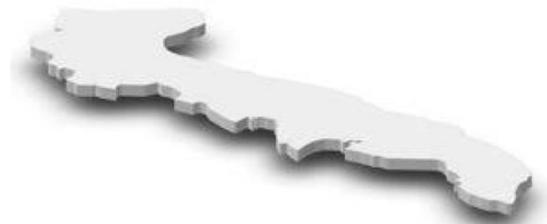


SORVEGLIANZA REGIONALE DELLE GASTROENTERITI EMORRAGICHE IN ETÀ PEDIATRICA

Report sulle attività svolte dal 21/06/2018 al 30/11/2022



Gruppo di lavoro

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

Gruppo di lavoro: Marisa Accogli, Chiara Amoruso, Vincenza Carbone, Desirèe Caselli, Daniele Casulli, Vito Colella, Alessia De Marzo, Mirko Fortuna, Domenico Gatti, Miriana Girardi, Irene Mangano, Marida Martino, Alessia Perrucci, Giovanni Piscopo, Davide Sacco, Anna Sallustio, Luisa Santangelo, Chiara Scaltrito, Lucia Servedio, Diletta Torres e Riccardo Zagaria

La sorveglianza

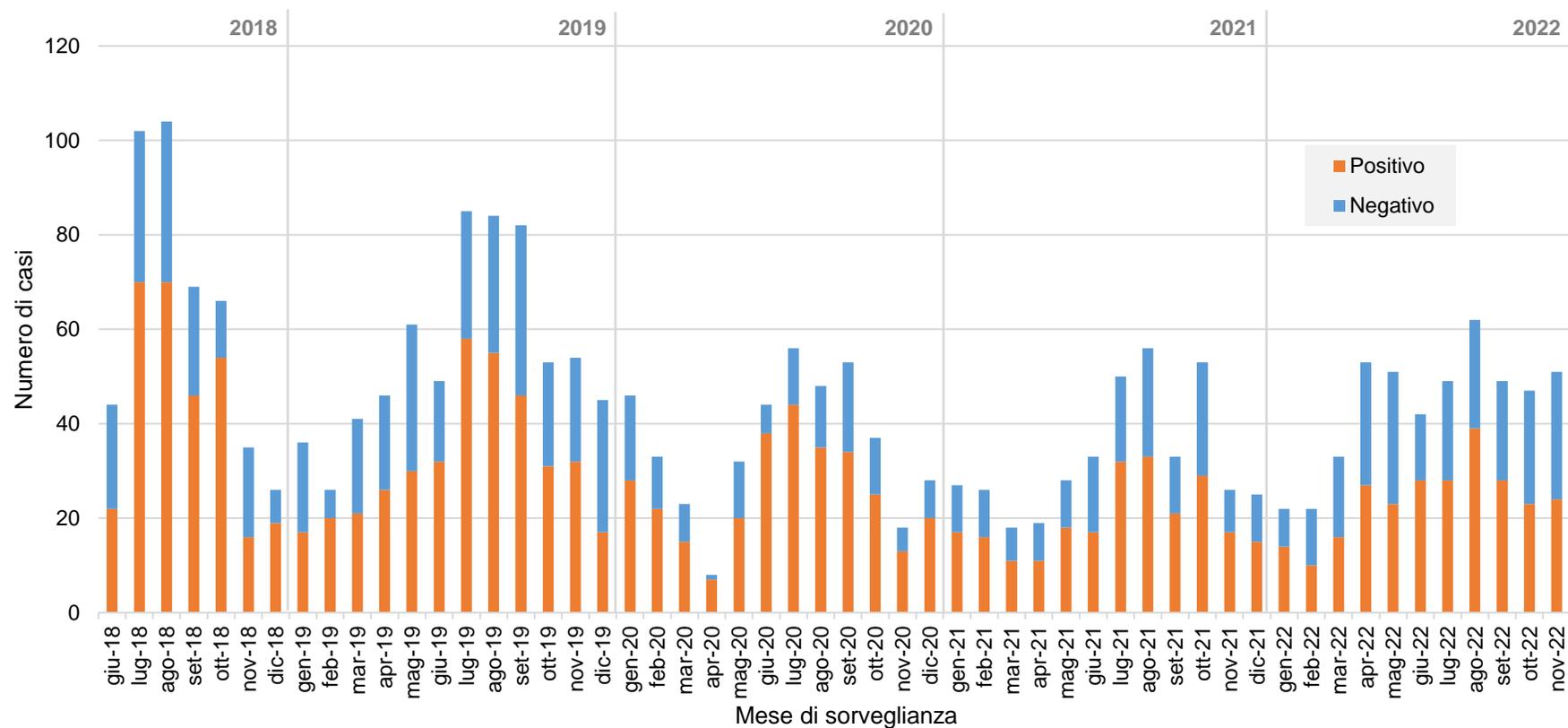
La Sorveglianza Regionale delle Gastroenteriti Emorragiche in età pediatrica è stata attivata in Puglia dal 21/06/2018, con nota AOO_005_000221, con l'obiettivo di prevenire i casi o ridurre l'incidenza di sindrome emolitico-uremica (SEU) e/o le complicanze ad essa associate attraverso una diagnosi rapida e centralizzata delle infezioni da STEC (Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*)/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.

Risultati dell'attività di sorveglianza

Dal 21/06/2018 al 30/11/2022, sono stati segnalati al Sistema di Sorveglianza 2.409 casi di GE in età pediatrica (0-16 anni). Di questi, solo 93 (3,9%) erano adolescenti ≥ 14 anni. In 10 casi (0,4%) i soggetti con GE non sono stati ricoverati. Come previsto dal protocollo regionale, 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.C. Policlinico di Bari per l'accertamento diagnostico. Il 61,4% dei casi (n=1.480) 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, tra luglio e agosto 2018.

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



Nella Tabella 1 è mostrata la distribuzione per provincia di notifica dei casi di GE identificati in bambini residenti e non residenti e per provincia di segnalazione. I bambini residenti erano il 96,3% (n=2.321), i non residenti il 3,7% (n=88). Casi in bambini non residenti sono stati segnalati in tutte le province.

Tabella 1. Distribuzione dei casi di GE identificati in bambini residenti e non residenti, per provincia di segnalazione, giugno 2018 – novembre 2022

N. CASI RESIDENTI		N. CASI NON RESIDENTI	
Bari	1.314	Bari	35
Brindisi	230	Brindisi	8
BT	242	BT	7
Foggia	284	Foggia	19
Lecce	183	Lecce	14
Taranto	68	Taranto	5
Casi totali	2.321	Casi totali	88

Nella Figura 2 è rappresentato il tasso di notifica di GE per provincia di residenza per l'intero periodo di sorveglianza. La maggior parte dei casi è stata segnalata nelle province di Bari e Brindisi.

Figura 2. Tasso di notifica di GE segnalate in Puglia per provincia di residenza, giugno 2018 – novembre 2022



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 56,7% (n=1.367) erano maschi e il 43,3% (n=1.042) femmine.

Complessivamente, nel periodo di sorveglianza, è stata registrata un'incidenza media di GE di 7,8 casi/10.000 bambini residenti e un'incidenza media di GE positive per almeno un patogeno di 4,8 casi/10.000 bambini residenti.

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 bambini), 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 (0-16 anni) nella provincia di Bari, per anno di sorveglianza

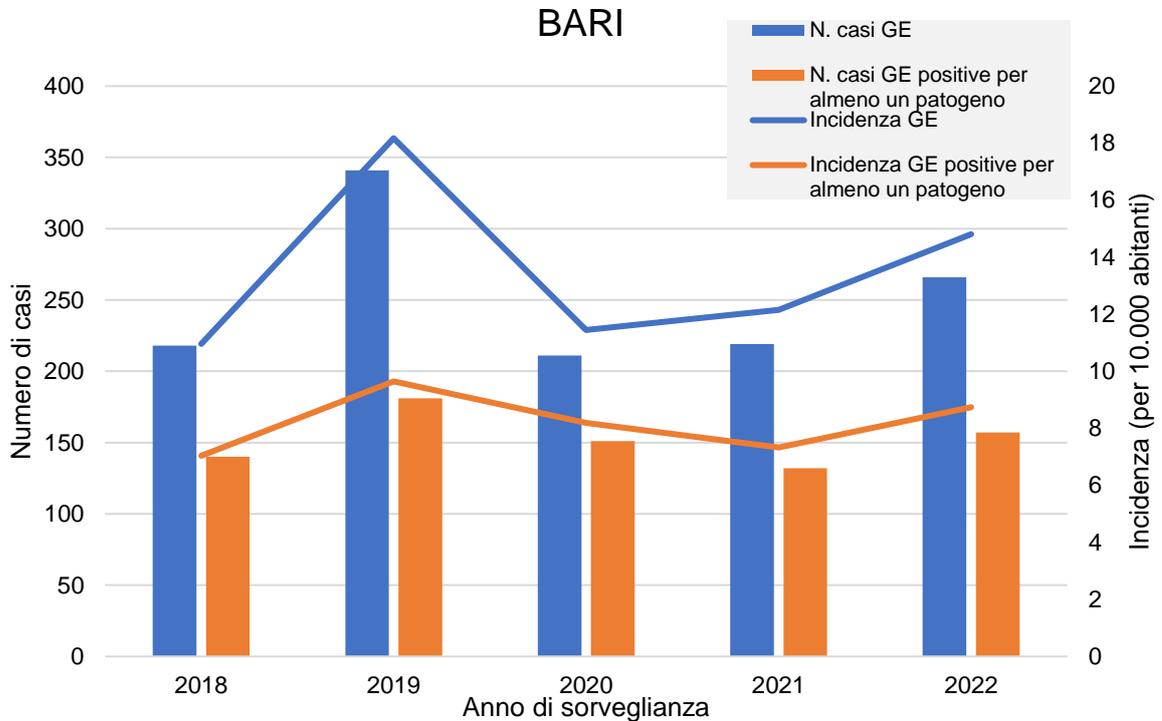


Figura 4. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti (0-16 anni) nella provincia di Barletta-Andria-Trani, per anno di sorveglianza

