

- **RADIO VATICANA E LEUCEMIE: DECIDERE IN PRESENZA DI EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE FRAGILI**
- Una tossinfezione da salmonella in provincia di Caserta, 2001 (Pag.6)
- SEIEVA Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta (Pag.9)

## **RADIO VATICANA E LEUCEMIE:**

### **DECIDERE IN PRESENZA DI EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE FRAGILI**

Negli anni '50 fu costruita una grande stazione radio (Radio Vaticana) in un'area di circa 450 ettari alla periferia nord est di Roma. La stazione contiene vari trasmettitori con potenza da 50 a 500 kw e trasmette al mondo intero. Negli anni successivi, furono costruiti insediamenti residenziali nelle vicinanze dell'impianto: al 1999 oltre 60 mila persone, con circa 10 mila bambini da 0 a 14 anni, vivevano nel raggio di 10 km dall'impianto.

Negli ultimi anni si sono avute lamentele da parte della popolazione locale per l'interferenza della radio con installazioni elettroniche domestiche (citofoni, radio, ecc); inoltre un medico locale ha riferito di un eccesso di casi di leucemia infantile, potenzialmente attribuibile all'impianto radio.

Per rispondere alle crescenti preoccupazioni della popolazione locale, l'Azienda Sanitaria Locale Roma E incaricò l'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) del Lazio di condurre una serie di studi descrittivi ecologici di mortalità ed incidenza della leucemia nell'area implicata (1-2). Gli studi indicavano un eccesso di leucemia infantile nell'area, in confronto al comune di Roma, ed un gradiente decrescente con la distanza dall'impianto.

Ad aprile 2001 il Ministro della Sanità nominò un gruppo internazionale di esperti con il compito di fare il punto sulla relazione tra campi elettromagnetici da radiofrequenza e leucemie infantili, con specifico riferimento al cluster vaticano già ampiamente pubblicizzato.

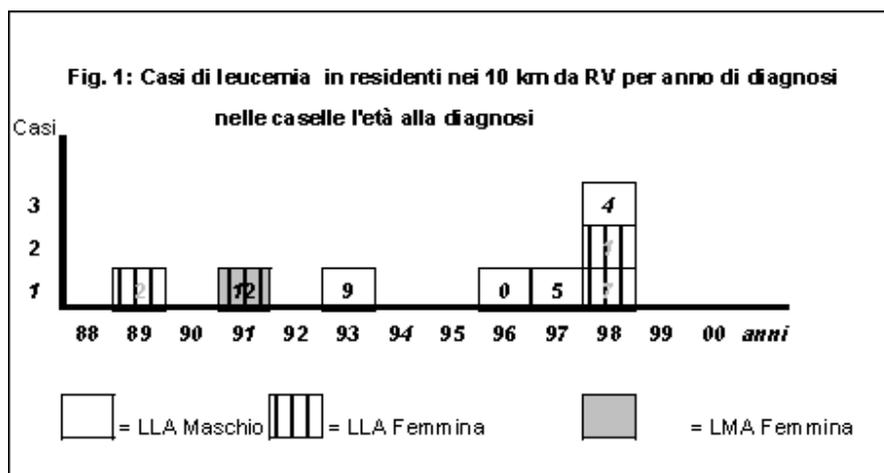
Il gruppo completò una approfondita revisione della letteratura scientifica sull'argomento e riesaminò i dati epidemiologici usati negli studi dell'OER del Lazio.

Quest'articolo riassume i principali risultati di questo lavoro: il rapporto completo sarà disponibile nel novembre 2001 nella serie Rapporti Istisan 01/25 ([www.iss.it/pubblicazioni](http://www.iss.it/pubblicazioni)).

#### **Risultati epidemiologici**

Dal registro regionale di Leucemia Infantile del Lazio erano stati identificati 7 casi di Leucemia Linfoide Acuta (LLA) e un caso di Leucemia Mieloide Acuta (LMA) tra il 1987 ed il 1999 in bimbi da 0 a 14 anni che vivevano nell'area da almeno sei mesi prima della diagnosi. Era stato calcolato il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) di leucemia infantile, per i tredici anni, nell'area in un raggio di 10 km da Radio Vaticana usando, come valori di riferimento, i tassi specifici per età dell'intero Comune di Roma (SIR = 1,22 CL95% = 0,56-2,27).

La Fig. 1 mostra l'andamento temporale per sesso ed età. Degli otto casi, sei erano nati nell'area e due erano nati altrove ma si erano trasferiti più tardi nell'area (il caso di 12 anni di LMA ed il caso di 5 anni con LLA).



