

MONKEYPOX

Gabriella d'Ettorre

DIP SANITÀ PUBBLICA E MALATTIE INFETTIVE
UNIVERSITÀ DI ROMA SAPIENZA



**22 LUGLIO
2022**



Rai RaiNews

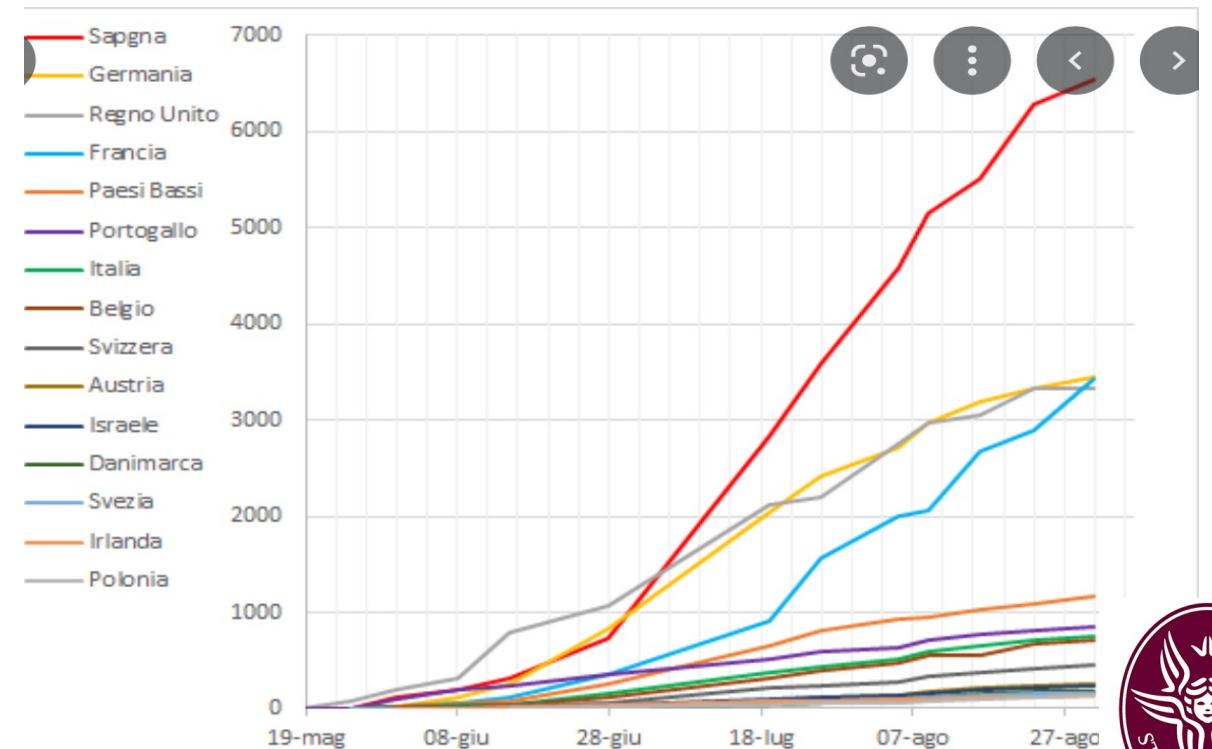
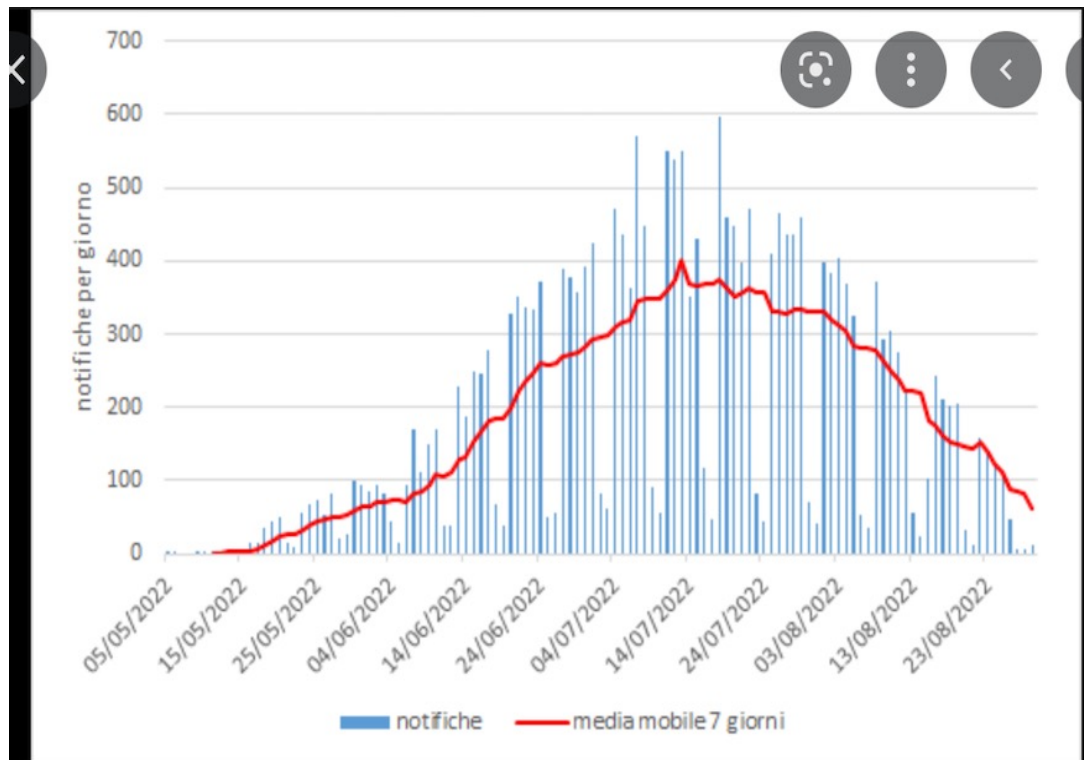
L'Oms ha dichiarato il vaiolo delle scimmie una "emergenza sanitaria di interesse internazionale"

**Vaiolo deriva dal
latino: varius,
variegato, o da varus,
foruncolo**

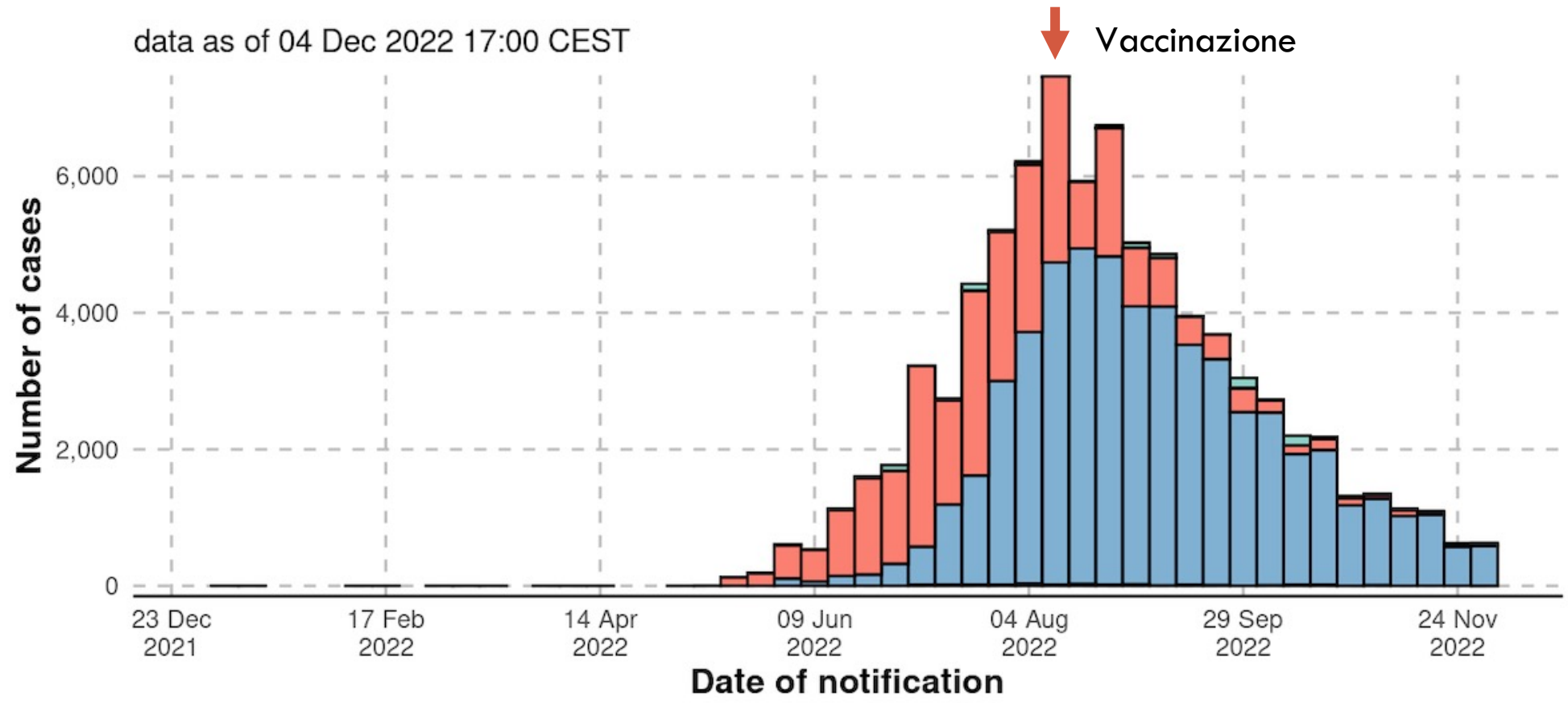


IL PRIMO CASO IN ITALIA È STATO CONFERMATO IL 20 MAGGIO 2022

Dall'inizio dell'epidemia sono stati segnalati casi confermati di vaiolo delle scimmie (MPX) all'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) da 72 paesi delle sei Regioni dell'OMS; al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) da 27 paesi dell'UE/EEA, da due paesi dei Balcani occidentali: Serbia e Bosnia ed Erzegovina e dalla Turchia. (Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico)



