

Epidemiologia e sorveglianza dell'epatite E in Italia: dati dalla sorveglianza SEIEVA 2007-2019

Epidemiology and surveillance of hepatitis E in Italy: data from the SEIEVA surveillance system 2007-2019

Maria Elena Tosti,¹ Luigina Ferrigno,¹ Annamaria Mele,² Luisa Romanò,³ Daniel Fiacchini,⁴ Patrizia Bagnarelli,^{5,6} Carla Zotti,⁷ Maria Chironna,⁸ Rosa Prato,⁹ Maria Teresa Giordani,¹⁰ Marino Faccini,¹¹ Anna Lamberti,¹¹ Sabrina Senatore,¹¹ Simonetta Crateri,¹ Valeria Alfonsi,¹² Gruppo di collaborazione SEIEVA (vedi elenco a p. XXX)

¹ Centro nazionale per la salute globale, Istituto superiore di sanità, Roma

² Dipartimento di sanità pubblica e malattie infettive, "Sapienza" Università di Roma

³ Dipartimento di scienze biomediche per la salute, Università degli Studi di Milano

⁴ Servizio salute Regione Marche, PF sanità pubblica, Ancona

⁵ Laboratorio di virologia, Dipartimento di scienze biomediche e sanità pubblica, Università politecnica delle Marche, Ancona

⁶ Azienda ospedaliero-universitaria Ospedali riuniti di Ancona

⁷ Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche, Università degli Studi di Torino

⁸ Dipartimento di scienze biomediche e oncologia umana, Università degli Studi di Bari

⁹ Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

¹⁰ Azienda ULSS n. 8 Berica, Vicenza

¹¹ UOC medicina preventiva nelle comunità, Malattie infettive, ATS Città Metropolitana, Milano

¹² Direzione sanitaria, Azienda ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Corrispondenza: Maria Elena Tosti; mariaelena.tosti@iss.it

COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'epatite E è endemica in alcuni Paesi in via di sviluppo, soprattutto in Asia.
- Nelle aree endemiche, l'HEV è causa di vaste epidemie diffuse prevalentemente attraverso acque contaminate.
- Nei Paesi industrializzati, negli ultimi anni sono in aumento i casi autoctoni associati prevalentemente al consumo di carni crude o poco cotte, soprattutto di maiale, cinghiale e altra selvaggina

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- In Italia, a partire dal 2007 si è osservato un numero crescente di casi di epatite E, prevalentemente autoctoni.
- Il *burden* reale è certamente ancora sottostimato a causa dell'insufficiente attitudine a testare i casi di epatite virale acuta per la ricerca degli anticorpi IgM anti-epatite E.
- Il rischio di contrarre l'epatite E in Italia è risultato significativamente associato al consumo di carne di maiale cruda o poco cotta e ai viaggi in aree endemiche.
- Un fattore di rischio riportato da un'alta percentuale di casi è il consumo di salsicce di cinghiale, anche se l'associazione non risulta statisticamente significativa.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: l'epatite E è una malattia diffusa in tutto il mondo, con livelli endemici variabili in base a fattori ecologici e socio-economici. Nei Paesi in via di sviluppo, l'epatite E si manifesta generalmente attraverso epidemie estese che si diffondono attraverso acqua contaminata, mentre nelle regioni più sviluppate è sempre stata considerata una malattia sporadica e strettamente legata ai viaggi in quelle zone endemiche, soprattutto del Sud-Est asiatico. Negli ultimi anni, questa percezione sta cambiando a causa di un numero crescente di casi autoctoni notificati in molti Paesi europei

OBIETTIVI: descrivere il quadro epidemiologico dell'epatite E in Italia dal 2007 a oggi.

DISEGNO: studio descrittivo basato sulla casistica segnalata alla sorveglianza speciale delle epatiti virali acute (SEIEVA); studio analitico caso-controllo per lo studio dei fattori di rischio associati all'epatite E.

SETTING E PARTECIPANTI: casi di epatite E segnalati al SEIEVA negli anni 2007-2019.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: numero di casi notificati per anno, percentuali di casi esposti ai fattori di rischio noti, *odds ratio*.

RISULTATI: da gennaio 2007 a giugno 2019, sono stati notificati al SEIEVA 385 casi di epatite E. Il numero di casi annui è aumentato da 12 nel 2007 a 49 nel 2018, nel 2019 continua il *trend* crescente, con 39 casi osservati già nei primi 6 mesi dell'anno. La maggior parte dei casi è stata segnalata da regioni del Nord e del Centro, mentre solo un numero esiguo da regioni del Sud. In base ai dati SEIEVA, l'andamento delle notifiche di epatite E è cresciuto, almeno fino al 2018, conformemente con la maggiore propensione alla diagnosi di epatite E. Tuttavia, nel periodo in studio, solo il 46% dei casi sospetti è stato testato per rilevare la presenza degli anticorpi IgM anti-HEV, in misura significativamente minore al Sud rispetto al Centro-Nord ($p < 0,001$). I casi notificati hanno un'età mediana di 48 anni (*range*: 5-87) e sono prevalentemente maschi (80%); il 32% è cittadino straniero, principalmente originario delle aree endemiche del Sud dell'Asia (Bangladesh, India e Pakistan). Il 72,5% dei casi sono autoctoni. Le analisi dei fattori di rischio e delle esposizioni confermano che il consumo di carne di maiale cruda o poco cotta, soprattutto salsicce, è la causa più comune di infezione (circa il 70% dei casi ne ha consumata) e significativamente associata al rischio (OR 3,0; IC95% 1,4-6,1) insieme al consumo di salsicce di cinghiale (40% dei casi, OR 4,6, non significatività statistica) e i viaggi in aree endemiche (31% dei casi, OR 3,2; IC95% 1,6-6,4).

CONCLUSIONI: l'epatite E può essere ormai considerata endemica anche nei Paesi industrializzati. In Italia, dal 2007 a oggi è stato osservato un numero crescente di casi segnalati. Tuttavia, l'impatto reale dell'infezione da HEV è ancora sottosti-

RASSEGNE E ARTICOLI

mato a causa del numero limitato di centri clinici che eseguono test per la ricerca degli anticorpi IgM anti-HEV nei casi di epatite acuta. A partire da gennaio 2019, nell'ambito del SEIEVA, è stata avviata una sorveglianza ad hoc, inizialmente in via sperimentale in alcune ASL e Regioni, estesa a livello nazionale a partire da gennaio 2020. Gli obiettivi che hanno guidato l'adozione della sorveglianza sono stati la necessità di dimensionare il *burden* di malattia associato all'infezione da HEV, studiarne l'epidemiologia e aumentare la consapevolezza in merito a questa infezione tra gli operatori sanitari.

