia non sia facilmente stimabile, l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha dichiarato il 16 agosto che, dalla Repubblica Democratica del Congo dove sono stati registrati i primi casi del nuovo e apparentemente più aggressivo ceppo 1b, altri paesi confinanti sono stati colpiti, principalmente Burundi, Ruanda, Uganda e Kenya. Analogamente al Congo, la reale portata di questi focolai potrebbe essere ben maggiore di quanto ufficialmente riportato a causa della sottostima e della diagnosi inefficiente (3). È però ormai un dato di fatto che l'epidemia si stia diffondendo anche al di fuori del continente africano, poiché il 15 agosto 2024 è stato diagnosticato il primo caso di mpox da ceppo 1b in Svezia, mentre in precedenza erano stati segnalati oltre 22 mila casi di mpox in 29 paesi dell'Unione Europea, causati principalmente dal ceppo 2b, nel 2022 (3). Sebbene sia complesso prevedere come evolverà questa nuova minaccia infettiva, disponiamo fortunatamente di una serie di informazioni che ci avvantaggiano rispetto all'esordio della pandemia da COVID-19. Questo ci obbliga a innalzare il livello di allerta, senza però farsi prendere dal panico.

Conosciamo infatti molte cose: il virus (composto da DNA a doppio filamento, appartenente al genere Orthopoxvirus) e il suo ceppo apparentemente più aggressivo (1b), la principale via di trasmissione negli esseri umani (contatto con animali selvatici infetti, persone infette e/o materiali contaminati, ma potenzialmente anche per via aerogena tramite gocce di saliva, ossia droplets), le categorie a maggior rischio di infezione (persone a stretto contatto con soggetti infetti, omosessuali, persone dedite a sesso promiscuo) e quelle a maggior rischio di deterioramento clinico (bambini, persone immunocompromesse), il periodo di incubazione (tra 5 e 21 giorni), i sintomi più comuni (malattia febbrile, astenia, accompagnata da emicrania, mialgia, linfadenopatia, seguiti da un'eruzione cutanea caratteristica, che dura generalmente 2-4 settimane), l'impatto clinico del nuovo ceppo 1b (apparentemente più trasmissibile e fatale, con tasso di mortalità attuale di circa il 5% negli adulti e 10% nei bambini, rispetto a <1% del ceppo 2a), insieme alla disponibilità di vaccini e trattamenti efficaci (3,4). La patogenicità del virus è ovviamente inferiore nei soggetti già vaccinati per la forma classica di vaiolo o che lo abbiano contratto in passato, grazie alla capacità del sistema immunitario di cross-reagire con questo nuovo virus. Secondo le informazioni attuali emanate dall'OMS, la probabilità di infezione da ceppo 1 di mpox è valutata elevata, mentre sono valutati basso l'impatto e moderato il rischio clinico complessivo (fanno ovviamente eccezione i soggetti immunocompromessi, nei quali l'impatto è valutato moderato ed il rischio complessivo elevato) (4). Inoltre, sono già disponibili sul mercato diagnostico una serie di test molecolari di riferimento (basati sulla PCR; Polymerase Chain Reaction), alcuni immunodosaggi di laboratorio e persino test antigenici rapidi (5).

Secondo le note ufficiali del Ministero della Salute, la classificazione dei casi è stata definita come riportato in Tabella 1 (6). La conferma di infezione richiede il rilevamento di materiale genetico virale (DNA) di mpox in un campione biologico del paziente. Il campione di elezione è rappresentato da materiale prelevato dalle caratteristiche lesioni cutanee. La circolare ministeriale definisce anche un algoritmo diagnostico, che può prevedere *in primis* uno screening mediante tecniche molecolari (PCR e/o real-time PCR) rivolto alla ricerca di positività per virus del genere Orthopoxvirus, alla cui positività fa seguito la ricerca di DNA virale di mpox (sempre mediante PCR e/o real-time PCR), con eventuale sequenziamento per l'identificazione precisa del ceppo. La circolare apre anche alla possibilità di rilevare direttamente mpox qualora si abbiano a disposizione sonde molecolari specifiche, e sottolinea l'importanza di utilizzare (ove possibile) primers che consentano di identificare il ceppo responsabile dell'infezione, visto il diverso impatto clinico. L'isolamento in colture cellulari del virus è riservato a laboratori con protocolli convalidati e dotati di strutture di contenimento elevato (BSL-3).