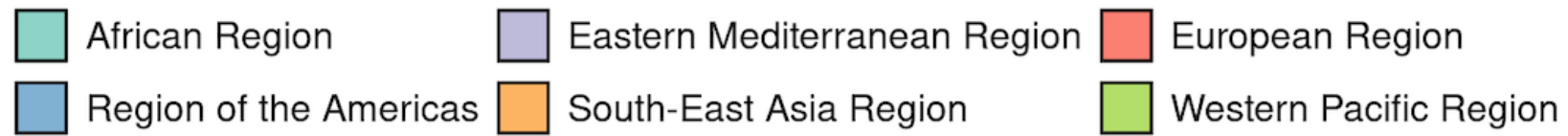
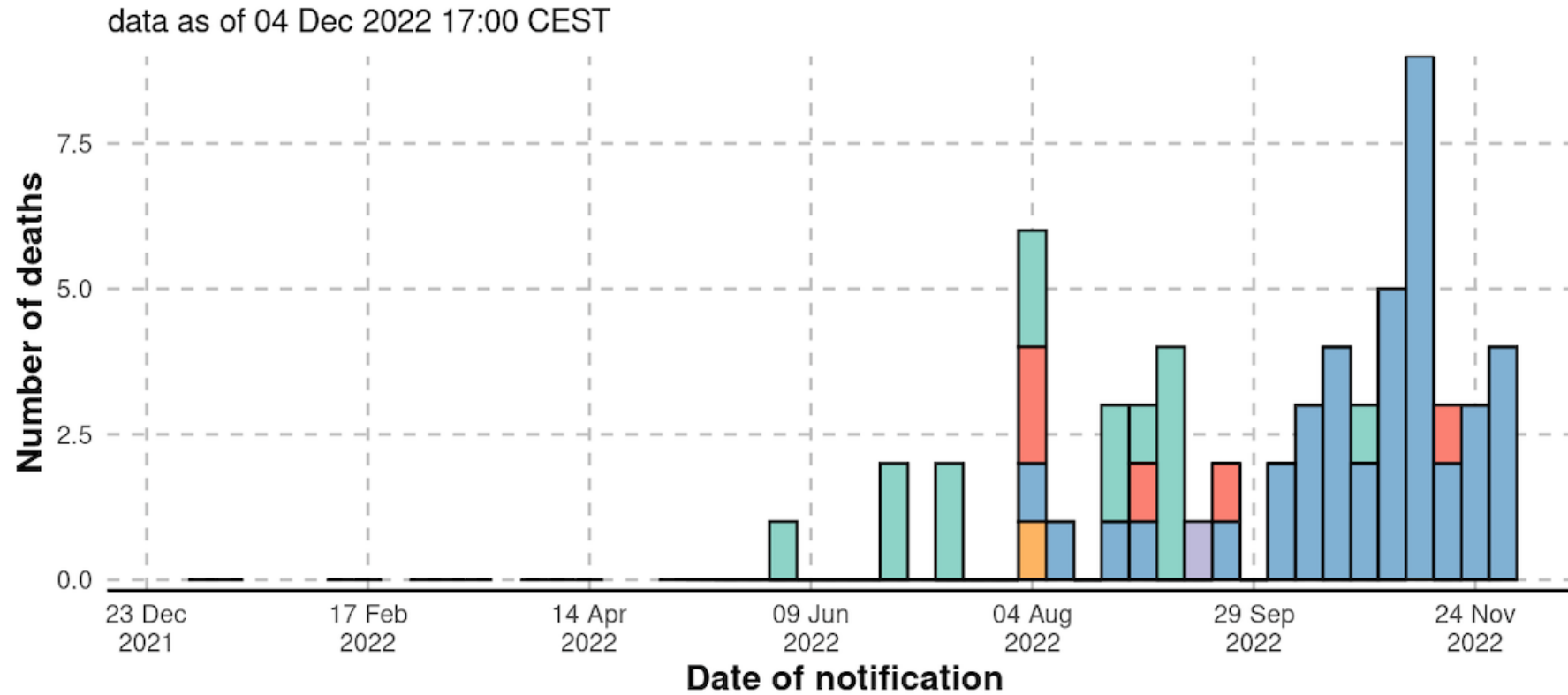
Epidemic curve shown for cases reported up to 04 Dec 2022 to avoid showing incomplete weeks of data.



- African Region
- Eastern Mediterranean Region
- European Region
- Region of the Americas
- South-East Asia Region
- Western Pacific Region

Source: WHO

Epidemic curve shown for deaths reported up to 04 Dec 2022 to avoid showing incomplete weeks of data.



Source: WHO

Il nome deriva dalla prima identificazione del virus, scoperto nelle scimmie in un laboratorio danese nel 1958.

È diffuso in particolare tra primati e piccoli roditori, prevalentemente in Africa.

Il virus è stato identificato per la prima volta come patogeno umano nel 1970 nella Repubblica Democratica del Congo.

In mezzo secolo dalla sua scoperta, diventa endemico in Benin, Camerun, Repubblica Centro Africana, Repubblica Democratica del Congo, Gabon, Gana Costa d'Avorio, Liberia, Nigeria, Repubblica del Congo, Sierra Leone, e Sud Sudan.

Nelle aree endemiche è trasmesso all'uomo attraverso un morso o il contatto diretto con il sangue, la carne, i fluidi corporei o le lesioni cutanee di un animale infetto.



VAIOLO DELLE SCIMMIE

Storia



DIFFUSIONE DI MONKEYPOX OLTRE LE AREE ENDEMICHE

- **2003** : epidemia notevole di vaiolo delle scimmie si è verificata negli Stati Uniti, quando dei roditori infetti provenienti dall'Africa, importati come animali da compagnia, diffusero il virus ai cani della prateria domestici, che in seguito contagiarono soggetti umani nel Midwest. L'epidemia coinvolse 37 casi confermati e 10 probabili in 6 stati, ma non ci furono decessi
- **2017**: il più grande outbreak di monkeypox in Africa Occidentale mai registrato (Nigeria)
- **2018**: primi casi di esportazione umana di monkeypox dall'Africa in Israele, Singapore ed Inghilterra: tutti i casi esportati sono derivanti dal sottotipo dell'Africa occidentale



VAIOLO DELLE SCIMMIE

- Si tratta di un'infezione zoonotica (trasmessa dagli animali all'uomo)
- E' causata da un virus della stessa famiglia del vaiolo (Poxviridae)
- Ha minore trasmissibilità e gravità della malattia che provoca rispetto al vaiolo «classico»



VAIOLO «CLASSICO» E VAIOLO «DELLE SCIMMIE»

- Il virus del vaiolo delle scimmie è il principale parente del vaiolo storico.
- Il ritratto di famiglia è però abbastanza affollato.
- Vaiolo “classico” e vaiolo «delle scimmie» sono solo due rappresentanti di una dozzina di virus estremamente simili tra loro, gli orthopoxvirus.
- Oggi , il vaiolo delle scimmie non è l'unico vaiolo ancora esistente a colpire gli esseri umani.