Parole chiave: epatite E, sorveglianza, fattori di rischio; epidemiologia

ABSTRACT

BACKGROUND: hepatitis E is a disease spread all over the world, with endemic levels varying according to ecological and socioeconomic factors. In developing countries, large epidemics spread mainly through contaminated water; in developed countries, hepatitis E has always been considered a sporadic disease, closely associated to the travels to endemic areas, especially in Southeastern Asia. In the last years, this perception is significantly changing, because of an increasing number of autochthonous cases reported in many European countries.

OBJECTIVES: to describe the epidemiological picture of hepatitis E in Italy from 2007 to 2019.

DESIGN: descriptive study based on the cases reported to the special surveillance of acute viral hepatitis (SEIEVA); case-control analytical study for the analysis of risk factors associated with hepatitis E.

SETTING AND PARTICIPANTS: hepatitis E cases reported to SEIEVA in the period 2007-2019.

MAIN OUTCOME MEASURES: number of cases notified by year, percentages of cases exposed to known risk factors, odds ratios.

RESULTS: from January 2007 to June 2019, 385 hepatitis E cases were notified to SEIEVA. The annual number increased

from 12 in 2007 to 49 in 2018, the increasing trend continued in 2019, when 39 cases were observed in the first 6 months of the year. Northern and Central Regions reported most of the cases; only a few were diagnosed in Southern Regions. Based on SEIEVA data, the trend of hepatitis E notifications has increased according to the increasing propensity to the differentiated diagnosis, at least until 2018. However, only 46% of suspected cases are tested to detect the presence of anti-HEV IgM antibodies, during the observation period; the percentage of tested cases is significantly lower in the South than in Northern and Central Italy ($p < 0.001$). The reported cases have a median age of 48 years (range: 5-87) and are mostly males (80%); 32% was observed in foreign citizens mainly from endemic areas of South Asia (Bangladesh, India, and Pakistan). In 72.5% of cases, the infection was contracted in Italy. The most frequent risk factor is the consumption of raw or undercooked pork meat, especially sausages (70% of cases), significantly associated with hepatitis E risk (OR 3.0; IC95% 1.4-6.1). Other important risk factors are wild boar sausages consumption (40% of cases, OR 4.6, not statistically significant), and travels to endemic areas during the six weeks before the disease (31% of cases, OR 3.2; IC95% 1.6-6.4).

CONCLUSIONS: hepatitis E can now be considered as endemic even in industrialized countries. In Italy, from 2007 an increasing number of cases has been reported. However, the real impact of HEV infection is still underestimated due to the limited number of clinical centres which perform tests for the search of anti-HEV IgM antibodies in cases of acute hepatitis. An ad hoc surveillance has been activated in January 2019 in some Local Health Units/Regions and extended to a national level starting from January 2020. This initiative is necessary in order to better dimension the burden of the disease associated with HEV infection, to study its epidemiology, and to increase awareness of this infection among health professionals.

Keywords: hepatitis E, surveillance, risk factors, epidemiology

INTRODUZIONE

L'epatite E è una malattia sistemica che colpisce prevalentemente il fegato ed è causata dal virus HEV. Nei limiti e nelle difficoltà legati alla sorveglianza e alla consapevolezza della malattia, si stima che, a livello mondiale, circa un terzo della popolazione sia stata esposta all'HEV¹ e che ogni anno 20 milioni di persone acquisiscano l'infezione con oltre 3 milioni di casi sintomatici e oltre 40.000 decessi correlati all'HEV.² Tuttavia, questi dati potrebbero sottostimare la reale dimensione della morbosità della malattia, soprattutto nei Paesi occidentali.³

I principali genotipi del virus dell'epatite E in grado di infettare l'uomo sono quattro: HEV-1 e HEV-2 sono stati identificati solamente negli umani, mentre HEV-3 e HEV-4 sono stati rilevati anche in diversi mammiferi, tra cui maiali e cinghiali, e si trasmettono per via zoonotica.⁴⁻⁶

La distribuzione dell'epatite E a livello globale varia in base a fattori ecologici e socioeconomici. Infatti, nei Paesi in via

di sviluppo si manifesta prevalentemente in vaste epidemie diffuse attraverso acqua contaminata e sostenute principalmente dal genotipo HEV-1.² Nelle regioni più sviluppate, invece, il quadro epidemiologico è notevolmente cambiato negli ultimi tempi. Pur essendo sempre stata considerata essenzialmente una malattia sporadica e strettamente legata ai viaggi in zone endemiche soprattutto nel Sud-Est asiatico, a oggi l'epatite E può considerarsi emergente nei Paesi della Comunità europea per il crescente numero di casi autoctoni notificati in molti Paesi europei.³ Anche in Italia è stata dimostrata la trasmissione autoctona e la circolazione ambientale di HEV genotipo HEV-3, congiuntamente ai casi associati a viaggi in zone endemiche.⁷ Per tali ragioni, la European Association for the Study of the Liver (EASL) ha redatto linee guida specifiche per la gestione e il controllo dell'epatite E, nelle quali si raccomanda, tra l'altro, di testare per HEV tutti i pazienti con quadro clinico di epatite acuta, includendo quindi il test tra quelli di pri-

RASSEGNE E ARTICOLI

ma linea, indipendentemente dalla storia di viaggi in aree endemiche.⁸

Per quanto riguarda l'aspetto clinico, l'epatite E si presenta per la maggior parte in forma asintomatica o con esito benigno, ma in particolari casi può avere decorso grave e fulminante, che può arrivare fino al decesso; le forme più gravi si riscontrano nei soggetti con danno epatico cronico sottostante⁹ e nelle donne in gravidanza (fino al 30% se l'infezione è acquisita nel terzo trimestre).¹⁰ Sono stati anche descritti casi di infezione cronica in pazienti immunodepressi^{11,12} e manifestazioni extraepatiche sia in fase acuta sia cronica, con quadri clinici neurologici, quali sindrome di Guillain-Barré, amiotrofia nevralgica, mielite trasversa acuta e meningoencefalite acuta.^{9,13-15}