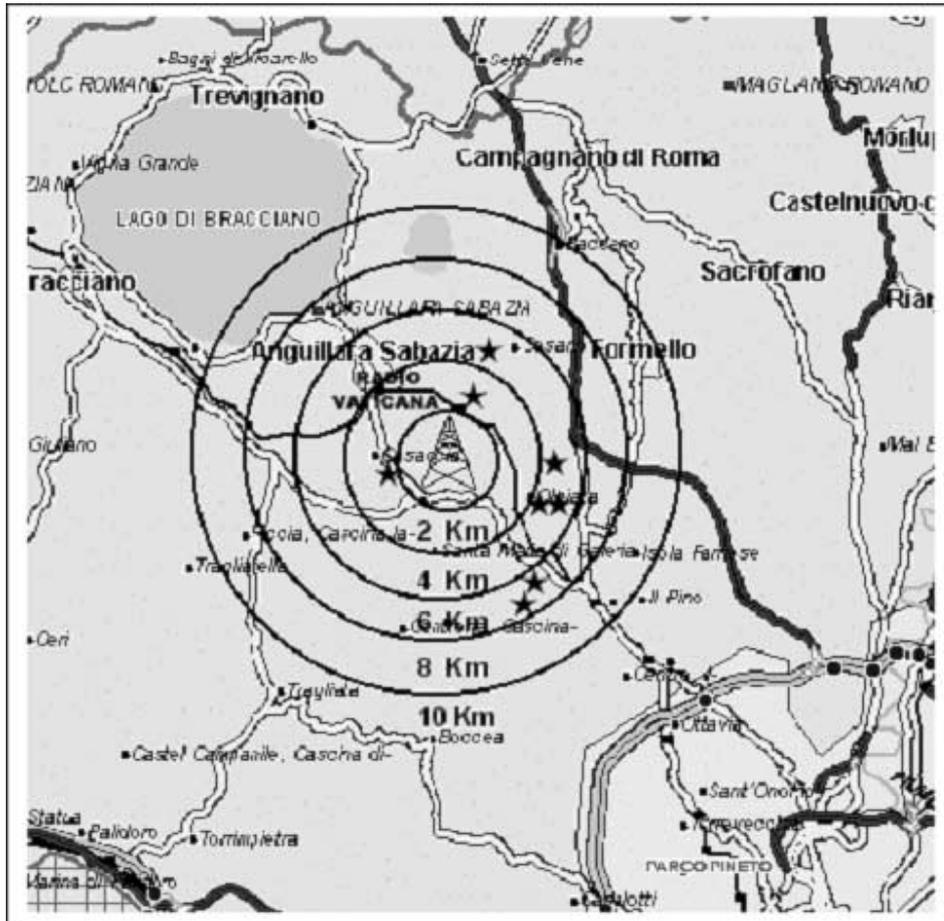
Inoltre, negli studi eseguiti nell'area di Cesano, i tassi di incidenza furono calcolati per 5 cerchi concentrici, posti ad una distanza di 2, 4, 6, 8 e 10 km dall'impianto. La popolazione pediatrica di ciascun anello fu stimata dalle sezioni censuali giacenti in ciascun anello ed i casi furono collocati nel centroide (centro) della sezione censuale della residenza al momento della diagnosi.

I limiti di confidenza al 95% di ogni SIR contenevano sempre l'unità, tuttavia l'applicazione del test di Stone, per l'omogeneità del SIR in ciascun anello, mostrava una significatività di  $p = 0,004$ , che deponeva a favore di un gradiente di incidenza decrescente con la distanza dall'impianto.

In particolare, il numero atteso di casi di LLA nel primo anello (0-2 km), nei tredici anni, era meno di un caso (0,16 casi), ma fu identificato un bimbo che a 9 anni, nel 1993, aveva ricevuto diagnosi di leucemia; il centro della sezione censuale della sua residenza giaceva nello stesso anello. I giornali non esitarono a dare grande risonanza al fatto che Radio Vaticana aumentava di sei volte il rischio di far ammalare di leucemia i bambini che abitavano nelle vicinanze, cioè un caso osservato contro 0,16 attesi.

La Commissione ha evidenziato che quel bambino abitava oltre i 2 km dall'impianto, sebbene il centro della sua sezione censuale cadesse nel primo anello e la casa fosse ad oltre 2 km, nel terzo anello.

Inoltre è stato osservato come il test di Stone, il metodo utilizzato per analizzare il rischio spaziale, basato su anelli con casi osservati ed attesi, perde di precisione quando applicato ad anelli privi di casi osservati (3), come 2 dei 5 anelli costruiti nello studio in questione. Quindi la Commissione ha raggruppato i casi nei soli tre anelli ove erano stati osservati casi usando, come distanza, quella tra il centro dell'impianto e la casa di reale residenza, non il centroide censuale (Fig. 2). Per i tre anelli concentrici (0-4 km, 2 casi; 4-6 km, 4 casi e 6-10 km, 2 casi) i SIR erano rispettivamente 1,96, 1,50 e 0,69 con un SIR di 1,2 complessivo test di Stone = 0,16).



## Discussione

La leucemia infantile è una malattia fortunatamente rara, colpisce circa 40-45 bambini per milione (da 0 a 14 anni) ogni anno. In Italia, circa 450 casi sono diagnosticati annualmente: circa il 75% come LLA, 20% LMA e 5% di forme croniche. La malattia colpisce prevalentemente bambini da 2 a 5 anni.

Sotto il termine leucemia, sono comprese diverse malattie che differiscono talmente, sia per il loro possibile meccanismo etiologico che per la popolazione bersaglio, che è fuorviante aggregare queste diagnosi in un'unica categoria, specialmente poi se si ricercano meccanismi etiologici o fattori di rischio. Le diverse forme di leucemia hanno molto probabilmente eziologie diverse, quasi certamente multifattoriali.

Per la leucemia infantile, specialmente LLA, c'è una evidenza molto convincente che il processo leucemogeno inizi durante lo sviluppo fetale: ciò sottolinea il ruolo importante di fattori di rischio genetici e delle esposizioni ambientali e comportamentali materne.

L'OMS, in una recente revisione della letteratura, include circa 25 000 studi sugli effetti dei campi elettromagnetici sulla salute.

Le radiofrequenze, RF, (300Hz-300GHz) sono radiazioni non ionizzanti presenti nelle trasmissioni radio-televisive, nelle telecomunicazioni e in numerosi processi industriali che implicano riscaldamenti e saldature così come vari apparecchi medicali diagnostici e terapeutici.

Esse sono in grado di produrre effetti biologici (principalmente i riscaldamenti dei tessuti) che dipendono dalla frequenza e dall'intensità del campo. A livelli molto alti di esposizione, esse possono provocare ustioni della pelle e cataratte oculari; possono inoltre aumentare la temperatura locale. Questo riscaldamento può influenzare lo sviluppo fetale, sebbene effetti teratogeni siano stati osservati soltanto quando la temperatura del feto aumenta di 2 o 3 gradi. Questi effetti tuttavia seguono soltanto esposizioni acute ad altissimi livelli di RF, come quelle molto vicine a potenti radar o sulla cima di trasmettitori radio molto potenti, esposizioni che non si incontrano nella vita quotidiana.