POXVIRUS CHE INFETTANO L'UOMO

Genus	Virus	Primary host(s)	Clinical features in humans
Orthopoxvirus	Variola	Man	Smallpox
	Vaccinia	Man	Vesicular vaccination lesion
	Cowpox	Cattle, cats, rodents	Lesions on hands
	Monkeypox	Monkey, squirrels	Resembles smallpox
Parapoxvirus	Pseudocowpox	Cattle	Localized nodular lesions (milkers' nodes)
Yatapoxvirus	Orf	Sheep, goats	Localized vesiculo. Granulomatous lesions
	Tanpox	Monkeys	Vesicular skin lesions and febrile illness
	Yabapox	Monkeys	Human infections very rare and accidental; localized skin tumors
Molluscipoxvirus	Molluscum contagiosum	Man	Multiple small skin nodules



MONKEYPOX

**Zoonosi mantenuta da mammiferi (scimmie, roditori e scoiattoli):
Introduzione periodica nell'uomo con brevi catene di trasmissione interumana**

- **Famiglia:** Poxviridae, Genere: Orthopoxvirus

- **2 sottotipi**

Africa occidentale - sintomi lievi (tasso di mortalità 1%)

Centrafricano - malattia più grave (tasso di mortalità 10%)



MONKEYPOX

Periodo di incubazione: 7-21 giorni

Durata dei sintomi: 2-4 settimane

Trasmissione: contatto stretto, droplets, fomiti

Evoluzione: auto-limitante tranne nel paziente immunocompromesso o in età estreme



MONKEYPOX: SINTOMI CLASSICI

- Fase prodromica con durata di 0-5 giorni associata a :
 - febbre,
 - malessere,
 - cefalea,
 - debolezza,
 - linfadenopatia generalizzata o localizzata in singole aree
(caratteristica specifica della malattia)



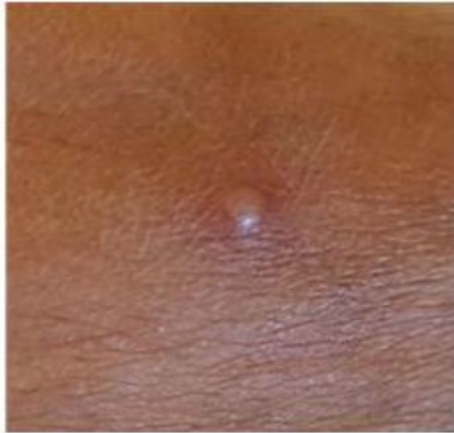
MONKEYPOX: SINTOMI CLASSICI

Eruzione cutanea dopo 1-3 giorni dalla fase prodromica:

- Le lesioni compaiono sul volto (95% dei casi) e hanno un' estensione centrifuga coinvolgendo palmo e pianta dei piedi (75% dei casi); mucose orali (70% dei casi); i genitali (30% dei casi); congiuntive (20% dei casi)
- 4 stadi: maculare > papulare > vescicolare > pustoloso - prima della desquamazione e della risoluzione
- Le lesioni sono ben circoscritte, ombelicate e dolorose
- Complicazioni: polmonite, encefalite, cheratite e infezioni batteriche secondarie



CARATTERISTICHE DEL RASH



a) early vesicle,
3mm diameter



b) small pustule,
2mm diameter



c) umbilicated pustule,
3-4mm diameter



d) ulcerated lesion,
5mm diameter



e) crusting of a mature
lesion



f) partially removed
scab

CARATTERISTICHE DEL RASH









MONKEYPOX: COMPLICAZIONI

- Infezioni batteriche e/o sepsi
- polmonite
- encefalite
- cheratite con conseguente perdita della vista

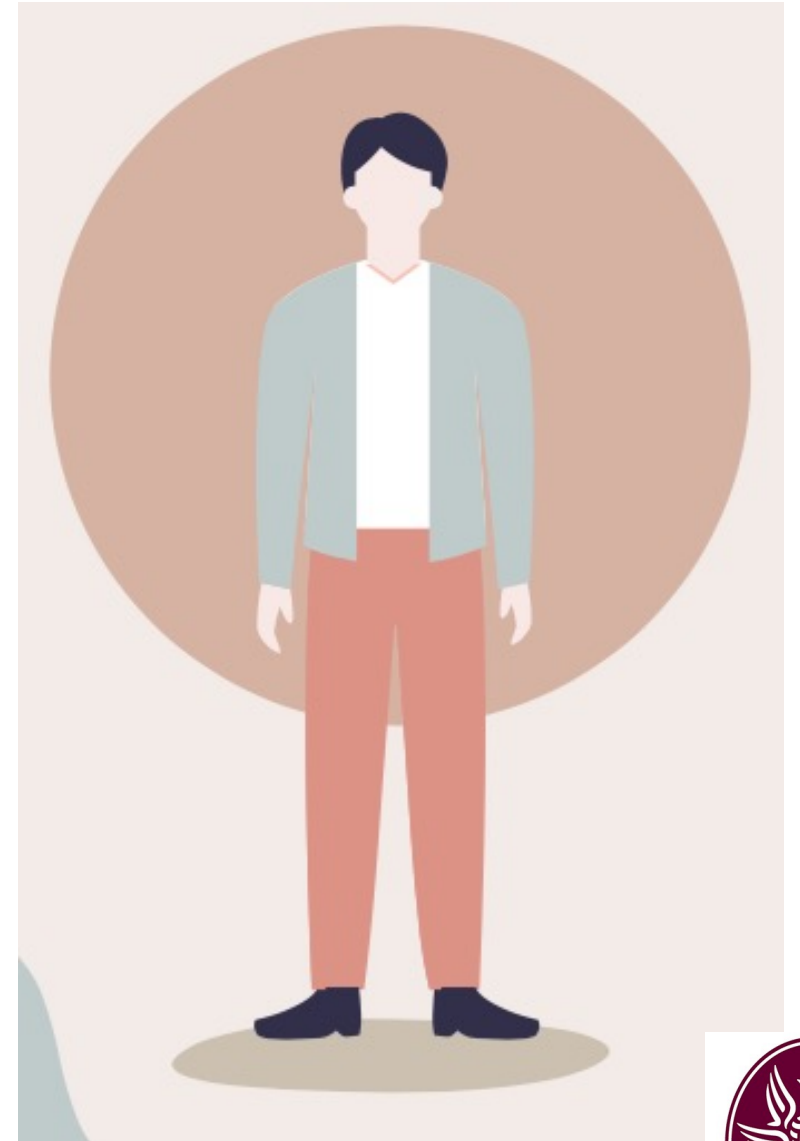
La frequenza dell'infezione asintomatica oggi è sconosciuta



PRIMI CASI IN ITALIA

CASO 1 (MAGGIO 2022)

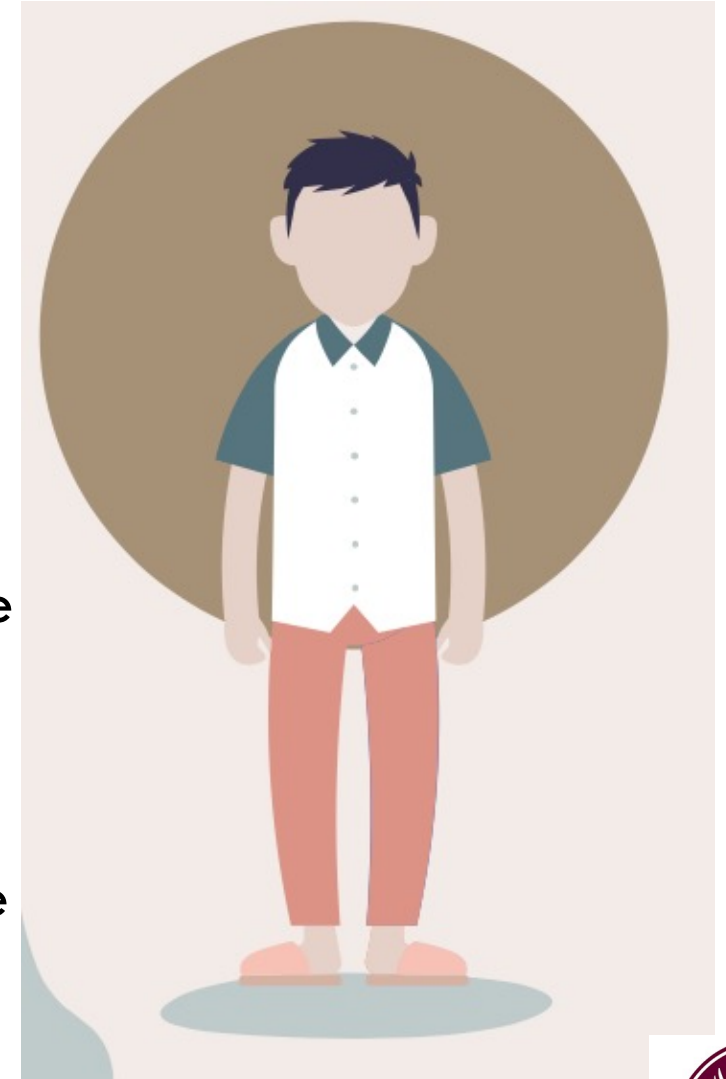
- Maschio 35 anni Italiano
- HIV+
- Viaggio in Gran Canaria a metà maggio
- Comparsa di malessere e di eruzione cutanea per cui assumeva una dose di penicillina
- In PS in Italia: multiple lesioni asincrone con ombelicazione centrale in area genitale e linfadenopatia inguinale
- MSM, rapporti sessuali a rischio, precedenti MST



PRIMI CASI IN ITALIA

CASO 2 (MAGGIO 2022)