In Italia, le epatiti virali sono soggette a notifica obbligatoria al Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive (SIMID), come stabilito dal DM del 15.12.1990,¹⁶ in classe II quali malattie rilevanti, perché a elevata frequenza e passibili di interventi di controllo, e distinte in: epatiti A, B, nonA-nonB, o epatite non altrimenti specificata. Oltre a ciò, al fine di raccogliere informazioni supplementari e di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'epatite virale acuta, nel 1985 è stato istituito, presso l'Istituto superiore di sanità, un sistema specifico di sorveglianza, denominato Sistema epidemiologico integrato delle epatiti virali acute (SEIEVA).¹⁷ La notifica alla sorveglianza SEIEVA prevede la classificazione dei casi per tipo virale, A, B, C e, dal 2007, E, e garantisce la possibilità di segnalare casi da virus epatotropi minori. Tuttavia, la diffusione e l'assetto epidemiologico dell'epatite E in Italia sono ancora poco noti anche a causa della scarsa propensione a eseguire la ricerca delle IgM anti-HEV nei casi sospetti.

Obiettivo di questo studio è di descrivere il quadro epidemiologico dell'epatite E in Italia attraverso i dati di 12 anni della sorveglianza specifica nell'ambito del SEIEVA dal suo avvio a oggi.

METODI

REPORT DI SORVEGLIANZA DELLA CASISTICA SEIEVA RELATIVA AL PERIODO 2007-2019 (INFORMAZIONI AGGIORNATE A GIUGNO 2019)

La sorveglianza SEIEVA è riconosciuta, attraverso il DPCM del 03.03.2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie",¹⁸ tra i sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale. A oggi copre complessivamente più dell'82% della popolazione italiana in tutte le regioni, eccetto una (Molise), con l'adesione formale dell'86% delle Asl. La definizione di «caso confermato» di epatite E utilizzata nel SEIEVA prevede la positività per anticorpi IgM anti-HEV ed elevati livelli di transaminasi sieriche, in presenza o meno di sintomatologia clinica (ittero, in

particolare, e stanchezza, febbre, dolori addominali, perdita di appetito, nausea e vomito intermittenti). Per gli scopi di questo lavoro è, inoltre, definito «caso possibile» quello che soddisfa il criterio clinico di epatite acuta e negativo ai virus dell'epatite A, B e C, ma non testato per E (casi nonA-nonC); infine, sono definiti casi nonA-nonE i casi di epatite acuta negativi a tutti i *marker*.

Le informazioni sui fattori di rischio specifici sono state inizialmente raccolte attraverso schede ad hoc studiate e prodotte nell'ambito di 2 progetti promossi e finanziati dal Ministero della salute nell'ambito dei progetti CCM; l'esperienza maturata e i risultati ottenuti sono stati la base per la costruzione di una piattaforma specifica per l'epatite E all'interno del SEIEVA.

METODI STATISTICI

La popolazione in studio è descritta mediante proporzioni per le caratteristiche qualitative, e indici di tendenza centrale (mediane + *range*) per le caratteristiche quantitative. Il test del χ^2 è stato utilizzato per testare l'associazione tra la propensione a eseguire un test per l'epatite E e l'area geografica. Oltre a un'analisi delle frequenze, per una più approfondita valutazione dei fattori di rischio responsabili dell'infezione, è stato disegnato uno studio caso-controllo con l'obiettivo di confrontare i casi di epatite E con quelli nonA-nonE. Casi e controlli sono stati segnalati alla stessa sorveglianza nello stesso periodo. L'associazione tra fattori di rischio e insorgenza di malattia è stata valutata attraverso il calcolo degli *odds ratio* (OR) e dei relativi intervalli di confidenza. Poiché i casi e i controlli differivano riguardo alla distribuzione per genere e cittadinanza, è stato utilizzato un modello di regressione logistica per ottenere OR aggiustati per queste due variabili.

RISULTATI

Nel periodo considerato, sono stati notificati al SEIEVA 16.926 casi di epatite acuta, di cui 1.212 (7,2%) casi possibili e 385 (2,3%) casi confermati di epatite E. L'analisi dei casi possibili mostra che solo il 46% di questi è stato testato per rilevare la presenza degli anticorpi IgM anti-HEV (tabella 1).

Quando i casi possibili sono testati, il 68,8% risulta epatite E confermata, percentuale che sale al 90,5% se si considerano solo gli ultimi anni (2017-2019); la percentuale di positivi mostra differenze per area geografica, anche se non statisticamente significative.

La figura 1 mostra la distribuzione dei casi confermati per regione: la maggior parte sono stati segnalati al SEIEVA da regioni del Nord e del Centro, in particolare Lombardia, Marche e Lazio, nelle quali la diagnostica per l'epatite E viene già eseguita da molti anni nei laboratori di riferimento regionali. Solo pochi casi sono stati segnalati da regioni del Sud e delle Isole. Conformemente, come mo-

RASSEGNE E ARTICOLI

AREA GEOGRAFICA	TOTALE CASI	CASI TESTATI PER IgM ANTI-HEV	CASI POSITIVI PER IgM ANTI-HEV
	n.	n. (%)	n. (% SUI TESTATI)
Nord	492	209 (42,5)	140 (67,0)
Centro	628	330 (52,6)	234 (70,9)
Sud e Isole	92	21 (22,8)	11 (52,4)
Totale	1.212	560 (46,2)	385 (68,8)
p-value		<0,001	0,162

Tabella 1. Distribuzione dei test per anticorpi IgM anti-HEV per area geografica tra i casi possibili di epatite acuta E e numero positivi tra i casi testati. SEIEVA, 2007-2019.

Table 1. Distribution of tests for anti-HEV IgM antibodies by geographical area among the possible cases of acute hepatitis E and number of positive among the cases tested. SEIEVA, 2007-2019.

