

Febbre gialla

ANDREA ROSSANESE
ALBERTO TOMASI



Febbre gialla



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.



Febbre gialla


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

Key point

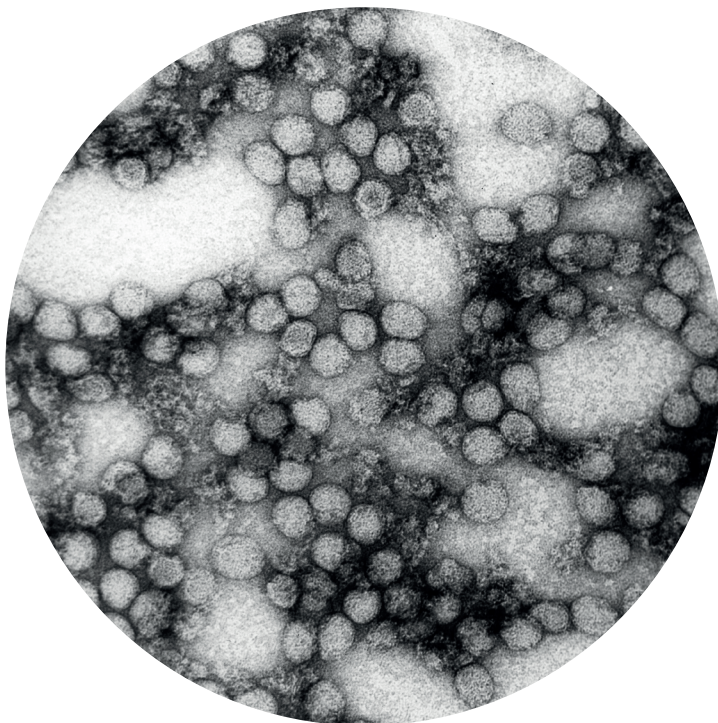
Riferimenti bibliografici

FEBBRE GIALLA

La febbre gialla (Yellow Fever, YF) è un'infezione acuta causata da un Flavivirus ( **figura 1**) trasmesso attraverso la puntura di una zanzara infetta, prevalentemente del genere *Aedes* o *Haemagogus* ( **figura 2**).

Benché i vettori siano presenti anche in altre parti del mondo, ad oggi la malattia è endemica in Africa sub-sahariana ( **figura 3**) e in Centro-Sud America ( **figura 4**) [1]. Al momento, eventuali casi di YF importati in Italia non possono essere fonte di contagio per altri perché i vettori non risultano presenti sul nostro territorio.

 **Figura 1.** Il virus della febbre gialla visto al microscopio elettronico



Fonte: CDC.

 **Figura 2.** I principali vettori del virus della febbre gialla

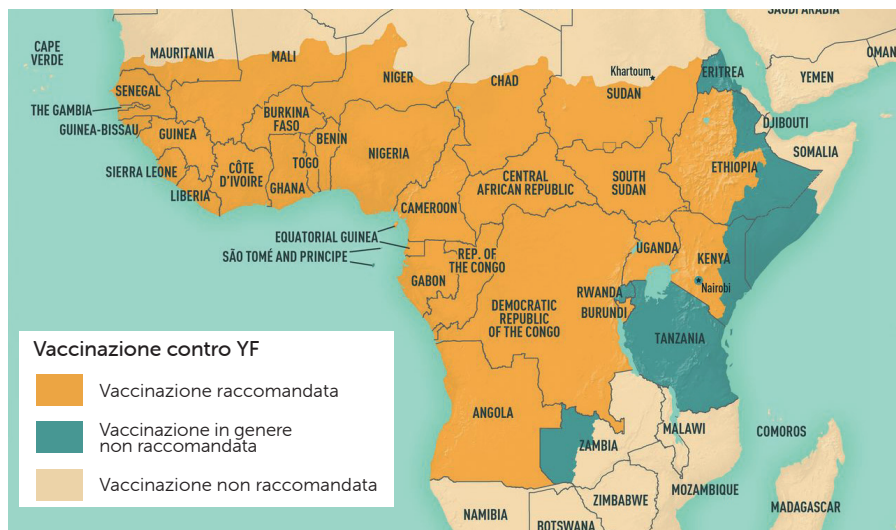


Aedes aegypti



Haemagogus spp.