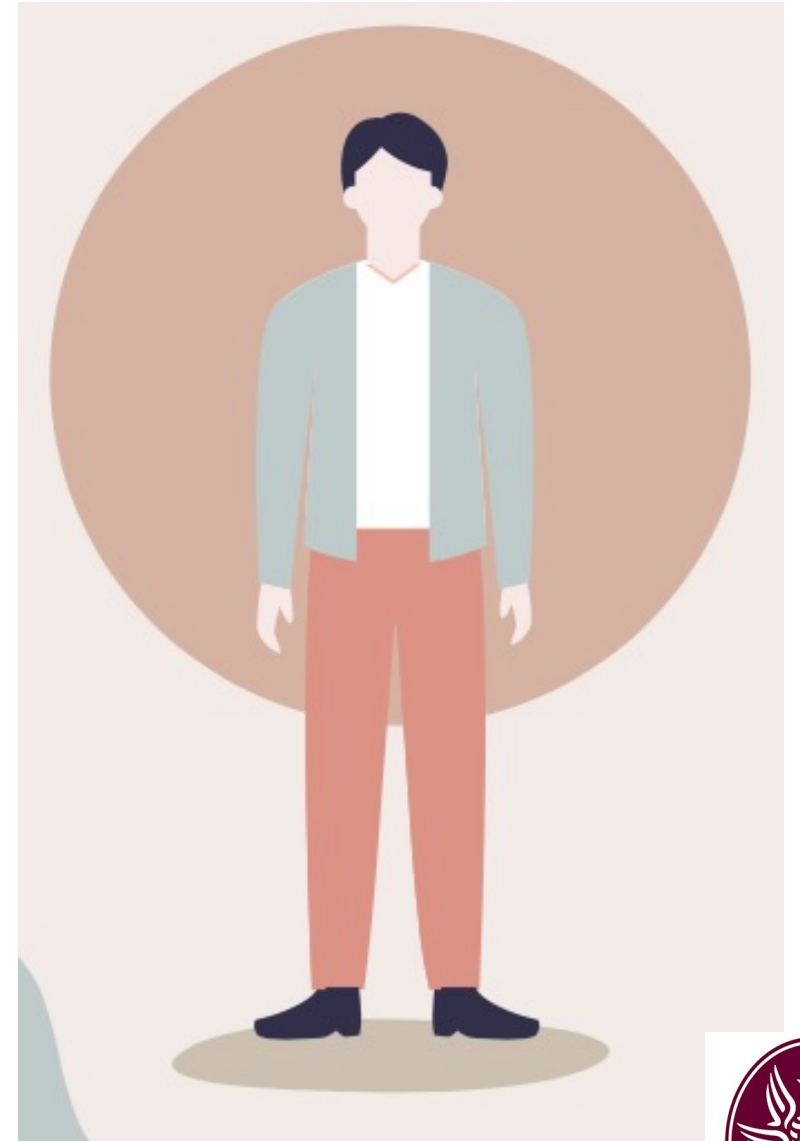
- Uomo 30 anni Italiano
- PrEP continuativa
- Viaggio in Gran Canaria a metà maggio
- • Febbre con astenia e dopo 3 giorni comparsa di papule perianali pruriginose con secrezione sierosa e linfadenopatia inguinale dolorosa
- In seguito comparsa di lesioni singole su schiena, gambe e piante dei piedi
- MSM, rapporti sessuali a rischio, precedenti MST



PRIMI CASI IN ITALIA

CASO 3 (MAGGIO 2022)

- Maschio 30 anni
- HIV+, Vaccinato per il vaiolo in infanzia
- Viaggio in Gran Canaria a metà maggio
- Febbre e dopo due giorni comparsa di papule pruriginose a cluster in regione anale e successivamente singole lesioni su testa, torace, mani, gambe e braccia
- MSM, rapporti sessuali a rischio, precedenti MST



PRIMI CASI IN ITALIA

CASO 4 (MAGGIO 2022)

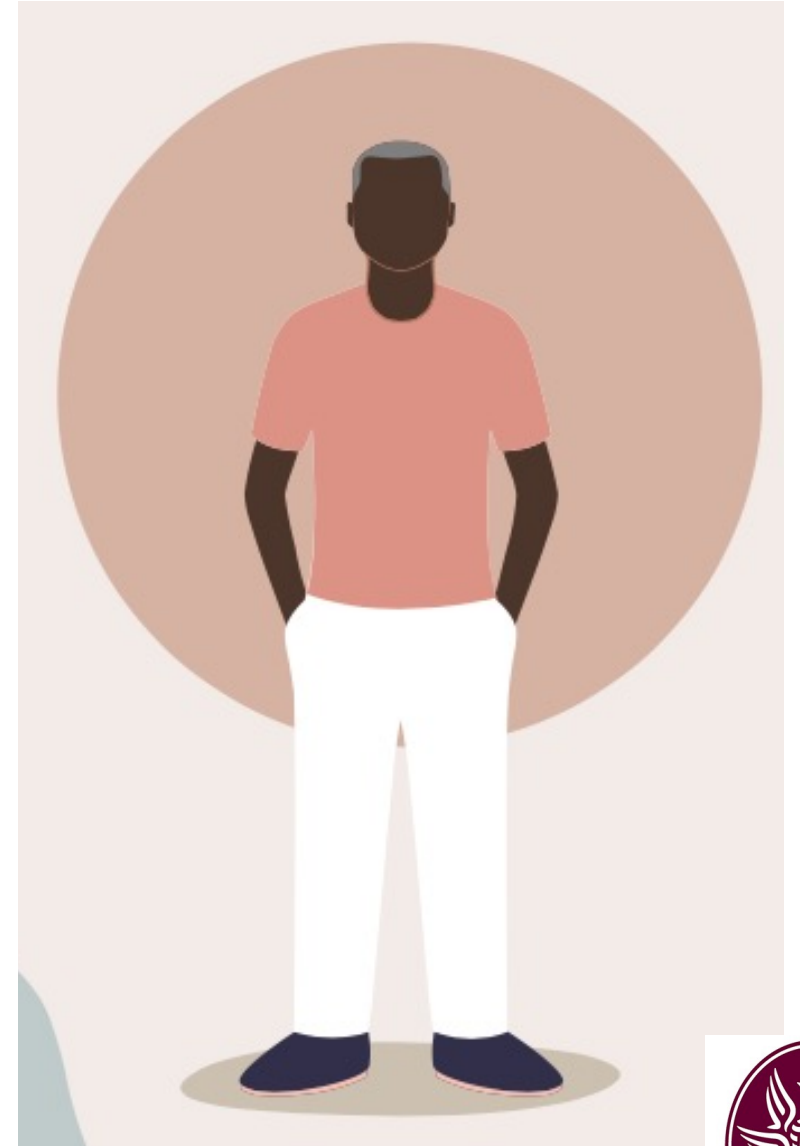
- Uomo 30 anni Italiano
- PrEP al bisogno
- Viaggio in Gran Canaria a metà maggio
- Comparsa di mialgie e dopo due giorni lesioni vescicolo-papulose in area genitale
- In seguito comparsa di lesioni in area sovrapubica e sul torace
- MSM, rapporti sessuali a rischio, precedenti MST