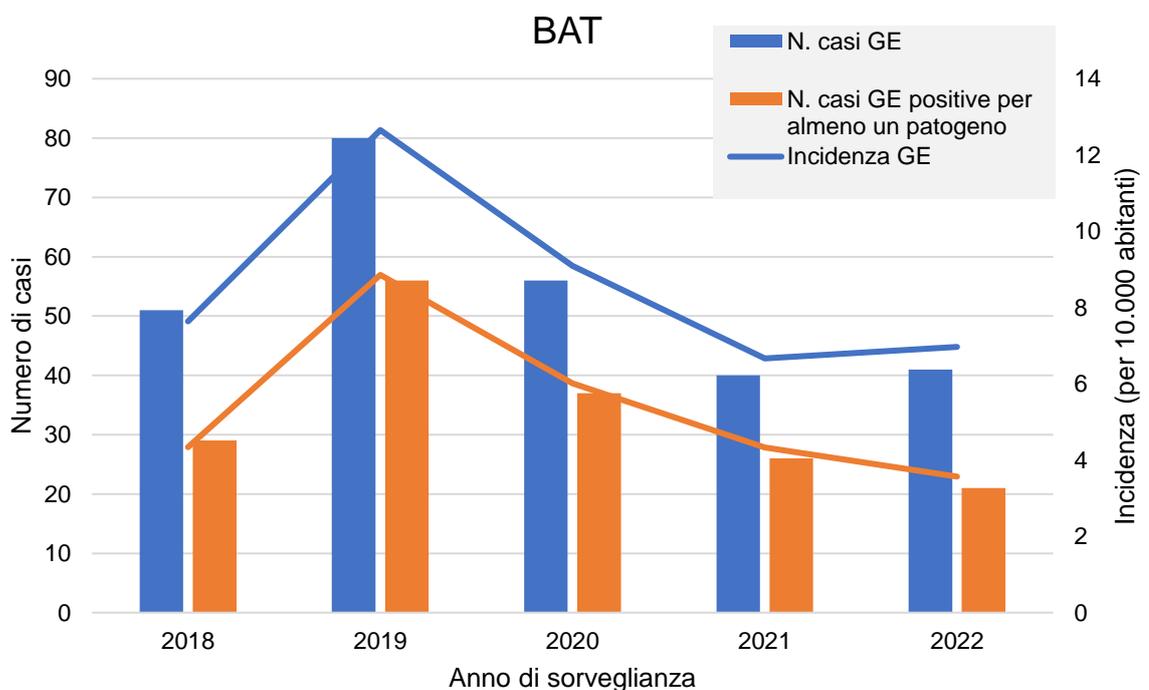


Figura 5. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti (0-16 anni) nella provincia di Brindisi, per anno di sorveglianza

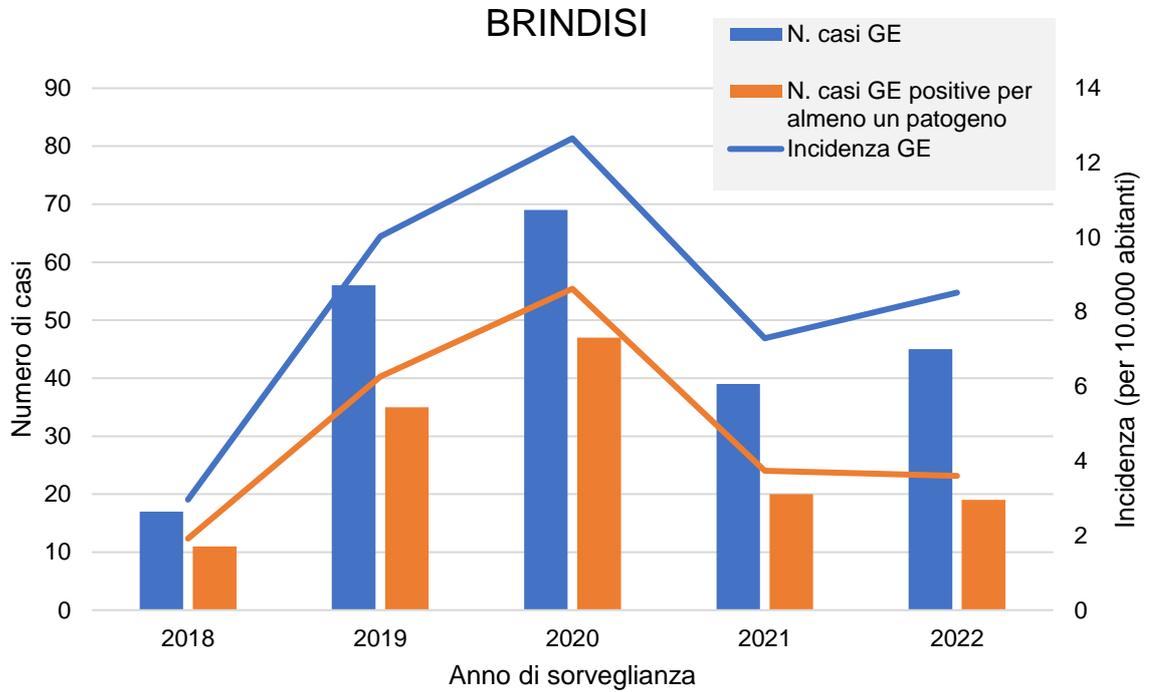


Figura 6. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti (0-16 anni) nella provincia di Foggia, per anno di sorveglianza

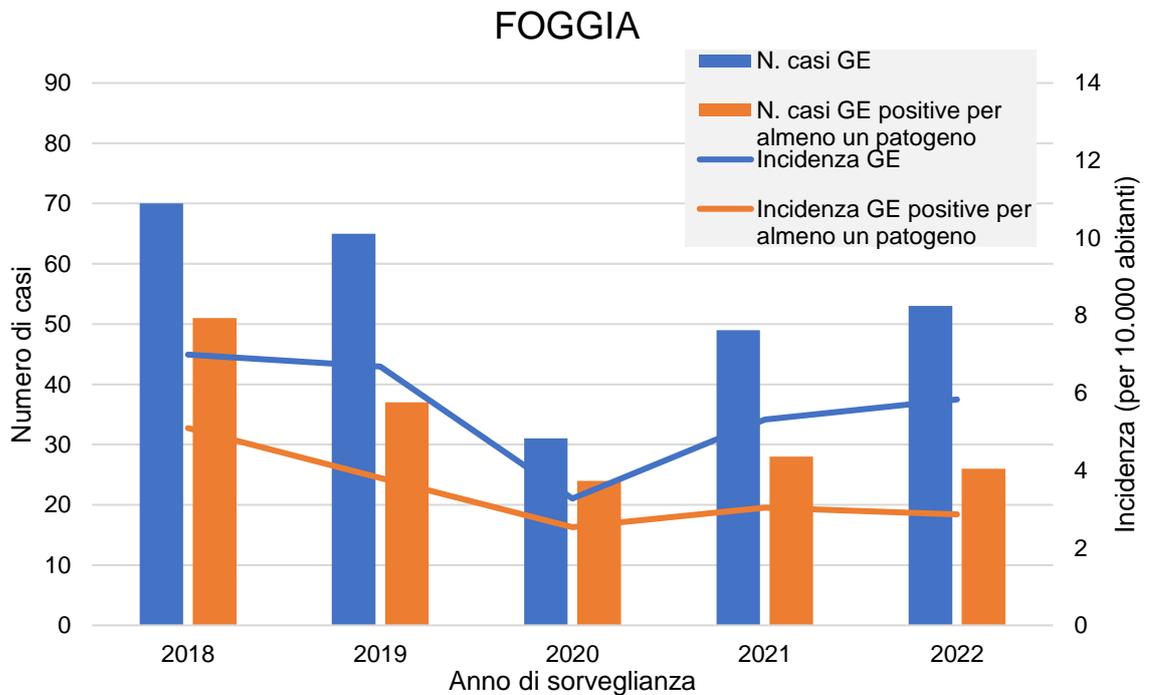


Figura 7. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti (0-16 anni) nella provincia di Lecce, per anno di sorveglianza

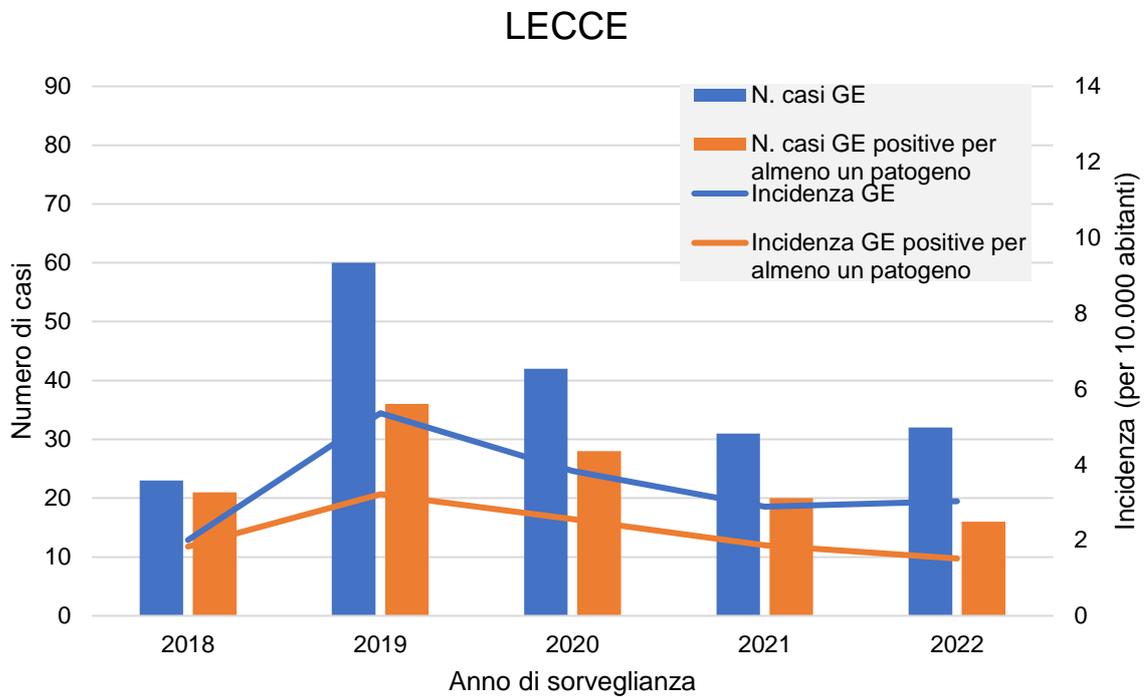
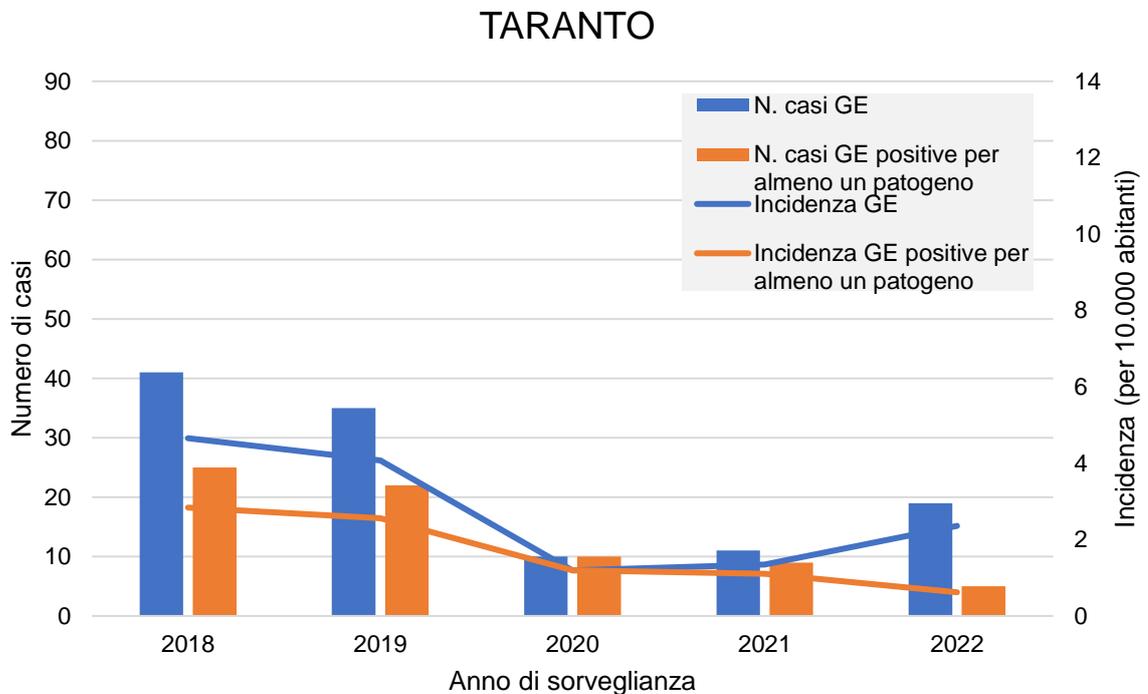
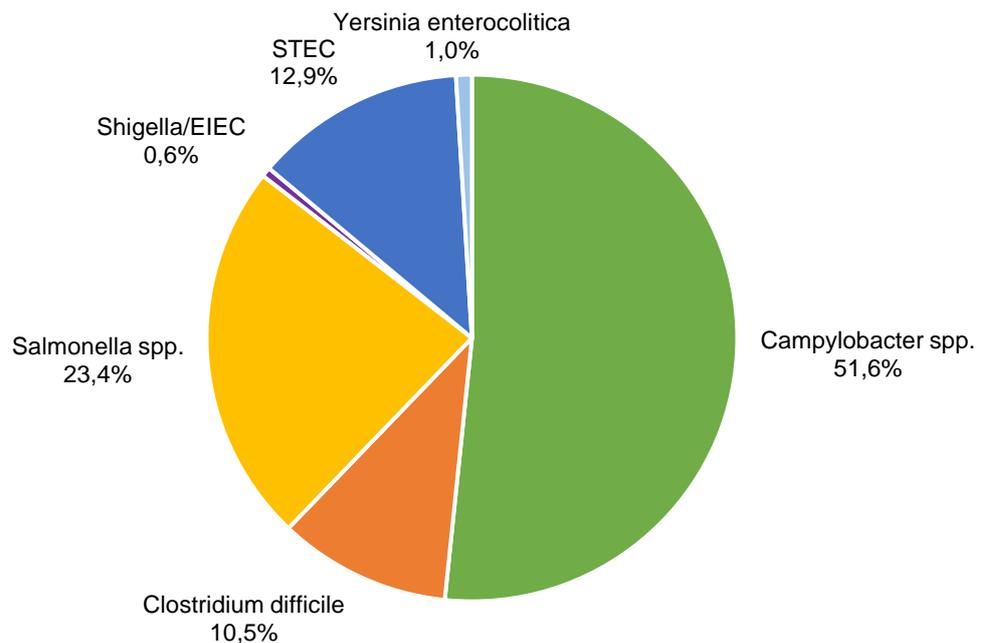


Figura 8. Numero di casi di GE e di GE positive per almeno un patogeno e relative incidenze per 10.000 abitanti (0-16 anni) nella provincia di Taranto, per anno di sorveglianza



Complessivamente, i patogeni più frequentemente riscontrati sono stati: *Campylobacter spp.* (51,6%), *Salmonella spp.* (23,4%) e STEC (12,9%) (Figura 9). Di tutte le GE positive, in 79 casi (5,3%) è stata identificata una co-infezione. In particolare, sono state identificate 19 *Campylobacter spp./Clostridium difficile*, 14 co-infezioni STEC/*Campylobacter spp.*, 12 STEC/*Salmonella spp.*, 11 STEC/*Clostridium difficile*, 10 *Salmonella spp./Clostridium difficile*, 8 *Campylobacter spp./Salmonella spp.*, quattro *Campylobacter spp./Yersinia enterocolitica* e una co-infezione STEC/*Yersinia enterocolitica*.

Figura 9. Distribuzione dei patogeni identificati nei casi di GE, 21/06/2018 – 30/11/2022



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 trimestre di sorveglianza.

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

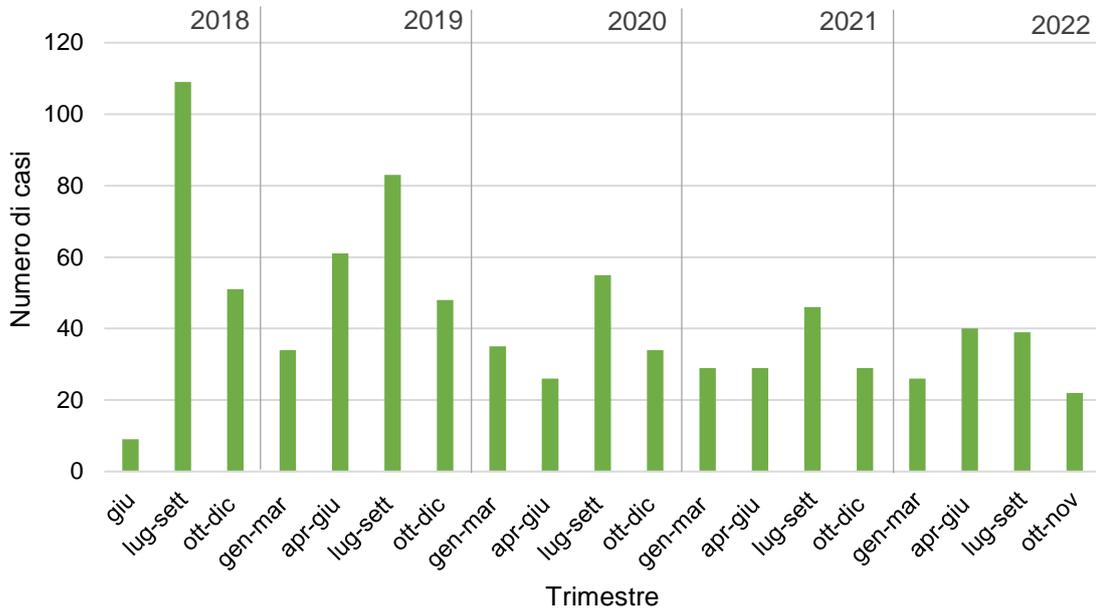


Figura 11. Distribuzione dei casi di GE da *Salmonella spp.*, per trimestre di sorveglianza

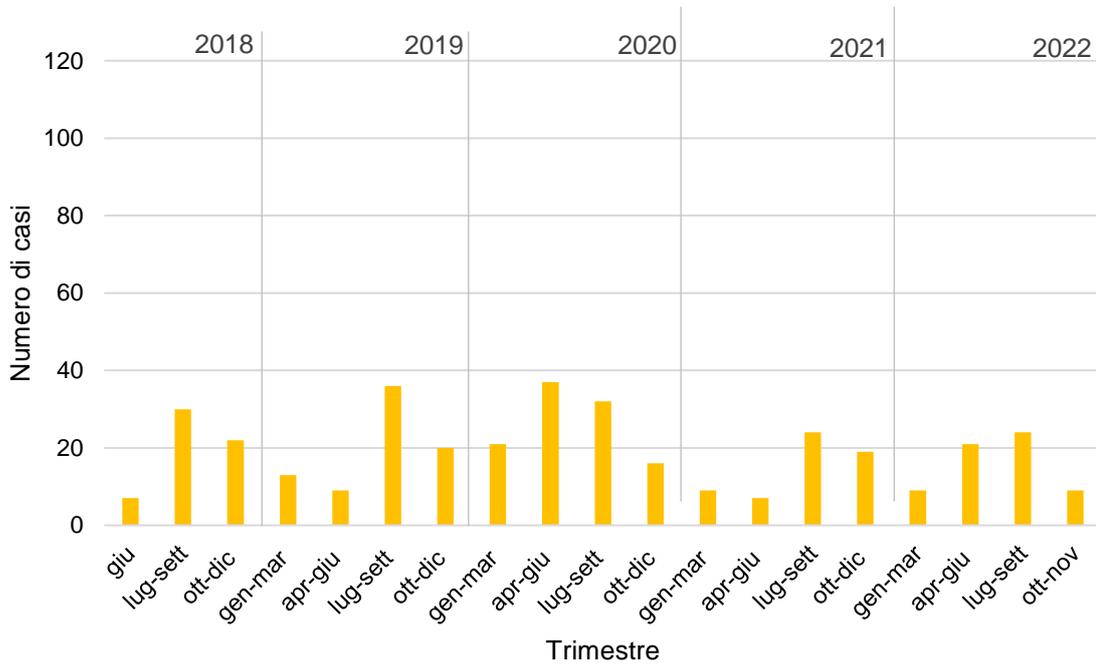


Figura 12. Distribuzione dei casi di GE da STEC per trimestre di sorveglianza

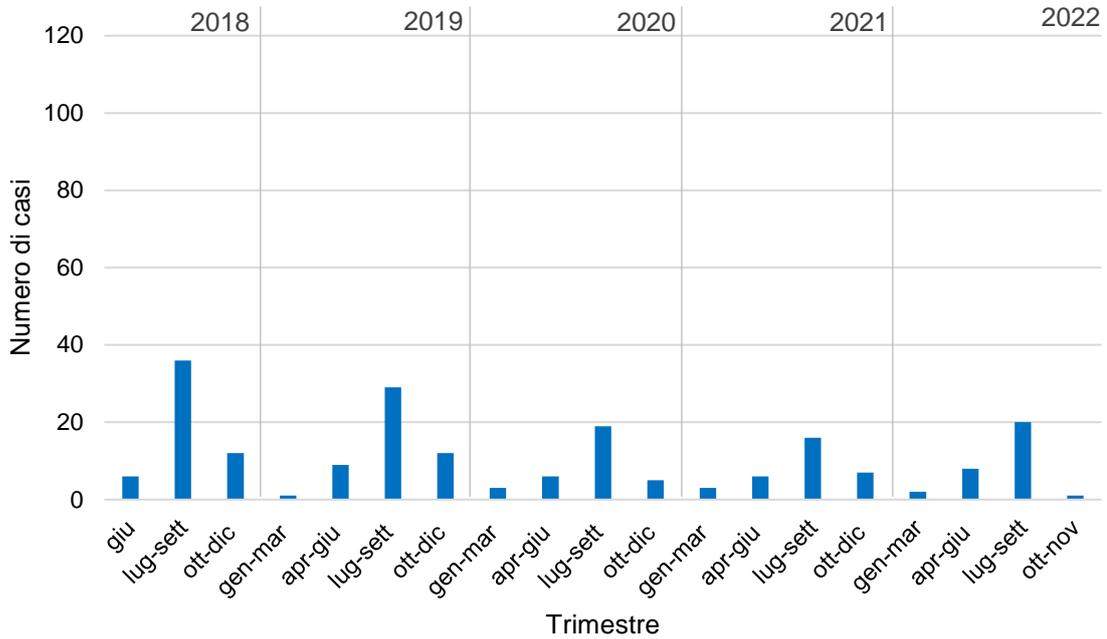
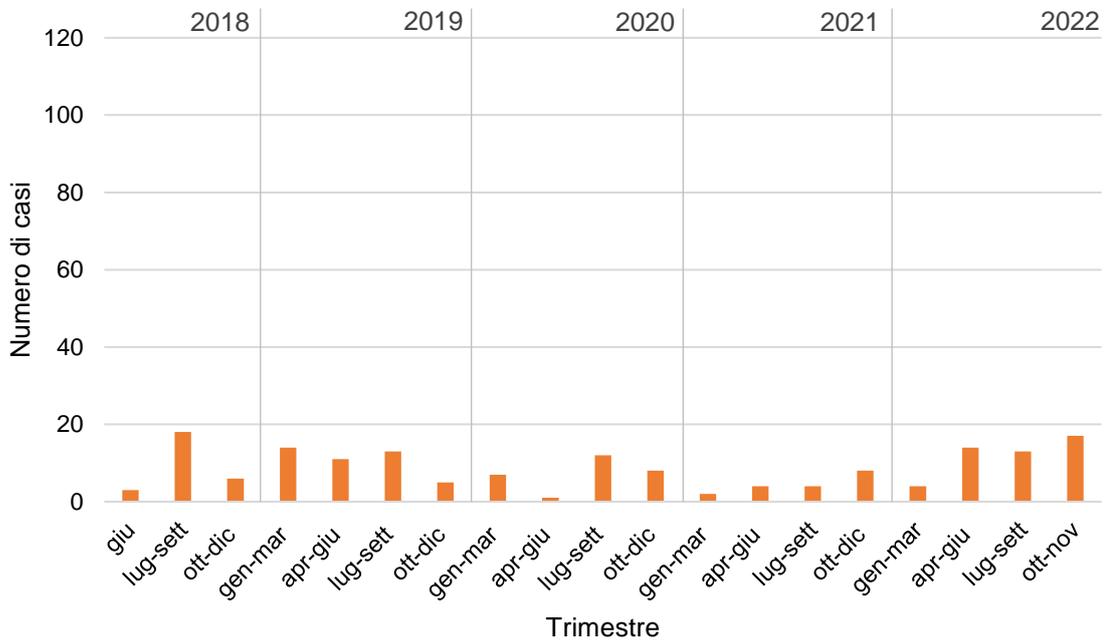


Figura 13. Distribuzione dei casi di GE da *Clostridium difficile*, per trimestre di sorveglianza



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 caratteristiche dei casi di GE da STEC rispetto a quelle dei 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=38). 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 positivi per 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), giugno 2018-novembre 2022

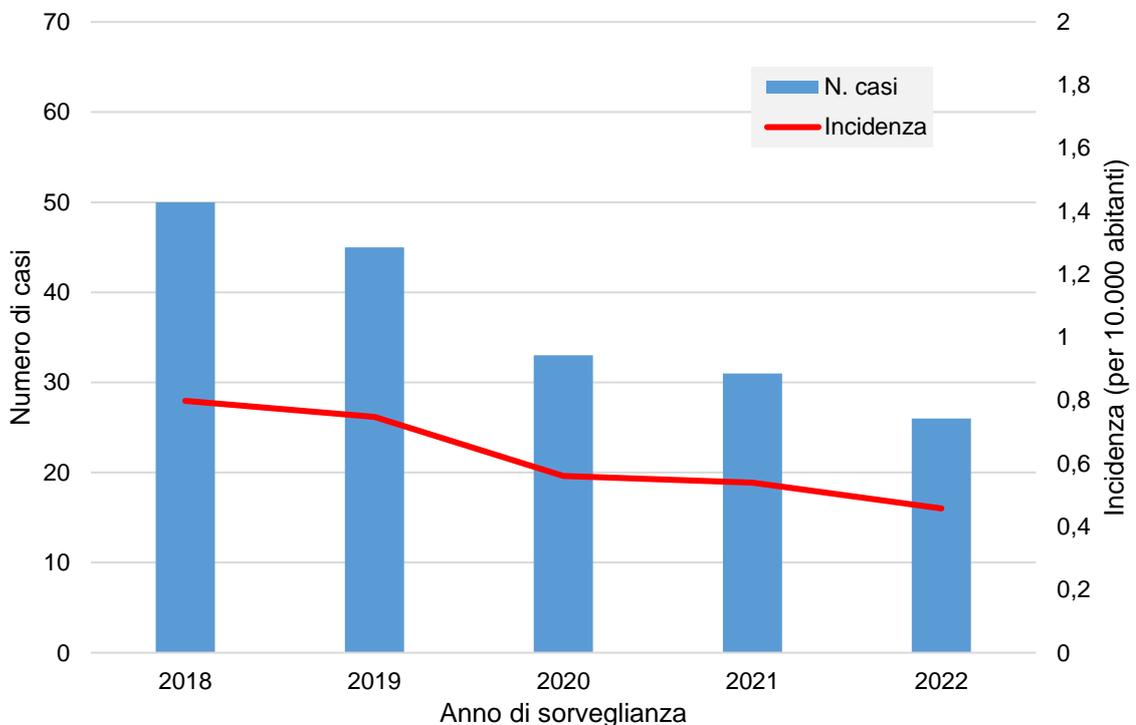
Caratteristiche	Positivi STEC (n=163)	Positivi non-STEC (n=1.279)	p value
	Numero (% , IC 95%)	Numero (% , IC 95%)	
Sesso			
Maschi	85 (52,2%, 44,5-59,8)	726 (56,8%, 54,1-59,5)	0,3
Femmine	78 (47,9%, 40,2-55,5)	553 (43,2%, 40,5-45,9)	
Età media (range)	3,4 (0-14 anni)	4,7 (0-16 anni)	<0,001
Sintomi			
Febbre	45 (27,6%, 20,7-34,5)	875 (68,4%, 65,9-70,9)	<0,001
Vomito	37 (22,7%, 16,3-29,1)	311 (24,3%, 21,9-26,7)	0,7
Familiari con gastroenterite	25 (15,3%, 9,8-20,9)	146 (11,4%, 9,7-13,2)	0,1
Uso di antibiotico	14 (8,6%, 4,3-12,9)	187 (14,6%, 12,7-16,6)	0,04
N. scariche nelle 12h precedenti ricovero, media (range)	4,6 (0-16)	5,4 (0-30)	0,03

Infezioni da STEC

Di tutti i casi di GE con identificazione di almeno un patogeno (n=1.480), 201 (13,6%) erano dovuti a infezione da STEC (38 co-infezioni con altri patogeni), il 92% (n=185) dei quali residenti in Puglia. Dei 201 bambini con infezione da STEC, 105 (52,2%) erano maschi e 96 (47,8%) femmine. L'età media era di 3,4 anni (range: 0-14 anni), la mediana era invece di 2 anni (IQR: 1-5).

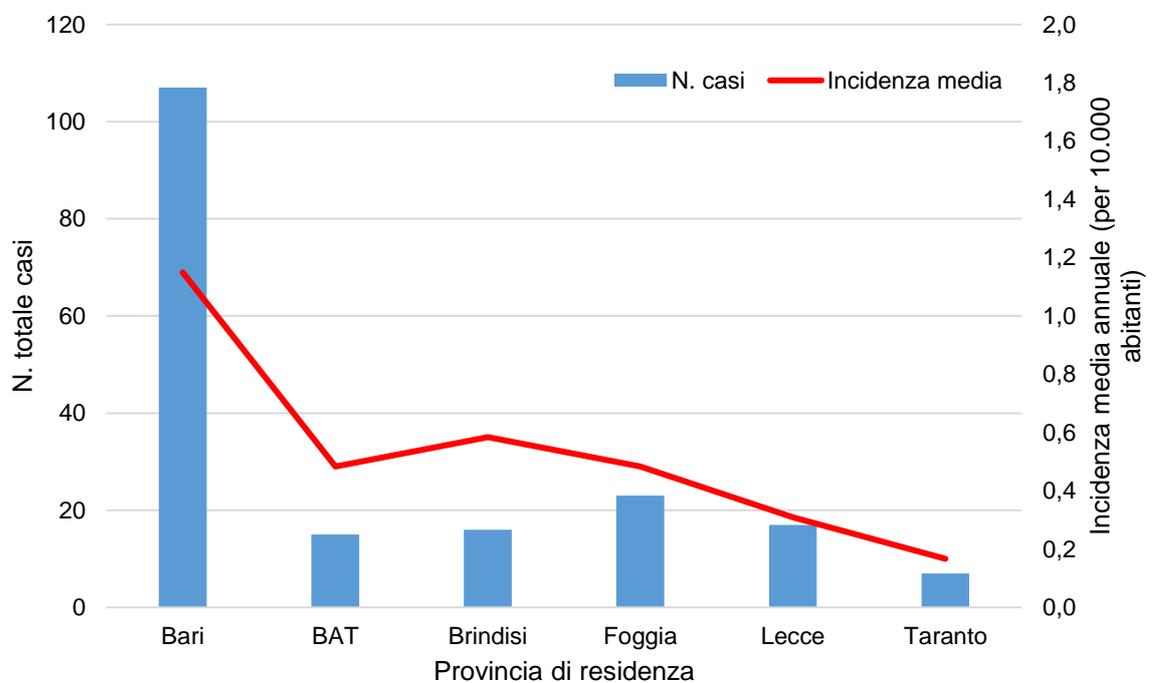
Complessivamente, nel periodo di sorveglianza, è stata registrata un'incidenza media di GE da STEC di 0,6 casi/10.000 bambini residenti. In Figura 14 è mostrato l'andamento dei casi di GE da STEC e dell'incidenza per anno di sorveglianza. Ai fini dell'analisi non sono state considerate le infezioni in bambini non residenti (n = 16).

Figura 14. Numero di casi e incidenza di GE da STEC (per 10.000 bambini residenti), per anno di sorveglianza, giugno 2018-novembre 2022



Le infezioni da STEC sono state segnalate in tutte le province. La maggiore incidenza media annuale è stata registrata nelle province di Bari (1,1/10.000 bambini) e Brindisi (0,6/10.000 bambini). In Figura 15 è mostrato il numero di casi complessivi di GE da STEC e l'incidenza media annuale per 10.000 bambini residenti, per provincia di residenza.

Figura 15. Numero di casi e incidenza media di GE da STEC (per 10.000 bambini residenti) per provincia di residenza, giugno 2018-novembre 2022



Nelle figure da 16 a 21 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 16. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Bari, per anno di sorveglianza

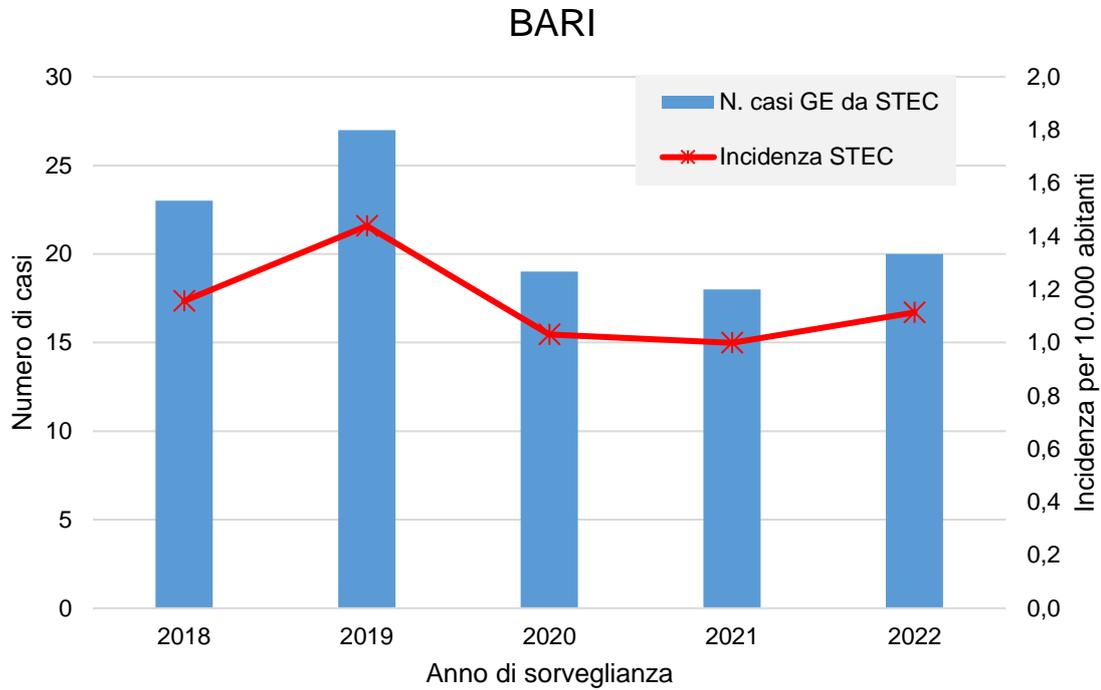


Figura 17. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Barletta-Andria-Trani, per anno di sorveglianza

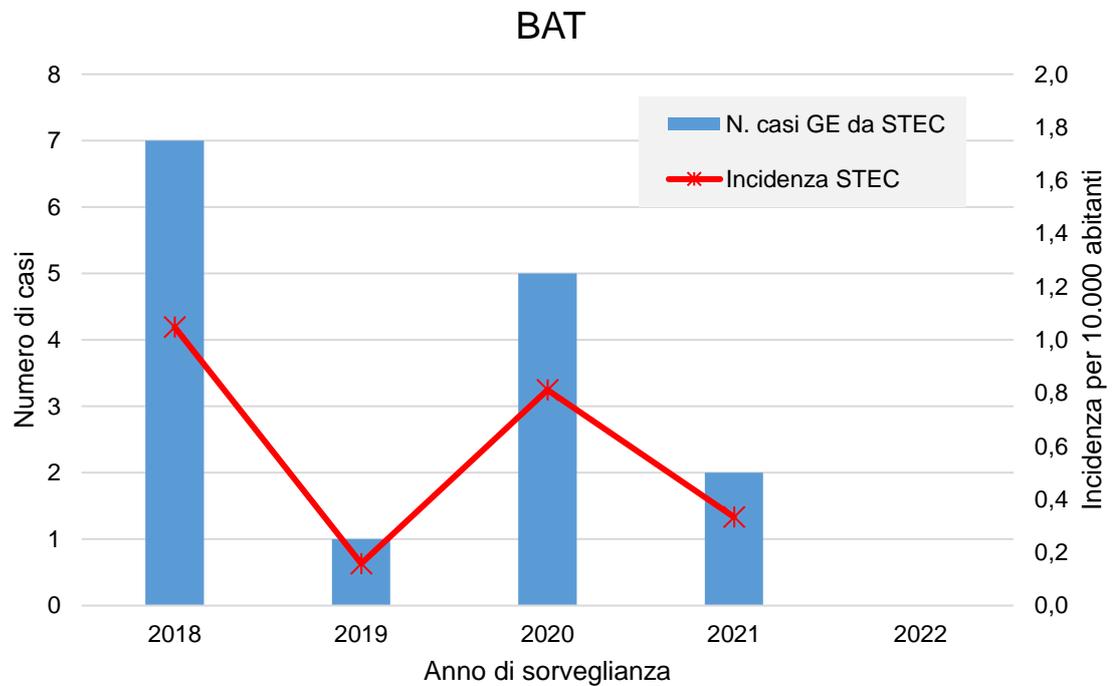


Figura 18. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Brindisi, per anno di sorveglianza

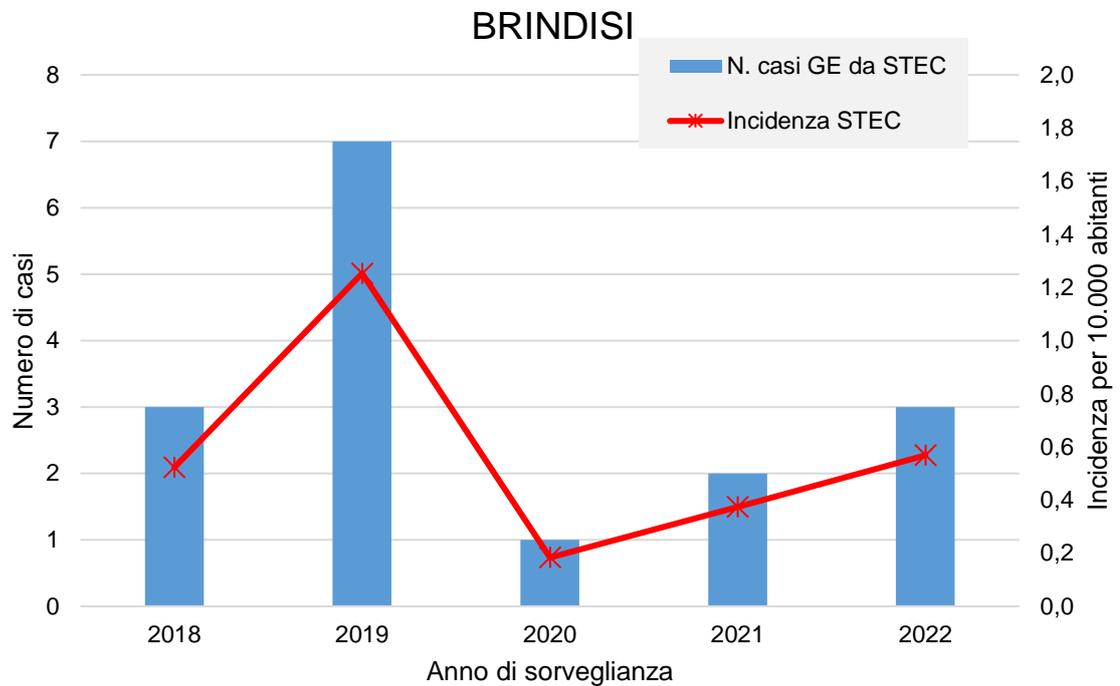


Figura 19. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Foggia, per anno di sorveglianza

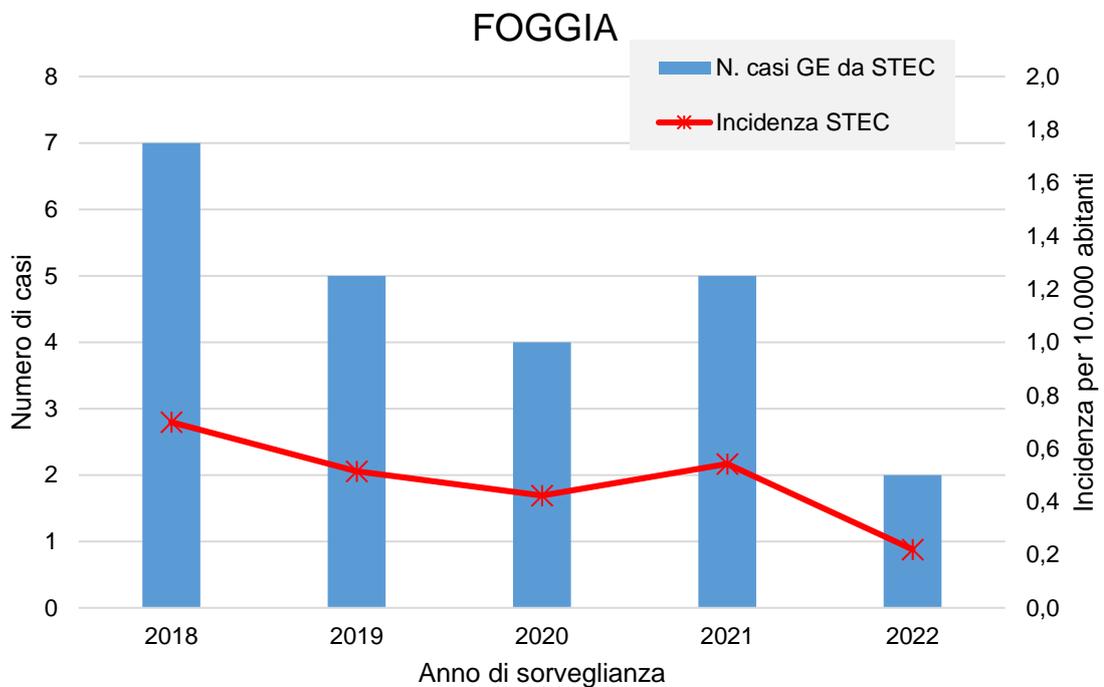


Figura 20. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Lecce, per anno di sorveglianza

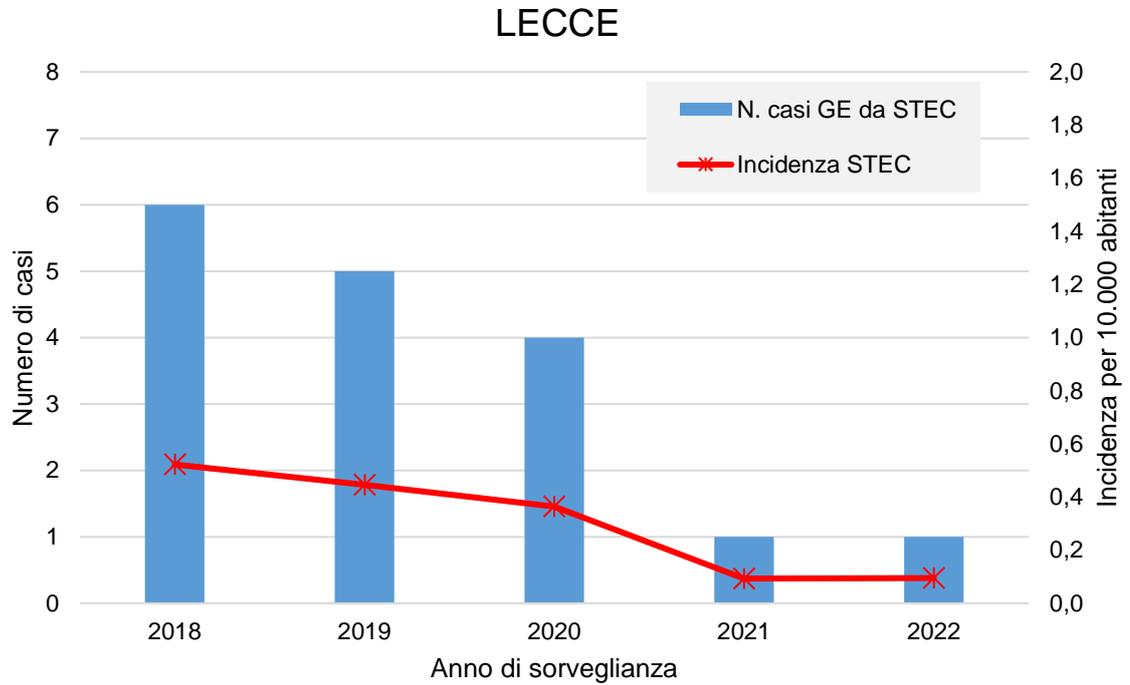
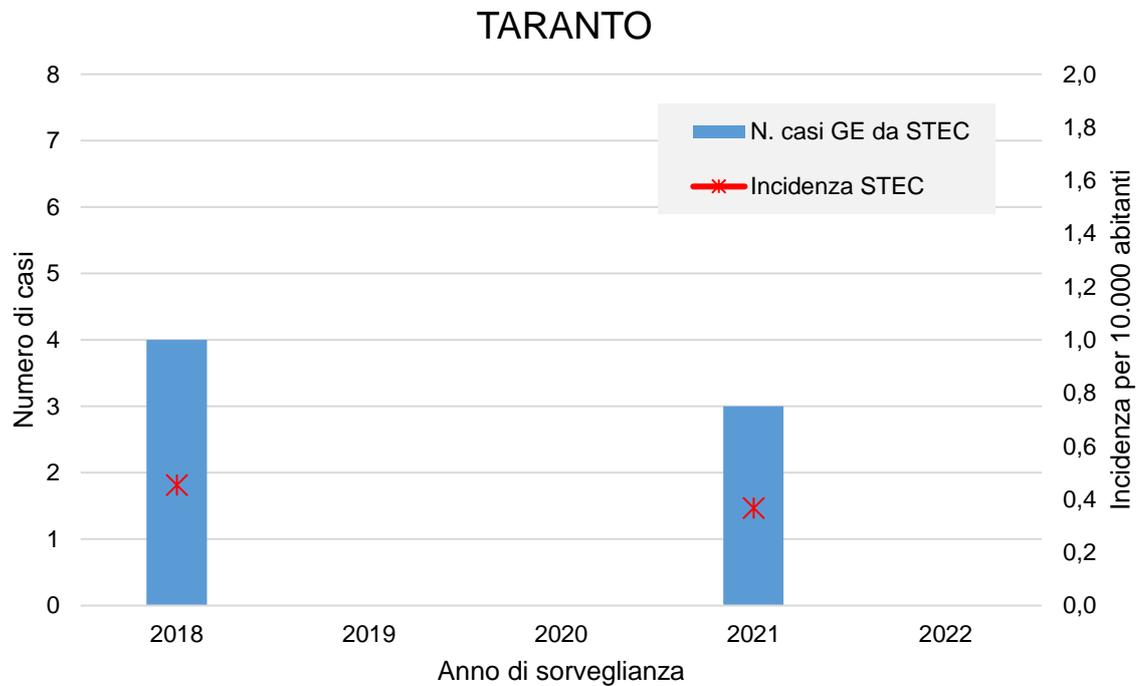
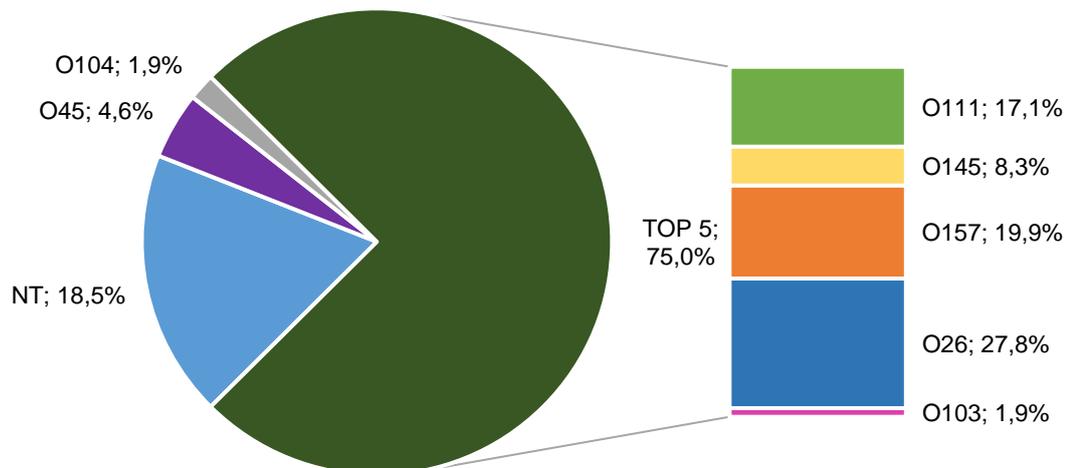


Figura 21. Numero di casi e incidenza di GE da STEC per 10.000 bambini residenti nella provincia di Taranto, per anno di sorveglianza



Nel 77,8% dei bambini positivi per STEC è stato riscontrato un sierogruppo appartenente alla “Top 5” (O26, O111, O157, O145, O103) (Figura 22). In particolare, il sierogruppo identificato con maggiore frequenza è risultato O26 (27,8%), seguito da O157 (19,9%) e O111 (17,1%). In 15 casi, sono stati identificati due sierogruppi. In particolare, 4 infezioni da O26/O111, 2 da O157/O145, 2 da O26/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 40 casi (18,5%) non è stato possibile identificare il sierogruppo (NT, non tipizzabile).

Figura 22. 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

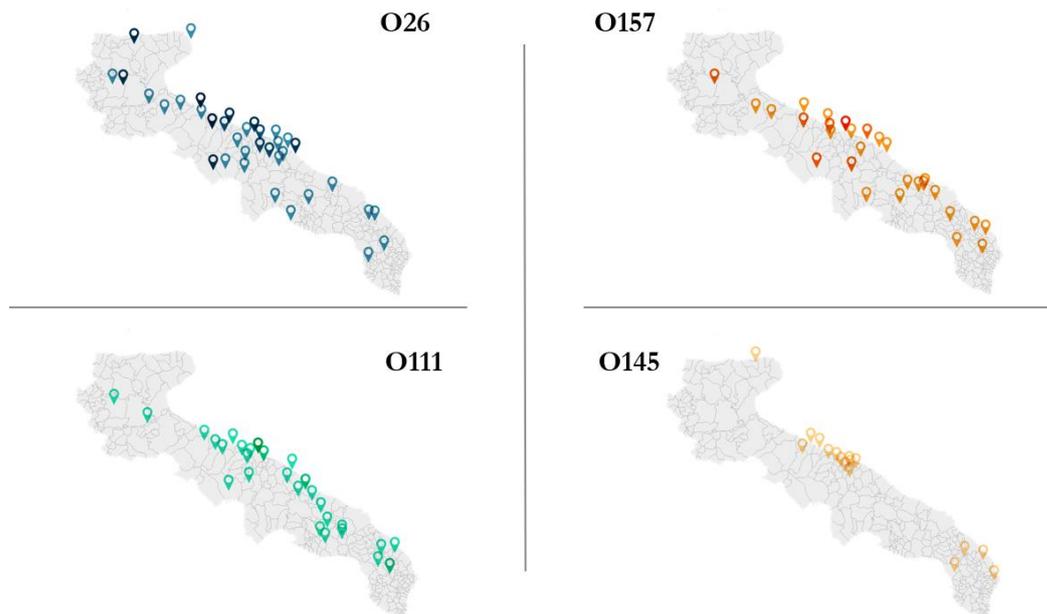
da STEC O103 e da STEC O26 è risultata più bassa.

Tabella 3. Distribuzione dei casi di GE da STEC per sesso, età e sierogruppo (Top 5), giugno 2018-novembre 2022

Sierogruppo		O26	O111	O157	O145	O103
Numero di casi		60	37	43	18	4
Sesso	M	30	15	27	7	1
	F	30	22	16	11	3
Età	Media (anni)	2,3	3,7	4,6	3,8	1,3
	Range (anni)	0-13	0-12	0-14	1-10	1-2

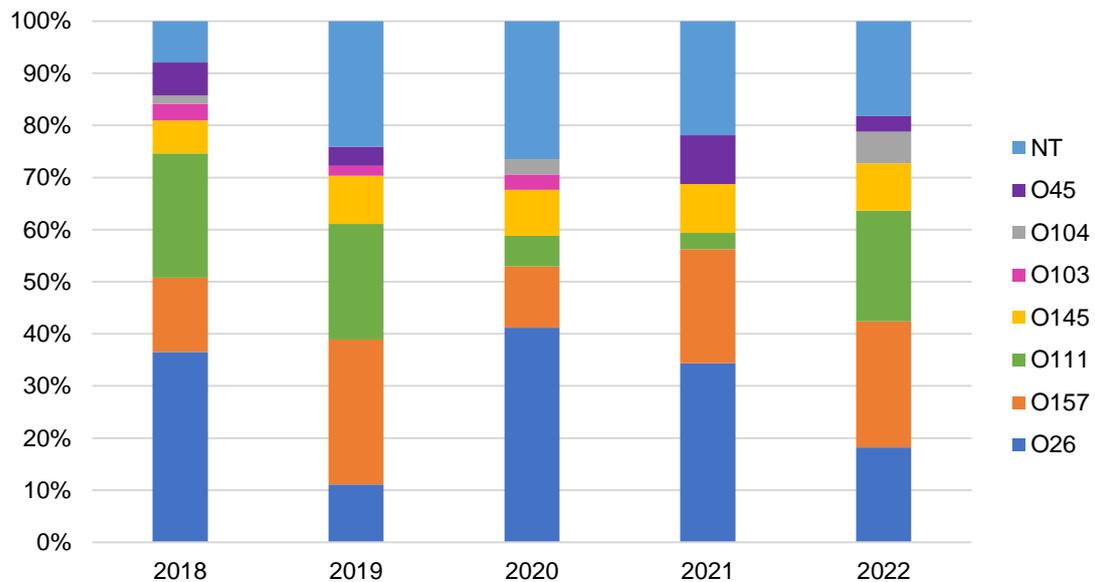
In Figura 23 è rappresentata la distribuzione geografica dei casi di GE da STEC per i sierogruppi più frequentemente riscontrati. Si evidenzia come per il sierogruppo O145, in particolare, si osservi una distribuzione disomogenea sul territorio regionale.

Figura 23. Distribuzione geografica dei casi di GE da STEC O26, O157, O111, O145, giugno 2018-novembre 2022



In Figura 24 è riportata la distribuzione degli STEC identificati per anno di sorveglianza e sierogruppo.

Figura 24. Distribuzione degli STEC per sierogruppo identificato e anno di sorveglianza



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 201 casi di infezione da STEC, sono stati compilati 95 questionari (47,3%) 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, giugno 2018-novembre 2022

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 (*stx1*, *stx2*, *eae*). Nella Tabella 5 sono riportati i risultati dei geni di virulenza individuati nel periodo di sorveglianza. In 63 casi non è stato possibile rilevare alcun gene di virulenza a causa di una minore sensibilità del test diagnostico.

Tabella 5. Casi di GE da STEC distribuiti per geni di virulenza, giugno 2018-novembre 2022

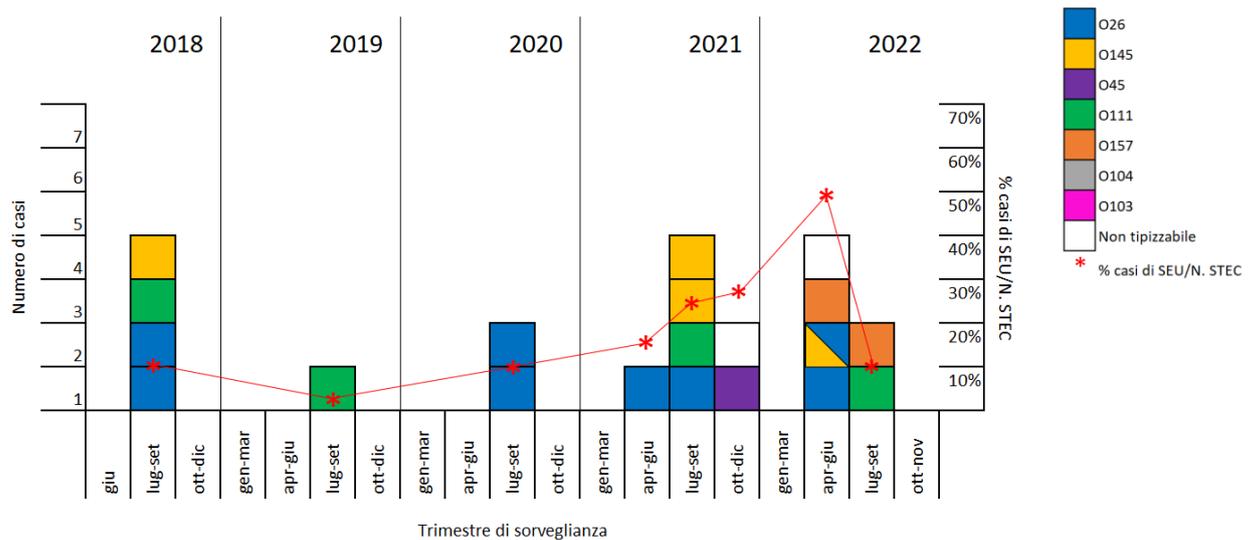
Geni di virulenza	N.	%
stx1	3	1.5%
stx2	6	3.0%
eae	8	4.0%
stx1/stx2	4	2.0%
stx1/eae	39	19.4%
stx2/eae	51	25.4%
stx1/stx2/eae	53	26.4%

Caratteristiche cliniche dei casi di GE con evoluzione in SEU

Dall'inizio della sorveglianza, dei 201 casi di GE da STEC, 20 (9,9%) hanno mostrato evoluzione in SEU (Figura 25). Si trattava di 18 residenti in Puglia (12 della provincia di Bari, tre della provincia Taranto, uno della provincia BAT, uno della provincia di Foggia e uno della provincia di Lecce), e di due non residenti in Puglia (un caso residente in Lombardia e uno nel Lazio). L'età mediana era di 2 anni (IQR= 1-3), 13 erano femmine e 7 maschi. L'esordio della diarrea emorragica risaliva in media a 1,8 giorni (Range 0 – 6) prima dell'invio del campione di feci al Laboratorio di Riferimento. Tutti i casi di GE sono stati segnalati come da protocollo.

In Figura 25 è mostrata la distribuzione dei casi di infezione da STEC con evoluzione in SEU per trimestre di sorveglianza e sierogruppo identificato. In 8 casi (40,0%) è stato rilevato il sierogruppo O26. Un incremento della proporzione dei casi da STEC con evoluzione in SEU è stata osservata negli anni 2021-2022 rispetto agli anni precedenti (20,6% vs 5,1%).

Figura 25. Distribuzione dei casi di infezione da STEC con evoluzione in SEU, giugno 2018- novembre 2022



Dei 20 casi registrati, 11 (55,0%) hanno mostrato complicanze ma non è stato registrato nessun decesso. In particolare 5/11 bambini hanno mostrato sequele a carico del sistema nervoso centrale e/o periferico, 9/11 hanno mostrato ipertensione e proteinuria prolungate e in 2/11 casi si sono verificate complicanze oculari. Tutti i casi sono guariti senza riportare danni permanenti.

Nel periodo considerato, in Puglia, si sono verificati complessivamente 37 casi di SEU tipica in età pediatrica. Di questi, 17 (45,9%) non avevano mostrato gastroenterite emorragica e, pertanto, non sono state segnalati al sistema di sorveglianza.

Identificazione di agenti virali in GE

Al fine di valutare il ruolo di agenti virali enterici nei casi di GE in età pediatrica, anche in coinfezione, i campioni dei soggetti in età pediatrica con GE sono stati testati anche per rotavirus, norovirus GI, norovirus GII, adenovirus enterici, sapovirus e astrovirus.

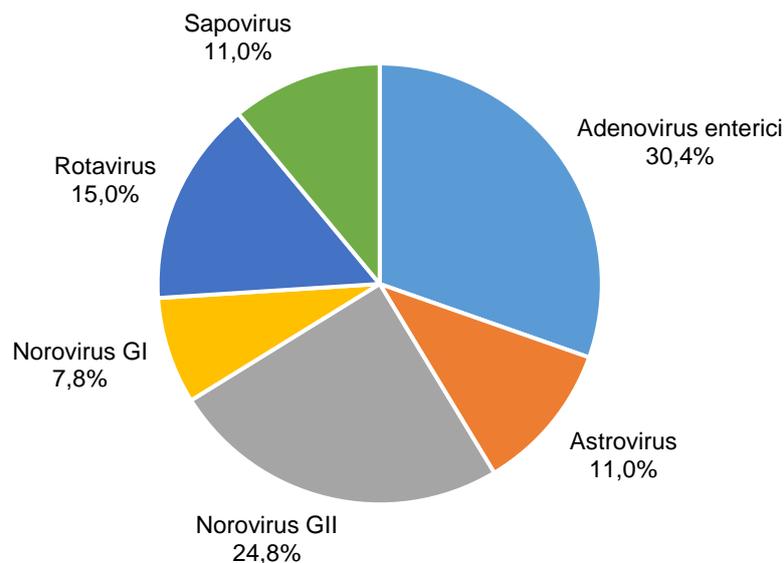
Dei 2.409 casi di GE, 2166 (89,9%) sono stati testati anche per la presenza di agenti virali e 299/2166 (13,8%) sono risultati positivi per almeno un patogeno virale.

In 145/299 (48,5%) casi è stata rilevata una coinfezione con un patogeno batterico e in 19 casi è stata rilevata una coinfezione con almeno un altro virus.

Dei 929 casi di GE negativi alla ricerca di batteri, 845 (90,9%) sono stati testati per la presenza di virus e 154 (18,2%) sono risultati positivi per almeno un virus.

I virus rilevati più frequentemente sono stati adenovirus enterici (30,4%) e norovirus GII (24,8%) (Figura 26).

Figura 26. Distribuzione (%) dei virus identificati nei casi di GE in età pediatrica, giugno 2018-novembre 2022



Considerazioni

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

Il numero di casi totali di GE e di GE positivi per almeno un patogeno ha mostrato un *trend* in diminuzione dal 2018 al 2022. Inoltre, è emersa una distribuzione temporale dei casi di GE che vede picchi soprattutto nei mesi estivi (da luglio a settembre), ad eccezione dell'anno 2022 in cui è stato osservato un *trend* costante da aprile a novembre.

La maggiore incidenza di casi di GE con agente eziologico identificato è stata osservata nelle province di Bari, seguita da BAT e Brindisi, mentre nelle province di Lecce e Taranto l'incidenza è risultata nettamente al di sotto di quella regionale e di quelle riportate nelle altre province. Tale dato potrebbe non riflettere la reale epidemiologia delle GE nei bambini in quelle province, dove è più probabile che ci sia stata, piuttosto, una sottotifica di casi.

Di tutti i casi di GE con identificazione di almeno un patogeno (n=1.480), quasi il 14% erano dovuti a infezione da STEC (38 co-infezioni con altri patogeni). A fronte dei 201 bambini con infezione da STEC, la gran parte (quasi il 78%) ha mostrato un sierogruppo appartenente alla "Top 5", responsabile di quadri più gravi, soprattutto nei bambini più piccoli.

Dai dati si evidenzia una rilevante circolazione di STEC di sierogruppi differenti nel territorio pugliese con una più netta predominanza dei sierogruppi O26, O157 e O111. Inoltre, è stata rilevata circolazione di O145 soprattutto nella provincia di Bari. È importante sottolineare come gli stessi sierogruppi predominanti siano stati

responsabili dell'epidemia di SEU del 2013 (O26) e di microfocolai epidemici nel 2017. Dall'analisi dei dati della sorveglianza 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 20 casi (9,9%), il 40% dei quali causato da STEC O26. In particolare, si segnala che solo tre casi si sono verificati negli anni 2019-2020. L'incremento osservato negli anni 2021-2022 impone un più stretto monitoraggio prospettico della circolazione degli STEC in età pediatrica, anche allo scopo di formulare ipotesi circa le cause di questo aumento. L'applicazione del protocollo, comunque, ha consentito l'avvio ad un adeguato management clinico-terapeutico dei bambini, con esito favorevole in tutti i casi.

Gli agenti virali sono stati rilevati in ben il 18% dei pazienti con GE e negativi per batteri, a dimostrazione del fatto che spesso il ruolo di questi patogeni nell'eziologia delle GE sia sottovalutato.

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.