Per quanto riguarda la carcinogenesi, tutti gli studi su animali, linee cellulari e altri modelli biologici, sostengono l'esistenza di un effetto cancerogeno significativo dei campi elettromagnetici e delle radiofrequenze, a livelli così elevati, da renderle assolutamente improbabili nell'uomo (4-5).

In letteratura sono disponibili sei studi sulla mortalità o incidenza dei tumori infantili in popolazioni residenti nelle prossimità di stazioni radiotelevisive (6-7). Questi studi condotti negli Stati Uniti, in Gran Bretagna e in Australia, non hanno dimostrato cluster di leucemie infantili associate con la distanza da trasmettitori radiotelevisivi. Nell'area di Cesano la revisione dei dati disponibili non ha dimostrato una chiara associazione tra l'esposizione alle onde da radiofrequenza e la leucemia infantile.

Gli studi ecologici, come quelli eseguiti nell'area di Cesano, hanno una capacità molto limitata di produrre prove dell'associazione tra campi magnetici e leucemia, specialmente quando mancano precisi dati sull'esposizione individuale.

Nella stessa area, la misura di esposizione è risultata particolarmente problematica, in quanto è stato necessario ricorrere a misure surrogate, ancora più suscettibili di inaccuratezza, a causa di altri fattori quali la variabilità dei pattern di trasmissione nel tempo, il cambio di RF usate, l'effetto di barriere geografiche ed edifici sulla trasmissione di RF.

È chiaramente necessaria ulteriore ricerca per migliorare i metodi di misura dell'esposizione a RF. È tuttavia importante, in episodi come questo, non sottovalutare la preoccupazione della comunità, anche se il rischio è soltanto potenziale. Ma gli studi, invece di focalizzarsi su quesiti sconosciuti, non dovrebbero perdere di vista i fattori di rischio che sappiamo influenzano la salute dei bambini.

La possibilità di evitare anche pochi casi di leucemia, particolarmente nei bambini, è una responsabilità morale della nostra società.

Per meglio studiare questi argomenti in futuro, bisognerebbe considerare l'opportunità di un adeguato Registro Nazionale Tumori basato sull'esistente rete dei Registri Tumori e sullo sviluppo di altri Registri nelle Regioni ove oggi non esistono, ma anche sulla strutturazione di un gruppo nazionale di statistica delle piccole aree che possa monitorare l'andamento del cancro in Italia e indagare cluster sospetti in modo sistematico.

### **Riferimenti bibliografici**

1. Regione Lazio, Osservatorio Epidemiologico. Indagine epidemiologica tra i residenti in prossimità della stazione Radio Vaticana di Roma. Draft 1999.
2. Regione Lazio, Agenzia Sanità Pubblica. Mortalità per leucemia nella popolazione adulta ed incidenza di leucemia infantile in un'area caratterizzata dalla presenza di un sito di emissioni di radiofrequenze. Draft, aprile 2001
3. Barlow RE, Bartholemew, DJ, Bremmer, JM, et al. Statistical Inference Under Order Restrictions: the Theory and Application of Isotonic Regression, Wiley, New York, 1972.
4. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: The International EMF Project. Fact Sheet 181. Versione in italiano: [http://www.who.int/peh-emf/publications/facts\\_press/fact\\_italian.htm](http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm)

5. Valberg PA. *Cancer Causes and Control* 1997; 8: 323-32.
6. Selvin S, Schulman J, Merrill DW. *Soc Sci Med* 1992; 34(7): 769-77.
7. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 360-7.

Gruppo di studio istituito con DM del Ministro della Sanità del 10 aprile 2001: Donato Greco (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità), Peter Boyle (Imperial Cancer Research Fund, Londra), Giuseppe Masera (Clinica Pediatrica dell'Università di Milano, Ospedale di Monza) e Roland Mertelsmann (Dipartimento di Ematologia dell'Università di Friburgo).

# Studi dal territorio

## Una tossinfezione da salmonella in provincia di Caserta, 2001.

Il 27 giugno 2001 (mercoledì), 7 persone affette da una seria gastroenterite sono state ricoverate presso l'Ospedale "Cardarelli" di Napoli; tutte avevano partecipato ad una festa svoltasi la domenica precedente a Mondragone.

Il Servizio di Epidemiologia e Prevenzione della ASL Caserta 2 ha ricevuto la segnalazione lo stesso giorno dei primi ricoveri e ha posto l'ipotesi di un focolaio epidemico di origine alimentare.

Tutti gli invitati sono stati intervistati entro 72 ore dalla prima segnalazione, mediante un questionario standard e per tutti i casi ospedalizzati è stato effettuato l'esame colturale delle feci.

Alla festa, cui avevano partecipato 12 persone, erano stati serviti due dolci: tiramisù e babbà mignon, acqua minerale ed aranciata. Inoltre, la sera dopo la festa, un'amica della festeggiata aveva ricevuto 2 porzioni di tiramisù da portare a casa.

Il tiramisù era stato preparato in casa. I babbà mignon, del tipo preconfezionato, erano stati bagnati nel rhum.

Entro 24 ore dalla prima segnalazione, è stato effettuato un prelievo dei residui dell'unico alimento, il tiramisù, ancora disponibile nel frigorifero della festeggiata; nessun residuo degli ingredienti usati era più reperibile. Durante il sopralluogo effettuato presso l'esercizio commerciale dove erano stati acquistati gli ingredienti per la preparazione dei dolci, si è provveduto al sequestro e campionamento di tutte le cinque diverse tipologie di uova disponibili e del mascarpone. Le uova provenivano da due allevamenti avicoli campani.

Il "caso" è stato così definito: persona che abbia presentato diarrea (più di 3 scariche al dì) o febbre (più di 38°) dal lunedì 25 giugno al mercoledì 27 giugno dopo aver consumato alimenti preparati per la festa.

Dieci delle dodici persone presenti alla festa si sono ammalate. Due persone, che hanno consumato le porzioni di tiramisù il giorno successivo, hanno manifestato sintomi. Nove dei 12 casi (75%) sono stati ospedalizzati.

La curva dei tempi di incubazione è riportata nella figura. Il periodo d'incubazione mediano è risultato di 21 ore (range 9 - 62).

Dodici persone erano presenti alla festa, ma due non hanno mangiato dolci e non hanno assunto bevande al di fuori dell'acqua minerale. Tutte le rimanenti 10 hanno mangiato il tiramisù, 8 hanno bevuto aranciata e 6 hanno mangiato i babbà.

Tutti coloro che hanno mangiato il tiramisù si sono ammalati con un tasso di attacco pari al 100%. Sei partecipanti che hanno mangiato, oltre al tiramisù, anche i babbà si sono ammalati; ed altri 4, che hanno mangiato il tiramisù ma non i babbà, si sono ammalati ugualmente. L'aver bevuto o meno aranciata è risultato non associato alla malattia.

Infine, due bambini che non hanno partecipato alla festa, e che il giorno successivo, a casa loro, hanno mangiato del tiramisù, provenienti dallo stesso dolce, si sono ammalati. L'alimento sospetto è risultato il tiramisù.

Su 9 coproculture degli ammalati, 7 sono risultate positive per Salmonella di gruppo D, successivamente tipizzata dall'ISS come *S. enteritidis* Fagotipo 8B. La coltura del residuo di tiramisù è risultata positiva per l'identico microrganismo. Analoga positività per *S. enteritidis* Fagotipo 8B è stata riscontrata su tutte le uova campionate provenienti da entrambi gli allevamenti avicoli: la positività è stata riscontrata sia sul guscio che nel tuorlo di tutte le uova. La contemporanea positività delle uova provenienti da due diversi allevamenti avicoli allo

stesso tipo di Salmonella, non ha permesso di risalire univocamente all'origine della catena di trasmissione. Il tiramisù era stato preparato in casa a partire da una crema a base di uova crude che, se contaminate all'origine, in presenza di concause favorevoli (esposizione prolungata a temperatura inadeguata dell'alimento prima del consumo, conservazione inadeguata della crema prima di essere utilizzata) rappresentano un terreno ideale alla moltiplicazione delle salmonelle.

Tuttavia l'intervista a chi aveva preparato i dolci (la festeggiata) non ha evidenziato errori relativamente a modi di preparazione e tempi di conservazione: è da considerare, comunque, l'inevitabile reticenza a fare dichiarazioni da parte di chi si sente in qualche modo responsabile dello stato di malessere di amici e parenti.

**Ringraziamenti:**

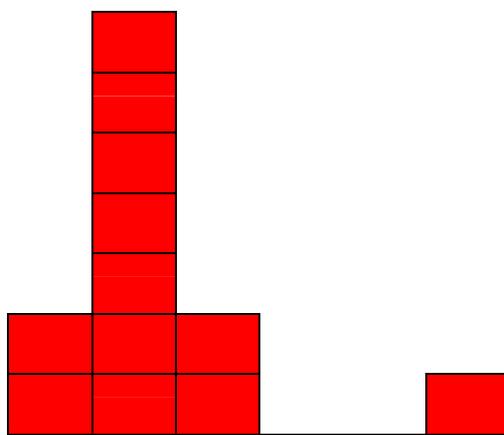
Si ringraziano per la collaborazione di S. Sandulli e M. Carullo (Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno, Portici - NA); E. De Simone e S. Marino (Laboratorio Analisi, A.O. Cardarelli, Napoli), R. Colella e A. Somma (UO Prevenzione Collettiva, Distretto 47, ASL NA 1, Napoli).

Angelo D'Argenzio, Marialuigia Trabucco, Rosamaria Graziano e Lorenzo Verregia Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta 2.

Figura: Distribuzione dei tempi di incubazione della tossinfezione alimentare (Mondragone, 2001).

***Distribuzione dei tempi di incubazione della tossinfezione alimentare***

***(Mondragone, 2001)***



0-12 13-24 25-36 37-48 49-60 61-72

*tempo di incubazione (in ore)*

**Il commento:**

Ida Luzzi\* e Alfredo Caprioli\*\*

(\* ) Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, ISS; (\*\* ) Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS.

Salmonella enteritidis rappresenta ancora il sierotipo di salmonella più comunemente coinvolto in episodi epidemici di tossinfezione alimentare e in casi sporadici di enterite nei Paesi industrializzati. Negli ultimi 10 anni essa ha rappresentato insieme a S. Typhimurium l'80% di tutti gli isolamenti effettuati da fonte umana in Italia.

Mentre S. Typhimurium rappresenta un sierotipo tipicamente ubiquitario, isolato da numerose specie animali, le fonti di isolamento di S. Enteritidis sono rappresentate quasi unicamente dagli alimenti di origine aviaria: carni avicole, uova e prodotti a base di uova.

S. Enteritidis ha causato, a partire dalla metà degli anni '80, una vera e propria pandemia dovuta ad una contaminazione degli allevamenti di galline ovaiole da riproduzione che, in seguito anche a trasmissione verticale dell'infezione asintomatica, si è rapidamente diffusa in molte parti del mondo. Tale diffusione è legata alla struttura tipicamente piramidale dell'allevamento avicolo, in cui esiste una notevole concentrazione degli animali da riproduzione, dai quali derivano linee produttive esportate in tutto il mondo. Gli allevamenti di galline ovaiole sono in genere sottoposti a controlli meno rigidi rispetto a quelli effettuati per legge sugli allevamenti da riproduzione. Anche prevalenze molto limitate di S. enteritidis negli allevamenti di galline ovaiole possono originare epidemie da tossinfezione a causa dell'utilizzo di grandi quantità di uova durante la preparazione di alcuni cibi.

Oltre agli interventi di profilassi basati su misure di eradicazione dell'infezione dal vertice verso la base della piramide produttiva e sul miglioramento delle condizioni igieniche nella preparazione e conservazione degli alimenti rimane la necessità di attuare un'attenta sorveglianza delle infezioni umane. Nel caso delle salmonellosi tale sorveglianza è basata necessariamente sulla diagnosi di laboratorio e richiede inoltre la tipizzazione sierologica degli isolati. Nel caso dei sierotipi più comuni questa deve essere seguita da una tipizzazione più approfondita come quella fagica e/o molecolare.

In Italia è attivo da anni un sistema di sorveglianza delle infezioni da batteri enteropatogeni che dal 1994 fa parte di una rete europea denominata ENTER-NET. ENTER-NET Italia è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed è costituito da una rete di 29 laboratori di microbiologia.

Perché tale sistema risulti efficace è indispensabile che i casi di infezione soprattutto a carattere epidemico, riscontrati sul territorio, vengano tempestivamente notificati e sottoposti ad indagini epidemiologiche e microbiologiche che includano anche la tipizzazione dei ceppi isolati.

I laboratori del sistema ENTERNET Italia sono disponibili a fornire il necessario supporto alle indagini. La lista di tali laboratori presente sul sito web dell'Istituto Superiore di Sanità:

<http://www.iss.it/laboratori/leb/enternet/salmo99.htm> insieme alla struttura del sistema di sorveglianza e ai dati raccolti.

# SEIEVA

## Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta

### 5° Workshop SEIEVA

Dal 30 novembre al 2 dicembre 2000 si è svolto a Bagno Vignoni (SI) il 5° Workshop biennale del SEIEVA. All'incontro hanno partecipato i responsabili regionali del sistema di sorveglianza e alcuni esperti nel campo delle epatiti virali. Di seguito vengono riportati in sintesi gli argomenti trattati e le Tabelle (1-3) relative ai tassi di incidenza dei diversi tipi di epatiti virali.

### INCIDENZA DELL'EPATITE VIRALE ACUTA. SEIEVA 2000

Tassi di incidenza (per 100.000 abitanti) di epatite A in Italia per anno e per classi di età

Età	Anni															
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
0 - 14	29	4	6	4	2	3	8	11	7	11	5	10	31	8	3	3
15 - 24	16	7	6	5	4	5	7	15	9	14	6	18	57	15	5	5
>25	2	3	1	1	2	2	2	2	3	2	1	3	6	4	2	2
<b>Totale</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

Tassi di incidenza (per 100.000 abitanti) di epatite B in Italia per anno e per classi di età

Età	Anni															
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
0 - 14	6	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,4	0,3	0,1
15 - 24	41	35	31	22	19	17	12	10	10	6	6	5	5	4	3	2
>25	7	9	8	5	5	4	4	3	4	4	3	3	4	3	3	2
<b>Totale</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

Tassi di incidenza (per 100.000 abitanti) di epatite non-A, non-B in Italia per anno e per classi di età

Età	Anni															
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
0 - 14	2	1	0,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,1
15 - 24	16	10	8	9	8	6	5	4	3	3	2	2	1	1	1	0,7
>25	4	4	3	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	0,7
<b>Totale</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>

I dati per il 2000 sono provvisori

## **Epidemiologia e prevenzione dell'epatite A**

I dati SEIEVA dell'ultimo anno di osservazione, 1999, mostrano una netta riduzione del tasso d'incidenza dell'epatite A che ha raggiunto i livelli minimi degli altri periodi interepidemici (3 per 100 000) dopo alcuni anni in cui il tasso era stato elevato a causa dell'epidemia verificatasi nel Sud del Paese, particolarmente in Puglia. Il fattore di rischio più importante è sempre rappresentato dal consumo di frutti di mare, dichiarato da circa il 70% dei casi, mentre i viaggi, soprattutto di soggetti residenti al Nord, sono responsabili nel 20% dei casi notificati e il 14 % dei soggetti riporta come fattore di rischio il contatto con soggetto itterico.

In Puglia l'epidemia era stata provocata dal consumo di frutti di mare e poi si era protratta attraverso la trasmissione interpersonale, raggiungendo nel 1996-97 un'incidenza di oltre 130 casi /100 000 abitanti. Dal 1998 l'incidenza in questa regione si è notevolmente ridotta. In seguito all'epidemia, la regione Puglia ha avviato una campagna vaccinale nei bambini di 15-18 mesi e negli adolescenti. Nei bambini la copertura vaccinale raggiunta è stata estremamente modesta, mentre negli adolescenti, grazie all'effetto trainante della vaccinazione anti-epatite B, ha raggiunto l'86-96%.

È auspicabile che il nostro Paese, oltre all'impiego del vaccino per i gruppi per i quali è raccomandato, attui adeguati interventi di risanamento ambientale, di controllo sulla provenienza e la commercializzazione dei frutti di mare.

## **Linee guida per le vaccinazioni anti-epatite A**

Nell'ambito del progetto "Percorsi diagnostico - terapeutici", l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato i lavori per l'elaborazione di linee guida sull'uso della vaccinazione anti-epatite A in Italia. La metodologia prevede quattro fasi: 1) costituzione di un panel multidisciplinare di esperti; 2) identificazione e formulazione di quesiti clinici specifici; 3) ricerca delle informazioni scientifiche pertinenti, attualmente disponibili sull'argomento, attraverso l'identificazione e la valutazione critica degli studi disponibili che comporta anche l'uso di strategie di ricerca appropriate nelle maggiori banche dati; 4) presentazione della sintesi dei risultati attraverso raccomandazioni con un grading che si riferisce al livello delle informazioni a supporto. I quesiti clinici individuati riguardano le aree seguenti: efficacia del vaccino; profilassi post-esposizione; analisi economica della vaccinazione; vaccinazione di gruppi a rischio; interventi in epidemie. Destinatari sono i responsabili dei distretti, i pediatri, i medici di base, i responsabili di sanità pubblica e coloro che decidono le politiche sanitarie di prevenzione, nonché i cittadini.

## **Epatiti e procedure invasive**

Utilizzando i dati SEIEVA nel periodo 1994-98 è stato stimato il rischio di acquisire l'epatite B o C associato con ogni principale tipo di intervento chirurgico o procedura invasiva. La forza dell'associazione è stata stimata, dopo aver escluso i soggetti che riportavano l'uso di droghe per via endovenosa, i trasfusi e i minori di 15 anni, comparando 2 651 casi di epatite acuta B e 908 casi di epatite acuta C con 6 607 casi di epatite acuta A, utilizzati come controlli. Quasi tutte le procedure invasive considerate sono risultate significativamente associate a un eccesso di rischio di acquisire l'epatite B e C. Per l'epatite B le più forti associazioni sono state rilevate per la chirurgia addominale odds ratio (OR = 4,6), gli interventi oftalmologici (la maggior parte eseguiti per cataratta) (OR = 4,3), gli interventi urologici (OR = 3,9) e gli interventi odontoiatrici (OR = 3,7). Per quanto riguarda l'epatite C le procedure più a rischio sono risultate gli interventi oftalmologici (OR = 23,1), gli interventi ostetrico-ginecologici (OR = 15,4) e gli interventi cardiovascolari (OR = 13,9). Le procedure biotiche ed endoscopiche sono risultate significativamente associate all'epatite C. Considerando che una larga parte della popolazione generale va incontro a interventi chirurgici o altre procedure invasive, questi risultati enfatizzano la necessità di una stretta osservanza delle precauzioni universali e di implementare i metodi per il mantenimento e la sterilizzazione dello strumentario utilizzato nel corso di questi interventi.

## **Vaccinazioni di madri HBsAg+**

Per valutare l'efficacia protettiva e l'immunogenicità a lungo termine della vaccinazione anti-epatite B sono state studiate la persistenza dei livelli protettivi di anticorpi anti-HBs e l'incidenza di infezioni da virus selvaggio o da mutanti HBV nei neonati da madre HBsAg positiva, che avevano ricevuto la profilassi post-esposizione con immunoglobuline e la vaccinazione alla nascita. Di 522 nati da madre HBsAg positiva nel periodo 1985-94 e sottoposti a immunoprofilassi passiva e/o vaccinazione attiva anti-HBV in tre ospedali della Campania, 17 sono risultati infettati naturalmente dal virus (anti-HBc positivi), 3 dei quali hanno sviluppato un'infezione cronica (HBsAg e HBV-DNA positivi). In due di questi ultimi, è stata dimostrata la variante e-minus del virus perfettamente identica a quella materna, mentre nel terzo si è osservato il virus selvaggio "e" positivo con doppia sostituzione di una prolina al posto della valina a livello della determinante a del gene s (P120S, P127S). Dei 505 soggetti immunizzati e non infettati, 400 (79,2%) erano ancora protetti (titolo anticorpale > 10 mU/mL<sup>7</sup>), mentre nei rimanenti 105 (20,8%) l'anticorpo era indosabile. Questi dati indicano che l'efficacia protettiva a medio-lungo termine del vaccino anti-epatite B è buona e ha permesso di contenere il rischio infettivo nei nati e successivamente conviventi di madri HBsAg positive.

Al termine della sessione, sono state avanzate due nuove proposte di studio: uno studio retrospettivo-prospettivo sulla storia naturale dell'epatite C basato sui casi di epatite C notificati dal 1991 al SEIEVA; un trial clinico sull'uso della lamivudina in casi di epatite acuta B.

### **Le epatiti da farmaci**

La sorveglianza delle epatiti acute la cui eziologia è potenzialmente attribuibile a farmaci è oggetto di sorveglianza da parte del SEIEVA dal 1997, anno in cui è stata aggiunta la specifica voce di raccolta dati nella scheda.

In tre anni di sorveglianza (1997-99) la frequenza relativa di epatiti nonA-nonC è risultata pari al 2,3% (265 casi); tuttavia nel 40% dei casi (104) era mancante il dato relativo al consumo di farmaci; nel 34% dei casi in cui l'anamnesi farmacologica era stata effettuata ed era positiva per consumo di farmaci (55 casi), non risultava specificato il farmaco che poteva rappresentare il fattore di rischio.

I dati sono risultati quindi di qualità non adeguata per consentire una corretta e utile analisi. Nonostante i risultati, si è deciso di mantenere la voce nella scheda, promuovendo da parte degli utilizzatori una più accurata e completa raccolta dell'informazione, al fine di migliorarne la qualità e rendere il dato adeguato per l'elaborazione.

Sono stati riassunti, nell'intervento relativo allo "Studio multicentrico SEPAF", i risultati dello studio caso-controllo sulle epatopatie acute idiopatiche o da possibile causa farmacologica. Lo studio pilota di fattibilità è stato condotto con un disegno caso-controllo da gennaio a dicembre 1999. I 45 Centri partecipanti hanno segnalato 40 epatiti criptogenetiche e 2 epatiti acute da HBV; non è stato possibile costruire un campione adeguato di controlli, probabilmente per la particolare attenzione che i Centri partecipanti hanno riservato alle epatiti non virali. L'analisi dell'anamnesi farmacologica ha evidenziato in 22 casi (su 23 valutabili) esposizione a farmaci e/o a prodotti omeopatici o di erboristeria. Al termine della presentazione, è stato proposto di proseguire lo studio con una sorveglianza intensiva specialistica, ampliando la numerosità della casistica attraverso il coinvolgimento di altri Centri. Si è sottolineata l'importanza di disporre di campioni di sangue dei pazienti per eventuali indagini farmacogenetiche. La presenza di farmaci utilizzati nelle medicine alternative ha enfatizzato la necessità di porre attenzione ai prodotti della medicina omeopatica e omotossicologica.

### **Discordanze tra sistemi di sorveglianza per le epatiti acute**

Due regioni (Piemonte e Puglia) hanno analizzato, mediante un linkage sulle informazioni comuni disponibili, la concordanza tra notifica del sistema SIMI, SEIEVA e scheda di dimissione ospedaliera. In particolare il Piemonte ha analizzato i dati relativi a epatite A e B sul 1998 e la Puglia ha analizzato la situazione per l'epatite A dal 1997 al 1999. Le discordanze numeriche riscontrate sono di tipologia diversa e possono essere attribuite a sovrastima per erronea classificazione di epatiti non acute (SDO), a sottostima per carenze nei flussi informativi (SEIEVA), discordanze nella definizione di caso sulla base dei differenti criteri diagnostici utilizzati.

Si è discusso circa l'utilizzo di un sistema di "cattura-ricattura" applicato alle tre fonti informative per valutare la sensibilità nella rilevazione della morbosità.

## **Di particolare interesse**

### **epatite C**

Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. Zeuzem S, Victor Feinman S, Rasenack J, et al. N Eng J Med 2000; 343 (23): 1666-72.

Questo studio paragona gli effetti clinici di due tipi di trattamento, uno con peginterferon alfa-2a e l'altro con interferon alfa-2a in pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza.

Il peginterferon alfa-2a deriva dall'unione covalente di una catena ramificata di glicole polietilenico con la molecola interferon alfa-2a: ne risulta un assorbimento prolungato, una minore clearance e una maggiore emivita rispetto alla molecola originaria.

Un totale di 531 pazienti con positività per anti-HCV, livelli di ALT superiori alla norma in almeno due occasioni nei sei mesi precedenti, HCV RNA superiore a 2 000 copie/ml e diagnosi istologica di epatite cronica, sono stati randomizzati in due gruppi. Al primo, di 267 pazienti, è stato somministrato un dosaggio di 180 mg di peginterferon alfa-2a sottocute una volta a settimana per 48 settimane. Al secondo gruppo, di 264 pazienti, sono state somministrate 6 milioni di unità di interferon alfa-2a sottocute tre volte a settimana per 12 settimane, seguite poi da 3 milioni di unità tre volte a settimana per 36 settimane.

La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata eseguita dopo 72 settimane adottando come criteri di outcome l'abbassamento della viremia (meno di 100 copie/ml) e la normalizzazione della alanina-aminotrasferasi (ALT).

Dei 267 pazienti che hanno ricevuto il peginterferon alfa-2a, 223 hanno completato il trattamento e 206 il follow up. Dei 264 pazienti che hanno ricevuto l'interferon alfa-2a, 161 hanno completato il trattamento e 154 il follow up. L'analisi dei risultati alla luce della intention to treat dimostra come il trattamento con peginterferon alfa-2a sia associato a una più marcata riduzione della viremia rispetto al trattamento con interferon alfa-2a.

Dopo 48 settimane, ovvero alla fine della terapia, il 69% dei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a ha presentato un sostenuto abbassamento della viremia ( $P = 0,001$ ) contro il 28% di quelli trattati con interferon alfa-2a.

Le rispettive percentuali sono state il 39% contro 19% dopo 72 settimane (alla fine del follow up). Anche la risposta biochimica (normalizzazione della ALT) è risultata di maggiore entità nel gruppo di pazienti trattati con il peginterferon alfa-2a (45% contro 25%  $P = 0,001$ ). Un miglioramento istologico, definito sulla base di una comparazione pre e post trattamento, è stata osservato nel 63% dei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a e nel 55% dei pazienti trattati con l'interferon.

Gli Autori hanno riscontrato un alto grado di correlazione tra l'abbassamento della viremia e la normalizzazione della ALT, in quanto l'84% dei pazienti del primo gruppo e il 71% di quelli del secondo le hanno presentato entrambe. Viene inoltre descritto un abbassamento sostenuto della viremia, a fine follow-up, maggiore tra quei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a che, a fine terapia, non avevano una normalizzazione della ALT, rispetto a quelli che invece mostravano entrambi i miglioramenti (64% contro 50%). Analogamente si è osservata una normalizzazione della ALT oltre le 72 settimane (67% contro 60%) e un più marcato miglioramento istologico (79% contro 64%). Il motivo di questa differente risposta tra le due categorie di pazienti non è noto, ma gli Autori ipotizzano una maggiore risposta immunitaria dell'ospite e una eradicazione dei reservoirs di cellule infettate. Il netto miglioramento istologico indica inoltre che il peginterferon alfa-2a non ha effetti avversi a lungo termine sul fegato. Gli Autori concludono che un trattamento con peginterferon alfa-2a somministrato una volta a settimana è più efficace di un trattamento con interferon alfa-2a dato tre volte a settimana in pazienti con epatite cronica C.

### **Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission.**

Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Lancet 2001; 356: 904-7.

Questo studio di coorte esamina gli effetti di alcuni fattori di rischio, inclusa la modalità di espletamento del parto, sul tasso di trasmissione verticale dell'infezione da HCV e utilizza come criteri di valutazione il tempo di scomparsa degli anticorpi nei bambini sani e l'accuratezza della PCR per la ricerca dell'HCV RNA.