PRIMI CASI IN THAILANDIA

CASO 1 (CONFERMATO IL 19 LUGLIO 2022, PHUKET)

- Uomo 27 Anni Nigeriano
- 1 settimana di febbre con lievi sintomi respiratori ed eruzione cutanea (maculo-papule, vescicole e pustole) originata a livello dall'inguine poi diffusasi a viso, tronco e braccia
- Storia di frequentazione di locali notturni a Phuket
- Rapporti sessuali a rischio con più partner



PRIMI CASI IN THAILANDIA

CASO 2 (CONFERMATO IL 27 LUGLIO 2022, BANGKOK)

- Uomo 47 anni Tailandese
- Febbre con mialgie e linfadenopatia dal 12 luglio
- 1 settimana dopo eruzione pustolosa a livello dei genitali diffusasi alla testa, al volto e alle estremità.
- Contemporanea comparsa di gonfiore e dolore a livello dei genitali
- •Rapporti sessuali a rischio con maschio straniero, di nazionalità sconosciuta



PRIMI CASI IN THAILANDIA

CASO 3 (CONFERMATO 2 AUG 2022, PHUKET)

- Maschio 25 anni Tedesco
- Arrivato in Thailandia il 18 lug 2022
- Il 23 luglio comparsa di febbre, linfadenopatia ed eruzione cutanea a partire dai genitali con diffusione al tronco e alle estremità
- Sospetto di infezione contratta all'estero



PRIMI CASI IN THAILANDIA

CASO 4 (CONFERMATO 4 AUG 2022, SAMUTPRAKARN)

- Donna 25 anni Tailandese
- Il 29 luglio comparsa di febbre e successiva eruzione cutanea a livello delle estremità con diffusione al tronco e ai genitali
- Frequentazione regolare di locali notturni di Bangkok
- Rapporti sessuali a rischio con maschio straniero



MONKEYPOX: FENOTIPO DELL'OUTBREAK DEL 2022

Caratteristiche del rash:

- Le lesioni si verificano spesso nella regione genitale, anorettale o orale
- L'eruzione cutanea non è sempre disseminata a molte aree del corpo
- Il rash può essere limitato a poche lesioni o ad una singola lesione
- L'eruzione cutanea non appare sempre su palme delle mani e piante dei piedi
- Il rash potrebbe essere asincrono: vari stati evolutivi contemporaneamente



**Lesioni
anogenitali**



MONKEYPOX: FENOTIPO DELL'OUTBREAK DEL 2022

- La maggior parte dei pazienti sviluppa una malattia lieve, ma le lesioni sono estremamente dolorose fino allo sviluppo delle croste
- Variabili sintomi prodromici: prima o dopo l'eruzione cutanea o completamente assenti
- Sintomi respiratori (ad es. mal di gola, congestione nasale o tosse)
- Complicazioni: proctite, tenesmo, sanguinamento rettale o orofaringite



**Sintomi
prodromici**



DIAGNOSI

PCR positiva per monkeypox sui seguenti campioni biologici:

- Materiale prelevato dalle lesioni cutanee (vescicole o pustole) raccogliendo almeno due campioni da due lesioni diverse – **campione di elezione**
- Tampone su liquido di lesione cutanea
- Raccolta della crosta



DIAGNOSI DIFFERENZIALI

- Herpes simplex 1-2
- VZV
- Mollusco contagioso
- Enterovirus
- Sifilide
- Morbillo
- Scabbia
- Infezione disseminata da gonococco
- Infezione batterica della pelle
- Allergie a farmaci
- Parapox virus
- Ulcera molle



TRATTAMENTO

Trattamento prevalentemente di supporto (febbre, prurito) nei casi lievi

- La terapia antivirale può essere considerata in casi gravi

Tecovirimat (TPOXX) (e Brincidofovir)

Considerazioni per l'uso:

- Malattia grave (malattia emorragica, lesioni confluenti, sepsi, encefalite, o altre condizioni che richiedono il ricovero in ospedale)
- Persone ad alto rischio di malattie gravi: pazienti immunocompromessi, bambini di età inferiore agli 8 anni, gravidanza o allattamento, storia o presenza di dermatite atopica, altre condizioni cutanee esfolianti attive, pazienti con una o più complicanze



TECOVIRIMAT (TPOXX)

Approvato dalla FDA per il trattamento del vaiolo in adulti e bambini

- L'efficacia è stata stabilita sulla base di modelli animali che utilizzano ortopoxvirus correlati - primati non umani infettati con virus monkeypox e conigli infettati con il virus rabbitpox
- Tasso di sopravvivenza notevolmente più alto con il tecovirimat rispetto al placebo
- La sicurezza negli esseri umani è stata valutata su volontari sani
- Il suo utilizzo per il trattamento di altri Orthopoxvirus, tra cui monkeypox, non è ancora approvato

La CDC consente l'uso di tecovirimat per il trattamento empirico primario o precoce di infezioni non variola Orthopoxvirus, tra cui monkeypox, in adulti e bambini tutte le età.



MONKEYPOX: VACCINO

- Il vaccino JYNNEOS (IMVANEX) è stato autorizzato dalla FDA nel 2019 per la prevenzione sia del vaiolo delle scimmie che del vaiolo sulla base di studi sugli animali.
- Raccomandato a persone a rischio di esposizione professionale agli orthopoxvirus e a persone ad alto rischio sociale di esposizione al vaiolo delle scimmie nel contesto di epidemie locali.
- I dati osservazionali sull'utilizzo del vaccino in Africa suggeriscono che il vaccino è efficace almeno per l'85% nella prevenzione del vaiolo delle scimmie
- La precedente vaccinazione contro il vaiolo non sempre fornisce un'immunità permanente, ma probabilmente riduce la gravità della malattia.



JYNNEOS: INDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE IN ITALIA

Tenuto conto dell'attuale scenario epidemico e della limitata disponibilità di dosi, le prime categorie alto rischio a cui verrà offerta inizialmente la vaccinazione, come profilassi pre-esposizione, sono individuate tra:

- personale di laboratorio con possibile esposizione diretta a orthopoxvirus.
- persone gay, transgender, bisessuali e altri uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), che rientrano nei seguenti criteri di rischio:
 - storia recente (ultimi 3 mesi) con più partner sessuali;
 - partecipazione a eventi di sesso di gruppo;
 - partecipazione a incontri sessuali in locali/club/cruising/saune;
 - recente infezione sessualmente trasmessa (almeno un episodio nell'ultimo anno);
 - abitudine alla pratica di associare gli atti sessuali al consumo di droghe chimiche (Chemsex).



MONKEYPOX: VACCINO

- Il vaccino ACAM2000 inizialmente autorizzato per le persone ad alto rischio di infezione per il vaiolo umano è stato reso disponibile anche per il vaiolo delle scimmie
- L'immunità massima è raggiunta quattro settimane dopo la vaccinazione. La durata dell'immunità non è nota ma è suggerita la rivaccinazione ogni 3 anni, o almeno ogni 10 anni

La profilassi post-esposizione tramite vaccinazione con JYNNEOS o ACAM2000 deve avvenire entro 4 giorni dall'esposizione, ma può essere efficace fino a 14 giorni dopo l'esposizione



CONTROLLO DELL'INFEZIONE

I pazienti non ospedalizzati devono:

- Isolarsi a casa fino a quando le lesioni non si sono risolte e le croste non sono cadute e si è formato un nuovo strato di pelle intatta
- Evitare il contatto fisico diretto con altre persone e animali
- Non condividere oggetti e disinfettare le superfici e gli oggetti comunemente toccati
- Indossare una mascherina se è necessario uno stretto contatto con altri in casa
- Le misure di controllo in ospedale comprendono il ricovero dei pazienti in una stanza singola con porta chiusa. Appropriati dispositivi di protezione individuale comprendono abiti, guanti, maschera di livello N95 e protezione per gli occhi. Per la disinfezione standard devono essere utilizzati disinfettanti ospedalieri di grado EPA per patogeni virali emergenti



RACCOMANDAZIONI PER I CONTATTI STRETTI

Per 21 giorni dall'ultima esposizione:

- Automonitoraggio di febbre, eruzione cutanea e altra sintomatologia correlata
- Astensione dall'attività sessuale
- Igiene delle mani e respiratoria
- Evitare contatti con immunocompromessi, bambini <12anni e donne in gravidanza
- Evitare contatto stretto con animali
- Evitare di donare sangue e altri materiali biologici

LA QUARANTENA NON È NECESSARIA



MONKEYPOX: CONSIDERAZIONI FUTURE

La presentazione clinica dell'outbreak di Monkeypox del 2022 è diversa dalla classica presentazione nelle aree endemiche

- Anche se ci sono casi di utilizzo di tecovirimat per il trattamento di pazienti con monkeypox, questi sono insufficienti per dimostrarne l'efficacia
- I modelli animali sono possibili, ma l'efficacia osservata non si traduce sempre direttamente in efficacia negli esseri umani
- Trial randomizzati sulla sicurezza e l'efficacia di tecovirimat per il trattamento del monkeypox negli esseri umani sono ancora in fase di sviluppo



LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA IN ITALIA

Caso sospetto:

1. Eruzione cutanea acuta + 1 tra i seguenti sintomi: mal di testa, insorgenza acuta di febbre $>38.5^{\circ}\text{C}$, linfadenopatia, mialgia, mal di schiena, astenia
2. Esclusione di altre diagnosi differenziali

Caso probabile: caso sospetto + 1 tra:

1. Legame epidemiologico
2. Partner sessuali multipli o anonimi nei 21 giorni precedenti
3. Sierologia positiva
4. PCR positiva per Orthopox, non specifico per monkeypox

Caso confermato: PCR positiva per monkeypox



DEFINIZIONE DI CONTATTO

Persona che ha avuto una o più delle seguenti esposizioni con un caso probabile o confermato di vaiolo delle scimmie:

1. Contatto fisico diretto pelle a pelle
2. Contatto con materiali contaminati (indumenti o biancheria da letto)
3. Esposizione respiratoria diretta, faccia a faccia, ravvicinata
4. Esposizione respiratoria o della mucosa oculare a materiale lesionale (es. croste)