Corresponding author: Giuseppe Lippi, Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, Direzione Medica, Ospedale di Rovereto, Agenzia Provinciale per i Servizi Socio-Sanitari (APSS), Trento, Piazzale L.A. Scuro, 10 37134 Verona, Email: giuseppe.lippi@univr.it

Ricevuto: 02/07/2024

Rivisto: 26/08/2024

Accettato: 26/08/2024

Published on-line:

DOI: 10.19186/BC_2024.048

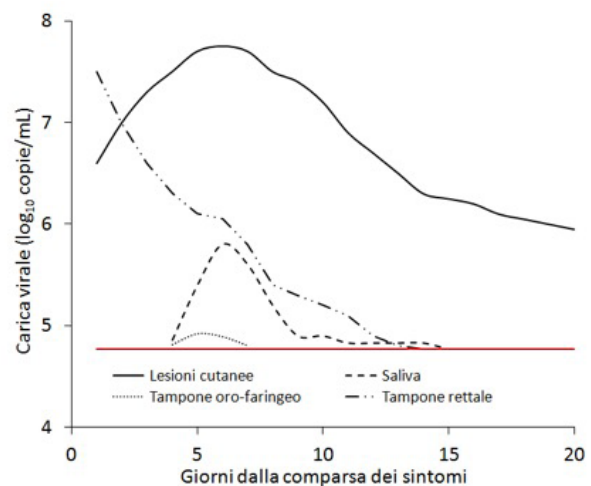
Tabella 1

Classificazioni dei casi di vaiolo della scimmia (monkeypox; mpox) secondo l'Allegato 2 della Circolare 34905 del 2/08/2022 del Ministero della Salute (6).

Caso sospetto	Presenza di rash cutaneo acuto o una o più lesioni acute della cute, accompagnati da uno o più segni o sintomi quali emicrania, insorgenza acuta della febbre (>38,5°C), linfadenopatia, dolori muscolari, mal di schiena, astenia, e per i quali siano escluse altre cause comuni di eruzione cutanea acuta o lesioni.
Caso probabile	<p>Persona che soddisfi i criteri di "caso sospetto" con uno o più dei seguenti aspetti epidemiologici precedenti relativi ad un caso accertato (nei 21 giorni precedenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • esposizione ravvicinata prolungata faccia a faccia, senza adeguati dispositivi di protezione individuale; • contatto fisico diretto con pelle o lesioni cutanee, compreso il contatto sessuale; • contatto con materiali contaminati (indumenti, lenzuola o utensili); <p>Persona che abbia avuto partner sessuali multipli o anonimi nei 21 giorni precedenti la comparsa dei sintomi.</p> <p>Valori misurabili di IgM anti-orthopoxvirus (OPXV) (durante il periodo da 4 a 56 giorni dopo l'insorgenza del rash) o aumento di quattro volte del titolo anticorpale IgG in campioni prelevati in fase acuta (fino al 5-7 giorno) e in fase di convalescenza (dal giorno 21 in poi), in assenza di vaccinazione recente contro il vaiolo o monkeypox (mpox) o di altre esposizioni note all'OPXV.</p> <p>Test positivo per infezione da OPXV senza PCR o sequenziamento specifici per mpox.</p>
Caso confermato	Conferma in laboratorio di diagnosi di mpox mediante rilevazione di sequenze uniche di DNA virale con tecniche di biologia molecolare.

E' importante sottolineare che la positività dei campioni prelevati da lesioni cutanee dal soggetto infetto in fase acuta è molto elevata (prossima al 100%), mentre quella di altri campioni biologici è inferiore (88% per il tampone rettale, 84% per la saliva e 79% per il tampone orofaringeo) (7). Analogamente meno performante è la ricerca del DNA virale nel siero, sicché una eventuale negatività in questa matrice biologica non consente di escludere la diagnosi. Analogamente ad altri tipi di infezione virale, la ricerca sierologica di anticorpi anti-mpox non può essere considerata un esame diagnostico di prima linea, ma serve solo per un'eventuale classificazione retrospettiva (6).

La positività per materiale virale di mpox riflette la dinamica del virus nell'organismo. Nel caso delle lesioni cutanee, nella saliva e nell'orofaringe, la carica virale aumenta rapidamente alla comparsa dei sintomi e raggiunge il picco dopo circa 6 giorni, per poi diminuire progressivamente, con cinetiche molto diverse, come riportato in Figura 1. La massima carica virale è rinvenibile in campioni di lesioni cutanee dal 3° al 10° giorno, circa, mentre nella saliva e soprattutto in orofaringe, la carica virale è molto inferiore (da 100 a 1000 volte), e generalmente identificabile rispettivamente dal 4° al 15° giorno e dal 4° al 7° giorno dopo la comparsa dei sintomi, come riportato recentemente da Yang et al. (7). E' importante sottolineare che sono stati descritti in

**Figura 1**

Cinetica virale in vari campioni biologici in pazienti con infezione da vaiolo delle scimmie (monkeypox; mpox) (7). La linea continua definisce il limite di positività della tecnica molecolare di rilevazione del DNA virale.

letteratura casi di soggetti verosimilmente contagiati da parte di pazienti pre-sintomatici (8) o asintomatici (9), il che renderebbe particolarmente insidiosa e complessa la circoscrizione di un'eventuale epidemia, un po' come accaduto per COVID-19.

Nella prospettiva certamente indesiderabile che mpox si possa trasformare in una grossa epidemia, o addirittura in una pandemia, diviene imperativo non farsi prendere dal panico, ma essere preparati al peggio, perché "*errare humanum est, perseverare autem diabolicum*" (10). La prima misura da adottare è la tutela del personale sanitario, soprattutto quello a stretto contatto con i pazienti, reiterando la raccomandazione di utilizzare dispositivi di protezione individuale (DPI) che riducano il rischio di contatto con lesioni infette (guanti) o di trasmissione aerogena del virus (mascherine). Le dosi di vaccino ed antivirali (già disponibili) devono essere calibrate per affrontare un'eventuale circolazione massiva del virus. In secondo luogo, i laboratori devono dotarsi di tecniche rapide di diagnosi, evitando il collasso (materiale e psicologico) già sperimentato durante i primi tempi della pandemia da COVID-19 (11). I test antigenici potrebbero rivestire in questa prospettiva una soluzione ideale, efficace ed anche economicamente vantaggiosa, come già dimostrato per COVID-19 (12). Il problema attuale è che gli immunodosaggi di laboratorio per la diagnosi di mpox sono ancora pochi, mentre i già numerosi test rapidi (qualitativi) esistenti in commercio hanno due grosse criticità: non sono stati oggetto di estese valutazioni cliniche, seguite da pubblicazioni scientifiche accreditate e non consentono ad oggi di distinguere tra i differenti ceppi di mpox.

Si rende quindi necessaria una efficace collaborazione tra l'industria del diagnostico, le società scientifiche e i laboratori clinici per accelerare la commercializzazione di test diagnostici, rapidi, facili e per essere preparati a qualsiasi destino ci riservi questa nuova minaccia infettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen J. COVID-19 is surging again-with far fewer serious cases. *Science* 2024;385:814-5.
2. The Lancet. Mpox: the need for a coordinated international response. *Lancet*. 2024 Aug 19. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01708-2. Epub ahead of print.
3. European Centre for Disease Control and Prevention. Risk Editorial assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries. at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf>. (Ultimo accesso: agosto 2024).
4. World Health Organization. Mpox (monkeypox). https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_2. (Ultimo accesso: agosto 2024).
5. Altindis M, Puca E, Shapo L. Diagnosis of monkeypox virus - An overview. *Travel Med Infect Dis* 2022;50:102459.
6. Ministero della Salute. Allegato 2 Circolare 34905 del 2/08/2022. Focolaio di vaiolo delle scimmie in paesi non endemici: aggiornamenti sulla definizione di caso, segnalazione, tracciamento dei contatti e gestione dei casi. Note tecniche per la diagnosi di laboratorio. https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2022/08/Copia_DocPrincipale_Circolare_vaiolo_delle_scimmie2AGO22DEF.pdf (ultimo accesso: agosto 2024).
7. Yang Y, Niu S, Shen C, Yang L, Song S, Peng Y, et al. Longitudinal viral shedding and antibody response characteristics of men with acute infection of monkeypox virus: a prospective cohort study. *Nat Commun* 2024;15:4488.
8. Kubo T, Hayakawa K, Akiyama Y, Morioka S, Ohmagari N. A case of confirmed pre-symptomatic transmission of mpox. *J Infect Chemother* 2023;29:1008-9.
9. Accordini S, Cordioli M, Pomari E, Tacconelli E, Castilletti C. People with asymptomatic or unrecognised infection potentially contribute to monkeypox virus transmission. *Lancet Microbe* 2023;4:e209.
10. Lippi G, Mattiuzzi C. COVID-19: imparare dal passato. *Biochim Clin* 2023;47:1-3.
11. Lippi G, Plebani M. Impact of COVID-19 on laboratory medicine in Italy: national analysis of the EFLM Task Force Preparation of Labs for Emergencies (TF-PLE) questionnaire. *Biochim Clin* 2023;47:386-7.
12. Pighi L, Henry BM, Mattiuzzi C, De Nitto S, Salvagno GL, Lippi G. Cost-effectiveness analysis of different COVID-19 screening strategies based on rapid or laboratory-based SARS-CoV-2 antigen testing. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:e168-71.