I dati raccolti, provenienti da tre ospedali di Dublino e dalla British Paediatric Surveillance Unit, riguardano madri HCV positive e neonati con test positivo per gli anticorpi anti-HCV entro tre mesi dalla nascita.

Sono state arruolate in totale 441 coppie madre-figlio.

I fattori di rischio riportati sono stati uso di droghe (78%), trasfusioni di sangue ed emoderivati (7%), cause non riconosciute (15%). La coinfezione con HIV si è rilevata nel 5% dei casi, mentre nel 21% lo status anti-HIV non era noto. L'età media delle donne era di 27 anni.

Centoquarantaquattro bambini (33%) hanno negativizzato gli anticorpi anti-HCV, di cui il 50% entro gli otto mesi di età. Solo due tra i 32 bambini testati oltre i 18 mesi di età sono risultati positivi. Per quanto riguarda gli altri soggetti inferiori ai 18 mesi di età, 156 hanno eseguito una sola volta la PCR e 6 di loro sono risultati positivi. Degli altri 92 bambini che hanno eseguito la PCR più di una volta, 8 sono risultati positivi, 71 negativi e 13 hanno mostrato dei risultati discordanti.

Il rischio complessivo stimato di trasmissione verticale dell'infezione da HCV è stato del 6,7%. Le madri coinfezionate con HIV dimostravano un rischio 3,8 volte maggiore (18,6%) rispetto a quelle HIV-negative (6,8%). Tale aumento può essere ricondotto alla notevole carica viremica associata con la immunodeficienza.

L'allattamento non è risultato un fattore di rischio significativo per la trasmissione del virus.

Nessuno dei 32 bambini nati con parto cesareo elettivo ha mostrato evidenza di infezione. Contrariamente, il rischio stimato di trasmissione dell'infezione è risultato del 7,7% per il parto per via vaginale e del 5,9% per il parto cesareo condotto in emergenza.

La sensibilità della PCR è risultata essere del 22% durante il primo mese di vita, per poi salire al 97% nei mesi seguenti. Gli Autori ritengono, di conseguenza, poco utile eseguire tale test nel primo mese e considerano indicativo di quasi certa assenza di infezione un risultato negativo dello stesso dopo il primo mese.

Se si ha una positività del test, il rischio di infezione è del 73% per cui gli Autori ravvisano la necessità di eseguirne un altro, sebbene i risultati classificati come falsi positivi possano includere anche i bambini che eliminano l'infezione e perdono gli anticorpi.

Gli Autori concludono affermando che se la riduzione della trasmissione dell'infezione da HCV nei parti cesarei d'elezione verrà confermata in altri studi, si dovrà valutare l'opportunità di uno screening prenatale, prendendo in considerazione l'accettabilità tra le pazienti tossicodipendenti e valutando il suo rapporto costo-beneficio.

### **epatite B**

#### **Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy.** Mele A, Tancredi F, Romanò L, et al. J Infect Dis 2001; 184 (7): 905-8.

In questo lavoro è stata analizzata l'efficacia della vaccinazione anti epatite B in una popolazione ad alto rischio di infezione ed è stata valutata la necessità di somministrare una dose di richiamo di vaccino per sostenere nel tempo l'immunità.

A questo scopo è stato indagato lo stato immunitario di 522 bambini, nati da madri HBsAg positive dal 1985 al 1994, ai quali alla nascita erano stati somministrati il vaccino e le immunoglobuline anti epatite B. A 5-14 anni di distanza 17 bambini risultarono anti-HBc positivi, di cui 3 erano anche positivi per HbsAg. Due di questi bambini erano infettati dal virus selvaggio, mentre il terzo aveva una doppia sostituzione prolina->serina alle posizioni 120 e 127 del gene S dell'HBV. Quest'ultimo bambino era HBeAg positivo ed aveva elevati titoli di anti-HBs, mentre la madre era portatrice del virus selvaggio e era anti Hbe positiva. Dei rimanenti 505 bambini, 400 (79,2%) avevano ancora livelli di anti-HBs protettivi (< 10 mU/mL).

Gli Autori sottolineando l'efficacia a lungo termine della vaccinazione nei neonati da madri HBsAg, affermano che la possibile emergenza di mutanti in seguito alla vaccinazione non sembra influenzarne la validità.

## **Dalla letteratura internazionale**

### **epatite A:**

**Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine.** Zamir C, Rishpon S, Zamir D, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20 (3): 185-7.

**The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis.** Zhu J, Quyyummi AA, Norman JE, et al. J Infect Dis 2000; 182: 1583-7.

Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1 1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. Fainboim L, Canero Velasco MC, Marcos CY, et al. Hepatology 2001; 33 (6): 1512-7.

### **epatite B:**

**A dominant hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis.** Kalinina T, Riu A, Fischer L, et al. Hepatology 2001; 34 (2): 385-94.

**Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States.** K. Teo E, Ostapowicz G, Hussain M, et al. Hepatology 2001; 33 (4): 972-6.

### **epatite C:**

**Long-term mortality and morbidity of transfusion associated non-A, non-B and type C hepatitis: a national Heart, Lung and Blood Institute collaborative study.** Seef LB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. Hepatology 2001; 33: 455-63.

**Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C.** Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Hepatology 2001; 34: 121-5.

**Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy.** Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al. J Hepatology 2001; 35: 284-9.

### **ALTRI TIPI VIRALI:**

**SEN Virus infection and its relationship to transfused-associated hepatitis.** Umemura T, Yeo AET, Sottini A, et al. Hepatology 2001; 33: 1303-11.

**Responsabile SEIEVA:** Alfonso Mele

Hanno collaborato: Enea Spada, Maria Elena Tosti, Fabrizio Marzolini, Andre' Salem Szklo, Elvira Bianco, Loreta Kondili, Isabella Richichi, Simonetta Crateri, Valeria Wenzel, Pina Iantosca e Tommaso Stroffolini