Figura 3. Zone di trasmissione della febbre gialla in Africa



Fonte: CDC Yellow Book 2024.

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever#ep>

Figura 4. Zone di trasmissione della febbre gialla nelle Americhe



Fonte: CDC Yellow Book 2024.

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever#ep>

►► Epidemiologia

L'analisi sequenziale del genoma virale suggerisce che il virus della YF sia originato in Africa circa 3000 anni fa [2]. Comunque, la prima segnalazione di un'epidemia risale al 1648 e si era verificata in Messico, nella penisola dello Yucatan. Il nome “febbre gialla”, invece, fu usato per la prima volta in occasione di un'epidemia nelle isole Barbados nel 1750. La malattia divenne un problema importante all'epoca del colonialismo e dei viaggi tra Africa e Sud America nel '700, tanto che a quel tempo ne furono riportate manifestazioni in diversi porti sia europei sia americani [3].

Oggi la YF è diffusa in alcune regioni tropicali e sub-tropicali dell'Africa e del Centro e Sud America, compresa l'isola di Trinidad; non è mai stata riportata in Asia, nonostante la presenza del vettore. Si riconoscono tre contesti epidemiologici – urbano, della savana e silvestre – benché la malattia sia clinicamente ed eziologicamente identica. Nella forma urbana, il serbatoio virale è l'uomo e la malattia è trasmessa principalmente dalle zanzare *Aedes aegypti* che vivono e si nutrono in stretta vicinanza con gli uomini. In Africa esiste un ciclo intermedio (quello della savana) che si basa sulla trasmissione del virus a opera di zanzare che pungono individui che vivono o lavorano al limitare delle foreste. In questo caso, la zanzara vettrice si infetta o da una scimmia o da un altro essere umano. La forma silvestre, infine, è prevalentemente una malattia dei primati non umani sempre veicolata dalle zanzare infette (specialmente le *Haemagogus*). Gli uomini possono infettarsi quando entrano nell'habitat forestale e, a loro volta, possono poi essere la fonte di successive epidemie urbane. La YF può ricomparire in focolai anche dopo lunghi intervalli di apparente quiescenza. Le popolazioni rurali sono quelle a maggior rischio di infezione, ma a causa degli incessanti movimenti delle persone verso le città ormai non possono essere considerate scevre di rischio nemmeno le grandi metropoli sia africane sia sudamericane.

La trasmissione della YF da parte delle zanzare fu postulata per la prima volta da Josiah Clark Nott nel 1848 e confermata da Walter Reed e colleghi a Cuba nel 1900. Il vaccino vivo attenuato che ancor oggi usiamo fu sviluppato negli anni '30 del secolo scorso. Il controllo del vettore urbano, combinato con un vaccino altamente efficace, ha ridotto i casi umani soprattutto in Sud America; tuttavia, nell'ultima decade si è assistito a una rinascita della malattia e ora si stimano almeno 200.000 casi all'anno [4, 5]. Uno studio più recente sulla diffusione della malattia in Africa ha permesso di stimare 130.000 casi gravi (95% CI 51.000-380.000) con 78.000 morti (95% CI 19.000-180.000) nel solo anno 2013 [6].

►► Clinica

Il quadro clinico della YF varia da forme completamente asintomatiche o pauci-sintomatiche, con sintomi non specifici e auto-limitanti come febbreicola, malessere generale, cefalea e fotofobia fino a forme acute a esordio improvviso caratterizzate da febbre molto elevata, vomito e prostrazione, con possibile progressione a forme itteriche (a cui si deve l'aggettivo "gialla") ed emorragiche (📷 figura 5).

📷 **Figura 5.** Illustrazione d'epoca che dipinge lo spettro clinico della febbre gialla



Fonte: Pariset, Mazet, 1820 [7].

Nelle popolazioni locali che vivono in area endemica il tasso globale di mortalità è di circa il 5%, ma sale al 20-30% in caso di grave coinvolgimento epatico. Nei viaggiatori non immuni e durante un'epidemia in zone che di solito registrano bassi livelli di circolazione del virus, il tasso di letalità può superare il 50% [3]. Il periodo di incubazione è solitamente compreso tra 3 e 6 giorni, ma può essere più lungo; la morte si verifica 7-10 giorni dopo l'esordio della malattia.

