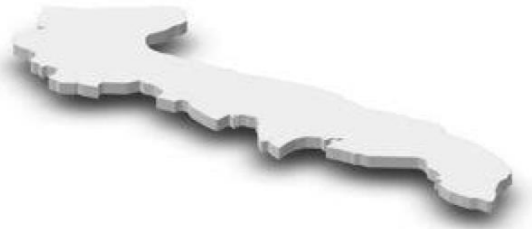


n.1/2021

SORVEGLIANZA REGIONALE DELLE GASTROENTERITI EMORRAGICHE IN ETÀ PEDIATRICA

Report sulle attività svolte dal 21/06/2018 al 30/11/2021



Gruppo di lavoro

Documento a cura di: Maria Chironna, Daniela Loconsole, Francesca Centrone,
Mario Giordano

Gruppo di lavoro: Marisa Accogli, Serena Calò, Silvia Campanella, Vincenza
Carbone, Daniele Casulli, Domenico Gatti, Mariangela Lisena, Caterina Morcavallo,
Antonio Parisi, Anna Sallustio, Luisa Santangelo e Diletta Torres.

La sorveglianza

Il “Sistema regionale di Sorveglianza delle Gastroenteriti Emorragiche in età pediatrica” è stato attivato in Puglia dal 21/06/2018, con nota AOO_005_000221, con l’obiettivo di prevenire o ridurre l’incidenza della sindrome emolitico-uremica (SEU) e/o le complicanze ad essa associate attraverso una diagnosi rapida e centralizzata delle infezioni da STEC (Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*) o VTEC (Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*) mirata ad un adeguato management clinico-terapeutico dei casi. Ulteriore obiettivo del protocollo di sorveglianza è quello di indagare l’eziologia delle gastroenteriti emorragiche (GE) attraverso la ricerca di *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*/E. coli enteroinvasivo (EIEC), *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* tossigenico e fornire un quadro epidemiologico più accurato della circolazione di enteropatogeni dell’età pediatrica.

Impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sulla sorveglianza delle GE

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il 30 gennaio 2020 ha dichiarato lo stato di emergenza internazionale per la diffusione di SARS-CoV-2.

In Italia, a partire dall’8 marzo 2020, sono state introdotte misure di Sanità Pubblica per fronteggiare l’emergenza COVID-19, quali il lockdown, la chiusura di attività non essenziali e le limitazioni agli spostamenti inter e intra-regionali nonché ai contatti sociali. Queste misure potrebbero aver avuto un impatto sia sulla circolazione dei patogeni responsabili di GE che sulla diagnosi di GE (accesso a strutture ospedaliere). Non si può escludere che l’emergenza pandemica possa aver avuto ripercussioni sul numero dei casi a causa del ridotto rischio di esposizione per le limitazioni nei contatti sociali imposte dall’emergenza sanitaria. Pertanto, i dati

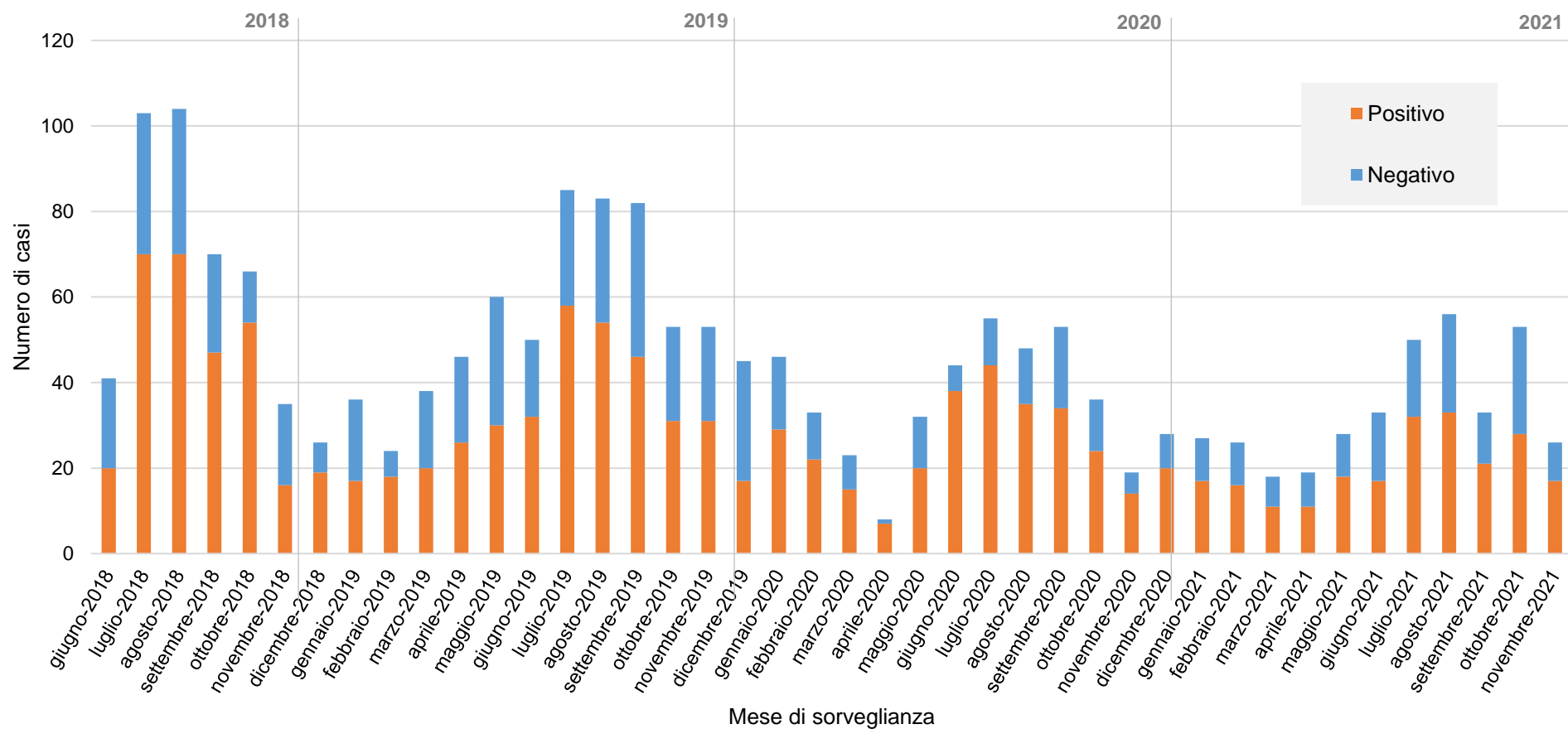
riportati per gli anni 2020 e 2021 potrebbero non rispecchiare fedelmente la reale situazione epidemiologica delle GE in Puglia.

Risultati dell'attività di sorveglianza

Dal 21/06/2018 al 30/11/2021, sono stati segnalati al Sistema di Sorveglianza 1.894 casi di GE in età pediatrica. Di questi, solo 76 erano adolescenti ≥ 14 anni. I campioni di feci e/o tamponi rettali sono stati inviati al Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Sanità Pubblica della U.O.C. Igiene (A.O.U. Policlinico di Bari) per l'accertamento diagnostico. Il 63,3% dei casi ($n=1.199$) è risultato positivo per almeno uno dei patogeni ricercati.

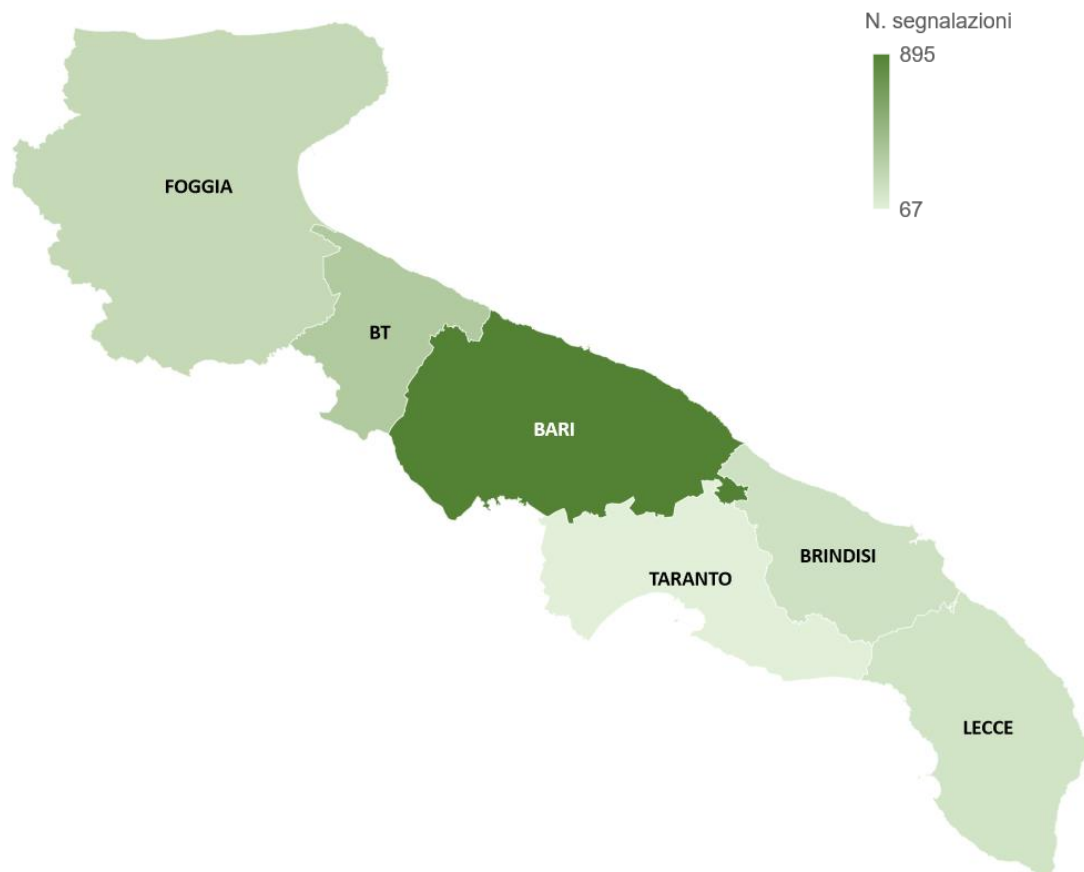
In Figura 1 è riportata la distribuzione dei casi di GE per mese di sorveglianza e risultato dei test diagnostici. Il maggior numero dei casi è stato segnalato nei mesi estivi, e in particolare a luglio ed agosto 2018.

Figura 1. Distribuzione dei casi di GE in età pediatrica (residenti e non residenti) per mese di sorveglianza



Nella Figura 2 è rappresentata la distribuzione di casi di GE segnalati in Puglia (residenti e non residenti), per provincia di segnalazione. La maggior parte dei casi è stata segnalata nelle province di Bari e BAT. I bambini residenti erano il 95,8%, i non residenti il 3,1%. Nell'1,1% dei casi (n=20) la provincia di residenza non era nota. Casi in bambini non residenti sono stati segnalati in tutte le province.

Figura 2. Casi di GE segnalati in Puglia (residenti e non residenti) per provincia di segnalazione



N. CASI RESIDENTI (95,8%)		N. CASI NON RESIDENTI (3,1%)	
BARI	864	BARI	20
BT	345	BAT	6
BRINDISI	170	BRINDISI	6
FOGGIA	222	FOGGIA	14
LECCE	150	LECCE	10
TARANTO	64	TARANTO	3
Casi totali	1815	Casi totali	59

L'età media di tutti i casi segnalati era di 4,3 anni (range: 0 – 16 anni), la mediana di 3 anni (IQR: 1-7). Il 57,3% erano maschi e il 42,7% femmine.

Complessivamente, nel periodo di sorveglianza, è stata registrata un'incidenza di GE di 30,8 casi/10.000 bambini residenti e un'incidenza di GE positive per almeno un patogeno di 19,5 casi/10.000 bambini residenti. Nella Tabella 1 sono riportati i tassi di incidenza di tutte le GE e delle GE positive per almeno un patogeno per provincia di residenza per l'intero periodo di sorveglianza. La provincia con il tasso di incidenza più elevato di GE positive per almeno un patogeno è risultata Bari (31,9/10.000 bambini residenti) seguita da BAT (23,5/10.000 bambini) e da Brindisi (20,3/10.000 bambini).

Tabella 1. Numero di casi e incidenza (per 10.000 bambini) di GE e di GE positive per almeno un patogeno per provincia di residenza, 21/06/2018 – 30/11/2021

Provincia di residenza	Numero casi di GE (residenti)	Incidenza di GE/10.000 bambini	Numero di casi positivi per almeno un patogeno	Incidenza di GE positive per almeno un patogeno/10.000 bambini
<i>BARI</i>	956	51.9	587	31.9
<i>BAT</i>	222	36.0	144	23.5
<i>BRINDISI</i>	176	32.2	109	20.3
<i>FOGGIA</i>	214	22.6	142	15.0
<i>LECCE</i>	154	14.0	102	9.3
<i>TARANTO</i>	93	11.1	62	7.4
Totale Puglia	1.815	30.8	1.146	19.5

Nelle figure da 3 a 8 è mostrato l'andamento per anno di sorveglianza del numero di casi di GE segnalati e di GE positive per almeno un patogeno, e relativa incidenza (per 10.000 abitanti di età 0-16 anni), per provincia di residenza.

Figura 3. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Bari, per anno di sorveglianza

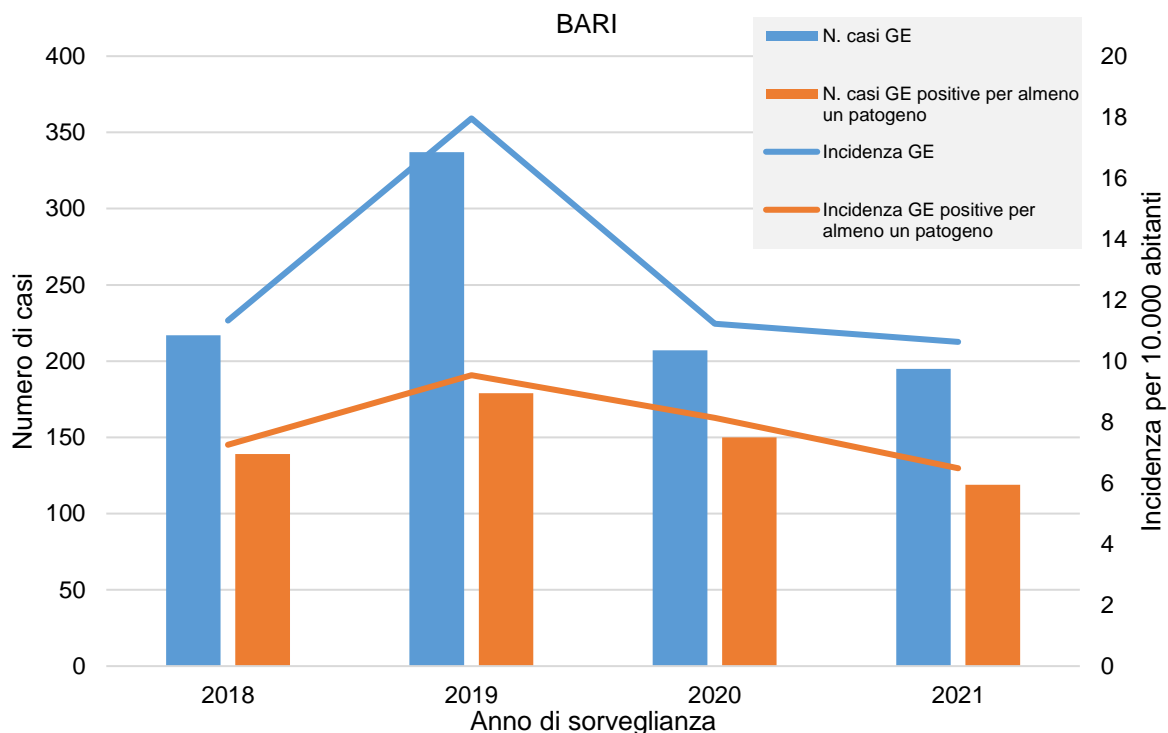


Figura 4. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Barletta-Andria-Trani, per anno di sorveglianza

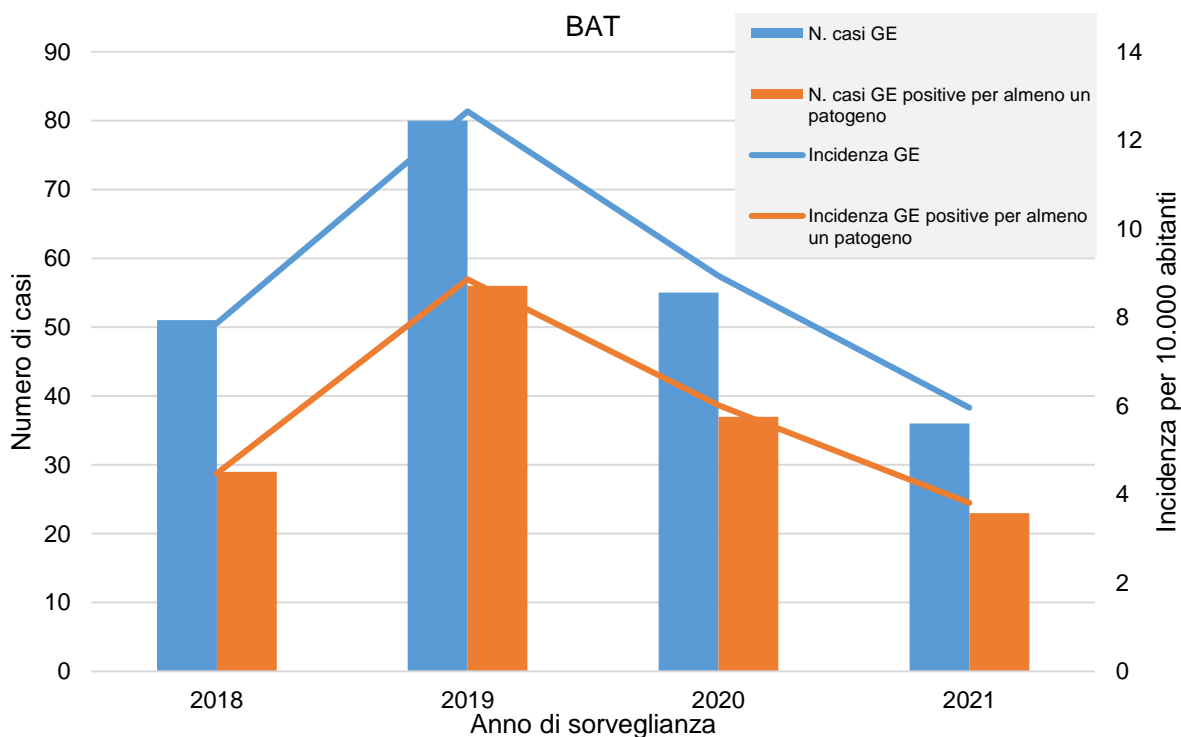


Figura 5. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Brindisi, per anno di sorveglianza

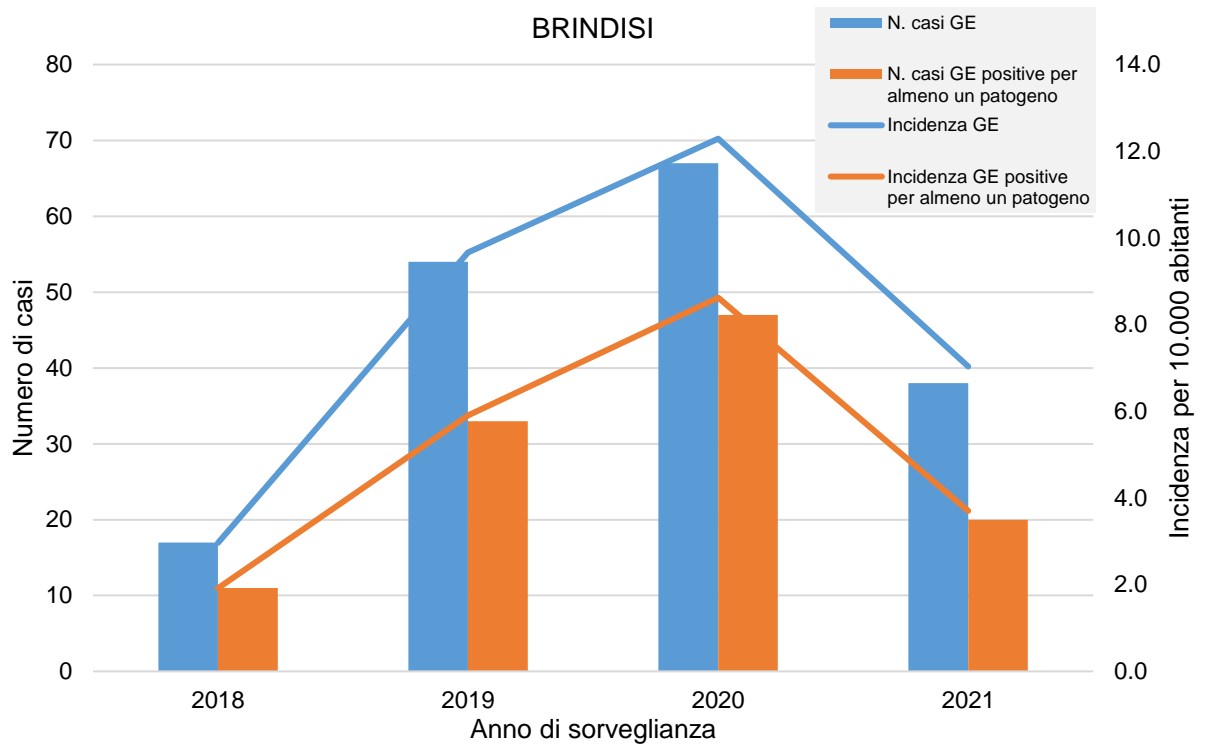


Figura 6. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Foggia, per anno di sorveglianza

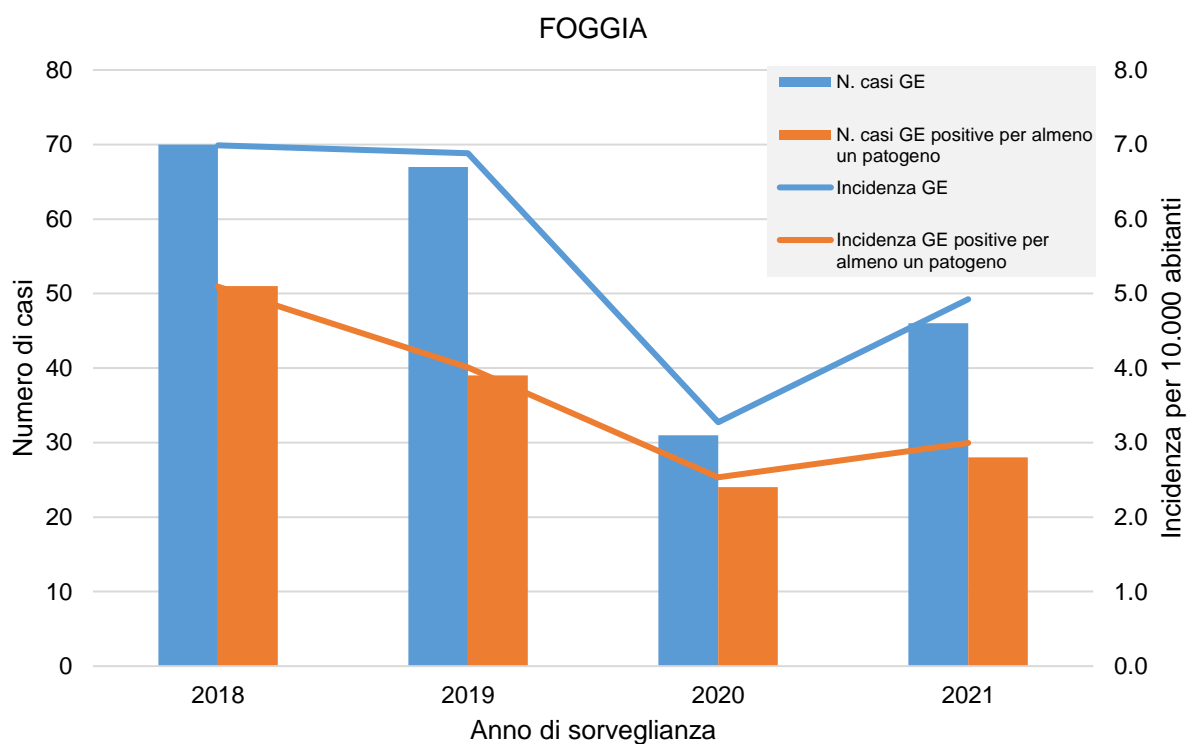


Figura 7. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Lecce, per anno di sorveglianza

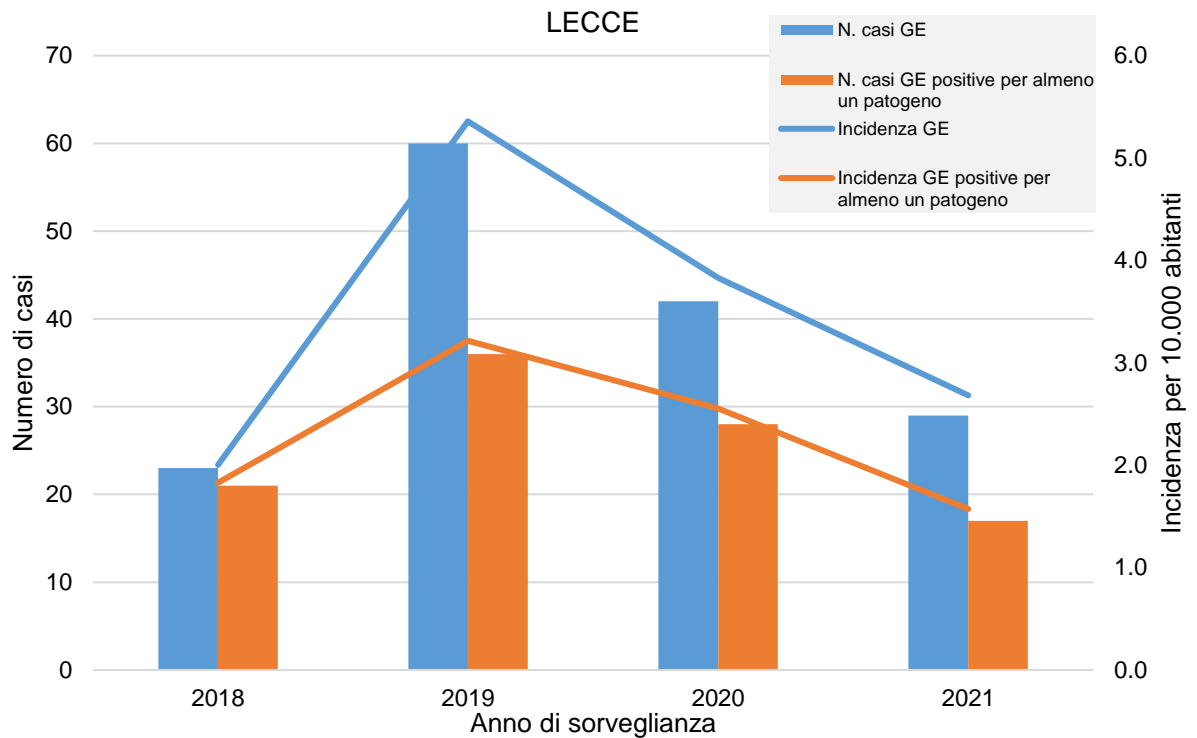
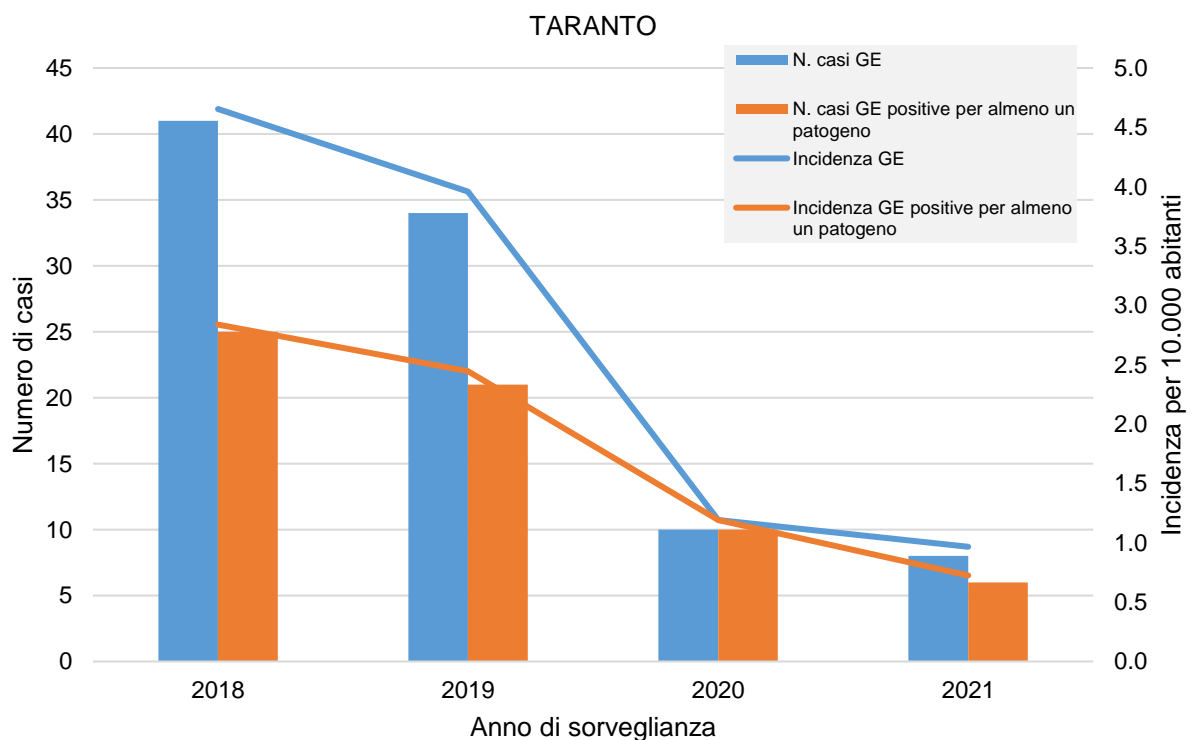
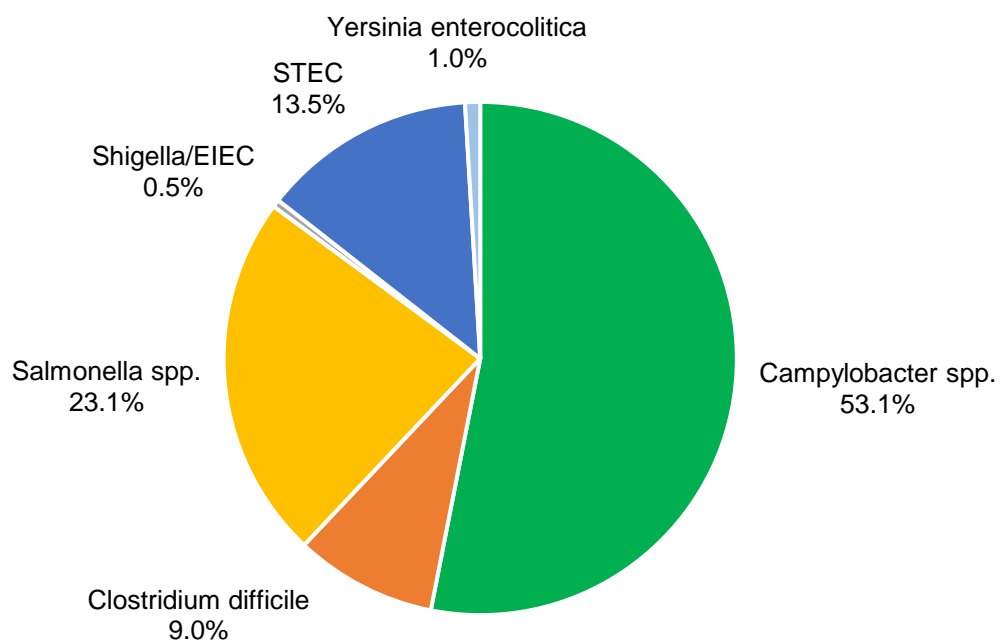


Figura 8. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti nella provincia di Taranto, per anno di sorveglianza



Complessivamente, in tutti i casi di GE, i patogeni più frequentemente riscontrati sono stati: *Campylobacter spp.*, (53,1%), *Salmonella spp.* (23,1%) e STEC (13,5%) (Figura 9). Di tutte le GE positive, in 63 casi (5,2%) è stata identificata una co-infezione. In particolare, sono state identificate 13 co-infezioni STEC/*Campylobacter spp.*, 12 *Campylobacter spp./Clostridium difficile*, 11 STEC/*Clostridium difficile*, 9 STEC/*Salmonella spp.*, 8 *Campylobacter spp./Salmonella spp.*, 7 *Salmonella spp./Clostridium difficile*, due *Campylobacter spp./Yersinia enterocolitica* e una co-infezione STEC/*Yersinia enterocolitica*.

Figura 9. Distribuzione dei patogeni identificati nei casi di GE



Nelle Figure da 10 a 13 è mostrata la distribuzione dei casi di GE identificati in Puglia (residenti e non residenti) per singolo patogeno identificato (*Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, STEC e *Clostridium difficile*) e per mese di sorveglianza.

Figura 10. Distribuzione dei casi di GE da *Campylobacter spp.*, per mese di sorveglianza

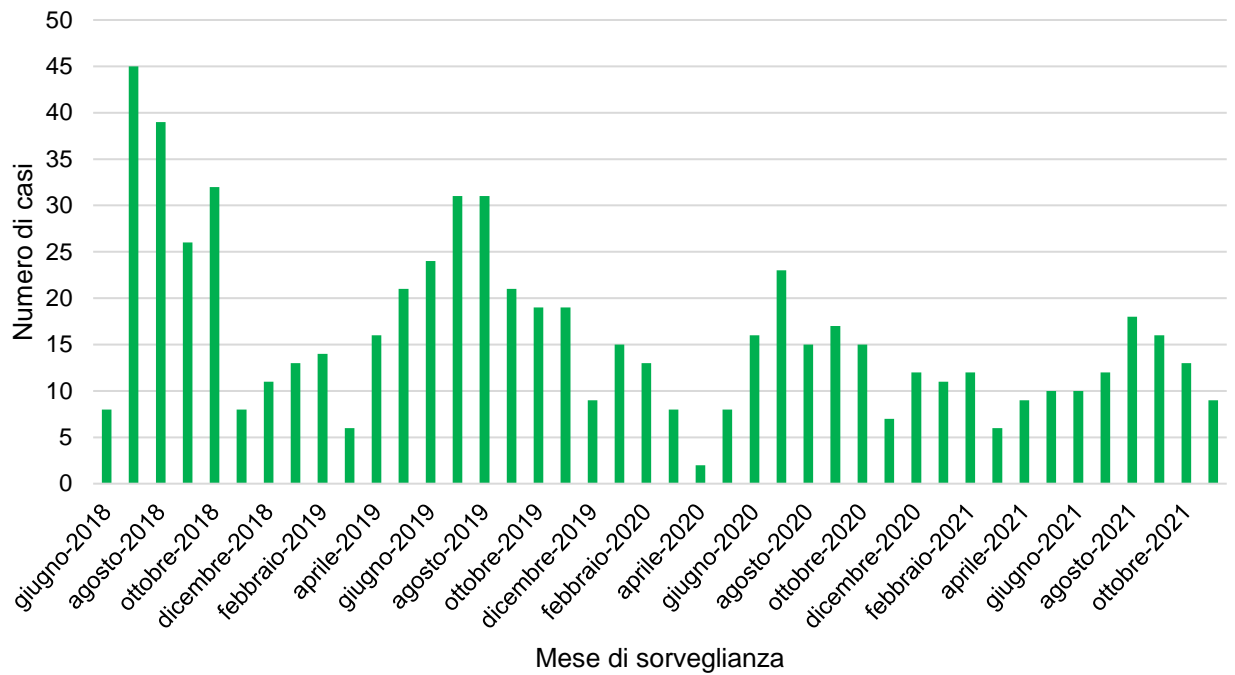


Figura 11. Distribuzione dei casi di GE da *Salmonella spp.*, per mese di sorveglianza

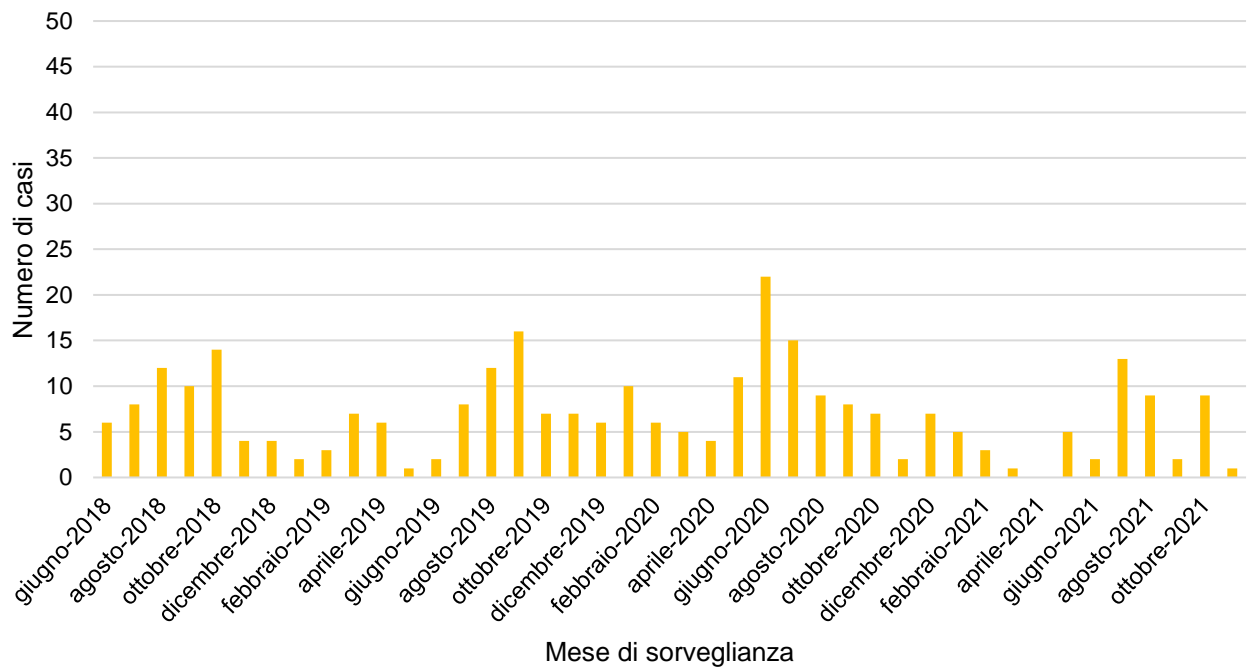


Figura 12. Distribuzione dei casi di GE da STEC per mese di sorveglianza

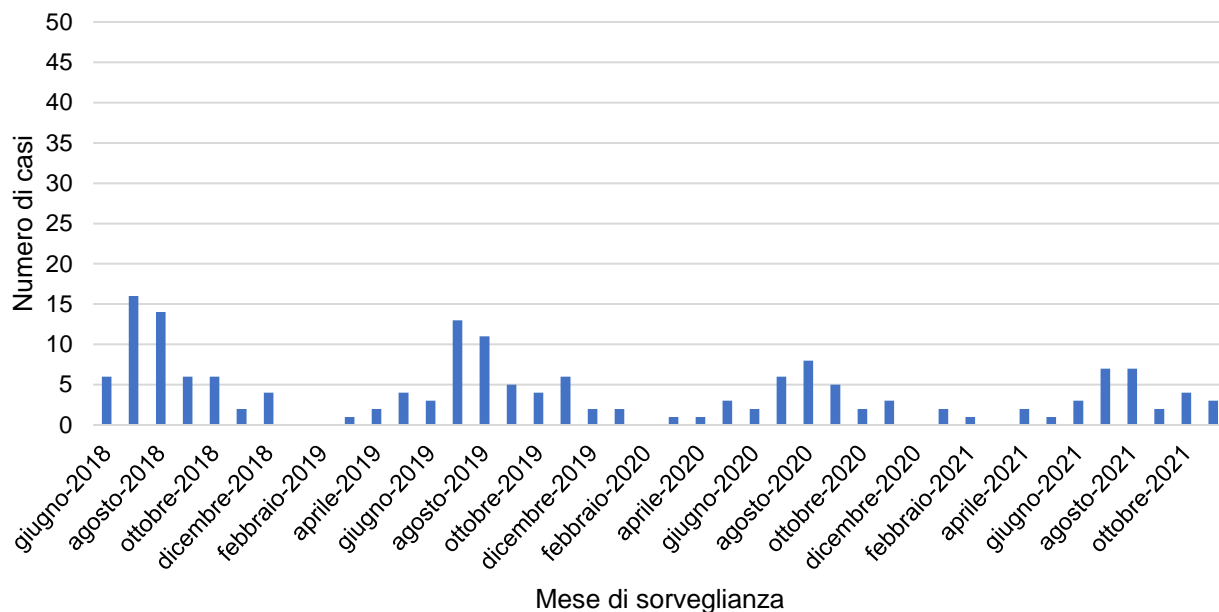
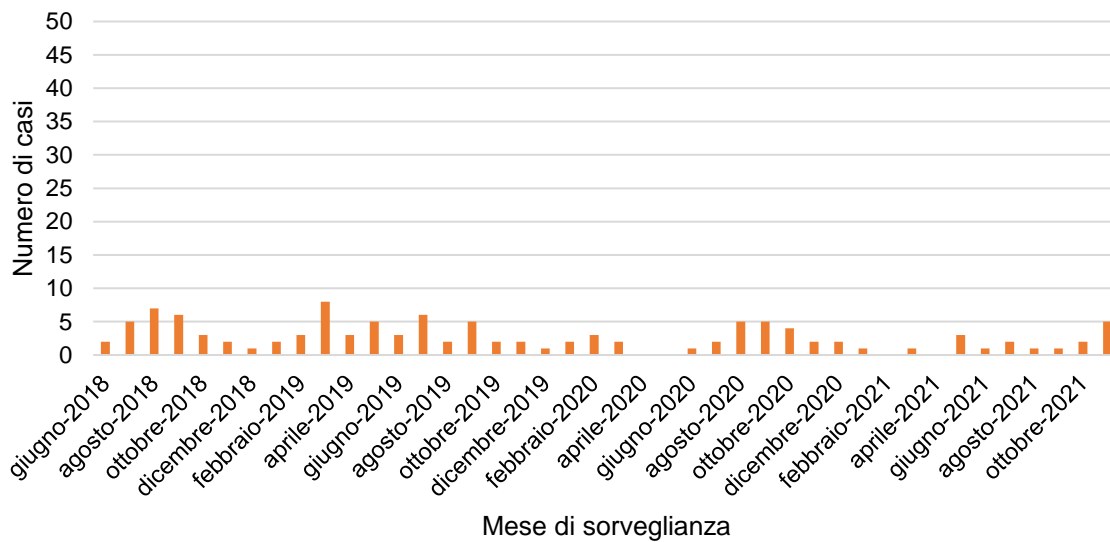


Figura 13. Distribuzione dei casi di GE da *Clostridium difficile*, per mese di sorveglianza



Caratteristiche cliniche dei casi di GE positivi per almeno un patogeno

Come previsto dal protocollo operativo, per ogni caso di GE sono state raccolte, attraverso la scheda di sorveglianza, alcune informazioni anagrafiche e cliniche. La Tabella 2 mostra le differenze tra le caratteristiche dei casi di GE da STEC rispetto ai casi risultati positivi per altro patogeno (positivi non-STEC). Ai fini dell'analisi non sono stati considerati i casi di co-infezione STEC con altro patogeno (n=34). I dati evidenziano come i bambini positivi per STEC abbiano una età media e un numero di scariche nelle 12 ore precedenti l'ospedalizzazione significativamente inferiore rispetto ai bambini con GE da altri patogeni. Inoltre, i bambini con STEC presentavano febbre con una frequenza significativamente inferiore.

Tabella 2. Caratteristiche anagrafiche e cliniche dei casi positivi per STEC e dei casi positivi per altro patogeno (positivi non-STEC)

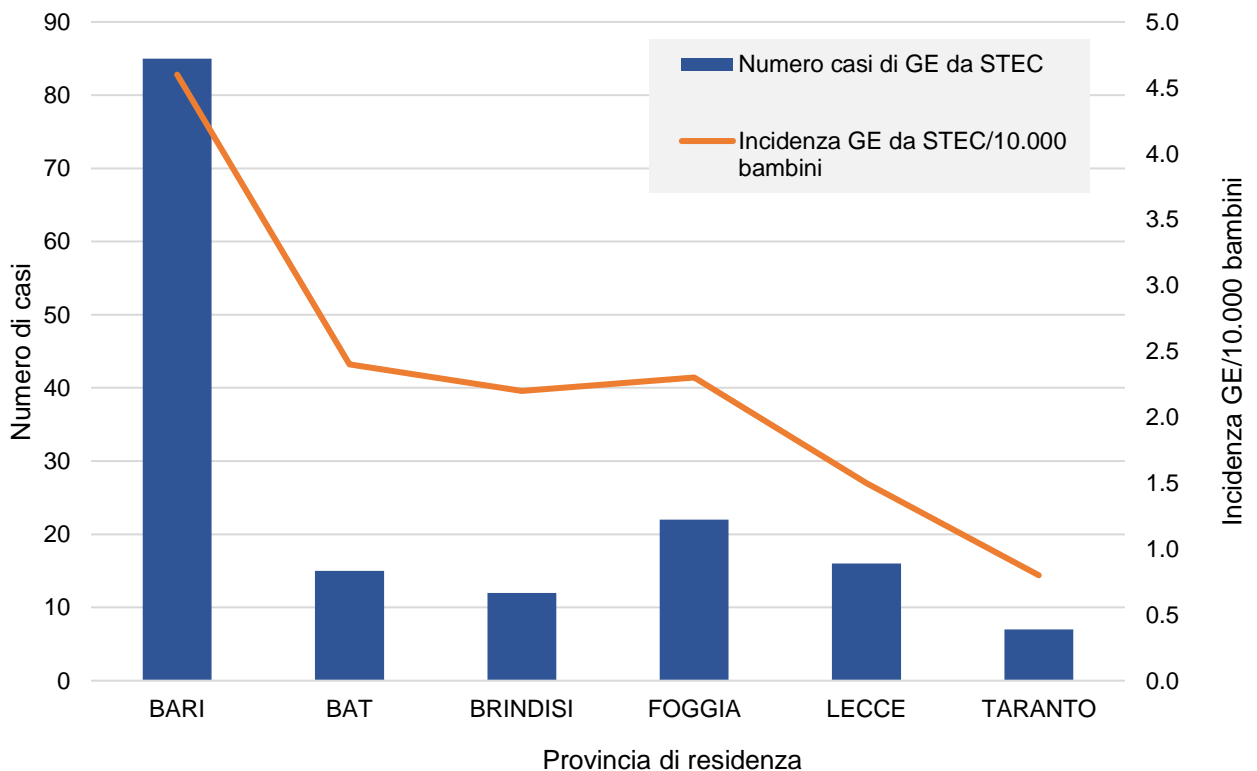
Caratteristiche	Positivi STEC (n=136)	Positivi non-STEC (n=1.029)	p value
	Numero (% , IC 95%)	Numero (% , IC 95%)	
Sesso			
Maschi	72 (52,9%, 44,6-61,3)	589 (57,2%, 54,2-60,3)	0,9
Femmine	64 (47,1%, 38,7-55,4)	440 (42,8%, 39,7-45,8)	
Età media (range)	3,3 (0-14 anni)	4,8 (0-16 anni)	<0,0001
Sintomi			
Febbre	36 (26,5%, 19,1-33,9)	714 (69,4%, 66,6-72,2)	<0,00001
Vomito	28 (19,1%, 12,5-25,7)	252 (24,5%, 21,9-27,1)	0,3
Familiari con gastroenterite	21 (15,4%, 9,4-21,5)	121 (11,8%, 9,8-13,7)	0,2
Uso di antibiotico	11 (8,1%, 3,5-12,7)	156 (15,2%, 12,9-17,5)	0,03
N. scariche nelle 12h precedenti ricovero (range)	4,4 (0-16)	5,3 (0-30)	0,018

Infezioni da STEC

Di tutti i casi di GE con identificazione di almeno un patogeno (n=1.199), 170 (14,2%) erano dovuti a infezione da STEC (34 co-infezioni con altri patogeni), di cui 157 in bambini residenti in Puglia. Dei bambini con infezione da STEC, il 52,4% erano maschi e il 47,6% femmine. L'età media dei positivi per STEC era di 3,3 anni (range: 0-14 anni), la mediana è risultata di 2 anni (IQR: 1-5).

Complessivamente, nel periodo di sorveglianza, è stata registrata un'incidenza di GE da STEC di 2,7 casi/10.000 bambini residenti. Ai fini dell'analisi non sono state considerate le infezioni in bambini non residenti (n = 13). Le infezioni da STEC sono state segnalate in tutte le province. La maggiore incidenza è stata registrata nelle province di Bari (4,6/10.000 bambini) e BAT (2,4/10.000 bambini). (Figura 14)

Figura 14. Numero di casi e incidenza di GE da STEC (per 10.000 bambini residenti), per provincia di residenza



Nelle figure da 15 a 20 è mostrato l'andamento del numero di casi e l'incidenza di casi di GE da STEC per anno di sorveglianza e provincia di residenza.

Figura 15. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Bari, per anno di sorveglianza

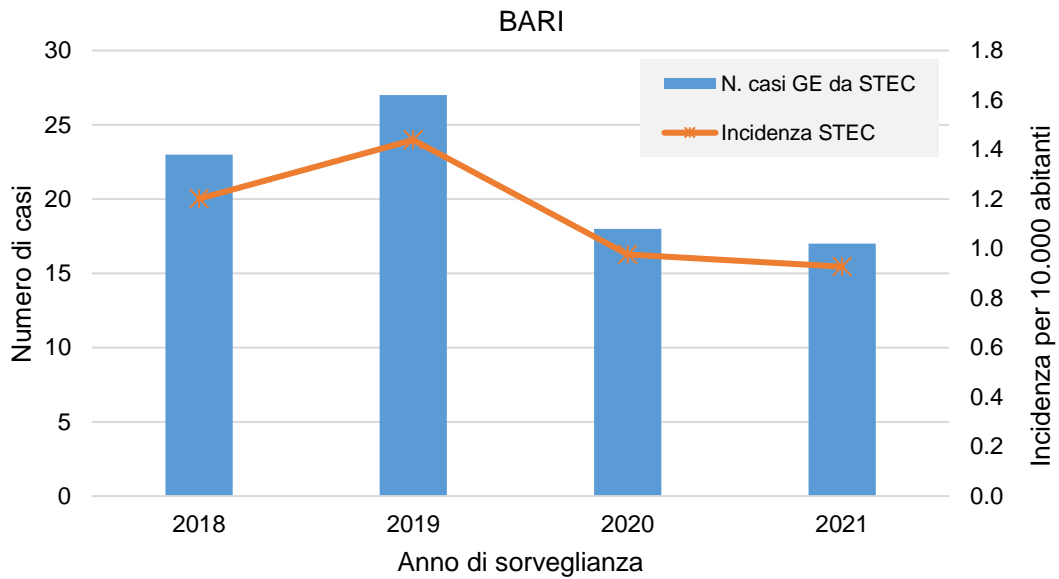


Figura 16. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Barletta-Andria-Trani, per anno di sorveglianza

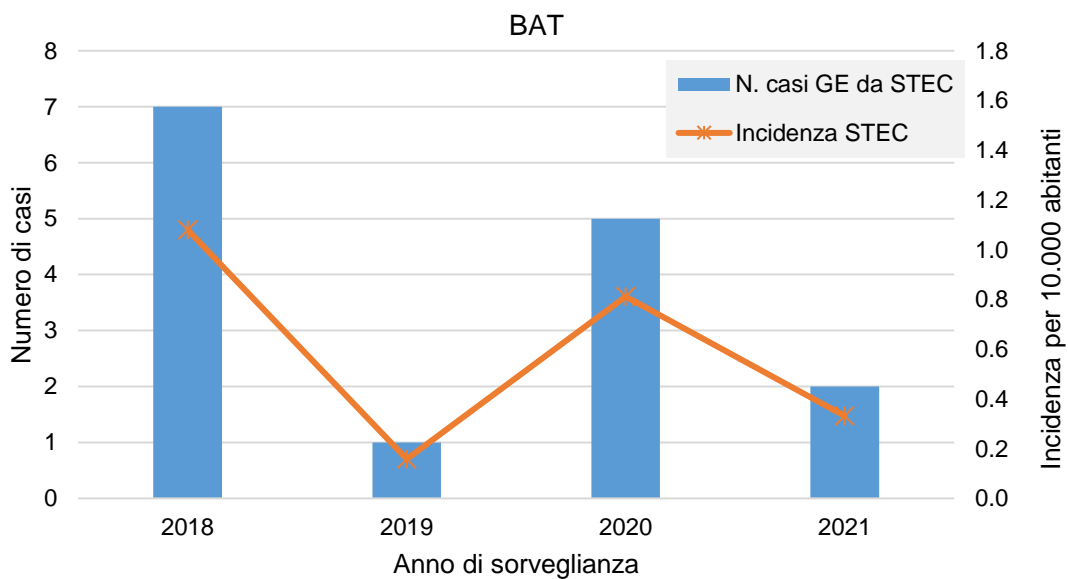


Figura 17. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Brindisi, per anno di sorveglianza

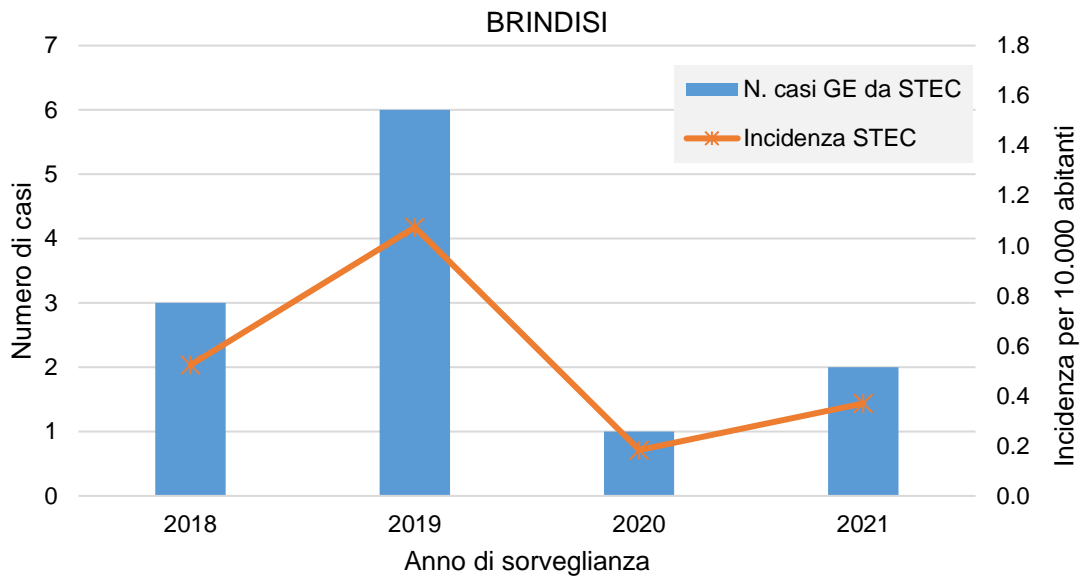


Figura 18. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Foggia, per anno di sorveglianza

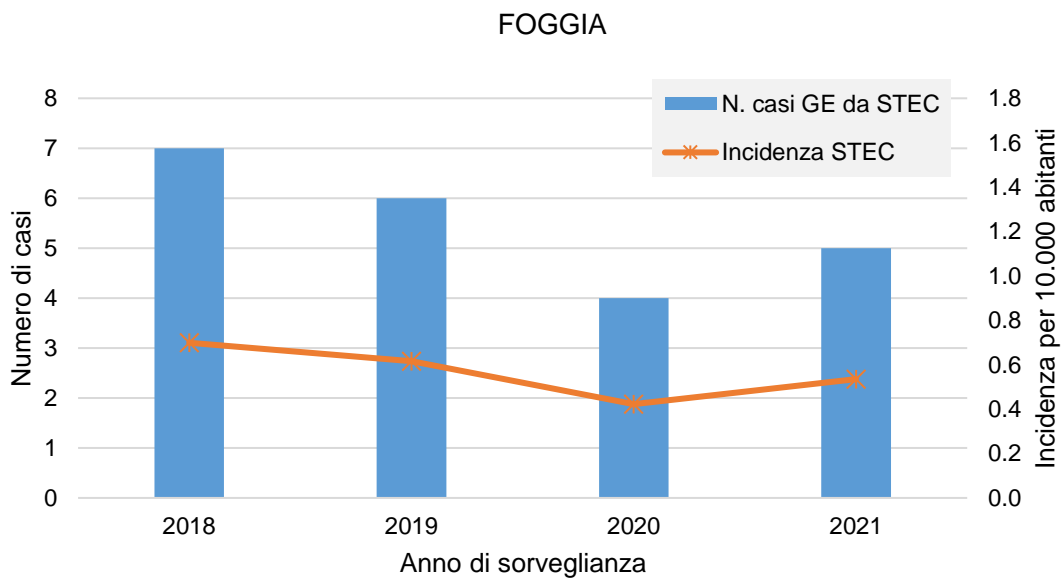


Figura 19. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Lecce, per anno di sorveglianza

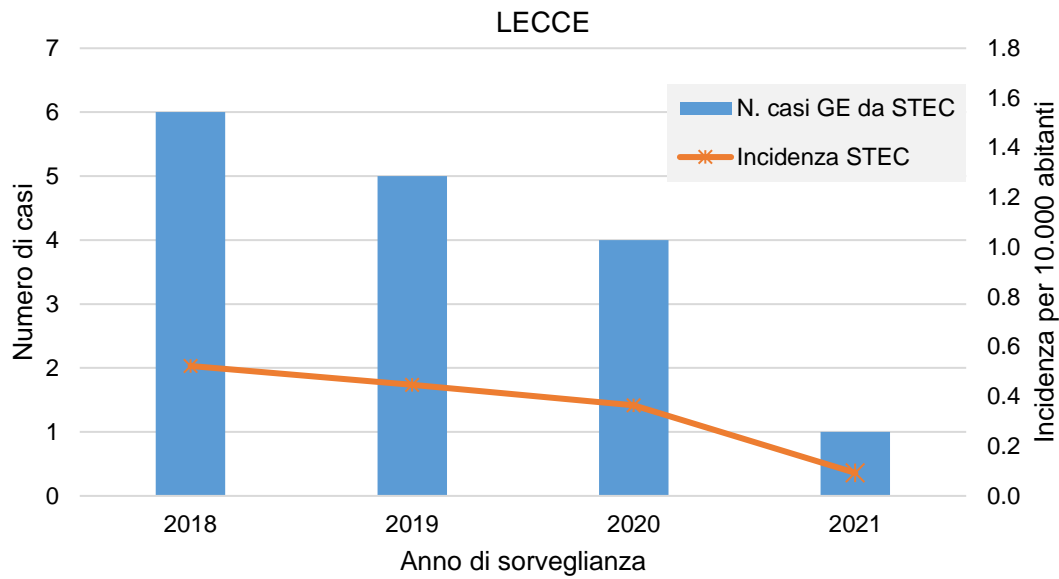
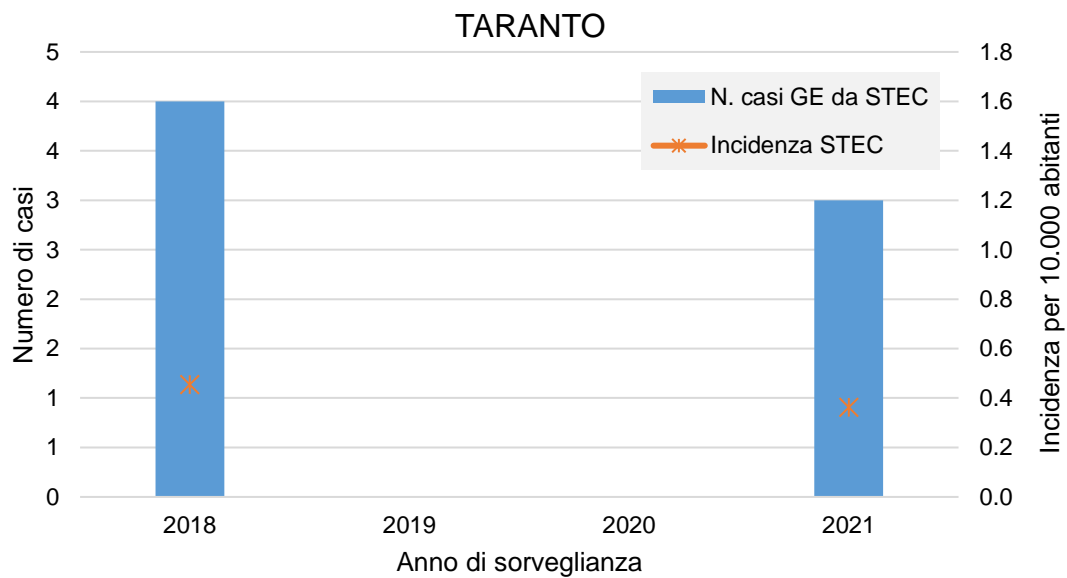
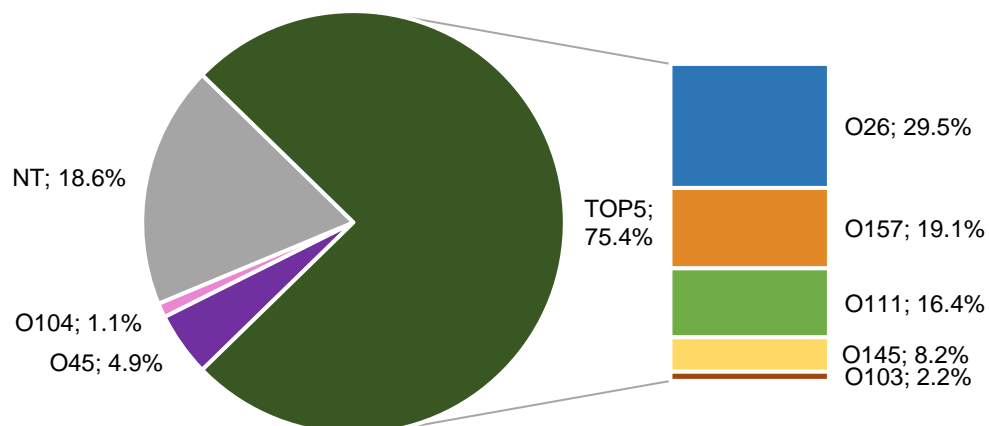


Figura 20. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Taranto, per anno di sorveglianza



Nel 75,4% dei bambini positivi per STEC è stato riscontrato un sierogruppo appartenente alla “Top 5” (O26, O111, O157, O145, O103) (Figura 21). In particolare, il sierogruppo identificato con maggiore frequenza è risultato O26 (29,5%), seguito da O157 (19,1%), O111 (16,4%), O145 (8,2%) e O45 (4,9%). In 13 casi, sono stati identificati due sierogruppi. In particolare, 4 infezioni da O26/O111, 2 da O157/O145, 1 da O26/O157, 1 da O103/O111, 1 da O157/O104, 1 da O26/O45, 1 da O145/O111, 1 da O111/O45 e 1 da O145/O45. In 34 casi (18,6%) non è stato possibile identificare il sierogruppo (NT, non tipizzabile).

Figura 21. Distribuzione dei casi di GE da STEC per sierogruppo identificato



NT: non tipizzabile

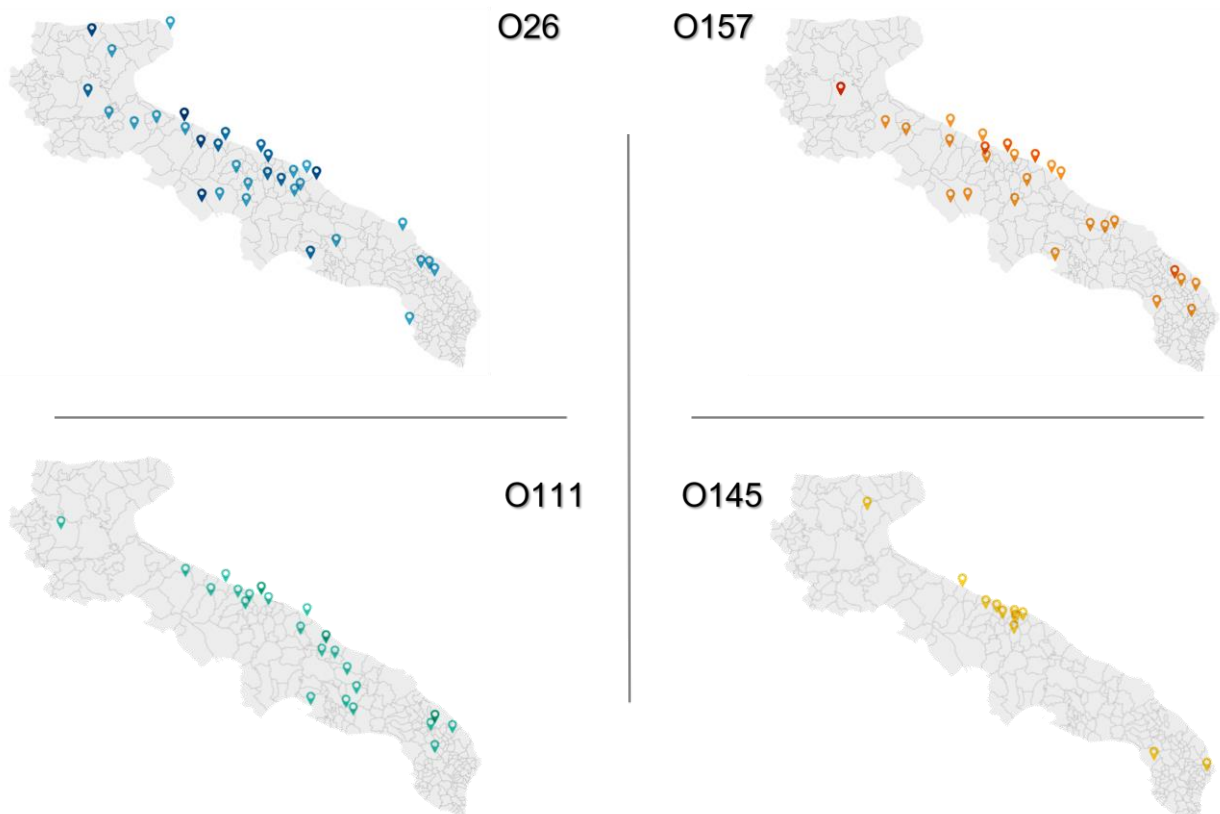
Nella Tabella 3 è rappresentata la distribuzione dei casi di GE da STEC per sesso, età e sierogruppo (O26, O111, O157, O145, O103). Tra i sierogruppi riscontrati con maggiore frequenza (O26, O111, O157 e O145), l'età media dei bambini con infezione da STEC O26 è risultata più bassa.

Tabella 3. Distribuzione dei casi di GE da STEC per sesso, età e sierogruppo (Top 5)

Sierogruppo		O26	O111	O157	O145	O103
Numero di casi		54	30	35	15	4
Sesso	M	29	10	23	5	1
	F	25	20	12	10	3
Età	Media (anni)	2,2	3,9	4,6	4,3	1,3
	Range (anni)	0-13	0-11	0-14	1-10	1-2

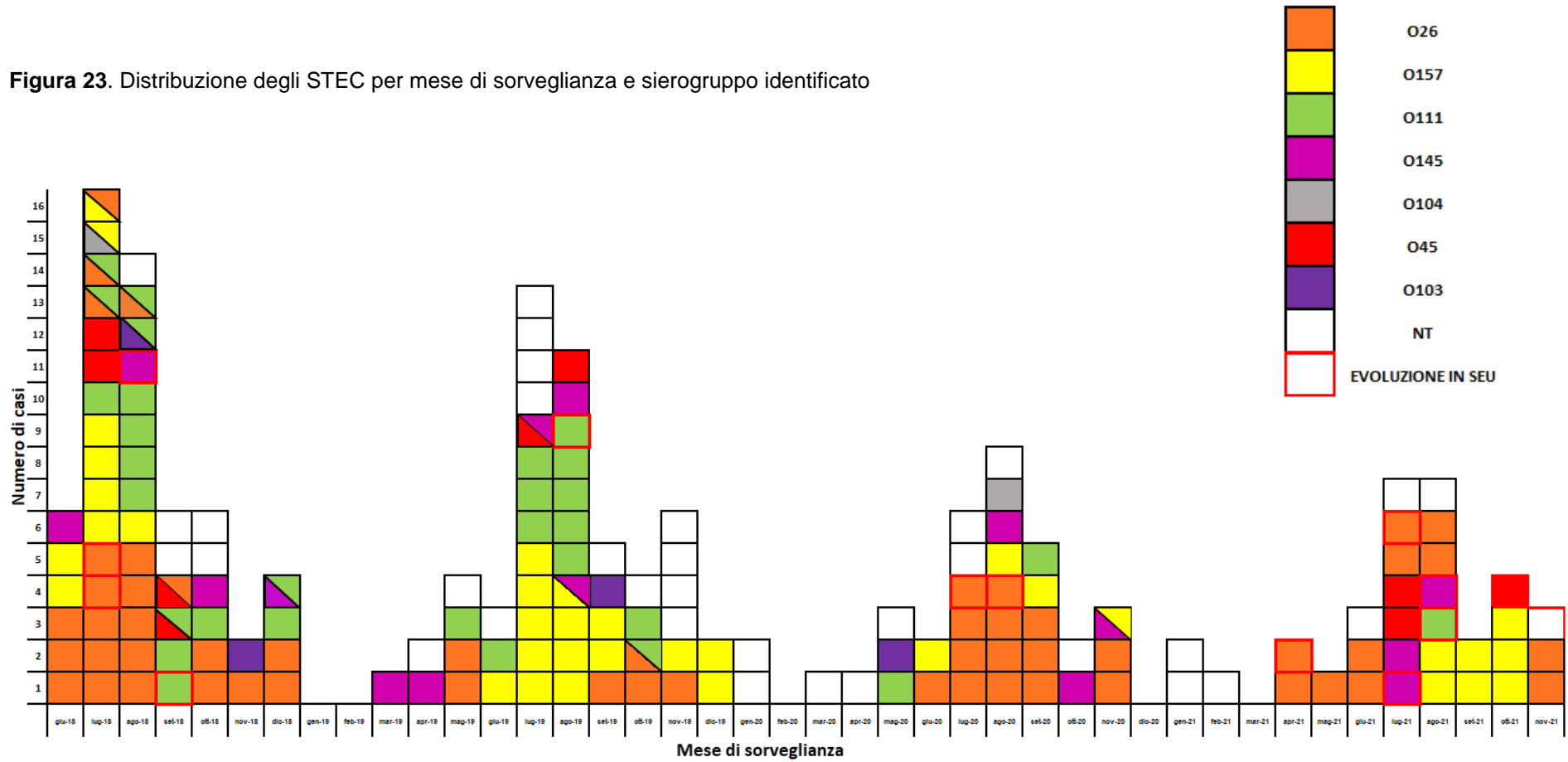
In Figura 22 è rappresentata la distribuzione geografica dei casi di GE da STEC per i sierogruppi più frequentemente riscontrati. Nessun sierogruppo ha mostrato una distribuzione omogenea sul territorio regionale.

Figura 22. Distribuzione geografica dei casi di GE da STEC O26, O157, O111, O145



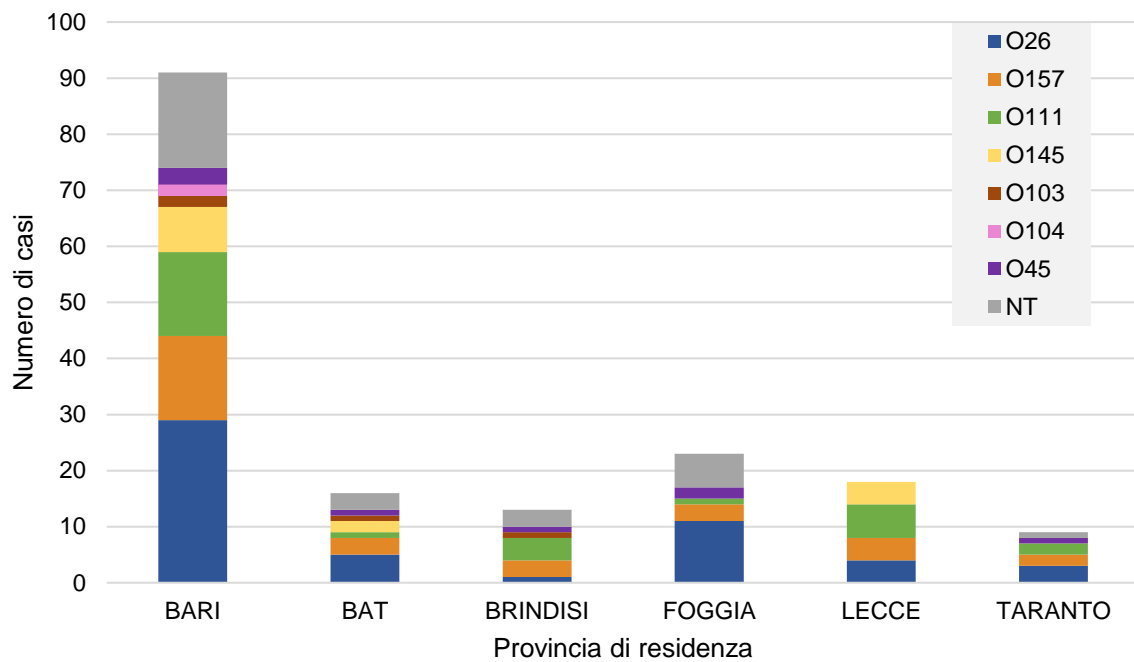
In Figura 23 è riportata la distribuzione degli STEC identificati per mese di sorveglianza e sierogruppo.

Figura 23. Distribuzione degli STEC per mese di sorveglianza e sierogruppo identificato



In Figura 24 è rappresentata la distribuzione dei casi di GE da STEC per sierogruppo identificato e provincia di residenza.

Figura 24. Distribuzione dei sierogruppo di STEC identificati per provincia di residenza



NT: non tipizzabile

Tutti i casi di GE sono stati segnalati al Sistema di Allerta Rapido Alimenti e Mangimi Puglia (S.A.R.A.M.), come da protocollo. Di 170 casi di infezione da STEC, sono stati compilati 95 questionari (55,9%) ai fini dell'indagine epidemiologica. In Tabella 4, è mostrata la frequenza degli alimenti consumati e dei fattori di rischio riportati dai casi.

Tabella 4. Frequenza di alimenti consumati e fattori di rischio riportati nei questionari compilati per i casi di GE positivi per STEC

Alimenti	%
carne cruda/poco cotta	13.7%
verdure/ortaggi crudi	35.8%
frutta con buccia	38.9%
latte pastorizzato	58.9%
latte crudo non pastorizzato	0.0%
latticini artigianali	34.7%
latticini da banco	54.7%
gelati artigianali	29.5%
yogurt artigianale	4.2%
frutta/verdura preconfezionata/da banco	13.7%

Altri fattori di rischio	%
soggiorno fuori	35.8%
pic-nic/grigliata	16.8%
agriturismo	4.2%
catering/ristorante/fast food/take away	20.0%
sagra	2.1%
acqua di pozzo/cisterne	15.8%
piscine	26.3%
mare	41.1%
fiume	3.2%
parco	25.3%
animali	38.9%
gastroenterite in familiare	11.6%
gastroenterite in compagni di classe	0%

Bambini ≤ 2anni	%
allattamento al seno	35.8%
omogeneizzati	43.4%

Bambini ≤ 4anni	%
uso del ciuccio	30.8%
uso del biberon	55.4%
pannolino	53.8%
in bagno da solo	6.2%

Caratterizzazione molecolare di STEC

Tutti i campioni fecali risultati positivi per STEC mediante Real time PCR sono stati testati per i geni di virulenza. Nella Tabella 5 sono riportati i risultati relativi ai geni di virulenza individuati nel periodo di sorveglianza. In 51 casi non è stato possibile rilevare alcun gene di virulenza a causa di una minore sensibilità del test diagnostico. Sono in corso attività di sequenziamento genomico (NGS) su ceppi isolati da casi.

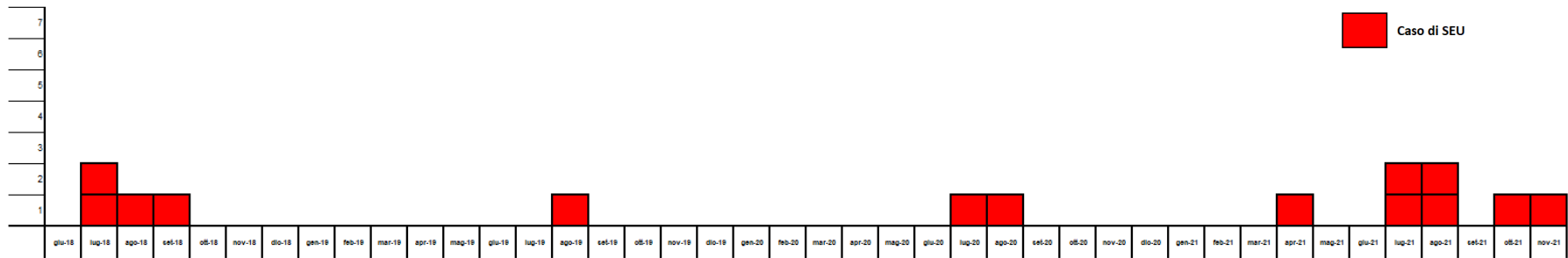
Tabella 5. Casi di GE da STEC distribuiti per geni di virulenza

Geni di virulenza	N.	%
stc1	1	0.9%
stx2	5	4.5%
eae	3	2.7%
stx1/stx2	4	3.6%
stx1/eae	29	26.1%
stx2/eae	29	26.1%
stx1/stx2/eae	40	36.0%

Caratteristiche cliniche dei casi di GE con evoluzione in SEU

Dall'inizio della sorveglianza, dei 170 casi di GE da STEC, 14 (8,2%) sono evoluti in SEU (Figura 25). Si trattava di 13 residenti in Puglia (8 della provincia di Bari, tre della provincia Taranto, uno della provincia BAT, uno della provincia di Foggia), e un caso residente in Lombardia. L'età mediana era di 1 anno (IQR= 1-3), 8 erano femmine e 6 maschi. L'esordio della diarrea emorragica (giorno del ricovero) risale in media a 1,5 giorni (Range 0 – 4) prima dell'invio del campione di feci al Laboratorio di Riferimento. Tutti i casi di GE sono stati segnalati ad ALLERTA SARAM, come da protocollo.

Figura 25. Distribuzione dei casi di infezione da STEC con evoluzione in SEU, dal 21/06/2018 al 30/11/2021.



Considerazioni

Dall'avvio della sorveglianza, i dati evidenziano come il principale agente eziologico di GE sia *Campylobacter spp.* seguito da *Salmonella spp.* e STEC.

La maggiore incidenza di casi di GE con agente eziologico identificato è stata osservata nelle province di Bari, seguita da BAT e Brindisi, mentre nella provincia di Lecce e Taranto l'incidenza è risultata nettamente al di sotto di quella regionale e di quelle riportate nelle altre province, non riflettendo, probabilmente, la reale epidemiologia delle GE nei bambini in quella provincia, in cui, piuttosto, potrebbe esserci stata una sottotifica dei casi.

Di tutti i casi di GE con identificazione di almeno un patogeno (n = 1.199), 170 (14,2%) erano dovuti a infezione da STEC (34 co-infezioni con altri patogeni). A fronte dei 170 bambini con infezione da STEC, ben il 75,4% ha mostrato un sierogruppo appartenente ai "Top 5", responsabili di quadri più gravi, soprattutto nei bambini.

Dai dati si evidenzia una consistente circolazione di STEC di sierogruppi differenti nel territorio pugliese con una più netta prevalenza dei sierogruppi O26, O157 e O111. È importante sottolineare come gli stessi sierogruppi siano stati responsabili dell'epidemia del 2013 (O26) e di microfocolai epidemici nel 2017. Dall'analisi dei dati è emerso, inoltre, come l'età media dei bambini con GE da STEC O26 sia più bassa rispetto a quella riportata per i bambini con GE da STEC O111 e O157.

L'evoluzione in SEU si è verificato in 14 casi (8,2%) ma l'applicazione del protocollo ha consentito l'avvio ad un adeguato management clinico-terapeutico con esito favorevole.

L'attività di sorveglianza ha consentito di consolidare la rete di collaborazione tra tutti gli attori del protocollo operativo facendo emergere una realtà finora misconosciuta sia sulla eziologia delle GE, sia sull'epidemiologia degli STEC in Puglia.

La prosecuzione dell'attività di sorveglianza consentirà una ulteriore e più accurata valutazione della reale incidenza delle GE e delle infezioni da STEC, caratterizzata anche da una analisi dettagliata delle caratteristiche molecolari dei ceppi responsabili.