

## EPIDEMIA TRANSNAZIONALE DI EPATITE A CONNESSA AL CONSUMO DI FRUTTI DI BOSCO CONGELATI (2013-14): RISULTATI DELLE ATTIVITÀ DI INDAGINE EPIDEMIOLOGICA IN ITALIA

Gaia Scavia<sup>1</sup>, Valeria Alfonsi<sup>1</sup>, Stefania Taffon<sup>1</sup>, Martina Escher<sup>1</sup>, Roberto Bruni<sup>1</sup>, Dario De Medici<sup>1</sup>, Simona Di Pasquale<sup>1</sup>, Anna Rita Ciccaglione<sup>1</sup>, Michele Equestre<sup>1</sup>, Maria Elena Tosti<sup>1</sup>, Sarah Guizzardi<sup>2</sup>, Benedetta Cappelletti<sup>2</sup>, Silvio Borrello<sup>2</sup>, Maria Grazia Pompa<sup>2</sup>, Marina Nadia Losio<sup>3</sup>, Enrico Pavoni<sup>3</sup>, Caterina Rizzo<sup>1</sup> per la Task Force Nazionale Epatite A (\*)

<sup>1</sup>Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>2</sup>Ministero della Salute, Roma; <sup>3</sup>Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Brescia

**SUMMARY** (*Multi-country outbreak of Hepatitis A linked to frozen berries consumption: results of epidemiological investigation in Italy - 2013-14*) - In 2013-14 Italy experienced one of the largest multi-country outbreak of Hepatitis A due to genotype IA of Hepatitis A Virus (HAV). Robust evidence that imported frozen berries were the source of the outbreak was obtained by molecular characterisation of HAV detected in the food and a case-control study. Contaminated frozen berries have a great potential to cause international outbreaks of Hepatitis A which can only be detected if a surveillance of HAV is implemented.

**Key words:** Hepatitis A; outbreak investigation; frozen food

gaia.scavia@iss.it

### Introduzione

L'infezione da virus dell'Epatite A (HAV) è causa di malattia in genere a decorso benigno. Il consumo di alimenti contaminati e il contatto persona-persona (via oro-fecale) sono le principali vie di trasmissione del virus. In Italia la malattia è considerata a bassa/media endemicità, con picchi elevati d'incidenza nelle regioni dove si consumano abitualmente frutti di mare crudi.

Tra il 2013 e il 2014 il nostro Paese è stato interessato da una vasta epidemia transnazionale di infezione da HAV genotipo IA di origine alimentare che ha coinvolto 12 Paesi europei e principalmente l'Italia. Dopo il rilevamento, a partire dai primi mesi del 2013, di un notevole incremento di casi di Epatite A rispetto agli anni precedenti, la natura transnazionale dell'epidemia si è rivelata quando casi autoctoni di epatite causati dallo stesso ceppo epidemico responsabile dei casi epidemici italiani sono stati segnalati nel luglio 2013 in Irlanda e nei mesi successivi in altri Paesi europei, in particolare nei Paesi Bassi, Norvegia, Svezia e Francia. Il numero complessivo di casi epidemici registrati nei Paesi colpiti è stato superiore a 1.400 (1).

In Italia le attività di indagine sono state coordinate da una task-force multidisciplinare, istituita presso il Ministero della Salute, che ha coinvolto l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia-Romagna (IZSLER), con l'obiettivo di armonizzare le attività di indagine dei casi epidemici, i criteri di campionamento e l'analisi microbiologica degli alimenti per la ricerca di HAV e le indagini di tipizzazione degli isolati virali da pazienti e/o alimenti. Tali attività, articolate in stretto raccordo con le autorità del Servizio Sanitario Nazio-

nale (SSN) competenti sul territorio, hanno consentito di identificare tempestivamente nel consumo di frutti di bosco congelati la fonte epidemica. Ciò è stato possibile grazie alle indagini di biologia molecolare che hanno mostrato il 100% di identità nucleotidica tra il ceppo HAV isolato dai casi epidemici e quello ottenuto da un campione di frutti di bosco congelati (2) e mediante uno studio di tipo caso-controllo effettuato nelle regioni italiane con il maggior numero di casi epidemici (3).

Sono di seguito presentati i risultati complessivi delle attività di indagine svolte in Italia sul focolaio epidemico di Epatite A, mirate a supportare l'adozione di misure di controllo e di caratterizzazione del rischio connesso alla fonte epidemica.

### Metodi

Nel mese di maggio 2013, è stata intensificata la sorveglianza dell'Epatite A nella popolazione e il monitoraggio della presenza di HAV negli alimenti. La sorveglianza si è basata sull'integrazione delle informazioni raccolte dalle notifiche ufficiali di Epatite A del Sistema Informativo delle Malattie Infettive (SIMI) con quanto rilevato dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Acuta (SEIEVA) (4) che dal 1985 affianca e integra il SIMI, consentendo una migliore caratterizzazione dei fattori di rischio connessi all'infezione da HAV.

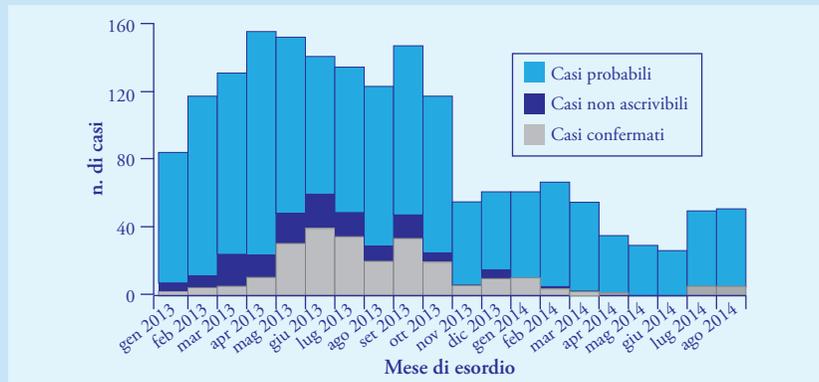
Per il *case finding* sono state adottate le definizioni di caso probabile e confermato individuate dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (1). L'identificazione dei casi confermati si è avvalsa di protocolli diagnostici basati sul sequenziamento del genoma virale.

Sui casi epidemici individuati sono state raccolte, ove possibile, informazioni

demografiche e relative all'esposizione a fattori di rischio per Epatite A, oltre a informazioni cliniche e sull'ospedalizzazione. L'associazione tra consumi alimentari e casi epidemici è stata indagata attraverso uno studio caso-controllo appaiato, che ha coinvolto 119 casi e 419 controlli nelle 4 aree del Paese maggiormente coinvolte dall'epidemia (Province Autonome di Trento e Bolzano, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna e Puglia). L'età mediana dei casi e dei controlli era rispettivamente di 37 e 38 anni e la maggioranza erano maschi. Le informazioni sono state raccolte con questionario standardizzato somministrato ai casi e ai controlli per via telefonica. Oltre all'analisi descrittiva dei dati, l'associazione tra i potenziali fattori di rischio e l'infezione da HAV è stata saggiata con analisi univariata e multivariata mediante regressione logistica condizionale (3). Le indagini di genotipizzazione e caratterizzazione molecolare degli isolati di HAV, ottenuti dal siero dei pazienti, sono state condotte tramite *nested* PCR e sequenziamento della regione VP1/2A. L'analisi molecolare comparativa ha, inoltre, incluso sequenze HAV ricevute dai laboratori di riferimento di cinque regioni, oltre alle sequenze ottenute dagli isolati HAV da frutti di bosco.

L'attività di monitoraggio microbiologico condotta sugli alimenti dal laboratorio dell'IZSLER e dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta mirava a identificare i frutti di bosco implicati nella trasmissione del ceppo HAV epidemico e a caratterizzare il rischio di contaminazione della filiera produttiva e distributiva, al fine di supportare l'adozione di misure di controllo. Infine, la possibile fonte di contaminazione da HAV è stata indagata attraverso uno studio ►

(\*) Altri membri della Task Force Nazionale per l'Epatite A: Luca Busani, M.C. Montaña-Remacha, Lara Ricotta (Istituto Superiore di Sanità); Raffaello Lena, Mario Massaro, Alessandra Menghi, Domenico Monteleone, Vanessa Martini, Loredana Vellucci (Ministero della Salute, Roma).



**Figura** - Curva epidemica e distribuzione dei casi di Epatite A (Italia, gennaio 2013-agosto 2014). I casi ascrivibili all'epidemia di Epatite A sono i casi confermati e i casi probabili

di tracciabilità degli alimenti condotto dall'ISS in collaborazione con il *contact point* nazionale del sistema europeo di allerta nel settore degli alimenti (5) presso il Ministero della Salute.

### Risultati

Tra gennaio 2013 e agosto 2014 sono stati identificati sul territorio nazionale 1.803 casi di infezione da HAV. L'incremento rispetto al numero di casi segnalati nel 2012 è stato di 4 volte superiore. In 247 (66,9%) dei 369 casi per i quali era disponibile il sequenziamento del genoma virale, è stata rilevata identità nucleotidica con il ceppo epidemico di riferimento (GenBank KF182323). Sono stati individuati 1.434 casi probabili e 247 casi confermati. In Figura è riportata la curva epidemica.

La maggioranza dei casi (n. 1.093; 60,6%) è stata riportata nel Nord Italia. I pazienti erano per lo più di sesso maschile (n. 980; 54,8%). L'età mediana era 33 anni (media 32,4). La proporzione di casi ospedalizzati era dell'86%, con una durata media di 7 giorni di ricovero (range 1-60). In un caso è stato riportato il decesso.

Le indagini microbiologiche ed epidemiologiche hanno fornito una "forte" evidenza che i frutti di bosco congelati costituissero la fonte epidemica. Dei 1.982 campioni di frutti di bosco prelevati in Italia e testati per HAV, 15 erano contaminati. Per uno di essi è stato rilevato il 100% di identità nucleotidica con il ceppo HAV epidemico. I frutti di bosco congelati risultavano associati ai casi epidemici anche nello studio analitico ( $OR_{adj}$  4,2; 95% IC, 2,54-7,02). I lotti di frutti di bosco testati positivi sono stati ritirati dal mercato.

Le indagini di tracciabilità dei prodotti implicati nell'epidemia hanno consentito di ricostruire la catena di approvvigionamento dei frutti di bosco utilizzati per il confezionamento dei lotti implicati fino al produttore primario, ove possibile. Oltre ai lotti testati positivi per HAV (lotti con-

fermati) sono state raccolte informazioni di tracciabilità anche su 20 lotti sospetti di contaminazione ovvero epidemiologicamente correlati a casi epidemici, per i quali non era disponibile la conferma di laboratorio. La maggioranza dei lotti considerati comprendeva miscele miste, tra cui i frutti maggiormente rappresentati erano mirtillo, more, ribes rossi e lamponi. Sono state analizzate complessivamente 1.691 transazioni commerciali di frutti freschi o congelati da 406 fornitori in 19 Paesi. L'analisi ha consentito di individuare 316 produttori primari o raccoglitori di frutti di bosco, dei quali uno soltanto localizzato in Italia. Non sono stati evidenziati fornitori comuni a tutti i lotti tracciati, escludendo di fatto la possibilità di un'origine puntiforme della contaminazione e rimandando ad altri possibili scenari di contaminazione da HAV: contaminazione di acque a uso irriguo o prodotti e strumentazione utilizzati per la coltivazione e/o raccolta dei frutti di bosco, contaminazione causata accidentalmente da esondazioni, contaminazione da personale addetto alla raccolta e/o lavorazione dei frutti di bosco. Tuttavia, nel 100% dei lotti contenenti ribes (n. 24) i frutti provenivano dalla Polonia.

### Conclusioni

Nell'ambito delle malattie a trasmissione alimentare, eventi epidemici di grande complessità come quello descritto richiedono una forte capacità di coordinamento e un approccio multidisciplinare che il nostro SSN ha saputo mettere a disposizione, contribuendo significativamente anche all'indagine transnazionale dell'epidemia coordinata dall'ECDC e dalla European Food Safety Authority (EFSA) (1). L'episodio descritto costituisce un esempio della complessità dei nuovi scenari epidemiologici che le catene produttive e distributive degli alimenti su scala transnazionale pongono, contribuendo a mettere in luce la

necessità di migliorare e raffinare gli strumenti di indagine e la loro efficienza (ad esempio, con le indagini di tracciabilità).

I frutti di bosco congelati si confermano a elevato profilo di rischio (6). L'assenza di punti critici di controllo nella filiera produttiva, la lunga *shelf-life* e la modalità di consumo a crudo impediscono l'abbattimento di eventuali contaminazioni accidentali e favoriscono il rischio di disseminazione di alimenti contaminati attraverso la complessa catena commerciale. In tale contesto, appare cruciale prevenire il rischio di contaminazione attraverso l'adozione di corrette pratiche agricole e di processazione dei frutti di bosco lungo la filiera di lavorazione (*good agricultural practices* e *good manufacturing practices*), così come supportare in situazioni di emergenza la comunicazione del rischio nei confronti dei consumatori, che devono essere informati su come consumare i frutti di bosco in sicurezza. ■

### Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

### Riferimenti bibliografici

1. EFSA. Tracing of food items in connection to the multinational hepatitis A virus outbreak in Europe. *EFSA Journal* 2014;12(9):3821.
2. Rizzo C, Alfonsi V, Bruni R, et al. Ongoing outbreak of hepatitis A in Italy: preliminary report as of 31 May 2013. *Euro Surveill* 2013;(27):pii20518.
3. Montano-Remacha C, Ricotta L, Alfonsi V, et al. Hepatitis A outbreak in Italy, 2013: a matched case-control study. *Euro Surveill* 2014;18;19(37). pii 20906.
4. [www.iss.it/scieva](http://www.iss.it/scieva)
5. [http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/index_en.htm)
6. EFSA. Scientific opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 2 (*Salmonella* and *Norovirus* in berries). *EFSA Journal* 2014;12(6):3706.

#### Comitato scientifico

C. Donfrancesco, L. Galluzzo, I. Lega, M. Maggini, L. Palmieri, A. Perra, F. Rosmini, P. Luzi  
 Centro Nazionale di Epidemiologia,  
 Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

#### Comitato editoriale

P. De Castro, C. Faralli, A. Perra, S. Salmaso

#### Istruzioni per gli autori

[www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp](http://www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp)

e-mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)