CARATTERISTICHE	n. (%)
ETÀ (ANNI)	
0-14	4 (1,0)
15-24	27 (7,0)
25-34	74 (19,3)
35-44	64 (16,7)
45-54	79 (20,6)
55-64	66 (17,2)
≥65	69 (18,0)
mediana (range)	48 (5-87)
GENERE	
Maschi	302 (79,9)
Femmine	76 (20,1)
NAZIONALITÀ	
Italia	261 (67,8)
Bangladesh	42 (10,9)
India	35 (9,1)
Pakistan	22 (5,7)
Altro Paese	25 (6,5)
TIPO CASO	
Autoctono	279 (72,5)
Importato	106 (27,5)
Totale	385 (100,0)

Tabella 2. Distribuzione dei casi notificati di epatite E, per età, genere, nazionalità e tipo di caso. SEIEVA, 2007-2019.

Table 2. Distribution of reported hepatitis E cases by age, gender, nationality, and type of case.

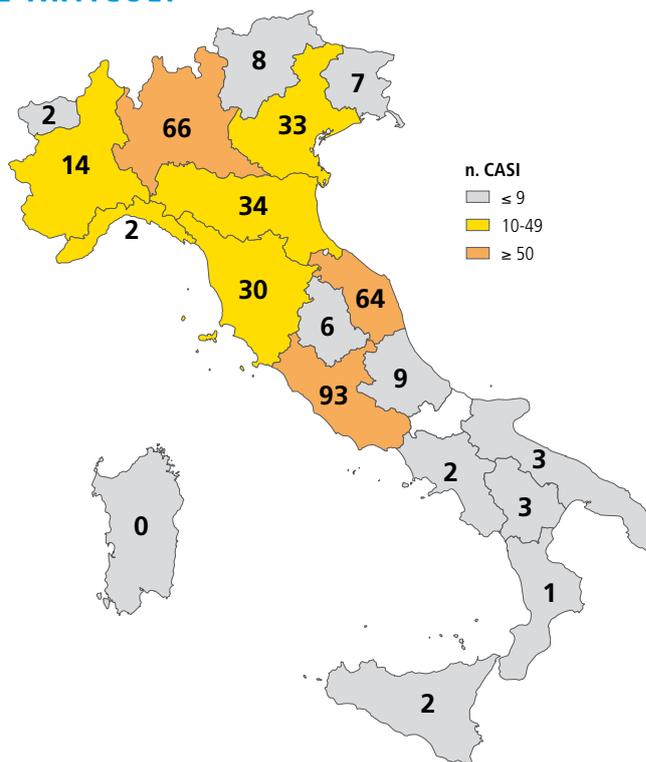


Figura 1. Distribuzione dei casi di epatite E notificati al SEIEVA, per regione. SEIEVA, 2007-2019.

Figure 1. Distribution of hepatitis E cases notified to SEIEVA, by Region. SEIEVA 2007-2019.

strato nella tabella 1, l'attitudine alla diagnostica varia in maniera significativa tra le 3 aree geografiche ($p < 0,001$). Il numero di casi confermati è costantemente aumentato negli anni: da 12 nel 2007 a 49 nel 2018; nel 2019 continua il *trend* in crescita con 39 casi segnalati nei soli primi 6 mesi dell'anno; l'aumento ha riguardato esclusivamente i casi autoctoni. In linea con questo dato, anche la percentuale di casi possibili testati per HEV è aumentata negli anni: da circa l'11% nel 2007 al 64% nel 2018, fino al 77% nei primi mesi del 2019. La figura 2 mostra che entrambi gli andamenti sono in crescita e perfettamente sovrapponibili nel periodo 2007-2018.

La tabella 2 mostra la distribuzione dei casi di epatite E in base alle caratteristiche demografiche e alla suddivisione tra autoctoni o importati. I casi hanno un'età mediana di 48 anni (*range*: 5-87) e sono prevalentemente maschi (80%); il 32,2% sono stranieri provenienti principalmente dalle aree endemiche del Sud Asia: Bangladesh, India e Pakistan. Il 72,5% delle infezioni risulta acquisita in Italia; questa percentuale è cresciuta negli anni, passando dal 49% nel periodo 2007-2012 all'81% nel periodo 2013-2019. Parallelamente all'aumento dei casi autoctoni, nel periodo 2013-2019 è aumentata l'età mediana dei casi (da 37 a 52) e la percentuale di italiani (dal 49% al 75%) (dati non mostrati in tabella).

Dall'analisi dei fattori di rischio cui si sono esposti i casi nelle sei settimane precedenti all'insorgenza della malattia, il più frequentemente riportato dai casi (circa il 70%)

RASSEGNE E ARTICOLI

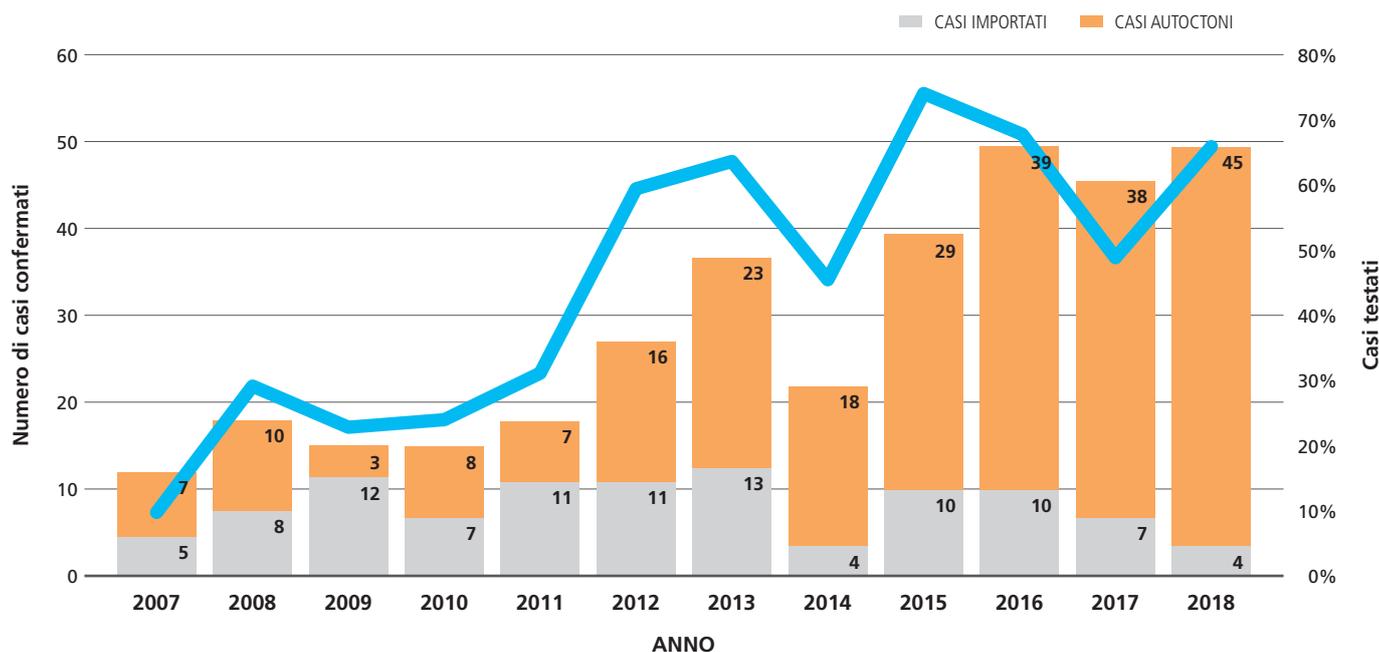


Grafico a barre: numero di casi confermati di epatite E segnalati al SEIEVA, per anno / **Bar graph:** number of confirmed cases of Hepatitis E referred to SEIEVA, by year
Linea: distribuzione percentuale dei casi possibili testati per HEV / **Line:** percentage distribution of possible cases tested for HEV

Figura 2. Distribuzione dei casi confermati di epatite E notificati per anno (casi autoctoni e casi importati) e percentuale di esecuzione del test tra i casi possibili. SEIEVA, 2007-2018.

Figure 2. Distribution of confirmed hepatitis E cases notified by year (autochthonous and imported cases). SEIEVA, 2007-2018.

FATTORI DI RISCHIO	EPATITE E	CONTROLLI	INTERA POPOLAZIONE		SOLO CASI AUTOCTONI	
	%*	%*	OR**	(IC95%)	OR**	(IC95%)
Viaggio in zona endemica	31,1	10,9	3,2	(1,6-6,4)	–	
Consumo di:						
Acqua non controllata	15,9	9,7	1,4	(0,6-3,4)	1,0	(0,3-2,7)
Frutti di mare crudi/poco cotti	21,8	25,4	0,8	(0,5-1,3)	0,9	(0,5-1,6)
Carne di maiale cruda/poco cotta	68,6	45,8	3,0	(1,4-6,1)	3,1	(1,5-6,4)
Insaccati di maiale	69,9	56,8	1,8	(0,8-4,4)	2,0	(0,8-4,9)
Carne di cinghiale cruda/poco cotta	14,5	4,4	3,6	(0,8-17,5)	3,6	(0,8-17,4)
Insaccati di cinghiale	40,0	8,3	4,6	(0,8-25,5)	4,4	(0,8-24,5)
Altra selvaggina	23,1	15,0	0,9	(0,2-5,4)	0,9	(0,1-5,1)

* per alcuni casi e controlli le informazioni sui fattori di rischio sono incomplete / incomplete information about some cases or controls

** OR aggiustati per genere e cittadinanza attraverso regressione logistica / OR adjusted for gender and citizenship through a logistic regression

Tabella 3. Studio dei fattori di rischio: confronto tra casi di epatite acuta E e casi nonA-nonE, odds ratio (OR) aggiustati per genere e cittadinanza. SEIEVA, 2007-2019.
Table 3. Analysis of risk factors: comparison between acute hepatitis E and nonA-nonE cases, odds ratios (OR) adjusted by gender and citizenship. SEIEVA, 2007-2019.

è il consumo di carne di maiale cruda o poco cotta, soprattutto salsicce. Salsicce di cinghiale sono state consumate dal 40% dei casi, mentre il 31% ha dichiarato di aver viaggiato in area endemica (tabella 3). Sei casi hanno ricevuto una trasfusione di sangue, 1 dei quali ha riportato anche un consumo di carne di maiale e di cinghiale (per 4 dei casi non è nota l'informazione).

Lo studio caso-controllo è stato effettuato sui 385 casi e i 157 controlli (epatite nonA-nonE): dall'analisi emerge che i viaggi in zona endemica (OR 3,2; IC95% 1,6-6,4)

e il consumo di carne di maiale cruda o poco cotta (OR 3,0; IC95% 1,4-6,1) sono significativamente associati al rischio di contrarre l'epatite E. Facendo un'analisi ristretta solo sui casi autoctoni (ovvero nella cui anamnesi non risulta alcun viaggio in area endemica), l'OR aumenta a 3,1 per il consumo di carne di maiale. In entrambe le analisi (allargata e ristretta), si rilevano OR superiori a 4 per il consumo di insaccati di cinghiale, senza però significatività statistica, probabilmente a causa del campione ridotto (tabella 3).

RASSEGNE E ARTICOLI

Per quanto riguarda l'andamento clinico della malattia, durante lo studio sono stati segnalati 4 decessi, tutti in casi autoctoni: i pazienti deceduti erano maschi con un'età compresa tra 72 e 82 anni e presentavano una sottostante malattia cronica del fegato. Sono stati, inoltre, osservati 2 casi di epatite fulminante: una donna di origine pakistana di 28 anni che aveva effettuato un viaggio nel Paese natale nelle 6 settimane precedenti ai sintomi e per la quale si è reso necessario il trapianto di fegato e un uomo di 64 anni senza storia di viaggi in zone endemiche.

DISCUSSIONE

L'epatite E è stata per molto tempo considerata una malattia tipica ed endemica del Sud-Est asiatico e di altre aree in via di sviluppo, dove sovraffollamento e condizioni igieniche precarie contribuiscono alla sua diffusione ambientale e alla trasmissione per via oro-fecale, attraverso quindi l'ingerimento diretto o indiretto di feci per la maggior parte dei casi tramite acqua contaminata.² È stata, invece, finora considerata rara in Italia, come del resto negli altri Paesi più industrializzati, e prevalentemente a trasmissione zoonotica attraverso il consumo di carni di maiale, cinghiale e selvaggina crude o non sufficientemente cotte.^{5,9} In realtà, si tratta di un'infezione ancora poco nota e poco considerata in tali aree e pertanto probabilmente sottodiagnosticata. Tuttavia, nell'ultimo decennio, il quadro epidemiologico dell'infezione da HEV è notevolmente cambiato e studi e reportistiche più recenti mostrano che in Europa è molto più diffusa rispetto a quanto si ritenesse fino a qualche anno fa.³

La studio della diffusione e la stima dell'impatto dell'epatite E risultano particolarmente complessi e l'impianto di una sorveglianza speciale è necessario¹⁹ e raccomandato in tutti i Paesi europei; a tal fine, l'ECDC sta promuovendo la standardizzazione dei protocolli a oggi utilizzati dai Paesi membri.²⁰

In Italia, la sorveglianza SEIEVA dell'epatite E offre un contributo importante in quest'ottica anche se i casi osservati e descritti in questo lavoro rappresentano probabilmente solo la punta dell'iceberg delle infezioni. La ricerca e la segnalazione dei casi di epatite E sono stati integrati nell'impianto SEIEVA nel 2007; a partire da gennaio 2019, in virtù di finanziamenti e progetti di ricerca, è stata predisposta come sorveglianza specifica e dedicata, in via sperimentale in alcune Asl/Regioni, poi estesa a tutta la rete SEIEVA a partire da gennaio 2020. Gli obiettivi principali della sorveglianza specifica sono quelli di quantificare il fenomeno e studiare i fattori di rischio responsabili ed eventualmente identificarne di emergenti e non ancora noti, ma anche di incrementare la consapevolezza su questa infezione tra gli operatori sanitari, nell'ottica di aumentare l'attitudine a eseguire i test specifici, inco-

raggiare a identificare laboratori regionali di riferimento e studiare quadri clinici inattesi.

Come avvenuto in altri Paesi europei,³ negli anni il numero di notifiche pervenute al SEIEVA è costantemente aumentato, passando da 12 casi nel 2007 a 49 nel 2018 e, considerando 39 casi segnalati nei primi sei mesi del 2019, ci si aspetta quasi un raddoppio di casi tra il 2018 e il 2019. Durante tutto il periodo, l'incremento ha riguardato esclusivamente i casi autoctoni. Se il *trend* osservato fino al 2018 poteva essere, almeno in parte, spiegato con la maggiore propensione e capacità a effettuare test per l'epatite E nella diagnosi differenziale delle epatiti virali acute, l'incremento osservato nei primi sei mesi del 2019 costituisce un campanello di allarme che impone un monitoraggio attento dell'andamento nei prossimi mesi.

La sorveglianza specifica quale quella SEIEVA ha presumibilmente avuto un ruolo importante nell'ampliamento delle conoscenze e della consapevolezza della malattia emergente e anche nella diffusione di test quali il dosaggio degli anticorpi anti-HEV e dell'HEV RNA. Infatti, in questi anni in Italia è molto aumentata la percentuale di casi possibili testati per HEV: da circa l'11% nel 2007 al 64% nel 2018, fino al 77% nei primi mesi del 2019. In linea con l'aumento dei casi testati, si osserva un aumento della percentuale dei casi risultati positivi (casi di epatite E) tra i casi testati (90,5% negli anni 2017-2019), indice di una crescente appropriatezza nell'utilizzo del test. La percentuale di positivi tra i casi possibili testati risulta più alta al Centro rispetto alle altre aree geografiche, anche se le differenze non risultano statisticamente significative. Ancora oggi, però, non tutte le regioni italiane hanno individuato un laboratorio di riferimento con capacità diagnostiche specifiche, soprattutto nel Sud Italia, dove infatti la percentuale di casi testati è significativamente inferiore rispetto al resto del Paese (22,8%). La diversa propensione a effettuare i test può spiegare, almeno in parte, le differenze osservate nel numero di casi notificati dalle diverse aree geografiche. Va ricordato che le recenti linee guida pubblicate dall'EASL raccomandano di testare per HEV tutti i pazienti con sintomi consistenti con l'epatite, indipendentemente dalla storia di viaggi, come parte dei test di prima linea.⁸

Come noto, comunque, l'infezione acuta da HEV è clinicamente silente o paucisintomatica nella stragrande maggioranza dei pazienti.⁹ Solo una minoranza (probabilmente inferiore al 5%) sviluppa sintomi classici di epatite acuta. A dimostrazione di ciò, diversi studi di sieroprevalenza condotti sia in Italia²¹⁻²⁴ sia a livello europeo²⁵⁻²⁷ riportano prevalenze inaspettatamente alte in donatori di sangue che non avevano avuto segni evidenti e conclamati di malattia clinica. Peraltro, la circolazione del virus dell'epatite E in Italia è dimostrata fin dagli anni Ottanta da due studi nei quali sono stati testati campioni preleva-

RASSEGNE E ARTICOLI

ti da pazienti con epatite acuta nonA-nonC, i cui risultati hanno messo in evidenza una sieroprevalenza di HEV variabile dal 6%²⁸ al 56%,²⁹ differenze attribuibili alla diversa specificità dei test impiegati e all'esclusione dei casi importati nello studio più recente.²⁸

Oltre alla quantificazione del fenomeno, la sorveglianza SEIEVA permette lo studio dei fattori di rischio. I dati confermano l'origine zoonotica di questa malattia e il consumo di carne cruda o poco cotta, soprattutto di maiale e cinghiale come principale fonte di infezione, insieme al viaggio in aree endemiche. Come noto, il consumo di carne è molto diffuso in Italia, soprattutto in alcune aree e regioni dell'Italia centrale, dove è anche molto praticata la caccia al cinghiale e molto comune il consumo di insaccati di maiale e cinghiale con un ridotto tempo di stagionatura. Proprio in tali aree (Marche, Umbria, Lazio e Abruzzo) sono state osservate elevate sieroprevalenze di anticorpi IgG anti-HEV nei donatori di sangue.²⁴ La trasmissione attraverso la carne di maiale è riportata in diversi studi^{5,6,9,19} e il suino sembra essere il *reservoir* principale del virus, date le alte prevalenze riscontrate negli

allevamenti sia in Italia sia in altri Paesi europei.³⁰⁻³²

Riguardo all'andamento clinico dell'infezione da HEV nei casi notificati, lo studio conferma l'elevata letalità in pazienti con una malattia cronica del fegato preesistente, come riportato dalla letteratura scientifica.^{9,33-38}

Nonostante vi siano ancora molte lacune di conoscenza, i ricercatori e la sanità pubblica stanno lavorando perché si arrivi presto a tracciare il reale profilo epidemiologico di questa infezione in tutti i Paesi del mondo. In quest'ottica, in Italia, la sorveglianza epidemiologica SEIEVA specifica per l'epatite E appare uno strumento essenziale e al momento l'unico in grado di quantificare specificatamente il fenomeno a livello nazionale.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: lo studio è stato parzialmente finanziato dal Ministero della Salute: Programma CCM 2011 "Sorveglianza dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei Paesi industrializzati" (Fasc. ISS n. 3M58) e Programma CCM 2016 "Epatite E, un problema emergente in sicurezza alimentare: approccio One Health per la valutazione del rischio" (Fasc. ISS n. W4C).

Gruppo di collaborazione SEIEVA: ISS: Giuseppina Iantosca, Franca D'Angelo, Gabriella Badoni; **Piemonte:** Carla Zotti, Erika Rainero, Noemi Marengo, Silvana Malaspina, Angela Gallone, Annalisa Castella, Maria Teresa Galati, Annamaria Scala, Paolo Castagna, Virginia Silano, Sebastiano D'Agosta, Maria Grazia Tacca, Silvia Iodice, Vilma Corvi, Maurizio Oddone, Daniela Rivetti, Paola Ravaschietto, Franco Giovanetti, Teresa Cappello, Alessandro Smaniotto; **Valle D'Aosta:** Mario Ruffier, Marina Verardo; **Lombardia:** Maria Gramegna, Sabrina Senatore, Danilo Cereda, Annalisa Donadini, Carla Nespoli, Livia Trezzi, Giorgio Gennati, Angelo Monteverdi, Liana Boldori, Franco Paolo Tortorella, Paola Elvira Merlini, Davide Di Caterina, Marino Faccini, Anna Lamberti, Eva Rossetti, Rita Brugnoli, Giulia Mainardi, Alessandra Vezzoli, Daniela Caso, Milena Testa, Alice Erba, Paola Senegaglia, Annamaria Spagna, Silvia Lodola, Marcello Tirani, Enza Giompapa, Luigi Guido Roveri, Gabriele Guardigli, Vanna Scalvinoni; **Provincia autonoma di Bolzano:** Silvia Spertini, Sabine Gamper, Andrea Grünfelder, Barbara Ploner, Verena Runggatscher; **Provincia autonoma di Trento:** Silvia Molinaro, Maria Grazia Zuccali, Silvia Franchini; **Veneto:** Francesca Russo, Francesca Zanella, Donatella Rizzato, Graziella Carpena, Nadia Lamonato, Emanuela Destefani, Alessandra Dal Zotto, Rita Dal Zotto, Paola Casagrande, Felice Foglia, Gemma Zorzi, Ester Chermaz, Liana Gava, Luigi Nicolardi, Lorena Pavanetto, Cecilia Battiston, Francesco De Grandi, Laura Rizzato, Michele Tonon, Elisabetta Cannizzo, Maurizio Foroni, Laura Colucci, Monica Barbieri, Rosanna Ledri; **Friuli Venezia Giulia:** Tolinda Gallo, Giulio Rocco, Rossana Stacul, Ariella Breda, Andrea Iob, Simonetta Micossi, Oriana Feltrin, Giuseppina Caernelos; **Liguria:** Marco Mela, Virna Frumento, Anna Opisso, Alessandro Cuccu, Giorgio Zoppi, Patrizia Torracca, Armada Capellini, Francesco Maddalo; **Emilia-Romagna:** Giovanna Mattei, Claudio Gualanduzzi, Erika Massimiliani, Anna Rita Sacchi, Laura Gardenghi, Anna Rosa Gianninoni, Elena Dalle Donne, Roberto Rangoni, Annalisa Califano, Chiara Reali, Emilia Biguzzi, Barbara Bondi, Anna Pecci, Bianca Maria Borriani; **Toscana:** Lucia Pecori, Emanuela Balocchini, Costanza Pierozzi, Rosa Luzzoli, Paola Marchini, Lara Lucchesi, Alberto Tomasi, Elisabetta Raso, Nadia Olimpi, Cristiana Berti, Francesca Matarazzo, Nicoletta Galletti, Laura Puppa, Marinella Frasca, Alessandro Barbieri, Chiara Cinughi, Maria Bandini, Iorio Lezzi, Fabrizia Verdelli, Renzo Paradisi, Rita Bindi, Cinzia Monica Sansone, Maria Rosati, Federica Zacchini, Simonetta Baretta, Rossella Cecconi, Chiara Staderini, Poalo Filidei, Elisabetta Alfaroli, Franco Barghini, Marina Cadoni; **Umbria:** Anna Tosti, Giovannini G, Giovanni Piattellini, Alessandra Buscosi, Anna Pasquale, Carla Ciani, Maria Claudia Paoloni, Franco Santocchia, Maria Laura Proietti; **Marche:** Daniel Fiacchini, Dzenana Hazurovic, Maria Sole Giamprini, Katia Gatti, Jacqueline Van Will, Alfredo Vaccaro, Maria Margherita Sbarbati, Alessandra Amelio, Daniela Cimini, Vania Moroni, Daniela Francoletti, Federica Scaccia, Elisabetta Branchesi, Selena Saracino, Catia Mezzanotte, Susanna Cimica, Vita Vitale, Franca Laici, Irene Petrelli, Barbara Airini, Gabriella Passarini, Lucia Ruffini, Anna Maria Lambertucci, Annarita Mogetta, Francesca Cioccoloni, Giuseppe Ciarrocchi, Marina Pistolesi, Erika Fratello, Francesca Picciotti, Claudio Angelini; **Lazio:** Paola Scognamiglio, Francesco Vairo, Andreina Ercole, Antonio Salvatore Maglietta, Fabrizio Magrelli, Fabrizio Perrelli, Carlo Cerocchi, Paolo Grillo, Cristina Vazzoler, Maria Rosaria Loffredo, Alessio Pendenza, Maria Rosaria Nappi, Paola Buetti, Luigi Santucci, Franca Mangiagli, Donatella Varrenti, Silvia Aquilani, Pietro Dionette, Daniela Corpolongo, Giuseppe Di Luzio; **Abruzzo:** Manuela Di Giacomo, Enrico Giansanti, Cristiana Mancini, Claudio Turchi, Carla Granchelli, Graziella Soldato, Felesina D'Eugenio, Ida Albanesi; **Campania:** Maria Antonietta Ferrara, Annarita Citarella, Elena Fossi, Rosa Alfieri, Milena Scotto, Anna Luisa Caiazzo; **Puglia:** Rosa Prato, Maria Chironna, Domenico Martinelli, Francesca Fortunato, Maria Giovanna Cappelli, Daniela Loconsole, Anna Morea, Giulia Del Matto, Raffaele Angelillis, Marcello Antonazzo, Valerio Aprile, Grazia Maria Avella, Roberta Cambria, Giovanni Caputi, Rosati Cipriani, Carlo De Santis, Francesco Desiante, Marisa Ferraro, Vera Laforgia, Antonino Madaro, Maria Giuseppina Maluccio, Anna Maria Matera, Stefania Menolascina, Giuseppina Moffa, Maria Nesta, Rita Olivieri, Onofrio Pagone, Pasquale Pedote, Rosella Squicciarini, Stefano Termitte, Viviana Vitale; **Basilicata:** Francesco Negrone, Manuela Maldini, Giovanni Laugello, Teresa Russo; **Calabria:** Anna Domenica Mignuolo, Giuseppe Afflito, Benedetto Caroleo, Maria Montesanti, Vincenzo De Giorgio, Antonio Maradei, Rocco Cataldo Romeo, Francesca Scivano, Elisa Lazzarino, Vittoria Surace, Antonella Giordano, Alessandro Bisbano, Anita Arcuri, Ida Valentini; **Sicilia:** Rossana Mangione, Valentina Meli, Mario Cuccia, Elena Longhitano; **Sardegna:** Fiorenzo Delogu, Donatella Fracasso, Maria Vittoria Marceddu, Antonina Puggioni, Maria Valentina Eugenia Marras, Rita Serpi, Simonetta Santus, Valentina Marras.

RASSEGNE E ARTICOLI

BIBLIOGRAFIA

- Pérez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Caridad Montalvo Villalba M. Hepatitis E: current status. *Rev Med Virol* 2013;23(6):384-98.
- World Health Organization. Hepatitis E. Fact sheet. Geneva, WHO, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
- Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016;82:9-16.
- Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses* 2016;8(10):270.
- Said B, Usdin M, Warburton F, Ijaz S, Tedder RS, Morgan D. Pork products associated with human infection caused by an emerging phylotype of hepatitis E virus in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2017;145(12):2417-23.
- Rodríguez-Lázaro D, Hernandez M, Cook N. Hepatitis E Virus: A New Foodborne Zoonotic Concern. *Adv Food Nutr Res* 2018;86:55-70.
- Alfonsi V, Romano L, Ciccaglione AR et al. Hepatitis E in Italy: 5 years of national epidemiological, virological and environmental surveillance, 2012 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23(41):1700517.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68(6):1256-71.
- Dalton HR, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. *Future Microbiol* 2014;9(12):1361-72.
- Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3(2):117-26.
- Giordani MT, Fabris P, Brunetti E, Goblirsch S, Romanò L. Hepatitis E and lymphocytic leukemia in Man, Italy. *Emerg Infect Dis* 2013;19(12):2054-56.
- Fracicelli P, Bagnarelli P, Tarantino G et al. Chronic hepatitis E in a patient treated with rituximab and mycophenolate mofetil for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(12):2275-77.
- Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E - II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(9):1065-74.
- Ripellino P, Pasi E, Melli G et al. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;7(1):e643.
- Kamar N, Bendall RP, Peron JM et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011;17(2):173-79.
- Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. GU Serie Generale n. 6 del 08.01.1991. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1991/01/08/091A0055/sg>
- Tosti ME, Longhi S, de Waure C et al. Assessment of timeliness, representativeness and quality of data reported to Italy's national integrated surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA). *Public Health* 2015;129(5):561-68.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. GU Serie Generale n. 109 del 12.05.2017.
- Oeser C, Vaughan A, Said B et al. Epidemiology of Hepatitis E in England and Wales: A 10-Year Retrospective Surveillance Study, 2008-2017. *J Infect Dis* 2019;220(5):802-10.
- Adlhoch C, Mand'áková Z, Ethelberg S et al. Standardising surveillance of hepatitis E virus infection in the EU/EEA: A review of national practices and suggestions for the way forward. *J Clin Virol* 2019;120:63-67.
- Puttini C, Riccio ML, Redi D et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and renal transplant recipients: a retrospective study from central Italy. *Infez Med* 2015;23(3):253-56.
- Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open* 2015;5(7):e007110.
- Lucarelli C, Spada E, Taliani G et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21(30).
- Spada E, Pupella S, Pisani G et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus* 2018;16(5):413-21.
- Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;63(4):1145-54.
- Hartl J, Otto B, Madden RG et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* 2016;8(8):211.
- Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Jemersic L et al. Epidemiology of hepatitis E in South-East Europe in the "One Health" concept. *World J Gastroenterol* 2019;25(25):3168-82.
- Stroffolini T, Rapicetta M, Chionne P et al. Evidence for the presence of autochthonous (locally acquired) cases of acute hepatitis E virus infections in Italy since the 80s. *Eur J Intern Med* 2015;26(5):348-50.
- Cacopardo B, Russo R, Preiser W, Benanti F, Brancati G, Nunnari A. Acute hepatitis E in Catania (eastern Sicily) 1980-1994. The role of hepatitis E virus. *Infection* 1997;25(5):313-16.
- Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P et al. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1282-89.
- Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M. Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1358-60.
- Salines M, Andraud M, Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Vet Res* 2017;48(1):31.
- Hamid SS, Atiq M, Shehzad F et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2002;36(2):474-78.
- Ramachandran J, Eapen CE, Kang G et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(2):134-38.
- Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007;46(3):387-94.
- Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(5):574-81.
- Nijskens CM, Pas SD, Cornelissen J et al. Hepatitis E virus genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient morbidity. *J Clin Virol* 2016;74:82-87.
- Frias M, López-López P, Rivero A, Rivero-Juarez A. Role of Hepatitis E Virus Infection in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biomed Res Int* 2018;2018:9098535.