Non c'è terapia specifica per la YF. Misure preventive quali la lotta alle zanzare vettrici, la protezione individuale dalle punture di zanzare e la vaccinazione contribuiscono a ridurre fortemente il rischio di infezione.

►► Prevenzione

Il caposaldo irrinunciabile della prevenzione di qualsiasi malattia trasmessa da artropodi è la scrupolosa osservanza delle comuni misure di prevenzione personale (📋 **tabella 1**) [8, 9].

📋 **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).
- ▶ 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 [8]; Stanczyk et al., 2015 [9].

►► Vaccinazione

Il vaccino contro la YF è una preparazione a virus vivo attenuato del ceppo 17D coltivato su uova embrionate di pollo.

I vaccini devono essere conservati nel loro involucro originale tra +2 °C e +8 °C, al riparo dalla luce. L'efficacia di questo vaccino, come della maggior parte dei vaccini, non può essere garantita se non è stato conservato alla corretta temperatura.

Il vaccino contro la YF si presenta come polvere liofilizzata da ricostituire con apposito diluente. Si tratta di un vaccino privo di thiomersal.

La dose, unica per tutti, è pari a 0,5 mL di vaccino ricostituito. Normalmente, non sono previste dosi di richiamo, salvo per alcuni casi specifici che vedremo in seguito.

Il vaccino deve essere ricostituito con il diluente fornito dall'azienda produttrice, utilizzato entro un'ora dalla preparazione e somministrato mediante iniezione sottocutanea profonda o intramuscolare, senza distinzione a seconda dell'età.

In caso il vaccino contro la YF venga somministrato in una seduta che preveda anche altre vaccinazioni, vale sempre la regola di servirsi, se possibile, di arti diversi o, nel caso dell'utilizzo di uno stesso arto, di rispettare la distanza minima di 2,5 cm tra le varie sedi di inoculo [10].

Come stabilito dal Regolamento Sanitario Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il vaccino anti-YF può essere somministrato esclusivamente presso un Centro specificamente autorizzato. Il Decreto Direttoriale del Ministero della Salute del 30/06/2020 ha individuato i centri autorizzati in Italia a praticare la vaccinazione contro la febbre gialla e a rilasciare i relativi certificati validi per uso internazionale. L'elenco si può trovare all'indirizzo <https://www.tro->

vanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=75356&parte=1%20&serie=null.

Certificato Internazionale di Vaccinazione o Profilassi (ICVP)

In accordo con il Regolamento Sanitario Internazionale del 2005, tutti gli stati membri possono richiedere prova della vaccinazione anti-YF come condizione per l'ingresso. Un ICVP valido, in genere, è lo strumento con il quale si attesta l'avvenuta immunizzazione. Per conoscere le disposizioni governative dei singoli Paesi in tema di vaccino anti-YF, si può consultare il sito dell'OMS alla pagina dedicata ai viaggi internazionali (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472>) e a quella specifica sulla febbre gialla (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>): qui vengono documentati anno per anno gli aggiornamenti normativi, il più recente dei quali è stato pubblicato nell'agosto 2020.

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

Effetti collaterali lievi

Gli effetti collaterali conseguenti alla vaccinazione contro la YF sono tipicamente lievi, consistono in cefalea, mialgie, febbre e/o dolore al sito di inoculazione e riguardano il 10-30% dei soggetti [11-13]. Le reazioni locali tendono a manifestarsi tra il primo e il quinto giorno dall'immunizzazione, quelle sistemiche possono comparire altrettanto precocemente, ma anche tardare fino a un paio di settimane [13]. Fino all'1% degli individui vaccinati riferisce di aver dovuto modificare le attività della propria vita quotidiana. Le reazioni tendono a verificarsi in occasione della prima vaccinazione

[13, 14]. Rash, orticaria, broncospasmo e anafilassi si verificano raramente: in uno studio di sorveglianza passiva condotto negli Stati Uniti l'anafilassi è stata riportata con una frequenza di 1,3/100.000 dosi [15] e sembra essere per lo più correlata alle proteine dell'uovo o alla gelatina presenti nel preparato.

Effetti collaterali gravi


L'encefalite post-vaccino è riconosciuta come raro evento avverso sin dai primi usi del vaccino; è stata descritta in neonati di pochi mesi di vita con incidenza variabile tra 0,5 e 4 casi per 1.000 bambini al di sotto dei 6 mesi di vita [3]. Nel 2001 è stata riconosciuta una nuova sindrome neurologica causata dal vaccino anti-YF in soggetti adulti/anziani [16, 17], denominata malattia neurologica associata al vaccino della febbre gialla (YEL-AND). La presentazione clinica di questo nuovo quadro di eventi neurologici inizia da 2 a 56 giorni dopo la vaccinazione, esordisce in genere con febbre e cefalea e può progredire con il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (confusione, deficit neurologici focali, sindrome di Guillain-Barré, coma). L'esame del liquido cefalo-rachidiano dimostra sempre una pleiocitosi e la presenza di IgM anti-virus YF. Il decorso clinico è solitamente benigno e porta alla piena guarigione. Quasi tutti i casi descritti si sono verificati in soggetti che hanno ricevuto il vaccino per la prima volta e non avevano alcuna immunità pregressa verso il virus della YF.

Invece, la malattia viscerotropica associata al vaccino della febbre gialla (YEL-AVD) è una sindrome caratterizzata da febbre e insufficienza multi-organo che ricorda la forma grave della YF, descritta anch'essa per la prima volta nel 2001 [18-21]. Da 1 a 18 giorni dopo la vaccinazione i soggetti sviluppano febbre, malessere, cefalea e mialgie che progrediscono in epatite, ipotensione e insufficienza multi-organo,

fino al decesso che si è verificato in più del 60% dei casi riportati. Il virus di derivazione vaccinica è stato isolato in parecchi casi e l'antigene virale è stato isolato nei campioni autoptici [20]. Così come per la YEL-AND, tutti i casi riportati riguardavano individui alla prima vaccinazione senza alcuna immunità contro la YF. Nei report relativi alla YEL-AVD, 4 casi su 23 (17%) avevano avuto malattia timica con conseguente timectomia [22]. Da qui la controindicazione alla vaccinazione per tutti coloro che hanno disordini del timo o hanno subito la timectomia.

Sulla base dei casi riportati e del numero di dosi di vaccino anti-YF somministrate, l'incidenza di YEL-AND e YEL-AVD è, rispettivamente, pari a circa 0,8 e 0,3 per 100.000 dosi [15, 17]. Le evidenze oggi disponibili suggeriscono, però, che questi eventi avversi gravi nelle persone con età ≥ 60 anni salgono rispettivamente a circa 2,2 e 1,2 per 100.000 dosi somministrate [15].

Controindicazioni

Sono davvero molto pochi i soggetti ai quali non si può somministrare il vaccino contro la YF quando raccomandato. Ogni volta che sussista un dubbio, meglio confrontarsi con personale esperto presso i Centri per la Medicina dei Viaggiatori. Il vaccino non deve essere somministrato agli individui che rientrano in una delle categorie elencate in  **tabella 2** [3].


I soggetti con una qualsiasi delle condizioni sopra elencate e che devono viaggiare necessitano, comunque, di essere informati sul rischio legato alla YF e devono essere istruiti sulle misure di protezione dalle punture di zanzare. A coloro che si devono recare in Paesi per l'ingresso nei quali è richiesto l'ICVP si deve rilasciare un certificato di esenzione sul modello di quello riportato in  **figura 6**.

Tabella 2. Controindicazioni alla vaccinazione anti-febbre gialla

- ▶ Età < 6 mesi.
- ▶ Reazione anafilattica dopo una precedente dose di vaccino anti-YF o a seguito dell'esposizione a uno qualsiasi dei componenti del vaccino, comprese le uova.
- ▶ Storia di malattie del timo o timectomia (anche se incidentale, come ad esempio in corso di intervento cardiocirurgico).
- ▶ Immunodeficienze primarie o acquisite, compresa l'infezione asintomatica da HIV se associata a evidenza di deficit immunitario (T-linfociti CD4 < 200/mm³ ovvero < 15% del totale nei bambini fino a 6 anni).
- ▶ Immunosoppressione come effetto dell'assunzione di farmaci (steroidi ad alte dosi, biologici immunodepressivi, citotossici) o radioterapia.
- ▶ Familiare di primo grado che ha sviluppato una reazione avversa grave da vaccino anti-YF (sindrome neurotropica o sindrome viscerotropica) pur non avendo fattori di rischio noti.

Fonte: Monath et al., 2013 [3].

Figura 6. Modello esemplificativo di certificato di esenzione dalla vaccinazione

MEDICAL CONTRAINDICATION TO VACCINATION
Contre-indication médicale à la vaccination

This is to certify that immunization against
Je soussigné(e) certifie que la vaccination contre

_____ for
(Name of disease – Nom de la maladie) pour

_____ is medically
(Name of traveler – Nom du voyageur) est médicalement

contraindicated because of the following conditions:
contre-indiquée pour les raisons suivantes:

(Signature and address of physician)
(Signature et adresse du médecin)

Fonte: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever>

Se al momento della vaccinazione l'individuo dovesse presentare febbre o qualsiasi altro sintomo di infezione sistemica, l'immunizzazione deve essere rimandata fino al ripristino del pieno benessere, per evitare confusione nella diagnosi differenziale, magari attribuendo quei segni o sintomi al vaccino anziché alla malattia che li ha realmente causati.

Precauzioni

Come regola generale di condotta, si dovrebbe sempre considerare che, se un soggetto rientra in una condizione di precauzione alla somministrazione del vaccino contro la YF e non può rinviare o evitare il viaggio in un'area endemica, la vaccinazione può essere offerta valutando con il viaggiatore il rapporto rischio/beneficio. Tuttavia, se l'unica ragione per effettuare la vaccinazione fosse l'ottemperanza a quanto richiesto dall'ultima versione aggiornata dell'IHR e non il reale rischio di acquisizione della malattia, il soggetto non dovrebbe essere vaccinato e gli si dovrebbe fornire un certificato di esenzione.

Le principali motivazioni che costituiscono motivo di precauzione alla somministrazione del vaccino anti-YF riguardano l'età, il funzionamento del sistema immunitario, la gravidanza e l'allattamento.

Le principali motivazioni che costituiscono motivo di precauzione alla somministrazione del vaccino anti-YF riguardano l'età, il funzionamento del sistema immunitario, la gravidanza e l'allattamento.

- **Età.** Costituisce precauzione alla somministrazione del vaccino l'età compresa tra 6 e 9 mesi (a causa di un paio di casi riportati di sindrome neurotropica) e l'età superiore a 60 anni (per il rischio crescente di sindrome sia neurotropica che viscerotropica). Queste complicanze potenzialmente molto gravi sono state descritte esclusivamente in caso di prima vaccinazione e, per-

tanto, la cautela riguarda solo viaggiatori ultrasessantenni mai vaccinati prima per la YF [1].

- **Alterazioni del sistema immunitario.** I soggetti con infezione da HIV, ma asintomatici, che presentano una conta T-linfocitaria di 200-499/mm³ o, nel caso di bambini fino ai 6 anni, pari al 15-24% della conta linfocitaria totale sono da considerare moderatamente immunosoppressi e perciò per loro vale il principio di precauzione [1].
- **Gravidanza.** I nove mesi di gestazione costituiscono motivo di precauzione perché la sicurezza del vaccino anti-YF in gravidanza non è mai stata valutata in ampi studi prospettici. Tuttavia, alcuni studi limitati su donne gravide vaccinate per YF [23, 24] non hanno rilevato rischi superiori all'atteso né in termini di malformazioni fetali né di aborti spontanei. Se il rischio reale di contrarre l'infezione giustifica i rischi connessi alla vaccinazione, una gravida può essere vaccinata ma trovandosi in una condizione di relativa immunodepressione (benché transitoria) rientra in una delle categorie per le quali è necessaria una seconda somministrazione a distanza (vedi *Rinforzo dell'immunizzazione*). Benché non vi siano dati specifici al riguardo, è consuetudine suggerire a una donna che è appena stata vaccinata per la YF di attendere 4 settimane prima di un eventuale concepimento.
- **Allattamento.** Sono noti tre casi di sindrome neurotropica post-vaccinale in neonati di età inferiore al mese allattati al seno da madre che era stata vaccinata; per questo motivo si applica il criterio di precauzione [1].

Interazioni

Il vaccino anti-YF può essere somministrato in qualsiasi momento rispetto a qualsiasi altro vaccino, inattivato o vivo attenuato che sia, con

l'unica eccezione del trivalente morbillo-parotite-rosolia (MMR) nei confronti del quale è preferibile rispettare il distanziamento di 30 giorni perché alcuni dati suggeriscono che, in presenza dell'antigene del morbillo, la risposta verso YF, parotite e rosolia sarebbe sub-ottimale [25]. Se sono assolutamente necessarie e non differibili, le due vaccinazioni (MMR e YF) possono essere comunque co-somministrate nella stessa seduta o a qualsiasi intervallo di tempo (di caso in caso si valuterà se ripetere successivamente l'immunizzazione con uno o entrambi i vaccini).

►► **Indicazioni alla vaccinazione**

Gli obiettivi del programma di immunizzazione sono di fornire almeno una dose di vaccino anti-YF agli individui a rischio di infezione e di prevenire la diffusione internazionale della malattia (ovvero impedire che soggetti che si sono infettati introducano il virus in aree dove vive la zanzara vettrice e vi sono ospiti suscettibili). Una singola dose correttamente somministrata conferisce immunità nel 95-100% dei riceventi e, salvo poche eccezioni, gli anticorpi che si generano dopo la vaccinazione permangono su livelli protettivi per svariati decenni se non per tutta la vita [26]. I soggetti per i quali si pone l'indicazione alla vaccinazione sono:

- personale di laboratorio che maneggia materiale infetto;
- individui di età ≥ 9 mesi che si recano o vivono in Paesi che richiedano obbligatoriamente per l'ingresso un Certificato Internazionale di Vaccinazione o Profilassi (ICVP);
- individui di età ≥ 9 mesi che si recano o vivono in Paesi con rischio di trasmissione di YF, anche se non richiedono obbligatoriamente un certificato per l'ingresso.

La vaccinazione deve essere effettuata almeno 10 giorni prima dell'ingresso in area endemica per dare il tempo alla risposta immunitaria di

sviluparsi e per considerare valido l'ICVP. Resta inteso, comunque, che anche nel caso dei viaggiatori dell'ultimo minuto la vaccinazione va effettuata, se indicata, con la raccomandazione di implementare in modo particolare tutte le misure di protezione individuale, soprattutto nei primi 10-15 giorni.

Rinforzo dell'immunizzazione

Come già ricordato, il gruppo di esperti denominato SAGE ha concluso, sulla base dei dati disponibili, che una singola dose di vaccino anti-YF è sufficiente per garantire la copertura immunitaria contro la malattia per tutta la vita della persona vaccinata. Perciò, fatte salve alcune limitate eccezioni, non è necessario somministrare dosi aggiuntive. Il rinforzo dell'immunizzazione (perché, a rigor di termini, non si può parlare di richiamo) dovrebbe essere offerto ad alcune categorie di persone che potrebbero non aver sviluppato una protezione a lungo termine dopo l'iniziale vaccinazione contro la YF. In questa categoria rientrano coloro che sono stati vaccinati: prima del compimento dei 2 anni di vita, in gravidanza, in corso di infezione da HIV, in condizioni di immunosoppressione, prima di essere sottoposti a trapianto di midollo.

In alcune situazioni, nelle quali vi sia la preoccupazione per l'esposizione al virus della YF da parte di un viaggiatore (ad esempio, uno che risieda per motivi di lavoro in una zona ad elevata endemia), una dose di rinforzo potrebbe essere comunque presa in considerazione, meglio se ad opera di un professionista esperto in Malattie del Viaggiatore. A partire dall'11 luglio 2016, per tutti gli Stati del mondo l'ICVP è considerato valido per tutta la durata della vita della persona vaccinata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che un certificato valido presentato da un qualsivoglia viaggiatore in arrivo in un Paese non può essere rifiutato sulla base del fatto che siano trascorsi più di 10 anni dalla sua emissione e che non possa essere pretesa alcuna dose di rinforzo [27].

Valutazione del rischio per un viaggiatore

La YF è un'infezione virale potenzialmente letale e tutte le possibili misure di protezione contro la malattia sono essenziali per chiunque si rechi in un'area a rischio. Il vaccino contro la YF è altamente efficace ed è il modo migliore per proteggere coloro che si espongono al rischio per motivi di viaggio. Poiché il rischio di eventi avversi gravi da parte del vaccino è molto basso, per la maggior parte dei viaggiatori il bilancio tra benefici e potenziali effetti indesiderati del vaccino rimane indiscutibilmente favorevole alla vaccinazione [28]. Comunque, dal momento che il vaccino contiene un ceppo di virus vivo attenuato della YF, la stretta osservanza delle controindicazioni e delle precauzioni d'uso è essenziale per ridurre il rischio di eventi avversi gravi in coloro che possono esserne maggiormente esposti – come già detto – per l'età, l'indebolimento del sistema immunitario o la presenza di un'altra condizione patologica sottostante.

Con il formale riconoscimento che rari effetti indesiderati gravi possono essere causati dal vaccino anti-YF [16, 17, 28], acquisisce un ruolo critico la valutazione del rischio prima della somministrazione del vaccino stesso. L'itinerario del viaggio deve essere valutato molto attentamente in modo tale che vengano vaccinati solamente coloro che siano realmente a rischio di infezione e a chi venga obbligatoriamente richiesto l'ICVP. In generale, si può assumere che il rischio di YF per un viaggio in regioni endemiche dell'Africa sia 10 volte più elevato di quello per un viaggio in Sud America [29]; comunque, il rischio finale per un viaggiatore dipende dall'itinerario, dalla stagionalità e dalle attività che si prevede di compiere, ed è sempre maggiore in corso di epidemia, come dimostrato in occasione di quelle recenti sviluppatasi in Angola nel 2016 e in Brasile nel 2017-2018.

KEY POINT

- ▶▶ La febbre gialla è un'infezione acuta trasmessa da zanzare infette, solitamente del genere *Aedes* o *Haemagogus*.
- ▶▶ **Agente eziologico:** il virus della febbre gialla, appartenente alla famiglia dei Flavivirus.
- ▶▶ **Epidemiologia:** diffusa in alcune regioni tropicali e sub-tropicali dell'Africa e del Centro e Sud America, compresa l'isola di Trinidad; non è mai stata riportata in Asia, nonostante la presenza del vettore. Si riconoscono tre contesti epidemiologici: urbano, della savana e silvestre.
- ▶▶ **Clinica:** varia da forme asintomatiche o pauci-sintomatiche fino a forme febbrili acute a esordio improvviso con possibile progressione a forme itteriche ed emorragiche.
- ▶▶ **Prevenzione:** misure di protezione personale contro le punture di zanzara e vaccinazione.
- ▶▶ **Vaccino:** vivo attenuato del ceppo 17D coltivato su uova embrionate di pollo. Gli effetti indesiderati più frequenti sono di solito trascurabili e autolimitanti; raramente, in genere dopo la prima vaccinazione, possono comparire due forme gravi, una a prevalente coinvolgimento neurologico (più benigna) e una sistemica (viscerotropica) che assomiglia alla malattia naturale e che è gravata da maggiore mortalità. I rischi di incorrere in queste rare ma gravi complicanze si riducono enormemente se si effettua un'attenta valutazione anamnestica pre-vaccinale.
- ▶▶ **Schedula vaccinale:** una dose da 0,5 mL per inoculazione sottocutanea profonda o intramuscolare, a partire dai 9 mesi di età (in casi eccezionali dai 6 mesi di età). Salvo poche eccezioni, non sono previste dosi di rinforzo.
- ▶▶ **Indicazioni:** personale di laboratorio che maneggia materiale infetto; individui di età ≥ 9 mesi che si recano o vivono in Paesi che richiedano obbligatoriamente per l'ingresso un Certificato Internazionale di Vaccinazione o Profilassi (ICVP); individui di età ≥ 9 mesi che si recano o vivono in Paesi con rischio di trasmissione di YF, anche se non è richiesto obbligatoriamente un certificato per l'ingresso.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Gershman MD, Staples JE. *Yellow Fever*. In: Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel*. Oxford University Press, New York 2023. Disponibile su: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever> (ultimo accesso: novembre 2023).
- [2] Zanotto PM, Gould EA, Gao GF et al. *Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies*. Proc Natl Acad Sci USA 1996, 93:548-53.
- [3] Monath TP, Gershman M, Staples JE, Barrett AD. *Yellow fever vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstien WA, Offit PA (eds). *Vaccines*, 6th edition 2013, Elsevier Saunders, Philadelphia, 870-968.
- [4] Robertson SE, Hull BP, Tomori O et al. *Yellow fever. A decade of re-emergence*. JAMA 1996, 276:1157-62.
- [5] Monath TP. *Yellow fever: an update*. Lancet Infect Dis 2001, 1:11-20.
- [6] Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S et al. *Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data*. PLoS Med 2014, 11:e1001638.
- [7] Pariset E, Mazet A. *Observations sur la Fievre Jaune, Faites a Cadix, en 1819*. Audot, Paris 1820.
- [8] 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.
- [9] Stanczyk NM, Behrens RH, Chen-Hussey V et al. *Mosquito repellents for travellers*. BMJ 2015, 350:h99.
- [10] American Academy of Pediatrics. *Active immunization*. In: Pickering LK (ed.) *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th edition 2003, Elk Grove Village, IL, 33.
- [11] Freestone DS, Ferris RD, Weinberg AL, Kelly A. *Stabilized 17D strain yel-*

low fever vaccine: dose response studies, clinical reactions and effects on hepatic function. *J Biol Stand* 1977, 5:181-6.

[12] Lang J, Zuckerman J, Clarke P et al. *Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines*. *Am J Trop Med Hyg* 1999, 60:1045-50.

[13] Monath TP, Nichols R, Archambault WT et al. *Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial*. *Am J Trop Med Hyg* 2002, 66:533-41.

[14] Moss-Blundell AJ, Bernstein S, Shepherd WM et al. *A clinical study of stabil 7D strain live attenuated yellow fever vaccine*. *J Biol Stand* 1981, 9:445-52.

[15] Lindsey NP, Rabe IB, Miller IR et al. *Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13*. *J Trav Med* 2016, 23.

[16] CDC. *Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination-United States, 2001-2002*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Nov 8;51(44):989-93.

[17] Kitchener S. *Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX*. *Vaccine* 2004, 22:2103-5.

[18] CDC. *Fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17D-derived yellow fever vaccination, 1996-2001*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001 Aug 3;50(30):643-5.

[19] Chan RC, Penney DJ, Little D et al. *Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine*. *Lancet* 2001, 358:121-2.

[20] Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. *Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases*. *Lancet* 2001, 358:98-104.

[21] Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R et al. *Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases*. *Lancet* 2001, 358:91-7.

- [22] Barwick Eidex R. *History of thymoma and yellow fever vaccination (letter) for the Yellow Fever Vaccine Safety Working Group*. Lancet 2004, 364:931.
- [23] Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J et al. *Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993, 87:337-9.
- [24] Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. *Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy*. J Infect Dis 1993, 168:1520-3.
- [25] Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM et al. *Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella*. Vaccine 2011, 29:6327-34.
- [26] World Health Organization SAGE working group. *Background paper on yellow fever vaccine*, 19 March 2013.
- [27] World Health Organization. *Amendment to International Health Regulations (2005), Annex 7, 2016 (yellow fever)*.
- [28] Commission on Human Medicines. *Report of the Commission on Human Medicine's Expert Working Group on benefit-risk and risk minimisation measures*. 21 November 2019. Disponibile su: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/847858/Yellow-Fever-Vaccine-EWG-report__002_.pdf (ultimo accesso: settembre 2023).
- [29] World Health Organization. *Vaccines and vaccination against yellow fever WHO Position Paper*. June 2013, Weekly Epidemiological Record 88:269-84.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore