



Encefalite giapponese

ANDREA ROSSANESE
ALBERTO TOMASI



Encefalite giapponese



Andrea Rossanese
Alberto Tomasi

© copyright 2023 by Carocci editore, Roma

Progetto grafico e impaginazione: Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.


Encefalite giapponese

- ▶▶ Epidemiologia
- ▶▶ Clinica
- ▶▶ Prevenzione
- ▶▶ Vaccinazione
- ▶▶ Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione

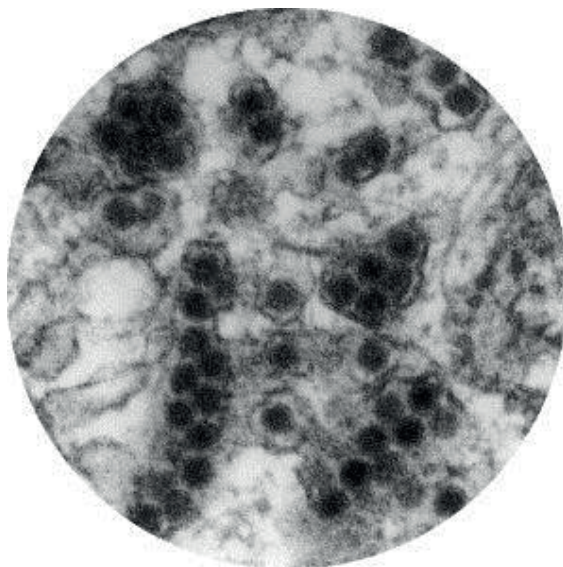
Key point

Riferimenti bibliografici

ENCEFALITE GIAPPONESE

L'encefalite giapponese (Japanese Encephalitis, JE) è un'infezione virale trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare, per la quale non è mai stata documentata la trasmissione interumana. L'agente causale ( **figura 1**) è uno dei circa 70 flavivirus, strettamente correlato al virus West Nile e ad alcuni altri più tipici del continente australiano, come quello dell'encefalite della Murray Valley e il virus Kunjin. La JE è la più frequente forma di encefalite virale nel mondo e la prima causa di encefalite nei bambini in Asia. L'incidenza globale dell'encefalite giapponese è sconosciuta, ma le stime più recenti della World Health Organization (WHO) parlano di quasi 68.000 casi all'anno nel complesso dei 24 Paesi in cui la malattia è endemica [1].

 **Figura 1.** Il virus dell'encefalite giapponese visto al microscopio elettronico



►► Epidemiologia

L'encefalite giapponese è endemica in molti Paesi asiatici, soprattutto del sud e del sud-est (📍 **figura 2**). Il virus è trasmesso principalmente da zanzare del genere *Culex* (📍 **figura 3**), che si alimentano all'aperto, soprattutto dal tramonto all'alba, e proliferano nelle risaie, lungo i corsi d'acqua intorno alle campagne e nelle paludi.

Queste zanzare hanno un ampio spettro di ospiti che comprende animali domestici, uccelli ed esseri umani. I maiali e alcuni uccelli selvatici (soprattutto le egrette) funzionano da amplificatori virali. La mobilità geografica del virus è imputabile soprattutto agli uccelli migratori e, in parte, alle zanzare trasportate dai venti.

L'encefalite giapponese è una malattia tipica delle zone rurali, specie di quelle in cui si ritrovano a stretto contatto uomini, maiali, uccelli e risaie [2] (📍 **figura 4**); tuttavia, non è infrequente nem-

📍 **Figura 2.** Distribuzione geografica dell'encefalite giapponese



Fonte: WHO, 2012.

 **Figura 3.** La zanzara del genere *Culex*, vettore del virus dell'encefalite giapponese



 **Figura 4.** Alcuni degli animali coinvolti nel ciclo di trasmissione del virus dell'encefalite giapponese



meno alla periferia delle grandi città asiatiche, tanto che nei bambini si può arrivare a trovare una prevalenza fino al 25% di positività anticorpale [3].

La trasmissione è più elevata durante e immediatamente dopo la stagione delle piogge, quando le zanzare sono più attive; tuttavia, vengono riportati casi sporadici anche al di fuori dei periodi classici di alta trasmissione.

Solitamente si individuano due quadri epidemiologici principali:

- ▶ il primo riguarda le regioni settentrionali più temperate (Siberia, Cina, Corea e Giappone), ove la trasmissione prevale nei mesi caldi, da maggio a settembre;
- ▶ il secondo, tipico delle regioni più calde, al sud, con trasmissione estesa da marzo a ottobre.

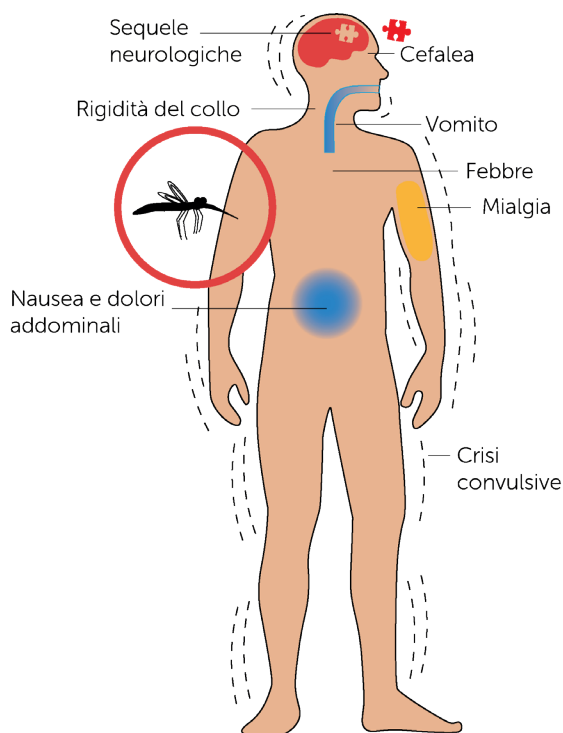
Nelle aree tropicali del Sud-est asiatico e dell'India il quadro è più tipicamente regionale, poiché segue l'andamento dei monsoni locali. Per avere un dettagliato elenco della trasmissibilità dell'encefalite giapponese nei diversi Paesi in cui è endemica si rimanda all'esauritiva tabella prodotta dai CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [4].

▶▶ Clinica

Il periodo di incubazione della JE varia da 5 a 15 giorni. La clinica della malattia comprende tutto lo spettro: dall'infezione asintomatica all'encefalite grave con immediato pericolo di vita (📷 figura 5).

Si stima che solo 1 persona infetta ogni 250 sviluppi manifestazioni cliniche evidenti: dai quadri lievi (febbre e cefalea, quadro di meningite asettica spesso non diagnosticata come JE) a quadri di fran-

 **Figura 5.** Sintomi clinici dell'encefalite giapponese



ca encefalomyelite, nell'adulto per lo più con segni clinici di meningismo, nei bambini (fino al 75% dei casi) soprattutto con crisi convulsive.

Il tasso di mortalità nei soggetti sintomatici varia dal 5 al 30% e fino al 60% di coloro che sopravvivono sviluppano sequele neurologiche permanenti (la metà con grave danno neurologico). Gli individui con più di 50 anni di età e le donne gravide rappresentano i gruppi a maggior rischio di sviluppare forme neurologiche sintomatiche. Dai 50 anni in su è 5-10 volte maggiore il rischio di avere manifestazioni neurologiche rispetto ai più giovani; tuttavia, i bambini con meno

di 10 anni che sviluppano forme sintomatiche hanno una maggiore probabilità di morire o di sviluppare sequele permanenti.

Sembra che una pregressa infezione da virus della Dengue sia associata a un decorso migliore. Forse questo può essere uno dei motivi per cui l'infezione da encefalite giapponese nei viaggiatori provenienti da Paesi non endemici si rende clinicamente sintomatica (pur con tutto lo spettro possibile di gravità) in 1 caso ogni 30-50 infetti [5].

►► Prevenzione


Il caposaldo irrinunciabile della prevenzione di qualsiasi malattia trasmessa da artropodi è la scrupolosa osservanza delle comuni misure di prevenzione personale, riassunte nella  **tabella 1**.

Tabella 1. Misure di protezione personale

- Alloggiare in locali con finestre ben chiuse o, in alternativa, dotati di zanzariere a maglia adeguatamente fitta, preferibilmente impregnate di permetrina o deltametrina.
- Indossare abiti protettivi di colore chiaro, in grado di coprire interamente braccia e gambe, specie nelle ore serali (i colori scuri, così come i profumi molto intensi, tendono ad attrarre le zanzare).
- Evitare attività all'aperto nelle ore comprese tra il tramonto e l'alba del giorno successivo.
- Utilizzare sostanze repellenti sulla cute non coperta, soprattutto caviglie e piedi.
- Spruzzare sostanze insetticide sugli indumenti, al di sotto delle zanzariere e nelle stanze per eliminare le eventuali zanzare presenti.

Fonte: Goodyer et al., 2010 [6]; Stanczyk et al., 2015 [7].

►► **Vaccinazione**

Benché in diversi Paesi asiatici, in Australia e in Nuova Zelanda sia disponibile anche un vaccino anti-JE a virus vivi attenuati, in tutta l'Unione Europea vi è un solo vaccino disponibile per la prevenzione dell'encefalite giapponese.

Si tratta di un vaccino inattivato prodotto su cellule Vero e adsorbito su idrossido di alluminio, che fa da adiuvante, migliorandone l'immunogenicità. Poiché il vaccino non contiene organismi vivi, non è in grado di indurre la malattia contro la quale conferisce la protezione.

Si presenta in confezione singola, in siringa pre-riempita contenente 0,5/0,25 mL, rispettivamente per individui >3 anni/2-36 mesi di età. Deve essere conservato in frigo a 2-8 °C, ma non deve essere congelato. Il vaccino è somministrabile a partire dai 2 mesi di vita compiuti e va iniettato preferibilmente per via intramuscolare. In alternativa, in soggetti che presentano un aumentato rischio emorragico, si può somministrare per iniezione sottocutanea profonda.

Il dosaggio e il calendario standard della vaccinazione anti-JE sono riportati nella  **tabella 2.**

 **Tabella 2.** Dosaggio e calendario della vaccinazione anti-JE

Bambini di età compresa tra 2 e 36 mesi	<ul style="list-style-type: none">► <u>Prima dose</u> di 0,25 mL al giorno 0► <u>Seconda dose</u> di 0,25 mL 28 gg dopo la prima
Bambini dai 3 anni di età in poi e adulti	<ul style="list-style-type: none">► <u>Prima dose</u> di 0,5 mL al giorno 0► <u>Seconda dose</u> di 0,5 mL 28 gg dopo la prima

Un calendario accelerato, costituito sempre da due dosi, la prima al giorno 0 e la seconda al giorno 7, è formalmente autorizzato per tutti i soggetti di età compresa tra i 18 e i 64 anni. La risposta anticorpale non risulta dissimile da quella ottenuta con il calendario standard [8, 9]. Per i soggetti tra i 2 mesi e i 18 anni e per gli adulti con età superiore a 65 anni, benché manchino dati formali per poterla autorizzare, la schedula accelerata non è controindicata, poiché non vi sono elementi che facciano pensare che possa essere pericolosa per questi gruppi di età. Con entrambi i calendari, la vaccinazione dovrebbe essere completata almeno una settimana prima della potenziale esposizione al virus dell'encefalite giapponese. Se per qualsiasi motivo il calendario base (e gli eventuali richiami successivi) non dovesse essere completato nel tempo previsto, la vaccinazione non va ricominciata dall'inizio, ma continuata dal punto in cui è stata interrotta.

Il tasso atteso di sieroconversione è del 98%, significativamente più basso (65%) nei soggetti sopra i 70 anni di età. Tipicamente il titolo anticorpale diminuisce (fino a scomparire) entro un paio di anni (da qui la necessità dei richiami), ma perdura significativamente elevato per circa 5 anni in coloro che in precedenza sono stati vaccinati per l'encefalite da zecche (TBE), verosimilmente perché entrambe le malattie sono causate da flavivirus e il primo vaccino fa da *primer* per il secondo [10].

Entro 12-24 mesi dalla vaccinazione di base i titoli anticorpali protettivi diminuiscono fino a scomparire, soprattutto nei soggetti sopra i 40 anni; per questo motivo, si raccomanda una dose di richiamo ogni 2 anni o, addirittura, dopo un anno nel caso di soggetti ad alto rischio di esposizione [5].

►► Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino

Il vaccino inattivato contro l'encefalite giapponese è molto ben tollerato e di solito gli effetti indesiderati si limitano a quelli molto

lievi, come ad esempio fastidio o irritazione in sede d'inoculo, in misura di circa l'1%. Effetti indesiderati più gravi sono estremamente rari e in genere limitati all'allergia a qualcuno dei componenti.

Non ci sono dati formali sull'uso di questo vaccino nei soggetti immunocompromessi e nelle donne in gravidanza. Tuttavia, per analogia con altri vaccini inattivati, non si prevedono a priori controindicazioni particolari al suo uso in queste categorie di viaggiatori.

Il vaccino inattivato contro la JE può essere senza dubbio co-somministrato con il vaccino contro l'epatite A [11] e con quello contro la rabbia [9]. Ancora una volta, in analogia con altri vaccini inattivati, non ci sono motivi per non poterlo somministrare nella stessa seduta con altri vaccini, mantenendo la solita regola dell'utilizzo di arti diversi o, nell'impossibilità di farlo, del distanziamento di almeno 2,5 cm tra le sedi di somministrazione dei vaccini [5].


►► **Indicazioni alla vaccinazione**

La somministrazione del vaccino contro l'encefalite giapponese è indicata di norma:

- ▶ per il personale di laboratorio che lavora con il virus della JE (sono stati descritti oltre 20 casi professionali) [5];
- ▶ per tutti i viaggiatori che trascorrono (anche cumulativamente, come potrebbero essere i lavoratori trasfertisti) un mese o più nelle zone rurali dell'Asia (📍 **figura 6**), in particolare durante la stagione monsonica e/o nel periodo immediatamente precedente la raccolta del riso e/o se prevedono di trascorrere molto tempo in attività all'aperto e/o se lo standard di alloggio non può essere considerato ottimale (ad esempio, in campeggio o senza adeguate zanzariere protettive) [12].

Sono stati riportati casi, anche infausti, di encefalite giapponese in individui che hanno effettuato brevi viaggi in zone endemiche o al di fuori dei periodi di massima epidemia [13, 14]. Per questo motivo, la vaccinazione contro la JE dovrebbe essere presa in considerazione anche per viaggiatori esposti per periodi brevi al rischio di infezione, se prevedono di frequentare ambienti particolari come possono essere le risaie (dove proliferano le zanzare vettrici) o aree vicine ad allevamenti di suini (che fungono da serbatoio virale) [12].

Infine, considerando che gli effetti indesiderati conseguenti alla vaccinazione sono di gran lunga trascurabili se paragonati al potenziale danno neurologico permanente che può conseguire all'infezione naturale, e tenuto conto che in ogni caso in Italia la vaccinazione contro l'encefalite giapponese esula dai livelli essenziali di assistenza e, quindi, è a carico del viaggiatore, si ritiene indicato offrire indistintamente a tutti i viaggiatori diretti in zona endemica o epidemica la possibilità di scegliere se vaccinarsi o meno, dopo aver dato loro adeguate informazioni sia sulla malattia sia sul vaccino.

 **Figura 6.** Tipico paesaggio dell'Asia sud-orientale dove è diffusa l'encefalite giapponese



KEY POINT

- ▶▶ L'encefalite giapponese è la più frequente encefalite virale nel mondo.
- ▶▶ *Agente eziologico*: virus dell'encefalite giapponese, della famiglia dei flavivirus, trasmesso all'uomo da zanzare del genere *Culex*.
- ▶▶ *Epidemiologia*: endemica in 24 Paesi dell'Est e Sud-est asiatico; prevale nella stagione monsonica e nel periodo immediatamente precedente la raccolta del riso; l'ambiente tipico è quello umido delle risaie; i serbatoi e gli amplificatori virali sono soprattutto suini e uccelli migratori.
- ▶▶ *Clinica*: dopo un'incubazione di 5-15 giorni, il quadro clinico è variabile da asintomatico/paucisintomatico fino a molto grave, con compromissione del sistema nervoso centrale ed elevato rischio di morte o di gravi sequele neurologiche permanenti.
- ▶▶ *Prevenzione*: misure di protezione personale contro le punture delle zanzare e vaccinazione.
- ▶▶ *Vaccino*: inattivato, prodotto su cellule Vero, adsorbito su idrossido di alluminio (adiuvante); è un vaccino molto ben tollerato con rari effetti indesiderati, di solito minori e trascurabili.
- ▶▶ *Schedula vaccinale*: due dosi distanziate tra loro di 28 giorni (classica) o di 7 giorni (accelerata), con richiami di norma ogni 2 anni in caso di esposizione continua o ripetuta.
- ▶▶ *Indicazioni*: personale di laboratorio (rischio professionale) e viaggiatori che trascorrono (anche cumulativamente, come i lavoratori trasferisti) un mese o più nelle zone rurali dell'Asia, in particolare durante la stagione monsonica e/o nel periodo immediatamente precedente la raccolta del riso e/o se prevedono di trascorrere lungo tempo in attività all'aperto e/o se lo standard di alloggio non può essere considerato ottimale (ad esempio, in campeggio o senza adeguate zanzariere a protezione).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] WHO. *Japanese encephalitis vaccines*. WHO position paper 2015. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9009-69-88> (ultimo accesso: settembre 2023).
- [2] Impoinvil DE, Baylis M, Solomon T. *Japanese Encephalitis: on the One Health agenda*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;365:205-47.
- [3] Campbell GL, Hills SL, Fischer M et al. *Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review*. *Bull World Health Organ* 2011;89(10):766-74. 74A-74E.
- [4] Hills SL, Lindsey NP, Fischer M. (2019). *Japanese Encephalitis*. In: Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press.
- [5] Halstead SB, Hills SL, Dubischar-Kastner K. *Japanese encephalitis vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2018, pp. 511-48.
- [6] Goodyer LI, Croft AM, Frances SP et al. *Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance*. *J Travel Med* 2010;17(3):182-92.
- [7] Stanczyk NM, Behrens RH, Chen-Hussey V et al. *Mosquito repellents for travellers*. *BMJ* 2015;350:h99.
- [8] Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S et al. *Short-term immunogenicity and safety of an accelerated pre-exposure prophylaxis regimen with Japanese Encephalitis vaccine in combination with a rabies vaccine: a phase iii, multicenter, observer-blind study*. *J Trav Med* 2015;22(4):225-31.
- [9] Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Kornek M et al. *One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series*. *J Trav Med* 2016;23(3):1-8.
- [10] Erra EO, Kantele A. *The Vero cell-derived, inactivated, SA14-14-2 strain-based vaccine (Ixiaro) for prevention of Japanese encephalitis*. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(9):1167-79.

[11] Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K, Eder G et al. *Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX 1440 in healthy subjects: a single-blind, randomized, controlled Phase 3 study.* Vaccine 2009;27(33):4483-9.

[12] Lindquist L. *Recent and historical trends in the epidemiology of Japanese encephalitis and its implication for risk assessment in travellers.* J Travel Med 2018;25(Suppl_1):S3-S9.

[13] Lehtinen VA, Huhtamo E, Siikamaki H, Vapalahti O. *Japanese encephalitis in a Finnish traveler on a two-week holiday in Thailand.* J Clin Virol 2008;43(1):93-5.

[14] Buhl MR, Lindquist L. *Japanese encephalitis is travelers: review of cases and seasonal risk.* J Trav Med 2009;16(3):217-9.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore