



Febbre tifoide

ALBERTO TOMASI
ANDREA ROSSANESE



Febbre tifoide



Alberto Tomasi
Andrea Rossanese

© 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 tifoide

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

Key point

Riferimenti bibliografici


FEBBRE TIFOIDE

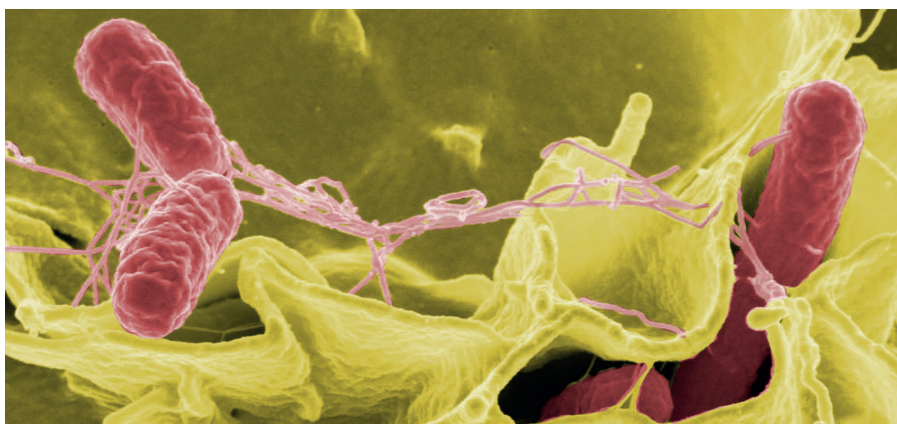
La febbre tifoide (FT), o febbre enterica, è una malattia multisistemica potenzialmente letale. È causata principalmente dalla *Salmonella enterica* ( **figura 1**), sierotipo *typhi* e, in misura minore, dai sierotipi *paratyphi* A, B e C. L'uomo rappresenta l'unico ospite e i portatori cronici costituiscono il serbatoio dell'infezione. La malattia si trasmette attraverso il consumo di cibi, bevande o acqua contaminati dalle feci o dall'urina di soggetti che eliminano i batteri ( **figura 2**). I dati più recenti della WHO (World Health Organization) [**1**] permettono di stimare in circa 21 milioni il numero dei nuovi casi per anno nel mondo.

►► **Epidemiologia**

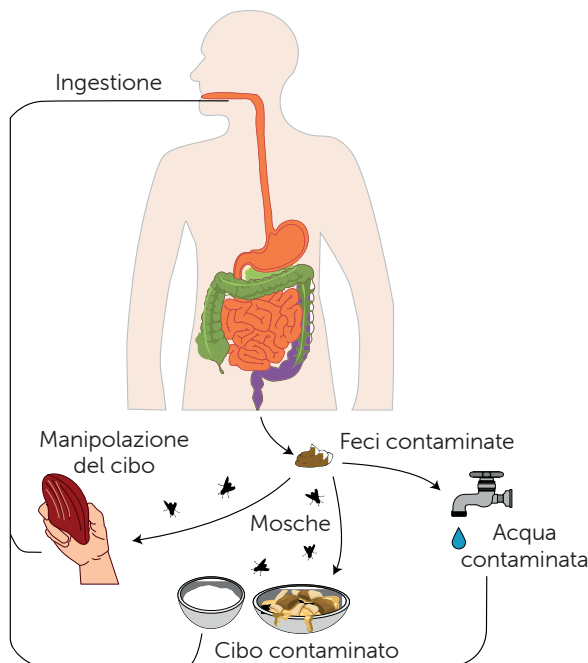
La febbre tifoide è una delle principali cause di malattia enterica nel mondo. La distribuzione della malattia è molto variabile.

Nelle aree geografiche con un'alta incidenza i principali fattori di rischio sono la carenza di acqua potabile e i sistemi fognari inadeguati. Per questo

 **Figura 1.** Il bacillo della febbre tifoide (*Salmonella typhi*) visto al microscopio elettronico



 **Figura 2.** Il ciclo di trasmissione della febbre tifoide



motivo, i Paesi più colpiti sono quelli a basso e medio reddito. Gli alimenti di origine animale crudi o non pastorizzati (uova, latte e carne), oppure l'acqua contaminata, sono le fonti principali della malattia. Secondo le stime mondiali più recenti, la carenza di acqua potabile è responsabile di oltre 1 milione di morti ogni anno, mentre si stimano nell'ordine delle centinaia di migliaia quelli da scarsa igiene, soprattutto delle mani [2, 3].

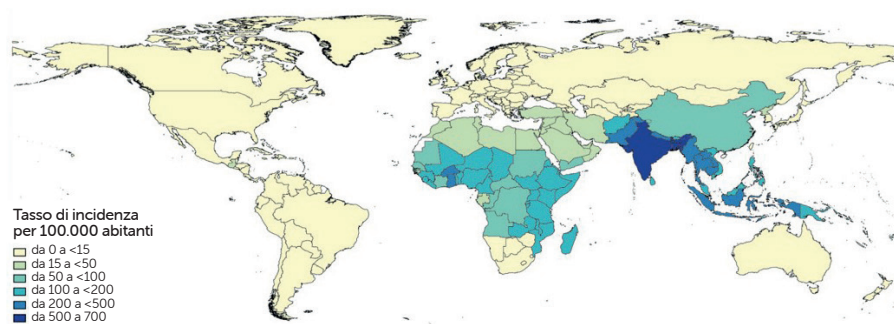
Altri fattori di rischio sono l'alta densità della popolazione, le scarse condizioni igieniche delle abitazioni e personali, il basso livello socio-economico e il contatto con pazienti affetti da FT [4].

A India, Bangladesh e Pakistan si deve l'85% dei casi di febbre tifoide del mondo. In Africa risulta un'incidenza di oltre 700 casi per 100.000 abitanti, incidenza probabilmente sottostimata per l'insufficienza, in molti Paesi, dei sistemi di sorveglianza. L'incidenza annuale risulta di

394 casi per 100.000 abitanti nell'Asia meridionale. La febbre tifoide è presente anche in alcuni Paesi dell'America Latina, dei Caraibi e dell'Oceania con un tasso di incidenza annuale di 22 casi per 100.000 abitanti. La stima dei casi totali annuali nel mondo è di quasi 26 milioni nei Paesi a basso reddito, i morti sono circa 215.000 (📷 **figura 3, 4**).

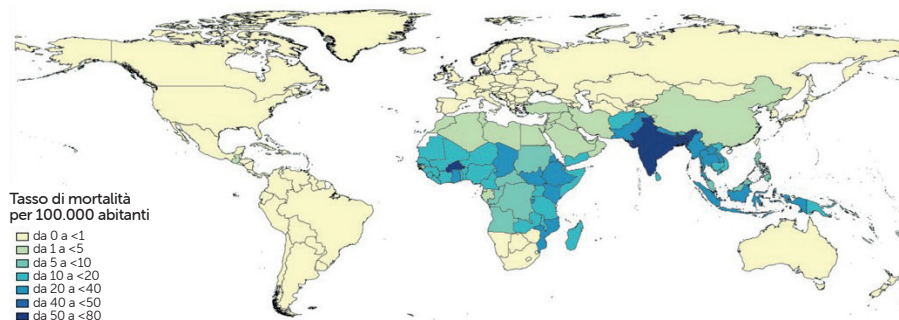
Nei Paesi sviluppati il tasso di incidenza annuale per 100.000 abitanti varia da <0,1 a <0,3 e la malattia colpisce principalmente i viaggiatori nelle aree endemiche dei Paesi a basso e medio reddito [6].

📷 **Figura 3.** Incidenza globale di febbre tifoide e paratifoide



Fonte: GBD, 2019 [5].

📷 **Figura 4.** Mortalità globale della febbre tifoide e paratifoide




Fonte: GBD, 2019 [5].

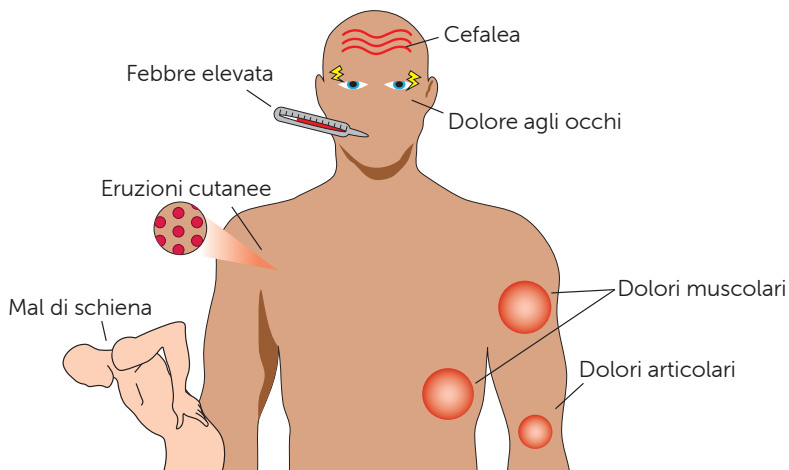
Il tasso di mortalità varia da regione a regione: risulta più elevato nell'Africa sub-sahariana (7,2 per 100.000 abitanti) e nell'Asia meridionale (3,9 per 100.000 abitanti), mentre è inferiore a 0,1 nei Paesi ad alto reddito come il Nord America, l'Europa, l'Australia e la Nuova Zelanda. L'impatto globale dalla malattia è probabilmente sottostimato a causa dell'insufficienza dei sistemi di sorveglianza in molti Paesi, della bassa sensibilità degli strumenti diagnostici e delle disuguaglianze dei sistemi sanitari che non riescono a offrire assistenza sanitaria alle popolazioni ad alto rischio. Non va trascurata, sempre nei sistemi sanitari di molti Paesi, anche ad alto e medio reddito, l'insufficienza dei sistemi di comunicazione e di promozione della salute volti a favorire da parte dei cittadini, e dei viaggiatori in particolare, comportamenti corretti e la buona pratica della vaccinazione [1].

►► Clinica

In seguito all'ingestione le salmonelle infettano e colonizzano l'epitelio intestinale che non riesce a distruggere i batteri. Questi invadono successivamente il sistema circolatorio, si moltiplicano e si diffondono ai linfonodi, alla milza e al fegato causando una malattia multisistemica.

Le principali manifestazioni ( **figura 5**) sono la febbre che può raggiungere i 38-40 °C e i sintomi addominali come costipazione (nelle fasi iniziali) o diarrea (nelle fasi più avanzate). La febbre può essere preceduta da sintomi non specifici quali debolezza, anoressia, mal di testa e vertigini. Sul tronco possono apparire macchie rosate e i pazienti presentare sintomi neuropsichiatrici, epatomegalia e splenomegalia. Le complicanze più gravi sono il sanguinamento gastrointestinale, la perforazione intestinale e l'encefalopatia tifoide che si verificano nel 10-15% dei pazienti, di solito nella terza o quarta settimana di infezione. La durata dell'infezione è uno dei fattori de-

 **Figura 5.** Manifestazioni cliniche della febbre tifoide.



terminanti per il rischio di gravi complicanze e il ritardo nella somministrazione di un adeguato trattamento antibiotico può portare a gravi conseguenze [6].

Il metodo diagnostico più utilizzato è l'isolamento delle salmonelle nel sangue, che possono essere isolate comunque anche nel midollo osseo, nelle feci e nel liquido duodenale. L'emocoltura presenta una sensibilità subottimale, con una positività non superiore al 50% dei casi. È necessario un buon volume di sangue che deve essere trasportato tempestivamente in laboratorio e questo rappresenta uno dei limiti. Anche il precedente, non ottimale, utilizzo di antibiotici può interferire con la correttezza della diagnosi. La coprocultura non è generalmente positiva nella prima fase della malattia. La coltura del midollo osseo può incrementare fino all'80% la capacità diagnostica dei casi. Colture multiple aumentano la sensibilità e possono essere necessarie per ottenere la diagnosi. Il test di Widal, ancora ampiamente utilizzato nei Paesi a basso e medio reddito, dà molti falsi positivi e falsi negativi e, per questo motivo, nei Paesi economicamente più

avanzati è stato completamente abbandonato [4]. Vanno privilegiati i test sierologici, utilizzati in situazioni epidemiche, che sono più sensibili e più specifici del test di Widal.

Una tempestiva e corretta diagnosi precoce è fondamentale per garantire un adeguato trattamento antibiotico, soprattutto nei bambini. Tra gli antibiotici sono raccomandati i fluorochinoloni. La ciprofloxacina è utilizzata come trattamento empirico. Poiché si stanno diffondendo ceppi resistenti può essere necessario il ricorso alle cefalosporine di terza generazione. Le infezioni da *S. paratyphi* causano sintomi più lievi e generalmente prevalgono quelli gastrointestinali [5, 6].

►► Prevenzione

Attualmente si verificano ancora milioni di casi di febbre tifoide nei Paesi in cui le condizioni igieniche generali e personali non sono sempre garantite e dove le forniture di alimenti e di acqua non sono sicure. Per questo motivo, i viaggiatori diretti in aree endemiche devono essere sensibilizzati all'adozione di comportamenti corretti e alla pratica della vaccinazione.

Le misure preventive risultano indispensabili: sia quelle individuali come il lavaggio delle mani, la corretta manipolazione e cottura degli alimenti di origine animale e la vaccinazione antitifica, sia quelle che riguardano i trattamenti di potabilizzazione delle acque e lo smaltimento dei sistemi fognari (📷 **figura 6**). Poiché il fattore predittivo maggiormente associato al rischio di FT è la destinazione del viaggio è indispensabile che tutti i viaggiatori consultino sempre preventivamente l'ambulatorio di Medicina dei Viaggiatori della propria ASL per ottenere tutte le informazioni necessarie e le raccomandazioni sui comportamenti corretti da adottare e sulle necessarie vaccinazioni [7].

 **Figura 6.** Misure di prevenzione



Lavaggio mani



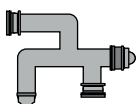
Cottura cibi animali



Vaccinazione



Potabilizzazione
delle acque



Smaltimento
sistemi fognari

►► **Vaccinazione**

Sono disponibili due tipologie di vaccini, efficaci e ben tollerati. Uno è composto da batteri vivi attenuati e viene somministrato per via orale; l'altro contiene il polisaccaride capsulare ed è somministrato per via intramuscolare.

Il vaccino orale vivo attenuato contiene un ceppo mutato di *Salmonella typhi* (Ty21a) che riproduce l'infezione naturale. Questo ceppo non è virulento e provoca un'infezione abortiva che stimola la risposta immunitaria a livello intestinale inducendo una risposta sia umorale che cellulo-mediata. Il vaccino è costituito da 3 capsule da deglutire con un po' d'acqua non calda (la temperatura non deve eccedere la temperatura corporea, 37 °C), a giorni alterni, almeno un'ora prima dei pasti. La protezione inizia 7-10 giorni dopo la terza dose. Se il programma di vaccinazione non viene completato non è garantita la risposta immunitaria ottimale. La rivaccinazione si effettua con 3 dosi come per la vaccinazione primaria.

Il vaccino polisaccaridico, somministrato per via intramuscolare, contiene il polisaccaride Vi purificato di *Salmonella typhi*. La vaccinazio-

ne stimola alti livelli di anticorpi IgG anti-Vi serici. La dose raccomandata è di una singola iniezione da 0,5 ml. Come per tutti i vaccini polisaccaridici, il vaccino è indicato per l'impiego nei soli soggetti di età pari o superiore a 2 anni, poiché in bambini di età inferiore la risposta anticorpale può risultare inadeguata. La vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane prima della potenziale esposizione all'infezione. L'immunità dura circa 3 anni.

L'antibiotico-resistenza nei confronti della *S. typhi* è in continuo aumento e, di conseguenza, la multiresistenza è uno dei problemi emergenti che creano più allarme [8]. Le vaccinazioni possono prevenire queste patologie e consentire un controllo della loro trasmissione più duraturo nel tempo. I vaccini agiscono prevenendo le infezioni, mentre i farmaci come gli antibiotici agiscono sull'infezione e spesso, soprattutto se non vengono usati correttamente, possono contribuire a selezionare ceppi sempre più resistenti.

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

Come tutti i vaccini, il vaccino orale vivo attenuato può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. In particolare, considerata la via di somministrazione, possono essere comuni dolore addominale, nausea, diarrea e vomito, che tuttavia regrediscono spontaneamente.

La vaccinazione deve essere differita durante le malattie febbrili acute e le infezioni intestinali acute, come pure durante e fino a tre giorni dopo un trattamento antibiotico o sulfamidico o in concomitanza con farmaci immunosoppressori (inclusa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte dosi per via sistemica) o anti-mitotici.

Il vaccino orale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, in terapia con farmaci immunosoppressori, oppure può essere soppressa se si usano simultaneamente antibiotici o sulfamidici attivi sulla *Salmonella typhi*.

La chemioprophilassi antimalarica può essere iniziata, se necessario, 3 giorni dopo l'ultima capsula di vaccino. Qualora la profilassi antimalarica fosse già iniziata con cloroquina, mefloquina, pirimetamina/sulfadoxina o atovaquone/proguanil, è possibile somministrare il vaccino senza sospendere il trattamento antimalarico. L'assunzione delle dosi di mefloquina e del vaccino deve essere distanziata di almeno 12 ore. Se la profilassi antimalarica è stata già iniziata con farmaci diversi da quelli riportati, il medicinale antimalarico deve essere interrotto 3 giorni prima di somministrare il vaccino. Il vaccino non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. È possibile la co-somministrazione con altre vaccinazioni, inclusi i vaccini vivi contro poliomielite, colera e febbre gialla o la combinazione morbillo, parotite e rosolia (MPR). La sicurezza e l'efficacia del vaccino orale in bambini di età inferiore ai 5 anni non sono state stabilite, per cui non è raccomandato in questa popolazione.

Per quanto riguarda il vaccino polisaccaridico, gli eventi avversi più frequenti che sono stati riportati sono lievi reazioni al sito d'iniezione. Generalmente tali eventi avversi insorgono entro le 48 ore successive alla vaccinazione e si risolvono in 2 giorni.

L'utilizzo del vaccino polisaccaridico durante la gravidanza non è raccomandato, per cui deve essere somministrato solo se strettamente necessario e a seguito di una valutazione dei rischi e dei benefici. Non è noto se il vaccino venga escreto nel latte materno; per questo motivo, deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

Il vaccino polisaccaridico può essere co-somministrato insieme ad altri vaccini, come quelli contro l'epatite A e B, il tetano, la difterite e la pertosse, la poliomielite, la rabbia, la meningite meningococcica (A, C, W, Y) e la febbre gialla. In caso di somministrazione concomitante devono essere usati siti di iniezione diversi [9].

►► **Indicazioni alla vaccinazione**

In occasione di viaggi in zone a rischio, per entrambi i vaccini è consigliabile iniziare la vaccinazione due settimane prima di partire. In aree a rischio la rivaccinazione è raccomandata ogni 3 anni. In occasione di viaggi da aree non endemiche ad aree endemiche, si raccomanda la vaccinazione annuale.

Indicazioni sull'uso dei diversi vaccini possono essere fornite presso gli ambulatori della Medicina dei Viaggiatori operativi presso le ASL [7].

KEY POINT

- ▶▶ La febbre tifoide è una delle principali cause di malattia enterica nel mondo.
- ▶▶ **Agente eziologico:** è causata principalmente dalla *Salmonella enterica*, sierotipo *typhi* e, in misura minore, *S. paratyphi* A, B e C.
- ▶▶ **Epidemiologia:** le stime indicano un'incidenza globale di oltre 25 milioni di persone colpite nel mondo con distribuzione della malattia molto variabile. I Paesi più colpiti sono quelli a basso e medio reddito a causa della mancanza di acqua potabile e di fognature adeguate. India, Bangladesh e Pakistan da soli giustificano l'85% dei casi di febbre tifoide del mondo. La malattia, oltre che in Africa, dove è diffusissima, è presente anche in alcuni Paesi dell'America Latina, dei Caraibi e dell'Oceania.
- ▶▶ **Clinica:** in seguito all'ingestione, le salmonelle infettano e colonizzano l'epitelio intestinale. Le principali manifestazioni sono la febbre che può raggiungere i 38-40 °C e i sintomi addominali (costipazione prima e diarrea poi). Se i batteri invadono il sistema circolatorio, si moltiplicano e si diffondono ai linfonodi, alla milza e al fegato causando una malattia multisistemica.
- ▶▶ **Prevenzione:** sia misure individuali, come il lavaggio delle mani, la corretta manipolazione e cottura degli alimenti di origine animale (uova, latte e carne) e la vaccinazione antitifica, sia quelle che riguardano i trattamenti di potabilizzazione delle acque e lo smaltimento dei sistemi fognari.
- ▶▶ **Vaccino:** sono disponibili due tipi di vaccino, efficaci e ben tollerati. Uno è composto da batteri vivi attenuati e viene somministrato per via orale; l'altro contiene il polisaccaride capsulare ed è somministrato per via intramuscolare.
- ▶▶ **Schedula vaccinale:** per il vaccino orale, una capsula da assumere un'ora prima dei pasti, a giorni alterni, per un totale di 3 capsule, a partire dai 5 anni; per il vaccino polisaccaride, un'unica dose di vaccino parenterale nei soggetti maggiori di 2 anni.
- ▶▶ **Indicazioni:** tutti i viaggiatori che, non solo per motivi turistici, si recano nei Paesi a rischio. La vaccinazione deve avvenire almeno 15 giorni prima della partenza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] WHO. *Guidelines on the quality, safety and efficacy of typhoid conjugate vaccines*. 2020. Disponibile su: https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/call-for-comments/tcv-recommendations-final-3-april-2020.pdf?sfvrsn=f0fabdc9_4 (ultimo accesso: settembre 2023).
- [2] Ritchie H, Spooner F, Roser M. *Clean Water*. 2019. <https://ourworldindata.org/clean-water> [Online Resource] ultimo accesso: novembre 2023.
- [3] Ritchie H, Spooner F, Roser M. *Hygiene and Handwashing*. 2021. <https://ourworldindata.org/hygiene> [Online Resource] ultimo accesso: novembre 2023.
- [4] Amicizia D, Micale RT, Pennati BM et al. *Burden of typhoid fever and cholera: similarities and differences. Prevention strategies for European travelers to endemic/epidemic areas*. J Prev Med Hyg 2019 Dec 20;60(4):E271-E285.
- [5] GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. *The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Infect Dis 2019;19:369-81.
- [6] Buckle GC, Fischer Walker CL, Black RE. *Typhoid fever and paratyphoid fever: systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010*. J Glob Health 2012;2(1):010401.
- [7] Tomasi A. *Atlante della salute in viaggio*. Edra, Milano 2017.
- [8] Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. *Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections*. Clin Microbial Rev 2015;28:901-37.
- [9] Levine MM. *Typhoid fever vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012:812-36.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore