



Rapporti ISTISAN

13/44



**Sorveglianza delle paralisi flaccide acute
e della circolazione ambientale
di poliovirus e altri enterovirus in Italia**



ISSN 1123-3117

A cura di L. Fiore,
G. Buttinelli e S. Fiore

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sorveglianza delle paralisi flaccide acute
e della circolazione ambientale di poliovirus
e altri enterovirus in Italia**

A cura di
Lucia Fiore, Gabriele Buttinelli e Stefano Fiore
Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
13/44

Istituto Superiore di Sanità

Sorveglianza delle paralisi flaccide acute e della circolazione ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Italia.

A cura di Lucia Fiore, Gabriele Buttinelli e Stefano Fiore

2013, ii, 101 p. Rapporti ISTISAN 13/44

In questo volume vengono illustrate due attività di sorveglianza, coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero della Salute: la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) e la sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus. Vengono riportati i risultati raggiunti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'eradicazione della poliomielite a livello mondiale, e le strategie innovative adottate per il conseguimento di questo obiettivo. Sono presentati e discussi i risultati del progetto di sorveglianza delle PFA, a livello nazionale e per ciascuna Regione, e riportati gli indicatori di performance richiesti dall'OMS e raggiunti nel 2011. La sorveglianza delle PFA è ritenuta essere la migliore strategia, *golden standard*, per la verifica dello status *polio-free* di ciascun Paese ma, se gli indicatori richiesti dall'OMS non vengono raggiunti, come valida attività di supporto l'OMS propone la sorveglianza ambientale di polio e altri enterovirus, effettuata sui liquami all'ingresso dei depuratori. Questa attività è stata avviata in Italia nel 2005, in otto grandi città a maggior rischio di importazione di virus selvaggi da Paesi endemici o di virus vaccinali retromutati dai Paesi che ancora usano il vaccino orale attenuato di Sabin. I risultati della sorveglianza ambientale ottenuti nel 2011 vengono riportati e discussi.

Parole chiave: Poliovirus; Enterovirus; Sorveglianza; Eradicazione polio; Paralisi flaccida acuta

Istituto Superiore di Sanità

Acute flaccid paralysis surveillance and monitoring of circulation of polio and other enteroviruses in Italy.

Edited by Lucia Fiore, Gabriele Buttinelli and Stefano Fiore

2013, ii, 101 p. Rapporti ISTISAN 13/44 (in Italian)

In this volume, two surveillance activities coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (ISS, National Institute of Health in Italy) and the Ministry of Health are illustrated: the surveillance of Acute Flaccid Paralysis (AFP) and the environmental surveillance of polio and other enteroviruses in Italy. The progress achieved by the World Health Organisation (WHO) in the eradication of polio in the world, and the innovative strategies adopted to reach this goal are reported. The results of the AFP surveillance at national level and for each region and the performance indicators required by the WHO and achieved in 2011 in Italy, are presented and discussed. The AFP surveillance is the best strategy, *golden standard*, to assess the polio-free status in any country. However, when the WHO indicators are not met, a valid support is represented by the environmental surveillance of polio and other enteroviruses, performed on the sewage samples, collected at the inlet of the treatment plants. This activity started in Italy in 2005, including 8 major cities at high risk of importing wild poliovirus from endemic countries or vaccine mutated viruses from countries that still use the attenuated Sabin oral vaccine. The results of environmental surveillance achieved in 2011 are reported and discussed.

Key words: Poliovirus; Enteroviruses; Surveillance; Polio eradication; Acute flaccid paralysis

Questo studio è stato realizzato grazie al supporto economico del Ministero della Salute-CCM (progetto "Sorveglianza dell'incidenza delle paralisi flaccide acute e delle infezioni da poliovirus e altri enterovirus nei soggetti con immunodeficienza e nell'ambiente 2011-2012") e del WHO HQ (progetto "Supporting laboratory testing of specimens and virus isolates from 8 Countries in Europe and the United Nations administered province of Kosovo").

Per informazioni su questo documento scrivere a: lucia.fiore@iss.it; afp@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Fiore L, Buttinelli G, Fiore S (Ed.). *Sorveglianza delle paralisi flaccide acute e della circolazione ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/44).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Parte A. Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia

Progressi verso l'eradicazione della poliomielite <i>Donato Greco</i>	3
Sorveglianza internazionale e nazionale delle paralisi flaccide acute <i>Lucia Fiore</i>	5
Aspetti critici della sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia nel 2011 <i>Elvira Rizzuto, Maria Grazia Pompa</i>	16
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia nel 2011: aspetti critici del processo di gestione dei campioni clinici e delle indagini di laboratorio <i>Gabriele Buttinelli, Stefano Fiore, Concetta Amato, Andrea Battistone, Lucia Fiore</i>	19
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nelle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta <i>Daniela Lombardi</i>	26
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Lombardia <i>Monia Gambino, Laura Bubba, Laura Pellegrinelli, Valeria Primache, Sandro Binda</i>	28
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Liguria <i>Emanuela Rappazzo, Antonella Ceravolo, Filippo Ansaldi</i>	31
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Veneto <i>Francesca Russo, Francesca Zanella</i>	34
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Friuli-Venezia Giulia <i>Silvio Brusaferrò, Margherita Dal Cin, Anna Maria Gnani</i>	39
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Emilia Romagna <i>Paola Affanni, Maria Eugenia Colucci, Licia Veronesi, Catia Cesari, Maria Luisa Tanzi</i>	41
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Marche <i>Marcello M. D'Errico, Francesco Gallo, Sara Giuliani</i>	44
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Toscana <i>Chiara Lorini, Guglielmo Bonaccorsi, Nicola Comodo e il Gruppo Sorveglianza PFA Toscana</i>	47
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Umbria <i>Anna Maria Iorio, Barbara Camilloni, Michela Basileo</i>	50
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Lazio <i>Patrizia D'Argenio, Maria Assunta Castelluzzo</i>	53

Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Abruzzo <i>Rossana Cassiani, Laura Pelino, Viviana Faggioni</i>	57
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Campania <i>Maria Triassi, Francesca Pennino</i>	60
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Puglia <i>Michele Labianca, Agata Calvario, Maria Chironna, Silvio Tafuri, Cinzia Germinario</i>	63
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Calabria <i>Alfredo Focà, Angela Quirino</i>	66
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Sardegna nel periodo 1997-2011 <i>Paolo Castiglia, Andrea Piana, Giovanni Sotgiu, Andrea Cossu, Elena Muresu, Giorgio Maida, Giuliana Solinas, Ida Mura e il Gruppo Sorveglianza PFA Sardegna.....</i>	68
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute nella Regione Sicilia <i>Giovanni M. Giammanco, Simona De Grazia, Floriana Bonura, Valentina Rotolo, Daniela Pistoia, Rossana Mangione, Salvatore La Cagnina, Sebastiano Rinnone, Mario Balistreri, Fernanda Marano, Claudio D'Angelo, Filippo Giurdanella, Daniela Cannarella, Gaspare Canzoneri, Mario Palermo, Salvatore Scondotto, Gruppo Sorveglianza PFA Sicilia</i>	76
Sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute nelle Province Autonome di Bolzano e Trento e nelle Regioni Molise e Basilicata <i>Josef Simeoni, Adelheid Foppa, Valter Carraro, Guido Maria Grasso, Carlo De Stefano</i>	82
Ricerca dei poliovirus nei pazienti con immunodeficienza nel 2011 <i>Patrizia D'Argenio, Maria Assunta Castelluzzo, Andrea Finocchi, Stefano Fiore, Concetta Amato, Andrea Battistone, Lucia Fiore</i>	83

Parte B. Circolazione ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Italia

Sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus in alcune città italiane nel 2011 <i>Andrea Battistone, Gabriele Buttinelli, Stefano Fiore, Concetta Amato, Paolo Bonomo, Anna Di Lonardo, Maria Barbi, Sandro Binda, Laura Pellegrinelli, Monia Gambino, Maria Luisa Tanzi, Catia Cesari, Paolo Castiglia, Cinzia Germinario, Michele Labianca, Pietro Mercurio, Antonella Cicala, Maria Triassi, Francesca Pennino, Josef Simeoni, Adelheid Foppa, Rita Frate, Lucia Fiore</i>	87
Sorveglianza ambientale di enterovirus non polio e poliovirus nel 2011 a Milano <i>Laura Bubba, Laura Pellegrinelli, Monia Gambino, Valeria Primache, Sandro Binda</i>	95
Sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus nel Veneto: attività relativa all'anno 2011 <i>Rita Frate, Loretta Boccaletto, Manuela Benzoni.....</i>	98
Sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Emilia Romagna <i>Maria Luisa Tanzi, Catia Cesari, Paola Affanni.....</i>	100

PARTE A
Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia

PROGRESSI VERSO L'ERADICAZIONE DELLA POLIOMIELITE

Donato Greco

Comitato di certificazione dell'eradicazione della polio per la Regione Europea dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lanciò l'iniziativa per l'eradicazione globale della Poliomielite (GPEI) nel 1988, quando la malattia era endemica in 125 Paesi e paralizzava oltre 350 mila bambini ogni anno. L'eradicazione è fattibile perché l'uomo è il solo ospite del virus in natura ed esistono vaccini efficaci e sicuri. La riduzione anno dopo anno dei casi di poliomielite e dei Paesi endemici nel mondo ha chiaramente dimostrato la fattibilità del programma. L'eradicazione del polio 2 selvaggio nel 1999 è stato il primo grande traguardo raggiunto dall'OMS (*proof of concept*). A partire da questa data, sono stati notificati solo casi di poliomielite causati da polio 1 o 3 selvaggi. Questi sierotipi ancora persistono, fortunatamente, in poche aree del mondo: Nigeria e Paesi confinanti, Pakistan e Afghanistan. Al fine di debellare anche questi sierotipi residui, particolarmente virulenti e facilmente trasmissibili, sono state proposte dall'OMS nuove strategie vaccinali e sono stati sviluppati nuovi vaccini attenuati di Sabin, monovalente tipo 1 (mOPV1) e di tipo 3 (mOPV3) e bivalente di tipi 1 e 3 (bOPV1,3) i quali, conferendo immunità specifica e di gregge verso i sierotipi ancora circolanti, hanno con successo accelerato il programma di eradicazione in questi ultimi anni. I vaccini vivi attenuati di Sabin costano poco e sono di facile somministrazione. Sono, inoltre, in grado di ripercorrere l'infezione naturale conferendo immunità sia mucosale che umorale. L'altra strategia, importante per l'eradicazione, è basata sulla notifica di tutti i casi di poliomielite. A tal fine, l'OMS nel 1996 ha esteso la sorveglianza a tutte le Paralisi Flaccide Acute (PFA). La sorveglianza deve essere condotta in ogni Paese secondo gli indicatori di performance richiesti dall'OMS. La diagnosi virologica, effettuata dalla rete internazionale dei laboratori di riferimento dell'OMS, rende possibile l'identificazione rapida dei virus coinvolti nella insorgenza delle paralisi flaccide acute. La caratterizzazione dei virus polio come selvaggi o vaccino derivati, permette risposte rapide e scelta di strategie idonee per l'attuazione di campagne di vaccinazioni volte a bloccare la diffusione dei virus.

Le strategie future per il completamento del programma OMS di eradicazione sono chiare: avere un'alta copertura con quattro dosi di vaccino Sabin (*Oral Polio Vaccine*, OPV) nel primo anno di vita; somministrare dosi supplementari di OPV a tutti i bimbi sotto i cinque anni attraverso le giornate mondiali di immunizzazione (*National Immunization Days*) ed effettuare campagne mirate *mopping-up* ove il virus sia limitato a specifiche zone; sorvegliare il virus selvaggio attraverso la notifica di tutti i casi di paralisi flaccida acuta nei soggetti di età inferiore ai quindici anni ed effettuare le analisi di laboratorio sui campioni clinici seguendo le linee guida dell'OMS.

Il programma è stato molto efficace e i risultati sono stati sorprendenti.

Più di cinque milioni di bambini che sarebbero stati paralizzati oggi camminano perché sono stati immunizzati contro la polio.

Più di due miliardi di bimbi sono stati vaccinati nel mondo con *Supplementary Immunization Activities* (SIAs) dimostrando che interventi ben pianificati possono raggiungere anche le aree più remote, belligeranti e povere.

Prevenendo una malattia debilitante il GPEI aiuta a ridurre la povertà e offre ai bambini ed alle loro famiglie migliori possibilità di vita.

Vi sono stati oltre mille casi di polio in Tajikistan nel 2010 in bambini e adulti, frutto di un virus importato dall'India, ma anche di gravi lacune nei programmi vaccinali degli anni precedenti in questo Paese.

Casi di polio sono ancora presenti in Afghanistan e Pakistan, ma è nel centro Africa (Nigeria e Paesi confinanti) che persiste la trasmissione del virus selvaggio con casi anche negli adulti.

In compenso l'immensa India è dal 2011 libera da polio, un grande successo raggiunto dall'OMS.

Infine, è stata disposta una voce di severa guida, anche critica del programma mondiale: l'*Independent Polio Monitoring Board* è attivo da tre anni e sta portando importanti modifiche nella strategia di lotta alla polio, tanto da fare sperare che gli obiettivi definiti nella Figura 1 saranno, stavolta, realmente raggiunti.

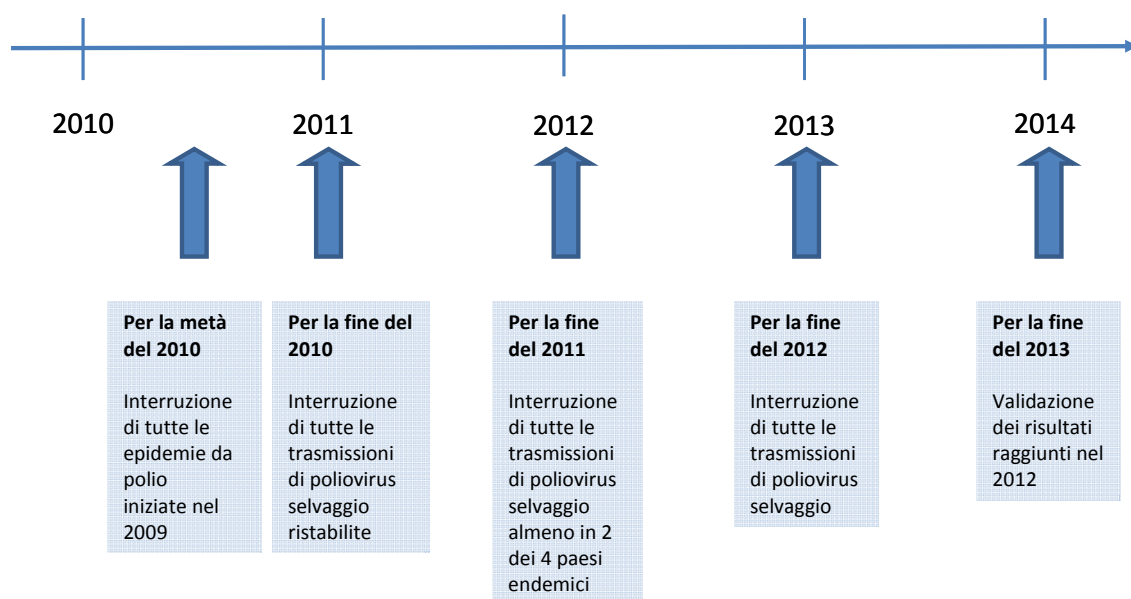


Figura 1. Tappe del programma mondiale di eradicazione della poliomielite

SORVEGLIANZA INTERNAZIONALE E NAZIONALE DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE

Lucia Fiore

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nel 1989, durante la 42^a Assemblea Mondiale della Sanità, fu stilato un piano generale denominato *Plan of Action for Global Polio Eradication* contenente le strategie per il conseguimento dell'obiettivo dell'eradicazione della polio di seguito elencate e tuttora attuali:

- raggiungimento e mantenimento di alte coperture vaccinali con OPV (*Oral Polio Vaccine*), vaccino scelto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'eradicazione della polio;
- attuazione di Giornate Nazionali di Immunizzazione (*National Immunization Days*, NID), soprattutto nei Paesi dove i sistemi di offerta routinaria della vaccinazione non garantiscono alte coperture vaccinali. Tutti i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, indipendentemente dal loro stato vaccinale, vengono vaccinati nell'arco di 1-2 giornate;
- attuazione di campagne di vaccinazione *mopping-up*, nei Paesi endemici quando si verificano casi sospetti di polio. Il *mopping-up* consiste nella vaccinazione di tutti i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni appartenenti alla collettività in cui si è verificato il caso sospetto;
- sorveglianza estesa dai soli casi di poliomielite a tutti i casi di paralisi flaccida acuta, con indagini di laboratorio idonee a verificare l'eziologia virale;
- sorveglianza ambientale.

Questo programma rappresenta il più importante piano di Sanità Mondiale fino ad ora intrapreso.

Vaccini esistenti

La poliomielite non è curabile e può essere prevenuta unicamente attraverso la vaccinazione. Ad oggi sono disponibili essenzialmente due vaccini, quello inattivato di Salk (*Inactivated Polio Vaccine*) (IPV), da somministrare intramuscolo, e quello vivo attenuato di Sabin (OPV), da somministrare per via orale. Quest'ultimo è fondamentale per l'eradicazione ed è stato pertanto raccomandato dall'OMS. Essendo un vaccino vivo, somministrato oralmente, l'OPV stimola sia l'immunità intestinale con produzione e rilascio di anticorpi secretori, immunoglobuline A (IgA) che l'immunità umorale con produzione di anticorpi nel sangue, prevalentemente immunoglobuline G (IgG). In particolare, la prima ostacola la colonizzazione dell'intestino da parte di eventuali infezioni successive da poliovirus selvaggi, e previene il rilascio dei virus con le feci e la loro successiva diffusione nell'ambiente e nella popolazione.

Il vaccino Salk inattivato produce una più che soddisfacente immunità umorale, in grado di garantire la protezione del soggetto immunizzato. Non essendo in grado di indurre un'efficiente risposta immunitaria a livello intestinale, la mucosa dell'intestino dell'individuo immunizzato con questo vaccino, può essere durante infezioni successive colonizzata dal virus e, in tal caso, il vaccinato può diventare veicolo per la diffusione del poliovirus selvaggio o vaccino derivato ad altri soggetti suscettibili. Si ritiene che questa sia stata la causa delle epidemie di poliomielite

verificatesi molti anni fa nei Paesi che usavano e usano l'IPV come vaccino dell'obbligo: in Olanda, nel 1978 e di nuovo nel 1992-1993, che colpirono le popolazioni *Amish*, che rifiutavano la vaccinazione per motivi religiosi; in Finlandia, nel 1983, e in Israele, nel 1988 perché il vecchio vaccino Salk somministrato non era potenziato e alcuni individui, pur essendo stati vaccinati, non avevano prodotto anticorpi verso il sierotipo 3 di poliovirus.

Effetti collaterali

Dopo la somministrazione del vaccino Sabin (OPV) possono raramente insorgere, nel ricevente, paralisi vaccino-associate, dovute a reversione alla neurovirulenza dei ceppi virali attenuati, in particolare i sierotipi 2 e 3, che sono geneticamente più instabili (1-3). Il rischio di poliomielite associata a vaccinazione (*Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis*, VAPP) è tuttavia molto basso; i dati dell'OMS, indicano un caso per 600.000 bambini vaccinati con la prima dose, e un caso su 12.000.000 bambini vaccinati con le dosi successive.

Il vaccino inattivato di Salk non ha effetti collaterali.

Nuove strategie vaccinali

Ai fini dell'eradicazione della polio, sono state recentemente utilizzate dall'OMS nuove strategie per la vaccinazione antipolio e sono stati prodotti nuovi vaccini mirati all'eliminazione dei sierotipi 1 e 3 selvaggi che ancora persistono. Vaccini monovalenti di tipo 1 (mOPV1), di tipo 3 (mOPV3) e vaccini bivalenti (bOPV1,3) Sabin sono stati prodotti da diverse ditte dopo una fase di pre-qualificazione, da parte dell'OMS e delle Autorità di Controllo Nazionali, e di valutazione attraverso trials clinici. Questi vaccini inducono una maggiore risposta immunitaria nei confronti dei singoli sierotipi, non risentendo dell'interferenza del sierotipo 2 presente nel vaccino trivalente. Il sierotipo 2 risulta infatti essere più immunogenico rispetto agli altri sierotipi e in grado di persistente più a lungo nell'intestino, caratteristiche che ne hanno consentito l'eradicazione nel 1999.

Sorveglianza internazionale delle paralisi flaccide acute

Perché un Paese sia dichiarato libero da polio è necessario che sia verificata, attraverso un efficace sistema di sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA), l'assenza di casi di poliomielite da poliovirus selvaggio, per almeno tre anni consecutivi.

Seguendo le linee guida dell'OMS per la certificazione di Stato *polio-free*, ovvero esente da poliomielite da poliovirus selvaggi, ciascun Paese deve effettuare la sorveglianza di tutti i casi di PFA nei soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni. Un tasso di incidenza di casi di PFA di 1/100.000 nella popolazione tra 0-14 anni viene considerato dall'OMS indicativo di adeguata qualità del sistema di sorveglianza nazionale (4, 5).

La PFA è una sindrome a inizio rapido e improvviso, caratterizzato da paresi o paralisi degli arti. Nei casi più gravi, vengono coinvolti anche i muscoli interessati nella respirazione e nella deglutizione. Sotto la definizione sintomatica PFA sono comprese: la poliomielite paralitica, la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa, la poliradiculoneurite, la neurite traumatica e quella neoplastica.

L'OMS ha stabilito degli indicatori generali di qualità dell'attività di sorveglianza delle PFA, che permettono di verificare l'efficienza del sistema stesso e che sono di seguito elencati:

1. una frequenza delle PFA, per tutte le cause (infettiva, traumatica, neoplastica, tossica, da malattie autoimmuni, ecc.), pari a circa 1 caso per 100.000 in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni;
2. una percentuale di enterovirus non-polio isolati, sul totale di campioni fecali esaminati, intorno al 5-10%;
3. la raccolta di due campioni di feci almeno nell'80% dei casi;
4. la raccolta dei campioni eseguita non oltre i 14 giorni dall'esordio dei sintomi;
5. il recapito dei campioni in buone condizioni (ovvero congelati) al laboratorio di riferimento entro 72 ore;
6. la conclusione delle indagini virologiche, compresa la caratterizzazione (*wild* o *Sabin*) dei poliovirus, entro 28 giorni dal ricevimento dei campioni;
7. il follow-up di tutti i casi, oltre i 60 giorni dall'inizio dei sintomi, per verificare la presenza di paralisi residue per la diagnosi finale.

Tutti questi dati vengono comunicati settimanalmente dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero della Salute all'Ufficio Regionale Europeo dell'OMS che ha sede a Copenaghen.

Nell'attività di sorveglianza, il ruolo del laboratorio di virologia è fondamentale per discriminare i casi di poliomielite vaccino-associata (causati da poliovirus vaccinali retromutati e neurovirulenti) dai casi sostenuti da poliovirus selvaggi, attraverso le analisi sui campioni raccolti. I laboratori consentono, inoltre, di operare la diagnosi differenziale tra sindrome poliomielitica e simil-poliomielitica, quest'ultima sostenuta da altri enterovirus, in particolare Echo e Coxsackievirus.

Per questi motivi, nel 1991 è stata istituita dall'OMS una rete internazionale di laboratori virologici di riferimento: specializzati, regionali, e nazionali con compiti diversi (*WHO Polio LABNET*).

I laboratori specializzati e regionali, in collaborazione con l'OMS, sviluppano e validano nuovi metodi e studiano nuove strategie per la sorveglianza. I laboratori specializzati e regionali forniscono un supporto per le indagini virologiche sia a Paesi che hanno un laboratorio di riferimento nazionale per la polio, effettuando la caratterizzazione dei ceppi di poliovirus o altri enterovirus isolati, sia a Paesi che non hanno laboratorio, effettuando in questo caso tutte le indagini virologiche sui campioni clinici raccolti (7).

Nell'ambito dell'OMS Europa, il Reparto Vaccini Virali dell'ISS è stato designato nel 1991 Centro Regionale di Riferimento e Ricerca per la poliomielite, con attività di supporto per le indagini virologiche sui casi PFA per otto Paesi: Albania, Kosovo, Bosnia, Malta, Grecia, Bulgaria, Macedonia e Serbia.

I laboratori del *WHO polio LABNET* usano protocolli condivisi e armonizzati, reagenti e materiale di riferimento comuni e apparecchiature adeguate. I centri di riferimento sono accreditati annualmente attraverso i *proficiency test*, che permettono di verificare la perizia del personale dei laboratori OMS di riferimento per la polio, nell'isolare, tipizzare e caratterizzare i virus isolati da campioni prelevati dai pazienti.

Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia

L'ISS e il Ministero della Salute hanno la responsabilità della sorveglianza della poliomielite nel nostro Paese e curano l'esecuzione del programma di eradicazione secondo le indicazioni dell'OMS.

Al fine di rendere più efficiente la sorveglianza della poliomielite in Italia, l'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, ha avviato nel 1996 un sistema di sorveglianza

attiva delle PFA, che ha previsto in una fase pilota il coinvolgimento di quattro regioni e che dal 1997 è stato esteso all'intero territorio nazionale. Per ogni regione, è stato individuato un Centro di Referenza in un Istituto di Igiene Universitario o di Sanità Pubblica, il quale svolge un ruolo attivo nella ricerca dei casi di paralisi flaccida acuta presso le strutture ospedaliere dove con più probabilità questi casi afferiscono (7-10). Il Responsabile del Centro di Referenza Regionale notifica i casi all'ISS e al Ministero della Salute, e cura il recupero tempestivo dei campioni clinici e delle informazioni epidemiologiche da inviare all'ISS. Alcuni Centri, avendo un proprio laboratorio, effettuano autonomamente le prime indagini virologiche sui campioni dei pazienti. Questi centri, identificati come *WHO polio sub-national laboratories*, sono annualmente accreditati attraverso *proficiency test* organizzati dall'ISS e sono di seguito elencati:

1. Dipartimento di Sanità Pubblica, Microbiologia e Virologia, Università degli Studi di Milano;
2. Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università degli Studi di Parma;
3. Laboratorio Biomedico dell'Unità Operativa Complessa Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova;
4. Unità Operativa Complessa di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari;
5. Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo;
6. Dipartimenti di Scienze di Sanità Pubblica "G. Sanarelli", Sezione di Igiene, Università Sapienza di Roma.

L'ISS coordina i Centri di Referenza Regionali, esegue la caratterizzazione dei ceppi di poliovirus isolati e la tipizzazione degli enterovirus, valuta e trasmette le informazioni ottenute al Ministero della Salute e all'OMS.

Altre attività svolte dall'ISS ai fini del mantenimento dello status *polio-free* nel nostro Paese

Ricerca di poliovirus nei soggetti con immunodeficienza

Una possibile fonte di reintroduzione di virus selvaggi o vaccino derivati dopo l'eradicazione è rappresentata dai soggetti immunodeficienti con un'alterata immunità sistemica, quali gli agammaglobulinemici e gli ipogammaglobulinemici. Questi soggetti, se infettati, possono espellere il poliovirus anche per diversi anni, in conseguenza della cronicizzazione dell'infezione. La prolungata replicazione del virus nell'intestino può causare accumulo di mutazioni nel genoma con conseguente riacquisizione di caratteri di neurovirulenza e trasmissibilità paragonabili al virus selvaggio (14, 15).

Nell'aprile del 2000, si è infatti verificato in Italia un caso di VAPP in una bambina immunodeficiente di due anni, la quale aveva ricevuto tre dosi di vaccino vivo attenuato di Sabin (OPV) entro il luglio 1999. Il poliovirus di tipo 2 Sabin-like, isolato dai campioni di feci, presentava numerose mutazioni genomiche compatibili con una lunga permanenza e replicazione del virus nell'intestino del soggetto, fino alla riacquisizione della neurovirulenza (16). Studi condotti in Inghilterra e negli Stati Uniti su soggetti con immunodeficienza hanno messo in evidenza la presenza di *polio long-term excretors* sintomatici o asintomatici, in grado di eliminare con le feci poliovirus vaccinali, spesso con un elevato livello di retromutazioni e molto neurovirulenti, per periodi anche di dieci anni, con conseguente rischio di diffusione di questi virus nell'ambiente e in soggetti a rischio (14,15).

L'escrezione a lungo termine potrebbe causare una nuova circolazione di poliovirus neurovirulenti in soggetti normali suscettibili (in particolare i bambini) sprovvisti di livelli anticorpali protettivi soprattutto dopo l'eradicazione e l'interruzione della vaccinazione.

Va inoltre ricordato che in Israele e in Francia, dove il vaccino inattivato IPV è in uso da molti anni, è stata riscontrata in passato la presenza di poliovirus selvaggi nell'ambiente, nonostante l'assenza di casi clinici nella popolazione (17-19). In Egitto, Cina e in alcuni Paesi europei (Kazakistan, Slovacchia), sono stati trovati nell'ambiente poliovirus marcatamente mutati derivanti da vaccino (20-21).

Al contempo, è stata registrata l'emergenza di ceppi di poliovirus di derivazione vaccinale (cVDPV) che, circolando diffusamente in popolazioni con insufficiente copertura vaccinale, riacquisiscono caratteristiche proprie dei ceppi selvaggi, quali: elevata trasmissibilità da persona a persona, significativo tasso di attacco paralitico, proprietà antigeniche *non vaccine-like*. Ne sono testimonianza i focolai epidemici riscontrati nell'isola di Hispaniola (Haiti e Repubblica Dominicana) nel 2000-2001, nelle Filippine nel 2001, nel Madagascar nel 2002 e in Cina nel 2004, che hanno posto nuovi interrogativi sul tipo di vaccino antipolio da usare nelle fasi di post-eradicazione, soprattutto laddove non ci sia garanzia di copertura vaccinale elevata e uniforme nel tempo (22-25).

Queste osservazioni hanno suggerito rischi analoghi anche per l'Italia, individuando la necessità di incrementare l'attività di monitoraggio dei soggetti con immunodeficienza e la sorveglianza ambientale, per verificare la possibile circolazione residua di poliovirus selvaggi o vaccino-derivati neurovirulenti nel Paese.

L'Italia è un Paese a rischio di importazione di questi virus, in considerazione del numero elevato di migranti provenienti da aree dove persistono focolai epidemici di polio selvaggio o da Paesi in cui viene ancora effettuata la vaccinazione con vaccino orale attenuato di Sabin.

Per verificare la possibile presenza di *polio long-term excretors* in Italia, l'ISS ha intrapreso negli anni studi *ad hoc* su soggetti con agammaglobulinemia X recessiva (*X-linked agammaglobulinemia*, XLA), in collaborazione con l'Associazione Italiana per le Immunodeficienze Primitive (AIP) (Tabella 1).

Tabella 1. Monitoraggio di pazienti con XLA (2003-2010) in Italia

Città	Ospedale	2003			2007			2008			2010		
		paz	feci	sieri	paz	feci	sieri	paz	feci	sieri	paz	feci	sieri
Bologna	Osp. Maggiore	1	2	1									
Napoli	Policlinico	1	2	1							1	1	1
Bari	Policlinico	9	18	9	4	8	8						
Palermo	Osp. G. di Cristina	3	4	2				2	4	2			
Catanzaro	Policlinico	1	2	1									
Brescia	Clinica Pediatrica	14	22	14				4	8	4			
Pavia	Policlinico	1	2	1									
Roma	Policlinico	4	8	4	14	13	14	8	16	8	5	5	5
Firenze	Spedali Civili	4	7	4									
Totale		38	67	37	18	21	22	14	28	14	6	6	6

Nel 2003, sono stati analizzati 67 campioni di feci da 38 pazienti, i quali sono risultati negativi all'isolamento di poliovirus e altri enterovirus. Sono stati inoltre determinati i titoli anticorpali in tutti i campioni di siero, prelevati prima della somministrazione delle nuove gammaglobuline e a un mese di distanza dalla terapia sostitutiva: tutti i pazienti presentavano titoli anticorpali protettivi nei confronti del sierotipo 2, 36 pazienti avevano titoli protettivi per il sierotipo 3, mentre solo 25 avevano anticorpi per il sierotipo 1 (26). Nel 2007, sono stati analizzati 21 campioni di feci provenienti da 18 soggetti con XLA, afferenti ai centri AIP di Roma e Bari. Un campione di un paziente di Roma è risultato positivo per Echovirus 18 mentre tutti gli altri campioni di feci sono risultati negativi all'isolamento di poliovirus o altri enterovirus. I campioni di siero prelevati prima della terapia sostitutiva, presentavano titoli anticorpali protettivi nei confronti dei 3 sierotipi di poliovirus.

Nel 2008, sono stati monitorati altri 14 pazienti con XLA afferenti ai centri AIP di Roma, Palermo e Brescia. I 28 campioni di feci analizzati sono risultati negativi all'isolamento di polio e altri enterovirus. Sono stati inoltre determinati i titoli anticorpali sui campioni di siero: tutti i pazienti presentavano titoli anticorpali protettivi nei confronti dei 3 sierotipi di poliovirus. Nel 2011, hanno partecipato allo studio sei pazienti afferenti ai centri AIP di Napoli e di Roma. I sei campioni di feci sono risultati negativi all'isolamento. Cinque pazienti avevano titoli anticorpali protettivi verso i 3 sierotipi di polio; il siero di un paziente è risultato negativo perché l'immunodeficienza era stata diagnosticata poco prima del prelievo del siero, e il bambino non aveva ancora ricevuto alcuna terapia sostitutiva.

Questi dati dimostrano che la terapia sostitutiva, effettuata mensilmente, è in grado di proteggere passivamente i soggetti con immunodeficienza dalle infezioni da polio e da altri enterovirus, questi ultimi molto diffusi nella popolazione, e che gli anticorpi persistono nel sangue oltre un mese dalla somministrazione.

Ricerca di poliovirus nell'ambiente

La sorveglianza ambientale, condotta attraverso il monitoraggio virologico delle acque reflue urbane (liquami) all'ingresso dei depuratori, permette di complementare i dati sulla sorveglianza dei casi di PFA, e di verificare l'efficacia della vaccinazione antipolio nella popolazione in studio (27). L'assenza, infatti, di rilevamento dei poliovirus dai casi di PFA e nell'ambiente (quando sia stata introdotta in un paese la vaccinazione con vaccino inattivato di Salk) sono indicativi di un buon grado di copertura vaccinale, di livelli immunitari apprezzabili contro il poliovirus, e di assenza di sacche di suscettibilità. Spesso la sorveglianza ambientale è molto più sensibile di quella delle PFA per rilevare la circolazione residua di poliovirus, soprattutto nei Paesi *polio-free*, che adottano il vaccino Salk. L'identificazione di poliovirus o altri enterovirus nell'ambiente può essere predittiva di possibili emergenze di casi clinici o focolai epidemici (28, 29).

Attraverso la sorveglianza ambientale è possibile monitorare non solo i virus polio ma anche i virus enterici ed enteritogeni che circolano nella popolazione servita dai collettori in esame. Le infezioni da enterovirus sono per la maggior parte asintomatiche, ma questi virus sono anche responsabili di un largo spettro di patologie che interessano molti organi. Possono infatti causare malattie gravi, quali meningiti asettiche, encefaliti, miocarditi, miositi, neuriti, congiuntiviti, ecc. (30-35). Pur essendo il rilevamento di virus enterici un parametro indicativo per il monitoraggio dell'efficienza degli impianti di depurazione, la contaminazione virale non è richiesta in Italia dal DL.vo n.4 del 16 gennaio 2008.

La sorveglianza ambientale per la polio è stata avviata in Italia nel 2005, quando era già in uso da tre anni il vaccino inattivato di Salk. Il programma viene svolto in collaborazione con il Ministero della Salute e con alcuni Istituti di Igiene Universitari, con consolidata esperienza nel campo della ricerca dei virus enterici. Nel 2005, le città selezionate per lo studio sono state sette

(Roma, Palermo, Bari, Napoli, Sassari, Parma e Milano), e nel 2010 sono state arruolate altre 2 città (Bolzano e Venezia).

Lo scopo dello studio è quello di:

- verificare la possibile circolazione residua di poliovirus selvaggi o vaccino-derivati neurovirulenti in Italia dopo l'adozione del vaccino antipolio inattivato di Salk (IPV), nell'agosto 2002;
- valutare i livelli di contaminazione virale dei reflui urbani (in particolare liquami all'ingresso dei depuratori, prima dei trattamenti), al fine di definire la circolazione ambientale di poliovirus e di altri enterovirus e virus enteritogeni, parametro non richiesto dalle normative vigenti;
- identificare aree a rischio per la popolazione e possibili sorgenti di contaminazione con poliovirus e altri enterovirus.

La sorveglianza ambientale dei virus enterici in acque reflue in Italia viene effettuata in accordo con le linee guida dell'OMS (27), a cui tutti i Paesi che attuano questo tipo di sorveglianza sono tenuti ad attenersi. Perché la sorveglianza ambientale fornisca risultati affidabili, devono essere stabiliti e seguiti alcuni criteri:

- scegliere le città maggiormente a rischio di reintroduzione di ceppi selvaggi da aree endemiche o di ceppi vaccinali retromutati da paesi che utilizzano ancora l'OPV (grandi città con alto tasso di immigrazione);
- monitorare tutti i collettori della città in studio, per garantire che il campione sia rappresentativo della popolazione;
- definire il bacino di utenza di ciascun collettore. Il numero, la quantità e la frequenza dei campionamenti devono, infatti, essere correlati al bacino di utenza del collettore stesso.

La poliomielite in Italia

L'Italia è libera da polio dal 1982, anno in cui fu notificato l'ultimo caso di poliomielite da poliovirus selvaggio indigeno. Casi di poliomielite importati, cioè malattia contratta nei Paesi di origine e causata da virus selvaggio, sono stati notificati fino al 1988: un caso, segnalato nel 1982, era un bambino proveniente dalla Libia; successivamente due casi, nel 1984 e nel 1988 in bambini provenienti rispettivamente dall'Iran e dall'India, venuti in Italia per la terapia riabilitativa. Le indagini virologiche condotte dall'ISS sui campioni clinici confermarono la natura selvaggia dei poliovirus isolati. Negli anni, si sono anche verificati casi di paralisi vaccino-associata, con una frequenza simile a quella riscontrata in altri Paesi che usavano e usano il vaccino attenuato di Sabin e come indicato dall'OMS (11).

Nel maggio del 1999, è stata introdotta in Italia la vaccinazione sequenziale mista con l'uso di entrambi i vaccini, IPV di Salk e OPV di Sabin. La somministrazione iniziale di due dosi di vaccino IPV (al 3° e 4° mese dalla nascita) ha consentito di ridurre al minimo il rischio di paralisi vaccino-associata, assicurando al contempo un sufficiente grado di immunizzazione del ricevente. Nel 2002, dopo la certificazione *polio free* della Regione Europea dell'OMS è stata adottata in Italia la vaccinazione con solo vaccino inattivato di Salk (IPV).

In Italia il vaccino inattivato di Salk su base volontaria fu introdotto nell'anno 1958; nel 1964 si è passati al vaccino vivo attenuato di Sabin, sempre su base volontaria; dal 1966 in poi la vaccinazione antipolio Sabin è diventata obbligatoria.

I livelli di immunizzazione in Italia sono alti (intorno al 97%), come rilevano i dati dei centri vaccinali, confermati anche da indagini siero-epidemiologiche (12,13). Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato la presenza di sacche di suscettibili nella popolazione, correlate a mancata o

ritardata vaccinazione a causa di condizioni sociali di povertà, carenze dell'assistenza sanitaria, o timori su possibili reazioni avverse, ecc. (12, 13) (Tabella 2).

Tabella 2. Coperture vaccinali antipolio in Italia 2000-2010

Regione	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Piemonte	97,2	97,2	96,9	97,1	97,1	97,0	97,2	97,2	96,7	96,5	96,6
Valle d'Aosta	100,0	99,5	91,5	98,5	99,0	99,5	97,4	96,7	96,4	95,5	95,8
Lombardia	91,7	97,5	96,5	97,8	98,6	98,3	97,7	96,5	96,4	97,3	97,4
PA Bolzano	97,0	93,3	92,2	92,7	91,1	89,1	89,9	89,1	89,7	88,9	n.p.
PA Trento	98,2	97,8	97,4	96,9	96,7	96,7	96,7	96,8	96,2	96,4	96,2
Veneto	98,3	98,4	98,2	97,8	97,5	97,2	97,0	97,1	96,8	96,6	95,6
Friuli-Venezia Giulia	98,0	97,4	97,2	97,5	97,4	97,1	96,5	96,0	95,7	96,2	96,2
Liguria	99,0	89,5	96,2	96,3	96,3	96,5	95,5	96,5	96,7	96,3	97,6
Emilia Romagna	98,6	98,4	98,0	98,0	97,9	97,7	97,7	97,6	97,4	97,3	96,7
Toscana	94,2	86,5	86,8	95,9	96,1	95,2	97,1	96,9	96,9	96,7	96,1
Umbria	97,7	97,4	97,7	97,2	97,9	97,9	97,5	97,8	97,0	97,3	98,5
Marche	97,8	98,9	98,8	98,6	98,0	98,1	98,2	97,5	98,0	97,8	97,2
Lazio	86,0	86,7	91,4	92,6	96,9	91,1	94,1	98,4	95,8	96,6	97,2
Abruzzo	97,5	98,8	n.p.	93,2	98,2	98,1	98,1	97,9	97,9	97,6	97,5
Molise	96,6	97,5	98,0	96,4	n.p.	98,4	98,5	98,0	98,2	94,6	99,0
Campania	92,0	91,5	95,0	94,8	94,9	94,5	94,5	94,5	93,1	94,6	93,4
Puglia	99,0	97,2	n.p.	100,0	94,8	99,0	96,2	97,4	96,7	97,0	97,7
Basilicata	98,1	99,4	99,4	99,7	97,8	98,9	98,4	99,1	97,6	98,9	98,0
Calabria	n.p.	n.p.	97,4	95,0	95,2	94,6	94,0	95,4	94,9	94,5	92,2
Sicilia	n.p.	95,7	96,0	95,3	95,6	92,9	96,3	n.p.	96,9	95,9	94,3
Sardegna	98,0	97,3	98,5	98,0	98,4	98,4	98,1	97,9	97,2	96,7	93,0
Italia	96,6	95,8	95,9	96,6	96,8	96,5	96,5	96,7	96,3	96,1	96,3

PA: Provincia Autonoma; n.p.: non pervenuto

Queste osservazioni, in aggiunta ai rischi di reintroduzione in Italia di virus selvaggi, collegati ai flussi migratori dai Paesi ancora endemici, sottolineano la necessità di mantenere e intensificare la sorveglianza della poliomielite e delle PFA nel nostro Paese fino a quando l'eradicazione non sarà completata a livello mondiale.

Conclusioni

Nel nostro Paese è indispensabile mantenere alti livelli di immunizzazione, e potenziare i programmi di vaccinazione nelle aree territoriali dove ancora si registra un ritardo vaccinale, tra le comunità nomadi e quelle di extracomunitari.

Sebbene gli studi confermino l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggio in Italia, la sorveglianza delle PFA va migliorata e mantenuta fino a quando la certificazione dell'eradicazione del poliovirus selvaggio e della poliomielite a livello mondiale non sarà raggiunta. L'eradicazione globale della poliomielite presume anche la completa scomparsa della nicchia ecologica del poliovirus; infatti, quando la circolazione del virus selvaggio sarà interrotta, anche la vaccinazione con il vaccino Sabin dovrà terminare (36-38), per assicurare la completa eliminazione dei poliovirus vaccinali. La vaccinazione con vaccino Sabin sarà interrotta e sostituita per un certo periodo dal vaccino inattivato di Salk, prodotto con nuove strategie, che ne permetteranno la riduzione dei costi rendendolo accessibile anche per i Paesi in via di sviluppo.

Bibliografia

1. Evans DM, Dunn G, Minor PD, Schild GC, Cann AJ, Stanway G, Almond JW, Currey K, Maizel JV. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome. *Nature* 1985;314:548-50.
2. Equestre M, Genovese D, Cavalieri F, Fiore L, Santoro R, Bercoff RP. Identification of a consistent pattern of mutations in neurovirulent variants derived from the Sabin vaccine strain of poliovirus type 2. *J Virol* 1991;65:2707-10.
3. Macadam AJ, Pollard SR, Ferguson G, Skuce R, Wood D, Almond JW, Minor PD. Genetic basis of attenuation of the Sabin type 2 vaccine strain of poliovirus in primates. *Virology* 1993;192(1):18-26.
4. Hull HF, Birmingham ME, Melgaard B, Lee JW. Progress toward global polio eradication. *Journal of Infectious Diseases* 1997;175 (Suppl 1):S4-9.
5. Aylward RB, Hull HF, Cochi SL, Sutter RW, Olivè JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78(3):285-97.
6. World Health Organization. *Manual for the virological investigation of polio*. 4th ed. Geneva: WHO; 2004. (WHO/IBV/04.10)
7. Fiore L, Novello F, Grandolfo ME. *Eradicazione della poliomielite e sorveglianza delle paralisi flaccide in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporto ISTISAN 96/22).
8. Fiore L, Novello F, Simeoni P, Amato C, Vellucci L, De Stefano D, Grandolfo ME, Luzzi I, the AFP study group. Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996–97. *European Journal of Epidemiology* 1999;15:757-76.
9. Fiore L, Novello F, Simeoni P, Amato C, Buttinelli G, Fiore S, Vellucci L, De Stefano D, Grandolfo ME, Group for the Study of AFP. Epidemiology of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-98. *Annali di Igiene* 2000;12:99-110.
10. Fiore L, Patti AM, Santi AL, Ciappetti C, Novello F, Fara GM, *et al.* La sorveglianza della paralisi flaccida nella Regione Lazio. *Annali di Igiene* 2000;12:333-8.
11. Novello F, Lombardi F, Amato C, Santoro R, Fiore L, Grandolfo ME, Pasquini P. Paralytic poliomyelitis in Italy (1981–85). *European Journal of Epidemiology* 1987;3:54-60.
12. Patti AM, Santi AL, Vulcano A, Casagni L, Lamberti A, De Stefano Caraffa D, Vellucci L, Fiore L, Fara GM. Surveillance of poliomyelitis in Italy: immunity status of population against polio and environmental circulation of Poliovirus. General illustration of the results. *Annali di Igiene* 2002;14 (4):1-57.
13. Patti AM, *et al.* La sorveglianza della poliomielite in Italia: stato immunitario della popolazione di età 0-14 anni. *Annali di Igiene, Medicina Preventiva e di Comunità* 2008;20(5):15-22.
14. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, McDonough MJ, Prevots DR, Quick L, Pallansch MA. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):2893-9.
15. Martín J, Dunn G, Hull R, Patel V, Minor PD. Evolution of the Sabin strain of type 3 poliovirus in an immunodeficient patient during the entire 637-day period of virus excretion. *Journal of Virology* 2000;74(7):3001-10.
16. Buttinelli G, Donati V, Fiore S, Marturano J, Plebani A, Fiore L, *et al.* Nucleotide variation in Sabin type 2 Poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis. *Journal of General Virology* 2003; 84: 1215-1221.
17. Manor Y, Blomqvist S, Sofer D, Alfandari J, Halmut T, Abramovitz B, Mendelson E, Shulman LM. Advanced environmental surveillance and molecular analyses indicate separate importations

- rather than endemic circulation of wild type 1 poliovirus in Gaza district in 2002. *Applied and Environmental Microbiology* 2007;73:5954-8.
18. El Bassioni L, Barakat I, Nasr E, de Gourville EM, Hovi T, Blomqvist S, Burns C, Stenvik M, Gary H, Kew OM, Pallansch MA, Wahdan MH. Prolonged detection of indigenous wild polioviruses in sewage from communities in Egypt. *American Journal of Epidemiology* 2003;158(8):807-15.
 19. Blomqvist S, El Bassioni L, El Maamoon Nasr EM, Paananen A, Kaijalainen S, Asghar H. Detection of imported wild polioviruses and vaccine-derived polioviruses by environmental surveillance in Egypt. *Applied and Environmental Microbiology* 2012;78(15):5406-9.
 20. Pertinacová J, Böhmová E, Sobotová Z. Isolation of highly divergent vaccine strains of polioviruses in Slovakia. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie* 2004;53(1):22-4.
 21. Roivainen M, Blomqvist S, Al-Hello H, Paananen A, Delpeyroux F, Kuusi M, Hovi T. Highly divergent neurovirulent vaccine-derived polioviruses of all three serotypes are recurrently detected in Finnish sewage. *Euro Surveill* 2010;13:15(19):pii/19566.
 22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, July 2009-March 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(25):846-50.
 23. Liang X, Zhang Y, Xu W, Wen N, Zuo S, Lee LA, Yu J. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China. *J Infect Dis*. 2006;194(5), 545-51.
 24. Estívariz CF, Watkins MA, Handoko D, Rusipah R, Deshpande J, Rana BJ, Irawan E, Widhiastuti D, Pallansch MA, Thapa A, Imari S. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island--Indonesia, 2005. *J Infect Dis* 2008;197(3):347-54.
 25. Wassilak S, Pate MA, Wannemuehler K, Jenks J, Burns C, Chenoweth P, Abanida EA, Adu F, Baba M, Gasasira A, Iber J, Mkanda P, Williams AJ, Shaw J, Pallansch M, Kew O. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J Infect Dis* 2011;203(7):898-909.
 26. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, Fiore S, Donati V, Marturano J, Soresina AR et al Search for Poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2004;111(1):98-102.
 27. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Guidelines for environmental surveillance of Poliovirus circulation*. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_v&b_03.03.pdf; ultima consultazione 9/4/2013.
 28. Hovi T, Stenvik M, Partanen H, Kangas A. Poliovirus surveillance by examining sewage specimens. Quantitative recovery of virus after introduction into sewage at remote upstream location. *Epidemiol Infect* 2001;127(1):101-6.
 29. Chowdhary R, Dhole TN. Interrupting wild poliovirus transmission using oral poliovirus vaccine: environmental surveillance in high-risk area of India. *J Med Virol*. 2008; 80(8):1477-88.
 30. Palacios G, Oberste MS. Enteroviruses as agents of emerging infectious diseases. *J Neurovirol*. 2005;11(5):424-33.
 31. Trallero G, Avellon A, Otero A, De Miguel T, Perez C, Rabella N, Rubio G, Echevarria JE, Cabrerizo M. Enterovirus in Spain over the decade 1998-2007. Virological and epidemiological studies. *J Clin Virol* 2010;47(2):170-6.
 32. Oberste MS, Pallansch MA. Enterovirus molecular detection and typing. *Rev Med Microbiol*. 2005;16:163-71.
 33. Zhao YN, Jiang QW, Jiang RJ, Chen L, Perlin DS. Echovirus 30, Jiangsu Province, China. *Emerg Infect Dis* 2005;11(4):562-7.
 34. Patti AM, Santi AL, Fiore L, Vellucci L, De Stefano D, Bellelli E. Environmental surveillance of poliovirus in Italy: pilot study. *Ann Ig*. 2003;15(2):97-105.

35. Kargar M, Sadeghipour S, Nategh R. Environmental surveillance of Non-Polio Enteroviruses in Iran. *Virology* 2009;6:149.
36. Verma R, Khanna P, Chawla S, Thompson KM, Tebbens RJ. Inactivated polio vaccine: time to introduce it in India's national immunization schedule. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8(7): 956-8.
37. Aylward B, Yamada T. The polio endgame. *NEJM* 2011;364(24):2273-5.
38. Aylward B, Tangermann R. The global polio eradication initiative: lessons learned and prospects for success. *Vaccine* 2011;29(Suppl 4):D80-5.

ASPETTI CRITICI DELLA SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE IN ITALIA NEL 2011

Elvira Rizzuto, Maria Grazia Pompa

Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio V - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale, Ministero della Salute, Roma

Introduzione

In Italia la sorveglianza dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA) è iniziata nel 1996, dapprima come sorveglianza passiva e successivamente come sorveglianza attiva, tramite una rete che ha messo in collegamento il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore della Sanità e venti Centri di riferimento regionale.

L'Italia, pur essendo stata ufficialmente certificata libera da poliomielite il 21 giugno 2002, è un Paese "libero" dalla polio (*polio-free*) dalla seconda metà degli anni '80. Tuttavia, la ricomparsa della malattia è sempre possibile, fintanto che ci saranno zone del mondo in cui la malattia è presente e diffusa.

La sorveglianza dei casi di PFA, dell'ambiente e delle attività vaccinali consentono di preservare i risultati finora ottenuti e permette di essere sicuri che non esista più circolazione di poliovirus selvaggi. In questa relazione sono riportati i risultati della sorveglianza in Italia nel 2011 e i relativi aspetti critici.

Risultati della sorveglianza in Italia

Nel 2011, i dati relativi alla sorveglianza delle PFA in Italia hanno mostrato, in generale, un lieve miglioramento del sistema; i casi segnalati sono stati complessivamente 63, rispetto agli 85 attesi (valore calcolato su una popolazione di età compresa tra 0 e 14 anni, pari a 8.513.222 di soggetti), per un tasso complessivo di 0,7 casi per 100.000 abitanti.

Le segnalazioni hanno riguardato soggetti residenti in 17 Regioni italiane: la Regione Puglia conferma, come nel passato, la sua migliore performance, contribuendo, nel complesso, con poco meno di un quinto dei casi segnalati su tutto il territorio nazionale; nel Sud e Isole il 49% delle segnalazioni totali (Figura 1).

Anche nel 2011 i punti maggiormente critici della sorveglianza delle PFA rimangono quelli relativi alla sottonotifica, alla raccolta delle informazioni sullo stato vaccinale dei soggetti colpiti da PFA ed alla classificazione finale dei casi, intesa come invio dei follow-up, nei tempi stabiliti (a distanza di 60-90 giorni dall'esordio dei sintomi). Per la sottonotifica, seppur in lieve ripresa rispetto all'anno precedente, si rileva che i casi segnalati sono ancora inferiori rispetto a quelli attesi; nel 2011, in Italia il tasso annualizzato di PFA-non polio, in soggetti di età inferiore a 15 anni, è stato pari a 0,7 casi per 100.000, inferiore rispetto agli anni precedenti, con conseguente lieve peggioramento rispetto al passato, anche in relazione al dato della Regione Europea (Figura 2).

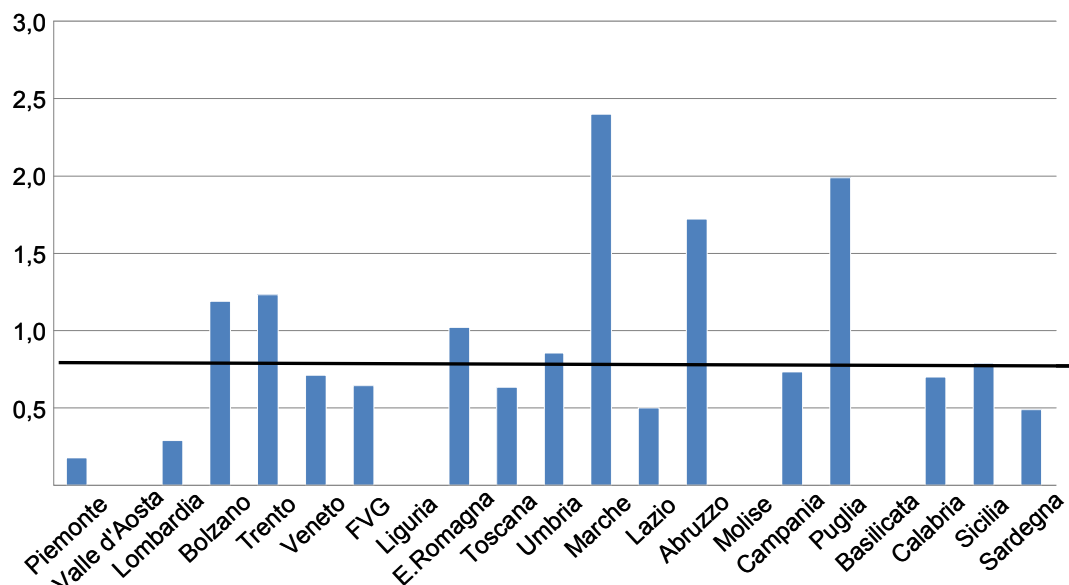


Figura 1. Incidenza dei casi di PFA in Italia nel 2011, per Regione e Provincia Autonoma

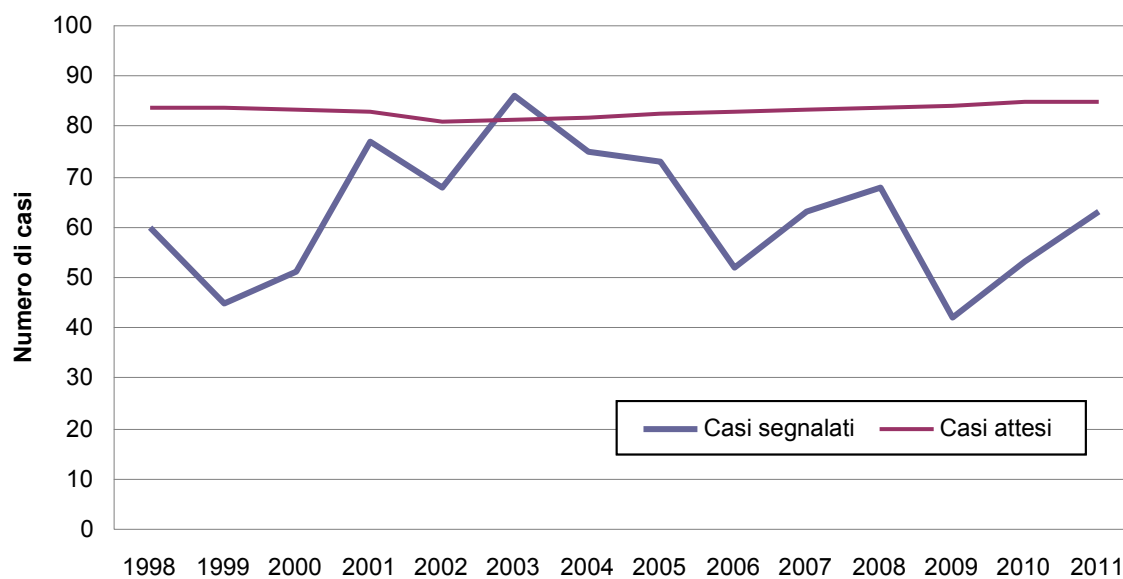


Figura 2. Casi di PFA segnalati ed attesi in Italia (anni 1998-2011)

Le informazioni sullo stato vaccinale erano completamente assenti per circa il 10% delle segnalazioni iniziali pervenute, mentre per il 20% delle stesse erano incomplete (o per mancanza dell'indicazione delle date o perché approssimativamente viene indicato "vaccinazioni secondo legge").

Sono stati necessari due solleciti, nell'arco temporale di quasi tre settimane, per ottenere i follow-up mancanti e dovuti: il 30% era mancante all'inizio dei solleciti (a quella data, infatti,

non erano ancora pervenuti i follow-up per i quali erano già trascorsi i 90 giorni dall'esordio della sintomatologia), il 10% dopo il secondo sollecito.

Molti indicatori di performance sono calcolati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in automatico, nella Tabella 1 si riportano i principali, che, nel complesso, danno il quadro della sorveglianza delle PFA nel nostro Paese.

Tabella 1. Indicatori di performance del Sistema di Sorveglianza delle PFA in Italia

Indicatore	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Casi attesi età <15 anni	85	85	83	83	82	82	82	82	83	83	84	84	85	85
Tasso annualizzato <15 anni	0,7	0,5	0,5	0,9	0,8	1,0	0,9	0,9	0,6	0,8	0,8	0,5	0,6	0,7
% con 2 campioni entro 14 gg	51	50	61	59	58	64	63	74	65	54	66	69	58	56
% con 1 campione entro 14 gg	64	71	76	63	75	74	76	78	69	67	76	74	62	62
Indice di sorveglianza per Paesi non endemici	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,4	0,5	0,6	0,4	0,4
% segnalati entro 7 gg dall'inizio sintomi	38	48	52	59	70	63	64	74	90	86	79	86	87	89
% indagati entro 48 ore dalla notifica	89	76	76	79	92	86	89	88	85	63	97	88	87	89
% con follow-up a 60-90 gg dall'inizio sintomi	27	31	33	51	39	51	47	55	56	67	71	55	55	49

Conclusioni

I risultati della sorveglianza delle PFA nel 2011 sono migliorati rispetto all'anno precedente, ma il numero di casi segnalati è ancora inferiore al numero atteso. L'analisi degli indici di qualità mostra una efficienza ancora variabile. Si auspica un costante impegno per una sempre maggiore efficacia delle attività di sorveglianza, finalizzate all'eradicazione globale della poliomielite.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE IN ITALIA NEL 2011: ASPETTI CRITICI DEL PROCESSO DI GESTIONE DEI CAMPIONI CLINICI E DELLE INDAGINI DI LABORATORIO

Gabriele Buttinelli, Stefano Fiore, Concetta Amato, Andrea Battistone, Lucia Fiore
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immonubiologici, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Le indagini di laboratorio che vengono effettuate sui campioni biologici prelevati dai pazienti affetti da Paralisi Flaccida Acuta (PFA), svolgono un ruolo determinante per la diagnosi differenziale e la classificazione finale di ciascun caso.

L'assenza di isolamento di poliovirus nelle feci permette, infatti, insieme all'assenza di paralisi residua dopo 60 giorni dall'esordio dei sintomi, di escludere che il paziente con PFA abbia contratto la poliomielite. L'attendibilità delle indagini virologiche è garantita solo nel caso in cui i campioni di feci vengano raccolti nei tempi previsti e trattati secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

La sorveglianza nazionale delle PFA, oltre a fornire i dati necessari per la certificazione dell'assenza di circolazione residua di poliovirus in ogni Paese, rappresenta lo strumento più valido per l'immediata individuazione di possibili casi di poliomielite.

È necessario però che la sorveglianza soddisfi i criteri di *performance* richiesti dall'OMS, e che anche l'intero processo in ogni sua fase (comparsa dei sintomi, notifica del caso, raccolta dei campioni e loro trasporto nei centri di referenza specializzati per le indagini virologiche, fino alla classificazione finale del caso di PFA) sia condotto tempestivamente seguendo i criteri OMS.

Risultati della sorveglianza in Italia

Nel 2011, in Italia sono stati segnalati 63 casi di PFA raggiungendo un tasso di incidenza di 0,7 rispetto all'1,0 atteso. Nell'84 % dei casi sono stati raccolti due campioni di feci e nel 3 % un campione. Sono stati notificati otto casi (circa 13 % del totale) senza raccolta di campioni. L'indice di sorveglianza (IS) che considera sia il numero di casi segnalati che la raccolta dei campioni biologici, nella quantità e nei tempi previsti, ha raggiunto in Italia, nel 2011 un valore di 0,6 rispetto allo 0,8 atteso. Entrambi i valori di incidenza e di indice di sorveglianza sono risultati non ottimali nel 2011 ma considerati ancora accettabili dall'OMS.

L'indice di sorveglianza (Index) è un parametro particolarmente significativo per verificare l'efficienza del sistema di sorveglianza: viene infatti calcolato moltiplicando il tasso di incidenza (fissato a uno nel caso sia superiore a 1) per la percentuale di casi in cui almeno un campione sia stato raccolto entro 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi; questo è l'intervallo di tempo in cui è massima la probabilità di isolare il virus nelle feci. Bisogna, infatti, considerare che il poliovirus si replica nell'intestino per un periodo non superiore a un mese. L'incidenza ha

un valore che oscilla tra 0 e 1, e secondo i criteri stabiliti dall'OMS, in un sistema perfettamente efficiente deve raggiungere almeno il valore di 0,8 (Tabella 1).

Tabella 1. Casi di PFA segnalati in Italia nel 2011 e dati relativi alla raccolta dei campioni

Regione	Casi (n.)		Casi (%)				Incidenza	Indice
	attesi	segnalati	con 2 campioni	con 1 campione	senza campioni	con almeno 1 campione ≤ 14 gg		
Piemonte	5,5	1	100	0	0	100	0,2	0,2
Valle d'Aosta	12,7	0	-	-	-	-	0	0
Lombardia	6,5	4	100	0	0	100	0,3	0,3
PA Bolzano	0,8	1	0	0	100	0	1,2	0
PA Trento	0,8	1	100	0	0	0	1,2	0
Veneto	1,4	5	80	0	20	80	0,7	0,6
Friuli-VG	1,4	1	0	100	0	100	0,6	0,7
Liguria	1,7	0	-	-	-	-	0	0
E. Romagna	5,1	6	100	0	0	83	1,0	0,8
Toscana	4,3	3	100	0	0	33	0,6	0,2
Umbria	2	1	100	0	0	100	0,9	0,9
Marche	1,1	5	60	0	40	60	2,4	0,6
Lazio	7,3	4	50	0	50	25	0,5	0,1
Abruzzo	1,8	3	0	33	67	33	1,7	0,3
Molise	0,4	0	-	-	-	-	0	0
Campania	10,3	7	100	0	0	71	0,7	0,5
Puglia	6,5	12	100	0	0	100	2,0	1,0
Basilicata	0,9	0	-	-	-	-	0	0
Calabria	3,1	2	100	0	0	50	0,7	0,3
Sicilia	8,2	6	100	0	0	100	0,8	0,7
Sardegna	2,2	1	100	0	0	100	0,5	0,5
Totale	82,6	63	84	3	13	75	0,7	0,6

PA: Provincia Autonoma

Per quanto riguarda l'incidenza e l'indice di sorveglianza, nel 2011 i risultati non sono stati uniformi tra le diverse regioni. In alcune Regioni è stato raggiunto complessivamente un tasso di incidenza ottimale: Puglia, Umbria, Marche, Provincia Autonoma di Bolzano, Provincia Autonoma di Trento, Abruzzo, Emilia Romagna. In altre Regioni i tassi di incidenza sono stati soddisfacenti: Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Sicilia, Campania, Toscana. Nelle rimanenti Regioni i parametri di sorveglianza sono risultati sub-ottimali.

Dei 108 campioni analizzati nel periodo di studio tutti sono risultati negativi all'isolamento per poliovirus e, solo in due campioni prelevati da un caso di PFA segnalato dal Lazio, sono stati isolati due Echovirus 7.

Il paziente aveva anche elevati livelli anticorpali verso l'Echovirus 7, a conferma della possibile correlazione tra l'isolamento virale e la manifestazione clinica riscontrata.

Sono stati anche segnalati 31 pazienti con paralisi flaccida nella popolazione di età superiore a 15 anni. I soggetti erano prevalentemente affetti da sindrome di Guillain-Barré. I tentativi di isolamento dai campioni di feci pervenuti hanno tutti avuto esito negativo per polio e altri enterovirus.

Ricerca di poliovirus in soggetti con immunodeficienza

Nel corso del 2011 in collaborazione con i responsabili dell'Associazione per le Immunodeficienze Primitive (AIP), è stato proseguito uno studio volto a verificare la possibile circolazione di poliovirus selvaggi o vaccinali retromutati in individui immunodeficienti, in particolare in soggetti con agammaglobulinemia X recessiva (*X-linked agammaglobulinemia*, XLA), vaccinati o meno con vaccino Sabin OPV (*Oral Polio Vaccine*). Sono stati raccolti campioni di feci e di siero dai centri di Roma e Napoli.

Nel corso dello studio sono stati raccolti sei campioni di feci e sei campioni di siero da sei pazienti affetti da XLA. I campioni di feci sono risultati tutti negativi per la presenza di poliovirus e altri enterovirus. Cinque pazienti, presentavano nel siero titoli anticorpali antipolio protettivi; mentre il siero di un paziente è risultato negativo, poiché, al momento del prelievo la malattia era stata da poco diagnosticata e il paziente non aveva ancora ricevuto la terapia sostitutiva con gammaglobuline.

A marzo del 2011, è stato segnalato all'ISS l'arrivo, presso l'Ospedale Meyer di Firenze, di una bambina pakistana di circa 9 mesi affetta da immunodeficienza combinata grave, che doveva essere sottoposta a trapianto di midollo osseo. La bambina risultava vaccinata alla nascita con vaccino vivo attenuato di Sabin. Per verificare la possibile presenza di virus vaccinali mutati nelle feci, sono stati raccolti 3 campioni a distanza di circa un mese l'uno dall'altro. Da tutti i campioni è stato isolato un poliovirus di tipo 2 di origine vaccinale.

Il sequenziamento genomico della regione codificante la proteina capsidica VP1 dei tre poliovirus di tipo 2 isolati, ha evidenziato la presenza di 7 mutazioni nel primo isolato, 10 nel secondo e 14 nel terzo confermando una rapida e progressiva evoluzione del virus, come atteso nei soggetti con immunodeficienza primaria, con probabile riacquisizione di una patogenicità paragonabile ai ceppi selvaggi.

Conclusioni

Nel 2011, attraverso la sorveglianza delle paralisi flaccide acute, non sono stati riscontrati casi di poliomielite.

Anche se al momento esistono solo tre Paesi ancora endemici per polio: Nigeria, Afghanistan e Pakistan, il rischio di importazione di virus selvaggi è ancora elevato, soprattutto in un Paese come l'Italia esposto alle immigrazioni. È pertanto indispensabile proseguire e migliorare l'attività di sorveglianza delle PFA. La dimostrazione che la re-introduzione di poliovirus è possibile, viene dai nostri dati sulla sorveglianza ambientale. Non sono stati isolati poliovirus selvaggi dai campioni di liquame all'ingresso dei depuratori di otto città italiane, ma il ritrovamento nei sei anni di attività di cinque poliovirus di origine vaccinale, in un Paese come il nostro dove la vaccinazione con vaccino vivo attenuato è stata interrotta da circa dieci anni, conferma che l'importazione di poliovirus sia esso vaccinale che selvaggio è un evento sempre possibile. Probabilmente, il poliovirus vaccinale è stato introdotto da bambini vaccinati all'estero con vaccino Sabin (OPV) o da loro contatti stretti. Il basso tasso di mutazioni riscontrato nel genoma dei virus, indica la scarsa circolazione di questi poliovirus nella popolazione e conferma la presenza di alte coperture vaccinali verso la polio in Italia. La sorveglianza ambientale, come attività supplementare a quella delle PFA, è di notevole aiuto perché permette di rilevare la circolazione di poliovirus anche in assenza di casi clinici.

Il monitoraggio dei pazienti affetti da immunodeficienza nel 2011 insieme ad altri studi simili da noi condotti nel 2003, 2007 e 2008 hanno permesso di escludere la presenza di *polio*

long-term excretors tra i soggetti con agammaglobulinemia X recessiva (XLA) studiati. La bambina pakistana immunodeficiente, ricoverata presso l'Ospedale Meyer, è stata considerata *long-term excretor* essendo stati isolati nelle feci poliovirus (cVDPV) con un'alta percentuale di mutazioni genomiche (1,5%) nella regione VP1, predittiva di un elevato grado di neurovirulenza e trasmissibilità. La bambina ha rappresentato pertanto un possibile veicolo di reintroduzione in Italia di virus vaccinale altamente patogeno. La tempestiva individuazione del caso, l'immediata esecuzione delle indagini di laboratorio e l'isolamento della paziente hanno impedito che il virus potesse diffondersi ai contatti.

Aspetti critici dell'attività di sorveglianza delle PFA dalla notifica all'esecuzione delle indagini di laboratorio

Secondo le più recenti indicazioni dell'OMS introdotte nel 2012, per individuare con tempestività un caso di poliomielite, sia esso causato da virus vaccinale mutato o virus selvaggio, l'intero processo, dall'insorgenza dei sintomi all'ottenimento dei risultati delle indagini di laboratorio, deve essere svolto entro quattro settimane, quindi due settimane in meno rispetto ai tempi previsti fino al 2011 (Figura 1).

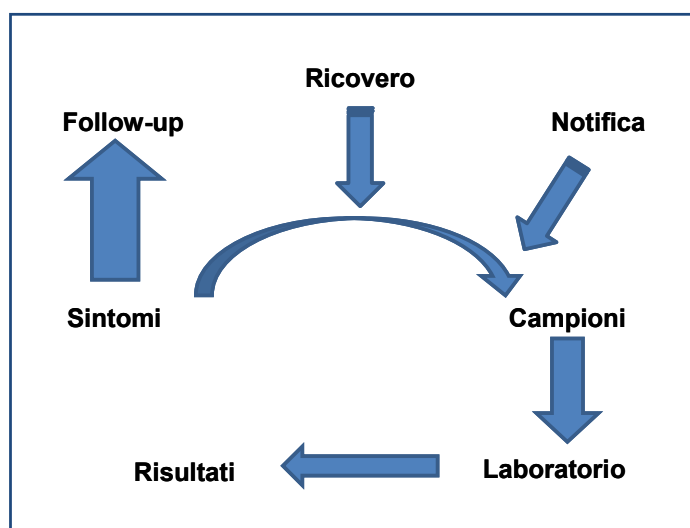


Figura 1. Rappresentazione schematica delle fasi principali del processo di sorveglianza dei casi di PFA

La tempestività nella diagnosi è essenziale soprattutto nelle fasi finali di eradicazione, perché l'OMS possa, in presenza di casi di poliomielite, attuare con urgenza tutte le misure per contrastare il diffondersi del contagio e approntare campagne mirate di vaccinazione. L'unico parametro che non può essere gestito dal sistema di sorveglianza è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero in ospedale. Analizzando i dati relativi ai casi di PFA segnalati nel 2011, si osserva che nella maggior parte dei casi il ricovero è avvenuto immediatamente dopo l'insorgenza dei sintomi o entro due giorni (68 % dei casi). Un secondo picco appare tra il terzo e il settimo giorno e, in una percentuale più bassa di casi, il ricovero è avvenuto dopo 7 giorni o addirittura dopo 17-25 giorni (Figura 2).

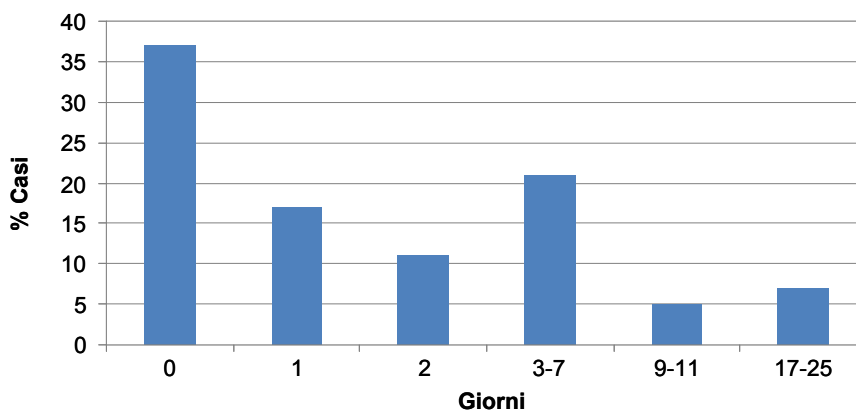


Figura 2. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in rapporto al tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero

Per questi ultimi casi, in realtà, è stato successivamente verificato, che i pazienti avevano già effettuato un primo ricovero presso un ospedale diverso da quello che alla fine ha segnalato il caso al sistema nazionale di sorveglianza.

Si deduce, in generale, che per questo tipo di patologia il paziente viene rapidamente ricoverato presso una struttura ospedaliera che però, a volte, preferisce indirizzare il paziente verso strutture più competenti e pertanto non effettua la notifica.

La notifica del caso di PFA da parte del medico ospedaliero agli uffici competenti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità deve avvenire immediatamente. Se si osservano i dati relativi al 2011 si osserva invece che nel 40% circa dei casi la notifica è stata effettuata oltre dieci giorni dal ricovero. Questo intervallo dovrebbe essere notevolmente ridotto secondo i parametri di efficienza richiesti dall'OMS (Figura 3).

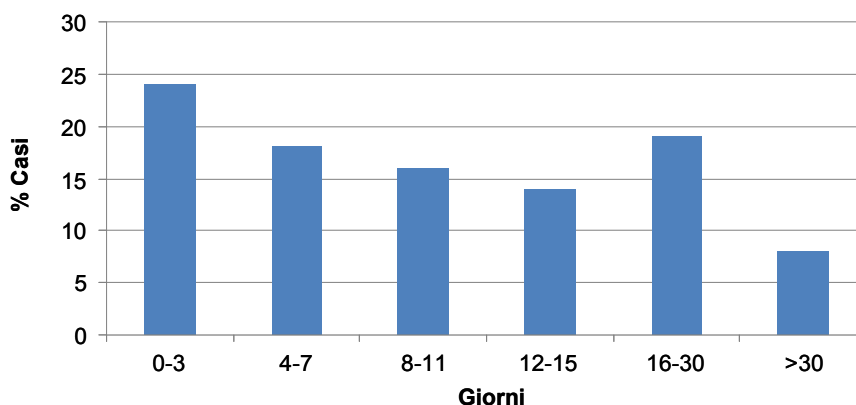


Figura 3. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in rapporto al tempo intercorso tra il ricovero e la notifica

Un ritardo della notifica a volte comporta anche un ritardo nella raccolta dei campioni. Osservando la distribuzione dei casi notificati nel 2011, in rapporto all'intervallo intercorso tra il ricovero e la raccolta del primo campione di feci, si nota che anche quando le notifiche sono

avvenute in ritardo, la raccolta dei campioni è stata tempestiva: entro sette giorni dal ricovero nell'80 % dei casi (Figura 4).

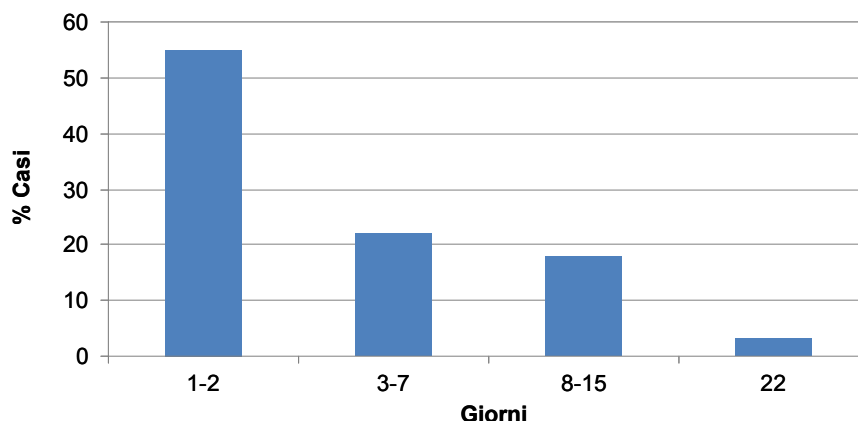


Figura 4. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in base al tempo intercorso tra il ricovero e la raccolta del primo campione

Ne consegue che, anche considerando l'intervallo tra la comparsa dei sintomi e la raccolta del primo campione, questo parametro risulta soddisfacente: nel 75% dei casi i campioni sono stati raccolti entro 14 giorni dalla comparsa dei sintomi, periodo ottimale per isolare i poliovirus (Figura 5).

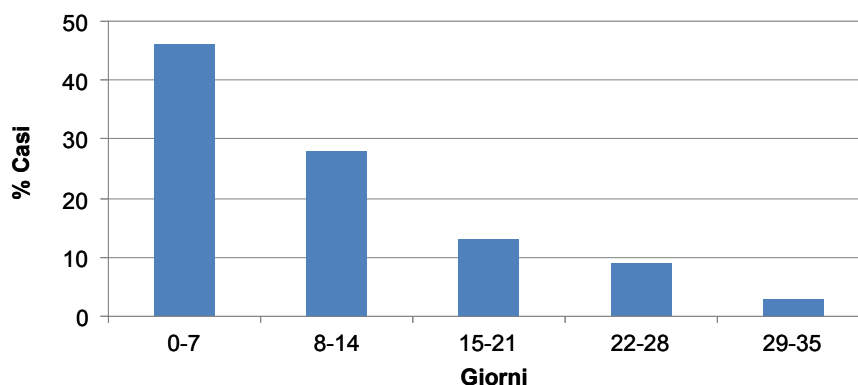


Figura 5. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in base al tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la raccolta del primo campione

Per il rimanente 25% dei casi i campioni sono stati raccolti entro 28 giorni, termine entro il quale la probabilità di isolare il poliovirus dalle feci rimane ancora alta. La tempestività nella raccolta dei campioni rispetto al ritardo delle notifiche è riportata nella Figura 6, dove la percentuale dei casi è messa in rapporto con i parametri di notifica e di raccolta dei campioni (i numeri negativi indicano che la notifica è avvenuta successivamente al prelievo dei campioni).

Solo nel 25% circa dei casi la notifica è stata effettuata prima della raccolta dei campioni, mentre nella maggioranza dei casi, nonostante i campioni fossero stati raccolti nei tempi previsti, l'invio delle notifiche ha subito notevoli ritardi.

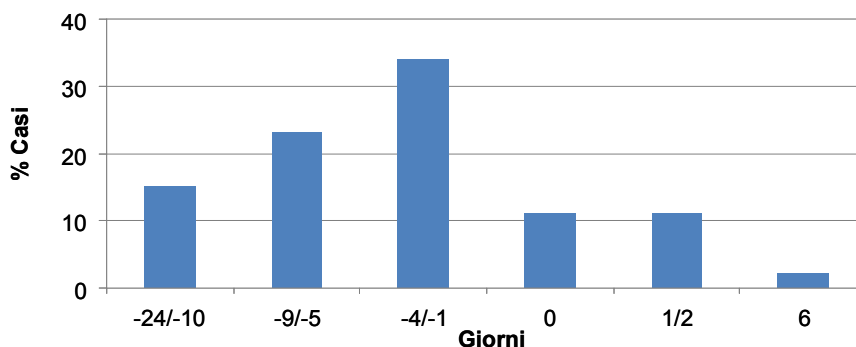


Figura 6. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in rapporto al tempo intercorso tra la notifica e la raccolta del primo campione

Anche questo aspetto richiede attenzione e la predisposizione di azioni correttive, in quanto la tempestiva segnalazione dei casi PFA consente, l'immediata attivazione di tutte le altre fasi del processo: invio dei campioni all'ISS o ai laboratori Regionali di Referenza e le successive indagini virologiche.

Il ritardo nell'invio dei campioni presso i laboratori accreditati influisce molto negativamente sulla durata dell'intero processo. Nel 2011, nel 75% dei casi, i campioni sono stati inviati entro 3-7 giorni dalla data di raccolta, periodo che può ritenersi ancora accettabile, ma alcuni campioni sono stati inviati con grande ritardo, dopo 15-35 giorni, rallentando notevolmente l'avvio delle indagini virologiche che richiedono tempi standard sia per l'isolamento dei virus in colture cellulari che per la loro tipizzazione e caratterizzazione (Figura 7).

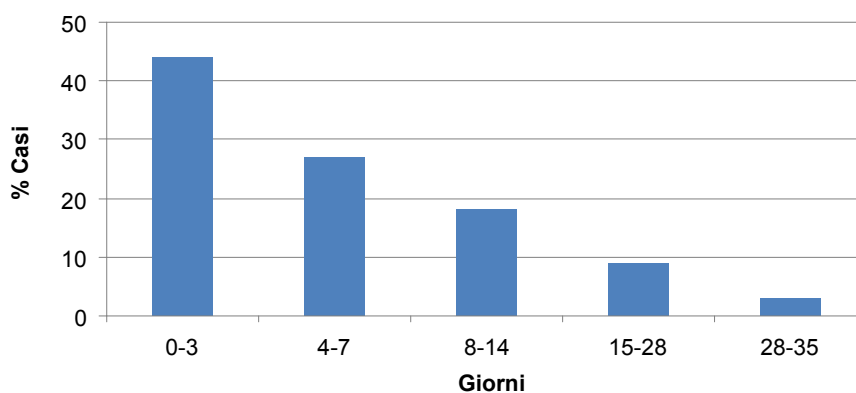


Figura 7. Percentuale dei casi di PFA segnalati nel 2011 in rapporto all'intervallo di tempo intercorso tra la raccolta dei campioni e il loro arrivo in laboratorio

Per quanto riguarda le indagini virologiche, tutti i campioni dei casi del 2011, dopo il loro arrivo in laboratorio, sono stati analizzati entro i tempi ottimali previsti dalle linee guida dell'OMS.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLE REGIONI PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Daniela Lombardi

Servizio Sovrazonale Epidemiologia, ASL20, Alessandria

Il SeREMI (Servizio di riferimento Regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle Malattie Infettive) dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Alessandria, coordina la sorveglianza della Paralisi Flaccida Acuta (PFA) in Piemonte dal 2011. È stato recuperato il contatto con i Referenti Ospedalieri e messo a punto una sorveglianza quindicinale per e-mail come da definizione di sorveglianza attiva. I contatti con i referenti ospedalieri (riportato in Allegato) sono mantenuti anche telefonicamente, inoltre via posta elettronica sono forniti ritorni informativi sotto forma di newsletter e aggiornamenti sulla situazione epidemiologica internazionale. Per aumentare la sensibilità del sistema, per l'anno 2012 è stato organizzato un momento formativo regionale anche con la partecipazione dei referenti nazionali in qualità di docenti.

I casi attesi di PFA in Piemonte sono sei l'anno e tutti i casi devono essere analizzati sia a livello epidemiologico che diagnostico per definirne l'eziologia. Nell'anno 2011 sono state effettuate tre segnalazioni, di cui solo una corrispondente alla definizione di caso, con raccolta e invio corretti dei campioni all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (Tabella 1). Tutti i casi sono stati ricoverati nei reparti di pediatria, nell'autunno 2011 sono stati coinvolti anche i reparti di neurologia.

Tabella 1. Sorveglianza PFA: caratteristiche dei casi segnalati in Piemonte nel 2011

Provincia	Sesso	Età in anni	Diagnosi	Follow-up
Cuneo	M	9	Miller-Fischer	Risoluzione
Aosta	M	1	Paralisi bulbare	No
Torino	M	3	Guillain-Barré	Risoluzione

Nel 2011 si riscontra un seppur debole segnale di ripresa dell'attività regionale e confidiamo di rilevare un netto miglioramento dei risultati della sorveglianza nel corso del 2012, grazie all'impegno profuso dopo averne ereditato il coordinamento (Figura 1).

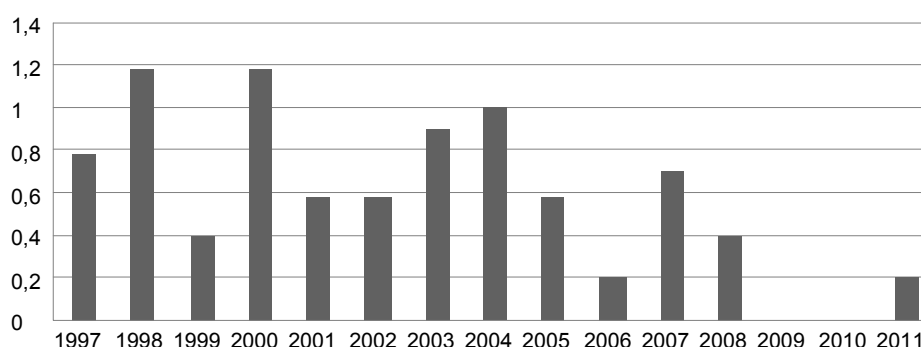


Figura 1. Sorveglianza PFA: incidenza in Piemonte per anno

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Piemonte e Valle d'Aosta

Torino

ASL TO1-TO2: Dr.ssa Agostini, OIRM, Pediatria; Dr.ssa Vittorini, OIRM, Neurologia; Dr.ssa Savan, M. Vittoria e S.G.Bosco, Pediatria; Dr.ssa Capalbo, Martini, Pediatria.

ASL TO3: Dr. Cucchi, Rivoli, Pediatria; Dr. Montanari, AO S. Luigi di Orbassano, Pediatria; Dr. Grazia, Pinerolo, Pediatria.

ASL TO4: Dr.Vai, Ciriè e Venaria, Pediatria; Dr. Rossi, Chivasso, Pediatria; Dr. Garrone, Ivrea e Cuorgnè, Pediatria.

ASL TO5: Dr.ssa Gerbaudo, Carmagnola, Pediatria; Dr.ssa Galvagno, Chieri, Pediatria.

Vercelli

ASL VC: Dr. Rasmini, Vercelli, Neurologia.

Biella

ASL BI: Dr.ssa Perona, Biella, Pediatria.

Novara

ASL NO: Dr.ssa Stangalini, AO di Novara, Pediatria; Dr. Stival, Borgomanero, Pediatria.

Verbano-Cusio-Ossola

ASL VCO: Dr. Guala, Verbania, Pediatria.

Cuneo

ASL CN1: Dr. Chiossi, AO S. Croce e Carle – Cuneo, Pediatria; Dr. De Salvo, Mondovì, Pediatria; Dr.ssa Noello, Savigliano, Pediatria.

ASL CN2: Dr. Bianco, Alba, Pediatria; Dr. Garbaccio, Bra, Pediatria.

Asti

ASL AT: Dr. Savina, Asti, Pediatria.

Alessandria

ASL AL: Dr. Pesce, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Pediatria; Dr. Cremona, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Neurologia; Dr. Castella, Tortona, Pediatria; Dr.ssa Beccio, Casale M.to, Pediatria; Dr. Robusto, Acqui Terme, Pediatria; Dr.ssa Barbieri, Novi Ligure, Pediatria.

Valle d'Aosta: Dr. Voltolin, Beauregard, Neurologia.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE LOMBARDIA

Monia Gambino, Laura Bubba, Laura Pellegrinelli, Valeria Primache, Sandro Binda
Dipartimento di Sanità Pubblica, Microbiologia e Virologia, Università degli Studi di Milano, Milano

Il Centro di Riferimento Regionale per la Lombardia (CRRL) per la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) ha sede presso il laboratorio di Virologia della sezione di Sanità Pubblica del Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, già Dipartimento di Microbiologia, Virologia e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Milano.

Dal 1997, anno in cui è iniziata l'attività, la sorveglianza è andata a implementarsi sempre più, coinvolgendo un buon numero di strutture ospedaliere distribuite tra le province lombarde.

Il CRRL svolge un ruolo fondamentale nell'arruolare di anno in anno le Aziende Ospedaliere, coordinare e sollecitare la loro attività e, poiché laboratorio accreditato, condurre le indagini virologiche e sierologiche riferendo i risultati all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

In base ai dati statistici diffusi dall'ISS e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i casi di Paralisi Flaccida Acuta, di qualsiasi eziologia, devono presentarsi con un tasso di 1 caso ogni 100.000 abitanti per anno. Per la composizione della popolazione lombarda sono attesi almeno 12-13 casi di PFA in soggetti di età inferiore ai 15 anni.

Purtroppo, come si evince dalla Figura 1, l'andamento delle segnalazioni dei casi di PFA è disomogeneo nei diversi anni, con risultati ottimali alternati a risultati non soddisfacenti.

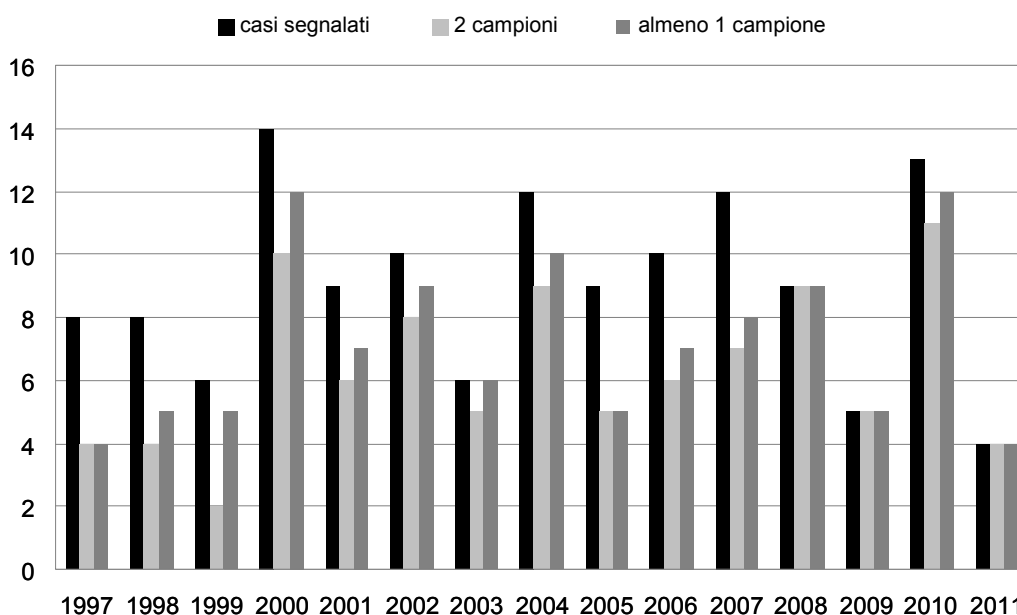


Figura 1. Andamento della sorveglianza delle PFA in Lombardia (anni 1997-2011)

Il primo obiettivo è stato quello di aumentare le strutture ospedaliere partecipanti passando da 37 a 44. Secondariamente, sono stati inviati alle strutture ospedaliere documenti riassuntivi

periodici riguardanti l'andamento dell'attività della sorveglianza e i risultati riferiti ai casi PFA ricevuti ed esaminati. Il controllo più rigido della rete ha permesso di ottenere ottimi risultati: nel 2010 i casi di PFA notificati sono stati 13, raggiungendo pienamente la frequenza regionale attesa. Forti dei risultati ottenuti, oltre a mantenere i precedenti interventi, per implementare la rete è stato organizzato un workshop a febbraio 2011 con l'intervento della Regione Lombardia e dell'Istituto Superiore di Sanità, rivolto a tutti i referenti ospedalieri delle PFA e al personale medico e paramedico interessato nell'attività.

Con l'ingresso nella rete anche dell'Azienda Ospedaliera della provincia di Lodi nel 2011 le strutture che hanno dichiarato la loro adesione sono state 45, con una rappresentanza nel programma di sorveglianza di tutte le 12 le province lombarde (Tabella 1).

Tabella 1. Strutture aderenti alla rete di Sorveglianza delle PFA in Lombardia nell'anno 2011

Provincia	Struttura	Provincia	Struttura
Bergamo	Ospedali riuniti di Bergamo PO Seriate e Alzano Lombardo	Milano	PO "A.Uboldo" di Cernusco PO Vizzolo Predabissi PO Melzo Gorgonzola Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico PO Sesto S. Giovanni PO Vittore Buzzi di Milano PO E. Bassini di Cisiniello Balsamo PO Garbagnate PO S. Carlo Borromeo di Milano PO Legnano Cuggiono PO Magenta Abbiategrasso PO Niguarda Ca'Granda di Milano IRCCS Policlinico S. Donato
Brescia S. Martino (Genova)	Spedali Civili di Brescia PO Mellini Mellini di Chiari Fondazione Poliambulatorio Istituto Ospedaliero PO Desenzano del Garda PO Gavardo PO Manerbio		
Como	Ospedale Sacra Famiglia Fatebenefratelli di Erba PO Valduce PO Como	Mantova	PO Mantova Arsola e Pieve
Cremona	PO Crema PO Cremona PO Oglio Po	Pavia	Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino PO Vigevano e Voghera
Lecco	PO "A. Manzoni" di Lecco PO S Leopoldo di Merate	Sondrio	PO Sondalo PO Sondrio
Lodi	AO della Provincia di Lodi		
Monza Brianza	PO Monza PO Desio, Vimercate, Carate Brianza	Varese	PO Luino PO Circolo Varese Fondazione Macchi PO Cittiglio Ospedale Filippo Del Ponte PO Gallarate PO Saronno PO Busto Arsizio PO Tradate

Malgrado questi interventi i risultati per l'anno 2011 non hanno raggiunto l'atteso: sono stati registrati solamente 4 casi di PFA. I casi osservati si sono registrati nelle due province lombarde di Como e Milano e provenivano tutti dalle pediatrie. Per i quattro bambini è stato possibile

raccogliere i due campioni di feci prelevati secondo gli standard OMS. Le prove d'isolamento in coltura cellulare sono risultate negative verso la ricerca di enterovirus non polio e poliovirus e il dato è stato confermato dagli esiti degli esami di biologia molecolare. Oltre alle feci per due pazienti è stato possibile raccogliere sia il tampone faringeo che un campione di liquor, confermati negativi.

Per quanto riguarda le analisi dei titoli anticorpali, che devono essere svolte su due aliquote di siero prelevate a 15 giorni di distanza, per un paziente non si sono avuti i campioni mentre in un caso è stato possibile raccogliere solo un'aliquota di siero.

Le prove di titolazione degli anticorpi neutralizzanti hanno confermato la presenza di titoli sufficientemente protettivi verso poliovirus (PV1, PV2, PV3).

È stato possibile raccogliere i follow-up a 60-90 giorni, che hanno confermato la diagnosi iniziale di sindrome di Guillain-Barré (Tabella 2).

Tabella 2. Casi di PFA in Lombardia nell'anno 2011

Caso	Struttura	Diagnosi iniziale	Data raccolta		Esiti	Valori anticorpali		
			fecì	siero		PV1	PV2	PV3
PFA 1/11	Sacra Famiglia di Erba (CO)	SGB	14.01.11 14.01.11	no	NEG	no	no	no
PFA 2/11	Sant'Anna (CO)	SGB	05.04.11 09.04.11	05.04.11 15.04.11	NEG	1024 2048	512 512	1024 2048
PFA 3/11	Guido Salvini di Garbagnate (MI)	SGB	03.11.11 04.11.11	30.10.11 14.11.11	NEG	1024 2048	256 512	256 256
PFA 4/11	Vimercate (MI)	SGB	23.11.11 14.11.11	23.11.11	NEG	256	256	256

SGB: Sindrome di Guillain-Barré

Il confronto retrospettivo con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) con codice ICD9-CM 3570 ha evidenziato che non sono stati segnalati sette casi di sindrome di Guillain-Barré.

Allarmati dai risultati inadeguati, con la richiesta dell'adesione per il 2012 è stata nuovamente rivista l'organizzazione della rete e si è riusciti ad arruolare strutture che fino a quel momento non avevano mai partecipato e in cui nell'anno precedente si erano registrati alcuni dei casi di PFA persi, raggiungendo un totale di 51 strutture coinvolte. Per rafforzare la rete di sorveglianza sono stati presi altri provvedimenti tra cui una più stretta collaborazione con la Regione Lombardia, che permetterà il controllo periodico dei casi di PFA registrati utilizzando il confronto delle SDO e i codici ICD9-CM/ICD10. I risultati saranno poi comunicati ai singoli enti partecipanti alla rete. Il CRRL si è impegnato a pubblicare nel proprio sito uno spazio dedicato alla sorveglianza delle PFA con documentazione e materiale conoscitivo utile e accessibile a tutti; inoltre si cercherà di rendere disponibile un logo d'identificazione per le strutture aderenti alla rete come elemento di rinforzo alla motivazione degli enti, rendendo pubblicamente evidente l'attività nel progetto mondiale di eradicazione della poliomielite.

Ringraziamenti

Si ringrazia tutto il personale medico e paramedico coinvolto nella rete di sorveglianza delle PFA in Lombardia.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE LIGURIA

Emanuela Rappazzo, Antonella Ceravolo, Filippo Ansaldi
*Unità Operativa Complessa Igiene, Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Genova, Genova*

A conclusione delle attività di sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) svolte nell'anno 2011 nell'ambito delle attività finalizzate all'eradicazione globale della poliomielite e della conseguente certificazione, vengono riportati i risultati di tale sorveglianza.

Occorre ricordare che le attività di sorveglianza sono continuate anche dopo la certificazione dell'eradicazione della malattia poliomielitica nella Regione Europea dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) avvenuta il 21 maggio 2002, tale sorveglianza che dovrà proseguire fino alla eradicazione globale della polio, si rende necessaria per la ricerca di poliovirus selvaggi anche in aree dichiarate *polio-free*.

Il coordinamento dell'attività di sorveglianza in Liguria è affidato a un medico incaricato dell'organizzazione della Rete Regionale e a due biologi competenti dell'attività di laboratorio, la cui professionalità viene valutata annualmente mediante l'invio, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), di un *Proficiency Panel Samples* da saggiare seguendo le metodiche stabilite dall'OMS per l'isolamento e la tipizzazione dei virus polio e di altri enterovirus.

In questo contesto non vengono riportati i protocolli e le modalità di notifica comunicati ai referenti di ogni singolo reparto in quanto gli stessi sono già noti.

Per quanto riguarda la Regione Liguria è stata evidenziata una diminuzione delle notifiche di paralisi flaccide nella fascia di età di interesse (0-15 anni) passando dai due casi del 2008 a zero casi notificati del 2011, mentre rimane costante il numero di notifiche di casi nei pazienti over-15 anni. L'andamento dei casi PFA negli anni 2008-2011 è riportato in Figura 1.

La rete di sorveglianza comprende reparti afferenti a tutte le Aziende Ospedaliere e/o a Presidi Aziendali Territoriali o a Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), in modo da coprire l'intero territorio ligure (*vedi Allegato*).

L'esiguità dei casi liguri segnalati nella fascia di interesse, inferiore rispetto agli indicatori di processo indicato dall'OMS ($\geq 1:100.000$), non sembra imputabile ad inefficienza della Rete di Sorveglianza.

Infatti, potrebbe essere conseguenza dell'effettiva mancanza di casi PFA nella popolazione ligure, di cui sono noti i bassi tassi di natalità, o dovuta a scarsa collaborazione dei reparti afferenti alla Rete di Sorveglianza o ancora ad una possibile sottostima, causata dalla scelta dei reparti afferenti alla Rete che ha penalizzato, probabilmente, altri reparti che avrebbero potuto contribuire in maggior misura alla sorveglianza attiva grazie ad un accesso maggiore dei casi (es. Gaslini osservazione).

Per i casi di PFA di pazienti di età superiore ai 15 anni che sono stati notificati all'ISS e per i quali non sono stati richiesti campioni biologici su cui effettuare i test di neutralizzazione e di ricerca del virus, è stata evidenziata una netta prevalenza di sindrome di Guillain-Barré (SGB) rispetto ad una minor, seppure buona prevalenza di polineuropatie infiammatorie acute, come riportato in Figura 2.

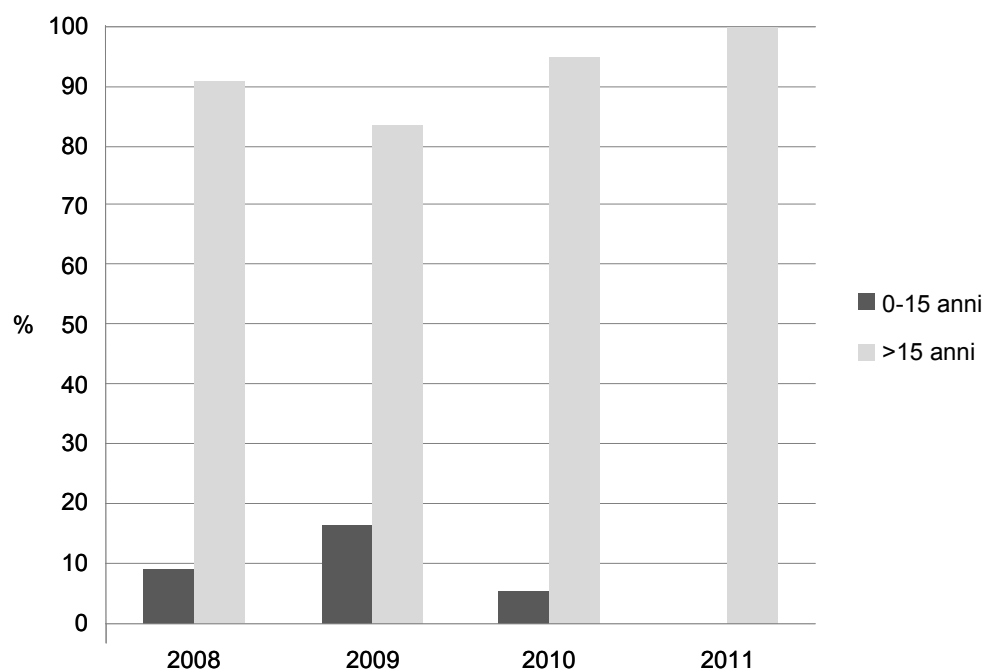


Figura 1. Andamento dei casi PFA nel triennio 2008-2011 in Liguria

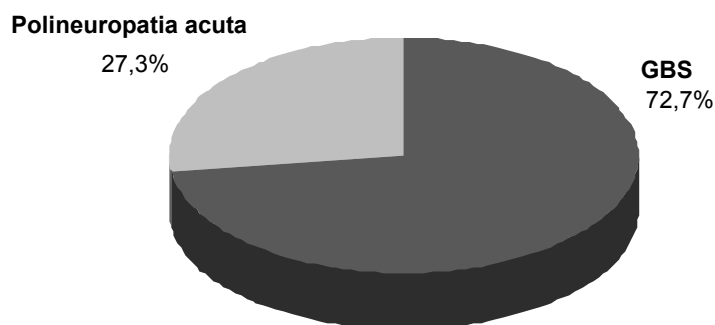


Figura 2. Classificazione dei casi di PFA in Liguria in soggetti di età >15 anni nell'anno 2011

La paralisi si estendeva agli arti con interessamento in cinque casi anche del bulbo e dei muscoli respiratori, veniva riscontrata una progressione della paralisi entro quattro giorni dall'esordio, assenza di asimmetria. Lo stato vaccinale di alcuni pazienti non era noto, mentre altri dichiaravano la mancata vaccinazione.

I casi sono stati notificati dai centri afferenti alla rete di sorveglianza del territorio ligure come riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Casi notificati nel 2011 in Liguria per la fascia di età ≥15 anni

Ospedale	Reparto	Età	Sintomi	Diagnosi
Sanremo	Neurologia	71	Paralisi arti, simmetria, progressione	SGB
		76	Paralisi arti e muscoli respiratori, simmetria, progressione, febbre	SGB
Imperia	Neurologia	65	Paralisi bulbare, simmetria, progressione, febbre	SGB
		57	Paralisi arti, simmetria, progressione	Polineuropatia acuta (SGB)
Santa Corona (Pietra L.)	Neurologia	63	Paralisi arti, simmetria, progressione, febbre	SGB
		70	Paralisi arti e muscoli respiratori, simmetria, progressione febbre	SGB
S. Martino (Genova)	Neurologia	76	Paralisi arti, bulbare, facciale, simmetria, progressione	Polineuropatia infiammatoria acuta con interessamento craniale
		50	Paralisi arti, simmetria, progressione	Polineuropatia acuta
Galliera (Genova)	Neurologia	77	Paralisi arti, simmetria, progressione	SGB
		61	Paralisi arti, simmetria, progressione	SGB
S. Andrea (La Spezia)	Neurologia	11	Paralisi arti, muscoli respiratori, bulbare e facciale, progressione, febbre	Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizante acuta (SGB)

SGB : Sindrome di Guillain Barré

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Liguria*Sanremo*

Dr. Ferrea, Dr.ssa Boldrini, Mal. Infettive; Dr. Borea, Pediatria; Dr. Alberti, Dr. Alberti.

Imperia

Dr. Serrati, Dr. Alberti, Neurologia; Prof. Cottellessa, Dr.ssa Revello, Pediatria.

Santa Corona (Pietra L.)

Dr. Riccio, Dr.ssa Carrega, Mal. Infettive; Dr.ssa Navone, Dr. Traverso, Pediatria; Dr.ssa Tassinari, Dr.ssa Sugo, Neurologia.

S. Paolo (Savona)

Dr. Cohen, Dr.ssa Costa, Pediatria; Dr. Leonardi, Dr. Torrazza, Neurologia.

S. Martino (Genova)

Dr.ssa Pagano, Dr.Dodi, Mal. Infettive; Prof. Viscoli, D. DelBuono/Delfino, Cl. Mal. Infettive; Prof. Regesta, Dr. Ribizzi, Neurologia; Prof. Mancardi, Dr. Fabbri/Currò, Cl. Neurologica I, Prof. Abruzzese, Dr.Massucco/Pardini, Cl. Neurologica II;

Istituto G. Gaslini (Genova)

Dr. Castagnola, Dr.ssa Moroni, Cl. Mal. Infettive I; Dr. Castagnola, Dr. Losurdo, Mal. Infettive; Prof. Veneselli, Dr.ssa Lamba Doria, Neuropsichiatria; Prof. Dimi, Dr. Garaventa, Oncologia.

Galliera (Genova)

Dr. Mazzella, Dr.ssa Crisalli/Cenderello, Mal. Infettive; Dr. Ratto, Dr. Assini.

S. Andrea (La Spezia)

Dr. Mignani, Dr.ssa Reali, Mal. Infettive; Dr.ssa Laurenti, Dr. Nieri, Pediatria; Dr. Del Sette, Dr. Beronio, Neurologia.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE VENETO

Francesca Russo, Francesca Zanella

Servizio Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica, Direzione Prevenzione, Regione del Veneto, Venezia

Introduzione

Con la risoluzione WHA 41.28 del maggio 1988, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha incluso nel suo "Expanded Program on Immunization" (EPI) l'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite nel mondo che poggia su tre requisiti fondamentali: l'aumento dei livelli di immunizzazione preventiva tramite vaccinazione, il miglioramento della sorveglianza dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA) e la sorveglianza dei poliovirus selvaggi nell'ambiente.

La sorveglianza delle PFA riveste un ruolo strategico per il raggiungimento della certificazione di area polio-free. Infatti, la tempestiva segnalazione di tutti i casi di PFA, nei soggetti di età inferiore a 15 anni, rende possibile l'attuazione di misure di sanità pubblica nei confronti di eventuali epidemie e l'esecuzione di indagini di laboratorio in grado di attribuire o smentire con certezza la responsabilità del polio virus selvaggio e rilevare i casi imputabili a vaccino-profilassi. Inoltre la sorveglianza estesa a tutti i casi di PFA consente la raccolta di preziose informazioni eziologiche.

La presente relazione riporta i risultati dell'attività della rete di sorveglianza delle PFA nella Regione Veneto nell'anno 2011.

La rete di sorveglianza in Veneto

La rete di sorveglianza nella Regione Veneto è composta da sessantadue referenti dei reparti di pediatria, neurologia e malattie infettive di centri ospedalieri, dove si ritiene che più probabilmente potrebbero presentarsi casi di PFA. I referenti sono coordinati dal Centro di Riferenza Regionale (CRR) individuato nel Servizio di Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica della Direzione Prevenzione della Regione del Veneto. Come da accordi con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nella nostra Regione la sorveglianza è attiva anche per i casi di età ≥ 15 anni, questo al fine di rafforzare il sistema di segnalazione che negli anni precedenti aveva visto un calo di attenzione. I referenti dei reparti vengono contattati tramite e-mail ogni 15 giorni per confermare o meno la presenza di casi di PFA nel territorio (sorveglianza attiva). In base al protocollo nazionale, al ricovero di ogni paziente con PFA, della fascia di età 0-14 anni, oltre alla segnalazione del caso al Centro di Riferenza Regionale, al Ministero della Salute e all'ISS, è previsto il prelievo di due campioni di feci, a distanza di 24-48 ore, e di un campione di siero, che vengono inviati all'ISS. Il referente successivamente invierà la scheda di conferma dei prelievi e la scheda di follow-up. A sessanta giorni dall'esordio del quadro clinico dei casi segnalati viene inviata una e-mail al referente da parte del CRR, per ricordare la compilazione e l'invio del follow-up che consente di avere informazioni sulla diagnosi finale della paralisi.

Per i soli casi di età ≥ 15 anni non è richiesto l'invio dei campioni.

Risultati della sorveglianza nell'anno 2011

Nel periodo compreso tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2011 è stata regolarmente inviata una e-mail ogni quindici giorni ai referenti della rete di sorveglianza della Regione Veneto per avere la conferma della presenza o meno di casi di PFA. Nel complesso, i referenti rispondono con una tempestività di risposta soddisfacente, ma si riscontrano alcuni casi di mancata risposta da parte di alcuni reparti che si ripetono nel corso dell'anno.

Nel corso del 2011 sono stati segnalati nella nostra regione cinque casi di PFA su 6,5 attesi in base alla popolazione di età 0-14 anni.

Le caratteristiche relative a sesso ed età, provincia di appartenenza, esordio dei sintomi, diagnosi all'esordio e finale dei cinque pazienti esaminati sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con PFA esaminati (Veneto, 2011)

Sesso	Età (aa)	Provincia residenza	Ospedale segnalante	Reparto	Esordio sintomi	Diagnosi all'esordio	Diagnosi finale (60-90 gg)
M	11	Venezia	Ospedale dell'Angelo Mestre	Pediatria	15/2/2011	SGB	SGB
F	1	Vicenza	Ospedale Thiene	Pediatria	28/3/2011	Ipostenia arti inferiori/difficoltà alla deambulazione	Neuro Blastoma
M	14	Venezia	Ospedale Mirano	Pediatria	08/4/2011	Difficoltà alla deambulazione/parestesie arti sup.	SGB
M	13	Venezia	Ospedale Civile Dolo	Pediatria	31/5/2011	Riduzione della forza agli arti inf. con areflessia	SGB
M	14	Verona	Ospedale Legnago	Pediatria	25/8/2011	SGB	SGB

SGB: Sindrome di Guillain Barré

La percentuale di casi di PFA in cui sono stati raccolti due campioni di feci, secondo le modalità indicate dall'OMS (entro 14 giorni), è stata dell'80%, con un miglioramento rispetto al 60% osservato nel 2010. In tutti i casi segnalati è stato possibile ottenere la raccolta di un campione di siero. Poiché i tempi previsti nella raccolta dei campioni rispetto all'esordio della sintomatologia sono stati rispettati in 4 casi/5 notificati, l'indice di sorveglianza (che si calcola moltiplicando l'incidenza per la percentuale di casi con almeno un campione <14 giorni) per il 2011 in Veneto è risultato pari a 0,6, in notevole aumento rispetto allo 0,2 del 2010.

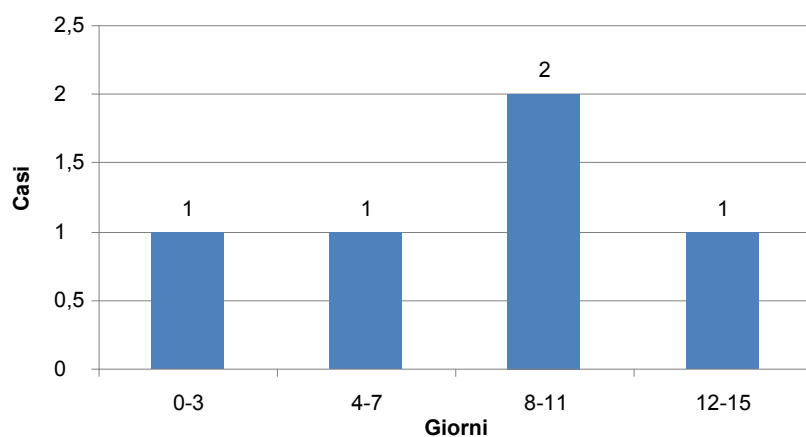
Da nessun campione di feci sono stati isolati poliovirus. Tutti i pazienti erano immuni nei confronti di tutti e tre i sierotipi di poliovirus (Tabella 2).

Per tutti i casi sono pervenute le schede di follow-up a 60-90 gg, un recupero pressoché completo è stato riscontrato per due pazienti mentre nei restanti tre non si rilevava paralisi dopo i 60 giorni.

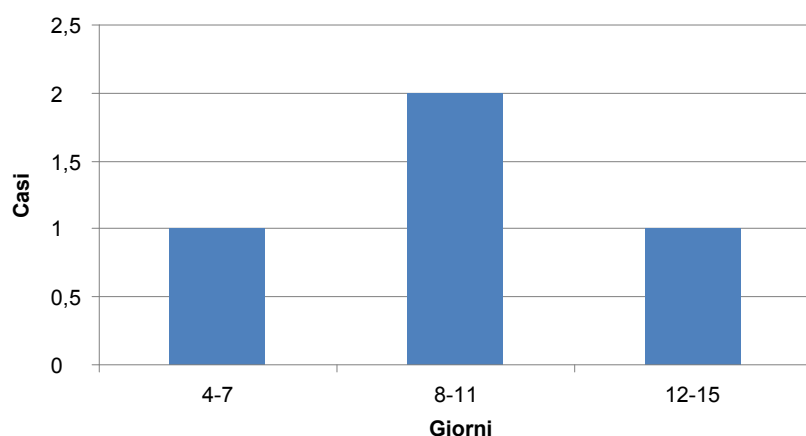
Nella Figura 1 viene evidenziato l'intervallo di tempo trascorso tra la data di ricovero e la data di notifica.

Tabella 2. Risultati delle indagini sierologiche effettuate sui campioni di siero dei pazienti con PFA (Veneto, 2011)

N. caso	Titolo neutralizzante		
	Anti-Polio 1	Anti-Polio 2	Anti-Polio 3
1	45	45	23
2	-	-	-
3	45	181	23
4	45	91	32
5	326	724	128

**Figura 1. Intervallo di tempo tra ricovero e notifica dei casi di PFA (Veneto, 2011)**

Nella Figura 2 viene evidenziato l'intervallo di tempo trascorso tra l'esordio dei sintomi e il prelievo del 1° campione di feci che dovrebbe essere eseguito entro 14 giorni come da modalità indicate dall'OMS. I casi in cui è stato raccolto almeno un campione di feci entro 14 giorni dall'inizio sintomi sono stati 3 (75%).

**Figura 2. Intervallo tra inizio sintomi e raccolta 1° campione dei casi di PFA (Veneto, 2011)**

Sorveglianza PFA soggetti ≥ 15 anni

Al fine di rafforzare l'attività di sorveglianza nella Regione Veneto essa viene condotta anche per i casi ≥ 15 anni, in questa fascia di età i casi segnalati sono stati 18.

Le schede di notifica dei casi risultano tutte complete nelle informazioni e puntualmente trasmesse al Ministero e all'ISS.

Nel 72% dei casi è pervenuta la scheda di follow-up. Per questi la diagnosi finale è stata di 12 casi di sindrome di Guillain-Barré, una di sindrome Miller-Fisher e una encefalo-mieloradiculite post-infettiva con paraparesi. Come da accordi con l'ISS per questi casi non viene richiesto l'invio dei campioni biologici.

Conclusioni

Nell'arco degli ultimi due anni è stata riscontrata una maggiore sensibilità da parte dei referenti che ha portato ad un aumento delle segnalazioni, una maggior tempestività della notifica e della raccolta dei campioni biologici. Si rileva una variabile puntualità da parte dei referenti nelle risposte alle e-mail inviate dal CRR; per migliorare questo aspetto della sorveglianza sarà utile in futuro il controllo e l'analisi degli indici di qualità sulla sorveglianza attiva effettuata nelle diverse province e nei vari reparti.

Il numero di casi segnalati nel 2011 ha riconfermato i casi segnalati nell'anno 2010: il tasso di incidenza di PFA (0,8) è rimasto stabile rispetto all'anno 2010, ma l'indice di sorveglianza è salito a 0,6 nel 2011 rispetto allo 0,2 del 2010.

I risultati ottenuti nel corso del 2011 hanno consentito di confermare l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggi nella nostra regione. Nel periodo in esame non sono stati altresì evidenziati casi di polio paralitica associata a vaccino. Le notifiche pervenute hanno presentato un buon livello di completezza. In particolare, le informazioni sullo stato vaccinale dei soggetti colpiti erano presenti nell'80% delle schede di segnalazione. In generale la raccolta dei dati relativi alla diagnosi finale a 60-90 gg risulta puntuale, per uno solo dei casi ≤ 15 anni per il quale erano già trascorsi i novanta giorni dall'esordio della sintomatologia, è stato necessario effettuare uno o più solleciti prima di ottenere la classificazione definitiva del caso. Risulta invece più difficoltosa la raccolta dei follow-up nei soggetti ≥ 15 anni.

I risultati dell'attività di sorveglianza del 2011 sono soddisfacenti ma è necessario consolidare l'impegno per il raggiungimento dell'incidenza di ≥ 1 per 100.000 abitanti come da indicatori richiesti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Si ringraziano i responsabili e i referenti di reparto della rete di sorveglianza regionale per il loro prezioso contributo e si auspica un costante impegno per una sempre maggiore efficacia delle attività di sorveglianza finalizzate alla eradicazione globale della poliomielite.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Veneto

L. Memo Pediatria, M. Gentile Neurologia, E. Francavilla Malattie Infettive-Belluno; G. Rebeschini Pediatria-Pieve di Cadore BL; A. Vergerio Pediatria, P. Nicolao, Neurologia-Feltre BL; A. Rini Pediatria-Bassano del Grappa VI; M. Demi Pediatria-Asiago VI; L. Dalla Via Pediatria, F. Marranconi Malattie Infettive, V. Sartori Neurologia-Thiene VI; M. Morra Neurologia, E. Schieven Pediatria-Arzignano VI; G. Pellizzer Malattie Infettive, F. Perini Neurologia, G. Chiaffoni, B. Caliani Pediatria-Conegliano TV; P. Mesirca Pediatria, G. Micaglio Neurologia-Montebelluna TV; D. Tessariol Pediatria G. Micaglio Neurologia-Castelfranco Veneto TV; A. Toffolo Pediatria-Motta di Livenza TV; L. Grazian Pediatria, P. Scotton Malattie Infettive, S. Conte Neurologia- Treviso; P. Flora Pediatria-San Donà di Piave VE; A.

Pulella Pediatria, S. Bazzano Neurologia-Portogruaro VE; L. Santoro Pediatria, E. Morelli Malattie Infettive, M. Bizzarini Neurologia-Venezia; T. Malusa Pediatria, M. Haeferle Neurologia, E. Morelli Malattie Infettive-Mestre Venezia; E. Menegazzo Neurologia, G. Lorenzoni Pediatria-Mirano VE; C. Crivellaro Pediatria-Chioggia VE; Benetello G.L. Pediatria, G. Michieli Neurologia-Pieve di Sacco VE; G. Didonè Neurologia-Cittadella PD; M. Filippone Pediatria, A. Villacara Neurologia-Camposampiero PD; A. Suppiej Pediatria, D. Sgarabotto Malattie Infettive, C. Briani, V. Argentiero Neurologia-Padova; F. Rossetti Pediatria, S. Guzzon Neurologia-Este PD; M. Svaluto Pediatria, R. Ravenni Neurologia, A. Cattelan Malattie Infettive-Rovigo; R. Mattei Pediatria-Adria RO; L. Bertolasi Neurologia, E. Lattuada Malattie Infettive, D. Degani, S. Bonetti Pediatria-Verona; E. Battisti, Pediatria-Soave VR; G. Consolaro, G. Altafini Pediatria, R. Del Colle Neurologia, P. Rovere Malattie Infettive-Legnago VR; A. Deganello Pediatria-Negrar VR; E. Buffone Neurologia, M.C. Gamba Pediatria-Bussolengo VR.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA

Silvio Brusaferrò, Margherita Dal Cin, Anna Maria Gnani

Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi di Udine, Udine

La Regione Friuli-Venezia Giulia, dal 1997, aderisce al programma nazionale per la sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) coordinato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in accordo con il programma di eradicazione mondiale della poliomielite dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS). Il centro regionale di riferimento è identificato nel Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche dell'Università degli Studi di Udine.

Dal 1997 sono coinvolte quattordici strutture operative complesse (SOC) appartenenti a otto aziende sanitarie della regione a cui afferiscono con maggiore probabilità casi di PFA (elenco in Allegato al capitolo).

In ogni reparto, è stato individuato un medico referente responsabile della sorveglianza attiva il quale, periodicamente, riceve dal centro regionale una e-mail contenente un breve riassunto sulle finalità della sorveglianza attiva e sulle procedure operative in merito alla segnalazione dei casi di PFA, raccolta dei relativi campioni biologici, tempistica e modalità sulla spedizione al laboratorio nazionale per la sorveglianza delle PFA attivo presso l'ISS.

In caso di mancato riscontro i medici referenti vengono contattati telefonicamente dal centro di riferimento regionale.

In base alla popolazione da sottoporre alla sorveglianza residente in Friuli-Venezia Giulia le previsioni dell'OMS (tasso atteso un bambino ogni 100.000) di avere notifiche di casi di PFA si attestano intorno all'1,4 pazienti per anno.

Negli ultimi nove anni, l'attività svolta dalla rete di sorveglianza regionale ha consentito di notificare sei casi di PFA provenienti da bambini in fascia di età 0-15 correttamente segnalati al laboratorio nazionale per la sorveglianza delle PFA presso l'ISS il quale ha provveduto al ritiro e all'analisi dei campioni biologici raccolti per ogni singolo caso (Tabella 1).

Tabella 1. Casi di PFA in Friuli-Venezia Giulia dal 2002 al 2011

Anno	Attesi	Notificati	Incidenza
2002	1,4	0	0
2003	1,4	0	0
2004	1,4	0	0
2005	1,4	1	0,7
2006	1,4	3	2,1
2007	1,4	1	0,7
2008	1,4	0	0
2009	1,4	1	0,7
2010	1,4	0	0
2011	1,4	1	0,7

Conclusioni

Le criticità rilevate nella segnalazione e notifica dei casi di PFA sono riconducibili a problemi di natura organizzativa delle strutture ospedaliere coinvolte, nelle quali i medici sono spesso molto impegnati nelle loro attività quotidiane e tendono a sottovalutare gli obiettivi e l'importanza di questa attività, con conseguente rischio di perdita di dati o di ritardo nella segnalazione dei casi, altri fattori possono essere riconducibili alla difficoltà nel raccogliere i campioni di feci, specialmente nei tempi previsti, in bambini con sintomatologia sospetta e in alcune occasioni può risultare difficoltoso e impegnativo, per motivi organizzativi o per trasferimenti in altri reparti, seguire il soggetto per la raccolta del secondo campione di feci e per la compilazione del modulo di follow-up.

A tal proposito il centro di riferimento regionale sta cercando di attuare strategie per implementare e migliorare la sorveglianza nella Regione Friuli-Venezia Giulia attraverso un aumento nella frequenza e nella qualità delle comunicazioni (e-mail) con i referenti aziendali; divulgando materiale informativo dettagliato sulle procedure e sull'importanza della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute, proponendo aggiornamenti e tabelle sull'attività svolta a livello regionale, dalle altre strutture coinvolte, e a livello nazionale, dagli altri centri di riferimento regionali, sull'andamento specifico annuo della sorveglianza delle PFA forniti dall'Istituto Superiore di Sanità di Roma.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Friuli-Venezia Giulia

Neurologia Ospedale di Gorizia: Lazzarino L.G.; Pediatria Ospedale di Monfalcone: Perini R.; Pediatria Ospedale di Palmanova: Dall'Amico R.; Neurologia Ospedale di Pordenone: Gelli A.; Pediatria Ospedale di Pordenone: Sacher B.; Pediatria Ospedale di S. Daniele: Colonna F.; Pediatria di S. Vito al Tagliamento: Poskurica I.; Pediatria Ospedale di Tolmezzo: Maschio M.; Pediatria IRCSS "Burlo Garofolo" Trieste: Fontanot C.; Neurologia AOU Ospedali Riuniti Trieste: Giacomazzi D.; Malattie Infettive AOU Ospedali Riuniti Trieste: Crichiutti G.; Neurologia AOU SMM Udine: Rana M., Fornabaio C.; Pediatria AOU SMM Udine: Dagrovic D.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Paola Affanni, Maria Eugenia Colucci, Licia Veronesi, Catia Cesari, Maria Luisa Tanzi
Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università degli Studi di Parma, Parma

Il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Parma partecipa alla sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) dal 1996, anno in cui fu avviato uno studio pilota con Campania, Umbria e Piemonte, coordinato da Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Ministero della Sanità; dal 1997 è parte della rete dei Centri di riferimento regionali per l'Emilia Romagna.

La sorveglianza attiva si avvale della collaborazione di Referenti di reparti ospedalieri che prevedono il ricovero di pazienti di età inferiore a quindici anni con quadri clinici riconducibili a PFA, distribuiti nelle nove Province della Regione (Tabella 1).

Tabella 1. Strutture sanitarie coinvolte nella rete PFA Emilia Romagna

Città	Ospedali	Nome Ospedale e AUSL
Bologna	3	Azienda USL di Bologna - Ospedale Maggiore Azienda Ospedaliera S.Orsola - Malpighi AUSL di Bologna - Pediatria di Comunità Presidio Ospedaliero di Bentivoglio
Cesena	1	AUSL di Cesena - Presidio Ospedaliero M. Bufalini -G. Marconi AUSL di Cesena - Pediatria di Comunità
Ferrara	2	Azienda Ospedaliera di Ferrara - Arcispedale S.Anna Ospedale del Delta AUSL di Ferrara-Pediatria di Comunità
Forlì	2	AUSL di Forlì - Presidio Ospedaliero L.Pierantoni AUSL di Forlì - Presidio Ospedaliero Morgagni AUSL di Forlì-Pediatria di Comunità
Imola	1	AUSL di Imola - Presidio Ospedaliero Nuovo
Modena	7	Azienda Ospedaliera di Modena - Ospedale Policlinico Nuovo Ospedale S. Agostino Estense (Baggiovara) Casa di Cura Villa Rosa Presidio Ospedaliero di Sassuolo - Ospedale Civile Presidio Ospedaliero di Mirandola - Ospedale Civile Presidio Ospedaliero di Carpi - Ospedale Ramazzini Presidio Ospedaliero di Pavullo
Parma	1	Azienda Ospedaliera di Parma - Ospedale Maggiore
Piacenza	2	Ausl di Piacenza - Presidio Ospedaliero Presidio Ospedaliero - Ospedale Civile
Ravenna	2	AUSL di Ravenna - Ospedale S.Maria delle Croci AUSL di Ravenna - Presidio Ospedale Civile di Lugo
Reggio Emilia	3	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia - Ospedale S. Maria Nuova Presidio Ospedaliero di Castelnuovo Ne' Monti - Ospedale S.Anna Presidio Ospedaliero di Guastalla
Rimini	1	Ospedale Infermi di Rimini

I Referenti di tali strutture vengono contattati mediante e-mail e per via telefonica ogni quindici giorni, al fine di verificare l'esistenza di casi di PFA e, nello stesso tempo, sollecitare la costante attenzione al riguardo; inoltre periodicamente, viene inviata loro un'e-mail, che contiene gli aggiornamenti sulla situazione mondiale della poliomielite.

Tutto ciò offre anche la possibilità di un costante aggiornamento e consolidamento della lista dei referenti.

Nel corso dell'attività di sorveglianza attiva, dal 1996 al 2011, le segnalazioni di casi di PFA in Emilia Romagna hanno avuto un andamento piuttosto vario, passando da anni in cui il numero è risultato prossimo a quello dei casi attesi, ad altri dove i casi segnalati sono risultati assai più bassi o assenti (Tabella 2).

Tabella 2. Casi di PFA in Emilia Romagna dal 1997 al 2006

Anno	Attesi	Notificati	Incidenza
1997	4,20	6	1,43
1998	4,20	4	0,95
1999	3,85	3	0,77
2000	4,60	0	0,00
2001	3,50	3	0,85
2002	4,70	4	0,85
2003	4,60	2	0,44
2004	4,60	2	0,44
2005	3,90	2	0,51
2006	4,00	0	0,00

Negli ultimi anni i dati hanno evidenziato una scarsa partecipazione alla sorveglianza attiva, nonostante gli sforzi compiuti dal nostro Centro, tra i quali l'organizzazione di un incontro in sede regionale a Bologna (2006), rivolto ai referenti e agli operatori sanitari.

Nel 2011 la situazione è risultata migliore, con la segnalazione di sei casi, che pareggiano il valore di quelli attesi (Tabella 3).

Tabella 3. Casi PFA in Emilia Romagna dal 2007 al 2011

Anno	Casi		Incidenza	2 campioni		1 campione		0 campioni		almeno 1 entro 14 gg	
	attesi	notificati		casi	%	casi	%	casi	%	casi	%
2007	5,1	1	0,2	0	0	1	100	0	0	1	100
2008	5,1	3	0,6	1	33	0	0	2	67	0	0
2009	5,1	2	0,4	1	50	0	0	1	50	1	50
2010	5,1	2	0,4	0	0	0	0	2	100	0	0
2011	5,9	6	1,0	6	100	0	0	0	0	6	100

Relativamente alla loro provenienza, tre casi sono stati segnalati dai Reparti di Pediatria e Infettivologia pediatrica dell'Ospedale Maggiore di Parma, due da strutture ospedaliere in provincia di Modena e uno da Imola.

La diagnosi iniziale per tre di essi era di una sospetta Sindrome di Guillain-Barré (SGB), per gli altri di mielite trasversa e meningoencefalite; le diagnosi finali sono apparse piuttosto diversificate, con la conferma in due casi di mielite e in uno di SGB.

Tutte le segnalazioni sono pervenute in termini di tempo corretti e complete per quanto riguarda i campioni di feci raccolti. Questi ultimi, sottoposti alle indagini virologiche, sono risultati negativi alla ricerca di poliovirus ed enterovirus.

Anche le indagini sierologiche eseguite sul campione di sangue inviatoci in fase di segnalazione iniziale, hanno rilevato titoli anticorpali nei confronti dei virus poliomielitici che si allineano perfettamente con quanto riportato in diversi studi condotti su gruppi di popolazione di età corrispondente.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE MARCHE

Marcello M. D'Errico, Francesco Gallo, Sara Giuliani
Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università Politecnica delle Marche ha effettuato la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) nel periodo gennaio 2011 – dicembre 2012 in una rete composta da ventitré centri ospedalieri, distribuiti nelle cinque province marchigiane (vedi Allegato al capitolo). Durante l'anno 2012 alcuni cambiamenti nell'organizzazione interna dei presidi ospedalieri hanno condizionato la cessazione della sorveglianza delle PFA in due reparti: l'Unità Operativa di Pediatria dell'Ospedale Santa Lucia di Recanati (per chiusura del reparto) e l'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale Civile di Senigallia (per la scelta di non ricoverare pazienti pediatrici).

Per ogni centro è stato identificato uno o più referenti e ogni venti giorni sono state contattate telefonicamente le 23 Unità Operative. Per ogni caso di PFA segnalato si è provveduto all'immediata notifica all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e al Ministero della Salute tramite l'invio dell'apposita scheda di notifica per la segnalazione iniziale, alla raccolta e spedizione al Laboratorio di Virologia dell'ISS dei campioni biologici prelevati secondo i tempi e le modalità previste dal protocollo, all'invio del modulo di conferma dei prelievi e del modulo di follow-up a 60 giorni. Nel periodo gennaio 2011 – dicembre 2012 i casi notificati nella fascia di età ≤ 15 anni sono stati 6 (Tabella 1).

Tabella 1. Casi PFA segnalati ≤ 15 anni nelle Marche (gennaio 2011 – dicembre 2012)

Unità operativa/ Ospedale	Sesso	Data nascita	Data ricovero	Data notifica	Campioni feci/siero	Diagnosi finale al follow-up
Neuropsichiatria infantile/ "G. Salesi", Ancona	M	16.04.08	18.01.11	26.01.11	2/1	SGB
	M	06.12.07	21.02.11	21.02.11	2/1	SGB
	M	10.08.04	11.03.11	11.03.11	2/1	SGB
Pediatria/ "S. Salvatore", Pesaro	F	27.06.06	02.06.11	14.07.11	0/0	Mielite trasversa
Pediatria/ "E. Profili", Fabriano	M	28.05.10	24.08.11	06.09.11	2/0	PFA
Neuropsichiatria infantile/ "G. Salesi", Ancona	M	31.12.07	–	07.01.12	2/1	SGB

SGB: Sindrome di Guillain Barré

In questa fascia di età il numero di casi attesi è di 2/anno (valore calcolato sulla popolazione complessiva di età compresa tra 0 e 14 anni, pari a 208.189 soggetti – fonte ISTAT popolazione residente all'1.01.2011).

L'età media dei casi è di anni 4: il 67% dei casi ha età inferiore a 5 anni, il 33% tra 5 e 10 anni; nessun caso tra 10 e 15 anni. La proporzione per genere è prevalentemente maschile: 5 maschi e 1 femmina. La distribuzione per mese di notifica è caratteristica con il 67% dei casi che si distribuisce tra gennaio e marzo. Considerando la provincia di residenza dei casi, essi

sono distribuiti con una percentuale del 67% (4/6) nella provincia di Ancona. Le segnalazioni, infatti, sono state effettuate dal Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi” (Neuropsichiatria Infantile, Pediatria, Terapia Intensiva Pediatrica).

La diagnosi finale è illustrata in Tabella 1. Non è stato identificato nessun caso di poliomielite e di poliomielite associata a vaccino. La sindrome di Guillain-Barré (67%) è la diagnosi più comune. In un caso non è riportata la diagnosi finale. Il 50% dei casi (3/6) ha presentato disabilità residua a sessanta giorni.

Tutti i pazienti hanno presentato gravi deficit motori per interessamento paralitico degli arti; in un caso era presente febbre all’inizio della paralisi, in cinque casi si è avuta progressione della paralisi entro quattro giorni dall’esordio dei sintomi, in tre casi la paralisi è risultata simmetrica e in nessun caso si è avuta paralisi respiratoria.

Al follow-up, effettuato 60 giorni dopo l’inizio della sintomatologia paralitica, nel 50% dei casi si è riscontrato un normale ripristino della deambulazione mentre nel restante 50% sono state segnalate disabilità quali zoppia, extrarotazione dell’arto, marcia steppante, lievi deficit stenici e assenza dei riflessi.

Per quanto riguarda le indagini di laboratorio, i campioni di feci sono stati raccolti nell’83% dei casi. In 5/6 sono stati raccolti due campioni.

Conclusioni

Nella Regione Marche il tasso di incidenza di PFA (3/100000), da gennaio 2011 a dicembre 2012, nella fascia di età da 0 a 15 anni, è stato più che soddisfacente.

Tale dato depone per una buona performance complessiva dell’attività di sorveglianza attiva. In Tabella 2 sono riportati alcuni indicatori di qualità della sorveglianza, con i relativi risultati raggiunti.

Tabella 2. Indicatori di qualità della sorveglianza delle PFA nelle Marche (2011-2012)

Indicatori 2011-2012	Valore
Tasso di incidenza	3
% casi con follow-up a distanza di 60-90 giorni dalla segnalazione	100
% casi PFA con diagnosi clinica iniziale	83
% casi PFA con diagnosi clinica finale	83
% casi PFA con 1 campione di feci entro 14 giorni	67
% casi PFA con 2 campioni di feci entro 14 giorni	67
% casi PFA con 2 campioni di feci a qualsiasi tempo	83
% casi PFA con 1 campione di feci a qualsiasi tempo	83
% casi PFA con 0 campioni di feci	17

Quanto alla distribuzione geografica delle sedi di segnalazione, si riscontra una prevedibile maggiore concentrazione di notifiche a carico di degenti nei reparti del Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, essendo il centro ospedaliero di riferimento regionale per le patologie pediatriche. Le restanti segnalazioni, provenienti anche da sedi dell’entroterra e della periferia regionale marchigiana, dimostrano altresì una soddisfacente sensibilizzazione di tutti gli operatori coinvolti, che in qualche occasione sono giunti a notificare attivamente il caso, anticipando il contatto telefonico e segnalando anche casi gestiti a livello ambulatoriale dal Pediatra di Libera Scelta.

Circa il sesso dei casi notificati (prevalenza del sesso maschile rispetto a quello femminile) e la distribuzione per fascia di età (frequenza maggiore nella fascia 0-5 anni), l'esiguità dei numeri a disposizione non consente considerazioni epidemiologiche. La distribuzione temporale dei casi è piuttosto caratteristica, poiché la maggior parte di essi si concentra nel periodo Gennaio - Marzo.

Nell'ambito delle situazioni cliniche responsabili delle paralisi flaccide segnalate si evidenzia la maggiore frequenza di sindromi di Guillain-Barré. Tali risultati sono in linea con la classificazione diagnostica dei casi segnalati globalmente a livello nazionale e internazionale.

In riferimento agli indicatori di qualità della sorveglianza calcolati emergono alcune criticità rispetto ai valori standard raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'Istituto Superiore di Sanità. Il target raccomandato dall'OMS è di avere una percentuale di casi di PFA con due adeguati campioni di feci (raccolti a distanza di 24-48 ore ed entro 14 giorni dalla comparsa dei sintomi) pari o superiore a ottanta. Nel periodo di sorveglianza il nostro dato si è assestato al 67%; invece, considerando la raccolta dei due campioni a qualsiasi tempo la *performance* migliora (83%).

Per quanto riguarda la percentuale di casi con follow-up a 60 giorni, si ha complessivamente un ottimo risultato, essendo questa pari a 100.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Marche

15 Unità Operative di Pediatria (Ospedale Civile San Salvatore di Pesaro, Ospedale Civile di Urbino, Ospedale Santa Croce di Fano, Ospedale Civile di Senigallia, Ospedale Civile di Jesi, Ospedale E. Profili di Fabriano, AO Salesi di Ancona, Ospedale Civile di Osimo, Ospedale San Domenico di Civitanova Marche, Ospedale Santa Lucia di Recanati, Ospedale Generale Provinciale di Macerata, Ospedale Generale di San Severino Marche, Ospedale Civile di Fermo, Presidio Ospedaliero di San Benedetto del Tronto, Ospedale Mazzoni di Ascoli Piceno).

2 Unità Operative di Malattie Infettive (AO Salesi di Ancona, Ospedale Civile di Fermo).

4 Unità Operative di Neurologia (Ospedale Civile San Salvatore di Pesaro, Ospedale Civile di Senigallia, Ospedale Civile di Jesi, Presidio Ospedaliero di San Benedetto del Tronto).

2 Unità Operative di Neuropsichiatria Infantile (Ospedale Santa Croce di Fano, AO Salesi di Ancona).

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE TOSCANA

Chiara Lorini, Guglielmo Bonaccorsi, Nicola Comodo e il Gruppo Sorveglianza PFA Toscana
Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Firenze è la struttura regionale di riferimento per la gestione del sistema di sorveglianza regionale della Paralisi Flaccida Acuta (PFA) in Toscana. Nel corso dell'anno 2011 è stata revisionata l'attività di sorveglianza delle PFA, in linea con le indicazioni ministeriali e dell'Istituto Superiore di Sanità, aggiornando la rete dei medici ospedalieri coinvolti e diffondendo i risultati. I casi di PFA attesi in Toscana sono 4-5 all'anno.

All'inizio del 2011 è stata rinnovata la richiesta di partecipazione dei referenti ospedalieri partecipanti alla sorveglianza nel 2010 ed è stato chiesto alle direzioni sanitarie delle Aziende Sanitarie Locali /Aziende Ospedaliere (ASL/AO) di fornire nominativi ulteriori o sostitutivi qualora il sistema fosse risultato carente. L'attività di potenziamento e di richiesta di nuovi referenti è stata condotta, in caso di necessità, anche durante il corso dell'anno (es. pensionamento o trasferimento dei referenti, assenza prolungata di risposta ai contatti periodici). Sono stati individuati referenti in ciascuna ASL/AO Toscana.

Attività di sorveglianza

L'attività di sorveglianza è stata condotta in linea con le indicazioni ministeriali e dell'Istituto Superiore di Sanità. In particolare, le attività condotte sono state le seguenti.

Per tutti i casi sono stati raccolti i campioni biologici, che sono stati inviati all'ISS per le indagini virologiche e la diagnosi finale è risultata sindrome di Guillain-Barré (Tabella 1).

Tabella 1. Casi PFA in Toscana 2011

Caratteristiche anagrafiche	Ospedale	Campioni	Follow-up	Diagnosi finale al follow-up
Maschio, 8 anni	AO Meyer	2 feci + 1 siero	sì	SGB
Maschio, 13 anni	AO Meyer	2 feci + 1 siero	sì	SGB
Maschio, 4 anni	AO Meyer	2 feci + 1 siero	sì	SGB

SGB: Sindrome di Guillain-Barré

Diffusione dei risultati

Il 28 gennaio 2011 è stato organizzato il convegno "Liberi da polio". La Sorveglianza della Paralisi Flaccida Acuta in Italia e in Toscana", al quale hanno partecipato settantacinque operatori. All'evento sono stati assegnati cinque crediti ECM (Educazione Continua in Medicina).

Nel sito internet del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Firenze è stata predisposta una sezione dedicata alla sorveglianza PFA (<http://www.dsp.unifi.it/CMpro-v->

p-55.html), che viene regolarmente aggiornata, nella quale è stato inserito anche il materiale inerente il convegno.

I casi di PFA segnalati dal 2007 al 2011 in Toscana sono stati 15 (Figura 1).

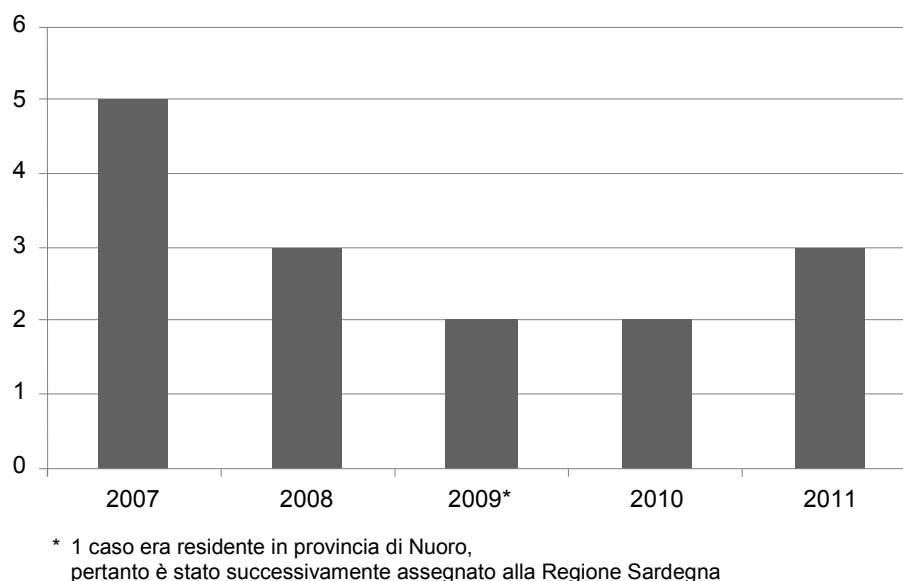


Figura 1. Casi di PFA segnalati in Toscana dal 2007 al 2011

Nel 2007 è stato registrato il numero massimo di casi (5), pari all'atteso. Negli anni successivi i casi segnalati sono stati 2-3/anno. Per tutti i casi è stata compilata la scheda di follow-up con identificazione della diagnosi finale, che è risultata sindrome di Guillain-Barré in nove casi (60%). In due casi non sono stati raccolti i campioni biologici perché la segnalazione è stata tardiva rispetto alla comparsa dei sintomi.

L'80% dei casi è stato segnalato dai referenti neurologi dell'AO universitaria Meyer, il 13% dal referente pediatra dell'ospedale di Prato e il 7% da quello di Lucca.

Prospettive future

Le attività di rafforzamento della rete, di sorveglianza e di divulgazione dei risultati sono state condotte anche nel primo semestre del 2012 e lo saranno anche nei prossimi mesi, con l'obiettivo di presidiare il territorio e segnalare tutti i casi di PFA.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Toscana

Azienda USL 1 - Massa Carrara: Luigi Matini, Anna De Benedittis, Giovanni Andreani; Azienda USL 2 - Lucca: Raffaele Domenici, Liana Ricciardi, Elisabetta Spadoni; Azienda USL 3 - Pistoia: Rino Agostiniani, Stefano Bartolini; Azienda USL 4 - Prato: Donatella Aquilini, Francesca Massaro, Mariateresa De Felice; Azienda USL 5 - Pisa: Gianluca Moscato, Maria Clementina Sorrentino; Azienda USL 6 - Livorno: Edoardo Micheletti, Giuseppe Meucci, Osvalda Maccanti, Fabrizio Michelotti, Duilio Biani, Roberto Catalani; Azienda USL 7 - Siena: Igino Giani; Azienda USL 8 - Arezzo: Piergiorgio

D'Ascola, Fulvio Papa, Amedeo Bianchi; Azienda USL 9 - Grosseto: Silvia Chigiotti; Azienda USL 10 - Firenze: Maria Rosaria Elicio, Fabrizio Balestrieri, Lorenzo Mecocci, Massimo Strano, Rossella Nieri; Azienda USL 11 - Empoli: Fabrizio Masoni, Maria Lombardi, Marianella Turini; Azienda USL 12-Versilia: Paolo Del Dotto, Pierina Del Carlo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze: Giampaolo Corti, Gaetana Sterrantino, Stefania Latorraca, Walter Bosini; Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer - Firenze: Luisa Galli, Massimo Resti, Federico Melani, Francesco Zellini, Francesco Mari; Azienda Ospedaliero-Universitaria Le Scotte - Siena: Nicoletta Carnicelli, Maria Mencarelli, Alessandro Malandrini, Paola Galluzzi, Salvatore Grosso; Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Chiara - Pisa: Ubaldo Bonuccelli, Grazia Taddeucci.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE UMBRIA

Anna Maria Iorio, Barbara Camilloni, Michela Basileo

Centro di Riferimento Regionale per la Sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Perugia, Perugia

Introduzione

Il progetto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di eradicazione della poliomielite attraverso l'uso dei vaccini antipoliomielitici prevede un controllo dei casi di poliomielite, basato su un sistema di sorveglianza attiva di notifica delle Paralisi Flaccide Acute (PFA). In Italia dal 1997 il Ministero della Salute, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato una rete di sorveglianza attiva delle PFA che coinvolge tutte le regioni italiane e che si basa su:

- individuazione e notifica di ogni caso di PFA, dovuto a qualsiasi eziologia (sindrome di Guillain-Barré, polinevrite, mielite traversa, trauma, compressione spinale, infezioni da altri virus o batteri, intossicazioni ecc.) in soggetti di età inferiore a 15 anni e di ogni caso di sospetta poliomielite in persone di tutte le età;
- raccolta, entro 14 giorni dall'inizio della paralisi e a 24 ore di distanza l'uno dall'altro, di due campioni di feci, anche nei casi nei quali si esclude l'eziologia infettiva (trauma, compressione spinale, polinevrite, patologie demielizzanti, malattie sistemiche e metaboliche, ecc.);
- esecuzione delle indagini virologiche per l'isolamento di eventuali virus polio e la loro caratterizzazione in laboratori accreditati dall'OMS;
- classificazione finale dei casi segnalati entro 60-90 giorni dall'inizio della sintomatologia paralitica, secondo gli schemi fissati dall'OMS.

La realizzazione del progetto in forma soddisfacente prevede la evidenziazione ogni anno di almeno un caso di PFA ogni 100.000 bambini di età <15 anni.

Partecipazione al progetto dell'Umbria

In Umbria il programma di sorveglianza prevede il riscontro di almeno un caso di PFA l'anno, essendo circa 100.000 il numero di bambini nella fascia di età 0-14 e la sezione di Virologia del Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche e Sanità Pubblica della Università di Perugia, sotto la responsabilità della Prof. A.M. Iorio, e su incarico del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità, ha messo a punto il progetto di sorveglianza attiva delle PFA a cominciare dal 1997.

La messa a punto del progetto, iniziato nel 1977, ha previsto la presa di contatto con la Regione per organizzare e aggiornare la rete di sorveglianza. In seguito a questi contatti sono state individuate le strutture ospedaliere possibilmente implicate in ricoveri da PFA e i responsabili delle strutture ai quali affidare il compito della segnalazione attiva delle PFA. Sono state effettuate riunioni per la presentazione del progetto alle quali hanno partecipato i

rappresentanti delle strutture individuate. Attualmente la Regione Umbria partecipa al progetto attraverso gli interventi della Dott.ssa M. Giamo e della Dott.ssa A. Tosti.

Tutti i partecipanti al progetto hanno preso l'impegno di notificare ogni 15 giorni attraverso moduli predisposti da inviare via fax, la presenza o assenza di ricoveri per PFA nelle strutture controllate.

In caso di notifica di un caso il progetto prevede la raccolta di notizie anamnestiche attraverso la compilazione di apposite schede fornite alle strutture partecipanti e il tempestivo invio per fax delle schede stesse al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.

Deve inoltre essere effettuata la raccolta di campioni biologici (feci e sieri) necessari per effettuare indagini di laboratorio per evidenziare l'eventuale implicazione di virus polio o altri enterovirus.

I campioni biologici devono essere fatti pervenire al Laboratorio di Virologia di Perugia e da questo vengono poi inviati all'Istituto Superiore di Sanità.

Risultati della sorveglianza nell'anno 2011

Nel 2011 sono state svolte le seguenti attività previste dal progetto:

- Controllo della rete di sorveglianza per la segnalazione attiva delle PFA
È stata confermata la partecipazione al programma delle strutture ospedaliere dell'Umbria per le quali era possibile ipotizzare eventuali ricoveri di PFA e nell'ambito di tali strutture sono stati confermati i referenti ai quali affidare il compito della segnalazione quindicinale di presenza o assenza di casi di PFA nei soggetti ricoverati di età compresa fra 0 e 14 anni.
- Raccolta delle segnalazioni attive delle PFA in soggetti ricoverati di età compresa fra 0 e 14 anni

Le segnalazioni quindicinali/mensili di presenza o assenza di casi di PFA sono state raccolte in modo sufficientemente regolare. Le notifiche sono pervenute nella maggior parte dei casi sotto forma di FAX e/o per via telefonica. In accordo con quanto atteso secondo le previsioni dell'OMS in Umbria (1,1 casi /anno) nell'anno 2011 è pervenuta la segnalazione di un caso di PFA in un soggetto di età compresa fra 0 e 14 anni, di sesso maschile ricoverato presso la Clinica Pediatrica del Policlinico di Perugia nel mese di gennaio 2011 affetto da Ipo-astenia con riduzione, assenza riflessi arti inferiori.

Non è stato possibile avere informazioni di ulteriori casi non segnalati attraverso i dati raccolti con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Per il caso segnalato sono state effettuate le comunicazioni previste al Ministero della Salute, utilizzando le apposite schede ed è stato possibile prelevare i previsti campioni biologici (2 campioni di feci e 1 di siero).

I campioni sono stati inviati all'Istituto Superiore di Sanità e in tale sede sono state effettuate le ricerche sia di poliovirus che di altri enterovirus, sia di anticorpi verso i tre poliovirus.

Le ricerche di virus enterici nei 2 campioni di feci hanno dato risultati negativi dopo due passaggi ciechi in colture cellulari RD e L20B.

Sono invece stati riscontrati anticorpi nei confronti di tutti e tre i poliovirus utilizzando un test di sieroneutralizzazione in micro metodo su cellule Hep-2C. Il soggetto aveva ricevuto 3 dosi di vaccino antipolio fra il 2007 e il 2008 e i titoli anticorpali riscontrati sono stati 1:64 per Polio 1, 1:362 per Polio 2, e 1:256 per Polio 3.

Per il caso segnalato è stata compilata la scheda di follow-up a distanza di 60 giorni dal ricovero. I dati riportati nella scheda hanno indicato una rapida risoluzione della paralisi e la comparsa di epilessia.

Conclusioni

La rete attualmente allestita per la rilevazione delle PFA in soggetti di età 0-14 anni in Umbria ha mostrato di operare efficientemente nel 2011 in quanto, come atteso, è stato segnalato un caso di PFA. I risultati ottenuti hanno evidenziato l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggi e di casi di polio vaccino-derivata in Umbria.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE LAZIO

Patrizia D'Argenio, Maria Assunta Castelluzzo

Centro di Riferimento Regionale della Sorveglianza Attiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Organizzazione della rete di sorveglianza

Il programma di sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute in Italia si inserisce nell'ambito del progetto di eradicazione mondiale della poliomielite proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tale progetto ha lo scopo di controllare e contrastare il rischio di reintroduzione di poliovirus neurovirulenti, selvaggi o vaccino-derivati.

Nella Regione Lazio la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) viene svolta con la collaborazione dei Referenti di Unità Operative dei Presidi Ospedalieri e Universitari dove con maggior probabilità afferiscono pazienti di età inferiore a 15 anni con quadro clinico di PFA.

Dal dicembre 2011 il coordinamento è affidato all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma con il ruolo di Centro di Riferimento Regionale per la Sorveglianza Attiva delle PFA nella persona della Dott.ssa Patrizia D'Argenio.

Le Unità Operative (UO) coinvolte sono:

- 12 UO di Pediatria
- 7 UO di Neurologia
- 1 UO di Immunoinfettivologia
- 1 UO di Terapia Intensiva-DEA Area Rossa

La sorveglianza attiva prevede una sorveglianza quindicinale da parte del personale coordinatore di tutti gli ospedali afferenti alla rete. Nel sospetto clinico di PFA i Referenti dei Presidi Ospedalieri dovranno inviare la scheda di notifica al Centro di Riferimento il quale provvederà ad inoltrare la stessa al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sarà invece compito dei Referenti l'invio dei campioni biologici all'ISS per le indagini virologiche (Figura 1).

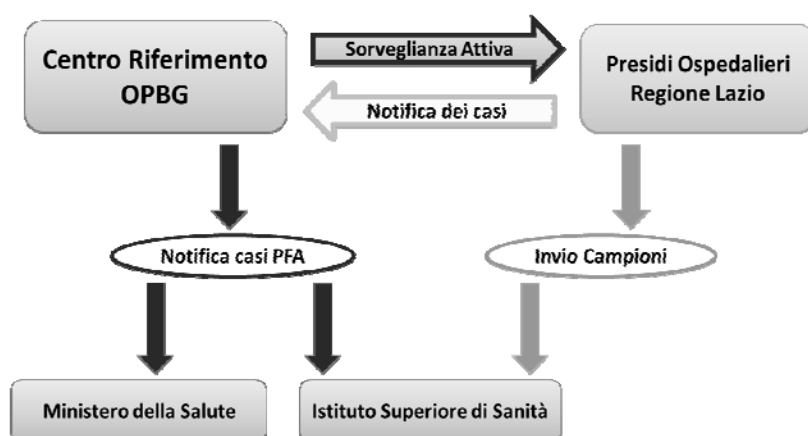


Figura 1. Organizzazione della rete di sorveglianza nel Lazio

Risultati della sorveglianza PFA nel 2011

Nel corso del 2011 i casi notificati nella fascia di età < 15 anni sono stati quattro. In questa fascia di età il numero di casi attesi è di otto all'anno (Tabella 1).

Tabella 1. Risultati della sorveglianza PFA 2011 nel Lazio

Sesso/età	Data ricovero	Data Notifica	Diagnosi	Campioni Feci/Siero	Follow-up 60-90 giorni	Ritardo notifica
M/1 anno	20/04/2011	5/05/2011	PFA Arti inferiori	no	SGB	2
F/1 e 4 mesi	15/03/2011	5/05/2011	PFA Arti inferiori	no	SGB	38
F/14 e 10 mesi	17/12/2011	28/12/2011	PFA Arti inferiori	sì	SGB	0
M/4 anni e 5 mesi	8/11/2011	18/11/2011	PFA Arti inferiori	sì	/	0

SGB: Sindrome di Guillain-Barré

Sono stati raccolti i dati clinici ed epidemiologici per tutti i pazienti, mentre i campioni biologici per le indagini virologiche sono stati ottenuti solo per due casi su 4 (pari al 50%). I casi sprovvisti di campioni e quelli notificati in ritardo sono stati individuati dal Centro di Riferimento attraverso la sorveglianza retrospettiva.

Fino a marzo 2011 i dati di follow-up a 60 giorni sono stati forniti per tre casi su 4 (pari all'80%). La diagnosi finale è stata per tutti di sindrome di Guillain-Barré. La mancata notifica al follow-up in un caso è dovuta al trasferimento del paziente in una struttura diversa da quella del ricovero. Le schede di follow-up sono state trasmesse al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.

Rispetto agli otto casi attesi di PFA nella popolazione 0-15 anni (1 per 100.000) nel Lazio, l'incidenza osservata nel 2011 è stata di quattro casi (0,5 per 100.000).

Nel corso del 2012, i casi notificati nella fascia di età < 15 anni sono stati otto; inoltre è stato notificato un caso di PFA in paziente con età superiore a quindici anni (tale caso però non è stato incluso perché oltre il limite di età richiesto dall'OMS) (Tabella 2).

Tabella 2. Risultati della sorveglianza PFA 2012 nel Lazio

Casi notificati	Casi con campioni	Follow-up
8 + 1 (>15 anni)	8 (2 No siero)	8

Sono stati raccolti i dati clinici ed epidemiologici per tutti i pazienti. I campioni biologici per le indagini virologiche sono stati raccolti in tutti i casi solo per due di essi non è stato possibile reperire i campioni di siero (Tabella 3).

Il follow-up a 60 giorni dei casi segnalati nel 2012 ha dato i seguenti risultati: Sindrome di Guillain-Barré (SGB) per 5 pazienti, di Guillain-Barré variante Miller Fisher per 2 pazienti e di poliradiculonevrite acuta per 1 paziente (Tabella 4).

Tabella 3. Casi PFA segnalati nel 2012 nel Lazio

Sesso	Età	Ospedale	Scheda notifica	Ritardo notifica	Campioni feci/siero	Follow-up
F	1 e 6 mesi	OPBG	sì	0	SI	sì
F	3 e 1 mese	OPBG	sì	0	No Siero	sì
F	3 anni	OPBG	sì	0	SI	sì
M	2 e 1 mese	OPBG	sì	0	SI	sì
M	3 e 5 mesi	OPBG	sì	0	SI	sì
F	9 e 2 mesi	OPBG	sì	12	SI	sì
M	11 mesi	OPBG	sì	0	SI	sì
F	4 e 12 mesi	Umb. I	sì	0	No Siero	sì

OPBG (Ospedale pediatrico Bambino Gesù) / Umb. I (Ospedale Umberto I)

Tabella 4. Casi PFA segnalati nel 2012 nel Lazio

Sesso	Età	Sintomi all'esordio	Ab Polio 1,2,3	Isolamento Feci	Diagnosi Follow-up
F	1 e 6 mesi	PFA Arti Inferiori	PV1: 724 PV2: 724 PV3: 45	Negativo	SGB
F	3 e 1 mese	PFA Arti Inferiori	No siero	Negativo	SGB
F	3 anni	PFA Arti Inferiori MM. Respiratori e facciali Paralisi Bulbare	PV1: 45 PV2: 45 PV3: 8	Negativo	SGB Miller Fisher
M	2 e 1 mese	PFA Arti Inferiori	PV1:181 PV2: 181 PV3: 181	Negativo	SGB
M	3 e 5 mesi	PFA Arti Inferiori	PV1:181 PV2: 512 PV3: 91	Negativo	SGB
F	9 e 2 mesi	PFA Arti Inferiori	PV1:128 PV2: 256 PV3: 128	Negativo	Poliradic. Acuta
M	11 mesi	PFA Arti Inferiori Mm. Respiratori	PV1: 256 PV2: 256 PV3: 91	Negativo	SGB Miller Fisher
F	4 e 12 mesi	PFA Arti	No Siero	Negativo	SGB

PV: poliovirus

Nel 2012 l'incidenza dei casi di PFA nella Regione Lazio è stata conforme al numero dei casi attesi (1 per 100.000).

Nell'anno 2011 il numero dei casi segnalati è stato inferiore al numero dei casi attesi con una raccolta adeguata dei campioni avvenuta solo per 2 di essi e la perdita di un caso al follow-up a 60-90 giorni. Tali risultati non soddisfano gli indici di qualità della sorveglianza (Tabella 5).

Tabella 5. Indicatori di qualità della sorveglianza PFA 2011 nel Lazio

Indicatori di qualità	Obiettivi previsti	Obiettivi raggiunti
Casi Attesi PFA Regione Lazio	8 casi/anno	4 casi/anno
Raccolta dei campioni entro 14 giorni	>80%	50%
Invio delle schede di notifica	100%	100%
Completezza delle schede di notifica	>90%	>90%
Follow-up dei casi entro 60 giorni	>80%	75%

Conclusioni

Nel corso del 2012 è stato necessario agire su diversi fronti per migliorare il sistema di sorveglianza attiva.

Al fine di ottenere una maggiore sensibilizzazione dei Referenti e per accrescere il livello di conoscenza del progetto tra neurologi, infettivologi, pediatri e neuroriabilitatori, è stato organizzato un workshop che si è svolto presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma il 28 settembre 2012 con la partecipazione dei rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Referenti ospedalieri del Lazio.

Nel corso del 2012, la presenza di personale coordinatore, presso il Centro di Riferimento (Ospedale pediatrico Bambino Gesù) dedicato al progetto, con compiti di identificazione e notifica dei casi, modalità di raccolta, tempistica e conservazione dei campioni, ha permesso di migliorare alcuni aspetti della sorveglianza in particolare:

- l'ampliamento della rete di sorveglianza e l'individuazione di nuovi Referenti,
- un maggiore coinvolgimento del personale infermieristico in particolare nelle figure dei capo-sala
- l'istruzione alla corretta raccolta e invio dei campioni
- l'identificazione di un medico reperibile nelle 24 ore da contattare nell'eventualità di ricovero di casi PFA.

In conclusione, i dati della sorveglianza attiva delle PFA nella Regione Lazio nell'anno 2012 hanno soddisfatto pienamente gli indici di qualità della sorveglianza (Tabella 7).

Tabella 7. Qualità della sorveglianza PFA (Lazio, 2012)

Indicatori di qualità	Obiettivi previsti	Obiettivi raggiunti
Casi Attesi PFA Regione Lazio	8 casi/anno	8 casi/ 8 mesi
Raccolta dei campioni entro 14 giorni	>80%	100%
Invio delle schede di notifica	100%	100%
Completezza delle schede di notifica	>90%	90%
Follow-up dei casi entro 60 giorni	>80%	100%

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Lazio

Mario Mastrangelo, Serena Galosi, Reparto Scienze Neurologiche, Policlinico Umberto I, Roma; Alberto Spalice Policlinico, Neurologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Roma; Andrea Scoccia, Reparto di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma; Roma Stortini Massimo, Neuroriabilitazione OPBG Palidoro, Roma; Cantonetti Laura, Pediatria OPBG Palidoro, Roma; Caterina Geremia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Pediatria Multispecialistica OPBG, Roma; A. Parenti, Anna M. Miotti, UOC di Pediatria ed Ematologia Pediatrica, Ospedale San Camillo, Roma; Rossana Ortolani Ospedale Paolo Colombo Velletri; Orazio Genovese, Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico Gemelli Roma; Francesca Soscia, UOC di Pediatria, Ospedale S.M. Goretti, Latina; Giorgi Fabio, Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale Regina Apostolorum, Albano; Giancarlo Morselli, Ospedale Sandro Pertini, Roma; Livia Brusa, Neurologia, Ospedale Sant'Eugenio Roma; Isa Innocenti, Ospedale S.G. Evangelista, Roma; Emanuele Cassetta FBF, Roma; Eva Goldoni, Reparto di Pediatria, Ospedale Bel Colle Grande degli Infermi, Viterbo.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE ABRUZZO

Rossana Cassiani (a), Laura Pelino (b), Viviana Faggioni (a)

(a) Servizio Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Locale Avezzano-Sulmona, L'Aquila

(b) Specializzanda presso la Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva dell'Università degli studi dell'Aquila, L'Aquila

Introduzione

Con la risoluzione WHA 41.28 del maggio 1988, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha incluso, nel suo *Expanded Program on Immunization* (EPI), l'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite nel mondo.

Al raggiungimento di tale obiettivo anche l'Italia aderisce nell'ambito del piano per il mantenimento dello stato di eradicazione della polio, la cui implementazione è garantita anche dall'Accordo sottoscritto in sede di Conferenza Stato Regioni-Province Autonome il 30 maggio 2002; tale Accordo prevede tra l'altro che le Regioni e le province Autonome, nell'ambito delle specifiche competenze, proseguano la sorveglianza delle paralisi flaccide acute (PFA), secondo i protocolli raccomandati dall'OMS ed attuati secondo le indicazioni del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS).

Quindi la Regione Abruzzo sostanzialmente dovrà raggiungere l'obiettivo attraverso:

- a. l'aumento dei livelli di immunizzazione preventiva tramite vaccinazione;
- b. il miglioramento della sorveglianza dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA);
- c. la sorveglianza dei poliovirus selvaggi nell'ambiente.

La sorveglianza attiva delle PFA è il sistema migliore per valutare la persistenza della circolazione di poliovirus selvaggi.

In aggiunta ai casi di poliomielite da virus selvaggio, le PFA includono la poliomielite vaccino-associata, le sindromi simil-poliomielitiche sostenute da enterovirus quali Echovirus e Cocksackievirus, la sindrome di Guillan-Barré e altre neuropatie di varia origine, per le quali è essenziale attuare la diagnosi differenziale, tramite follow-up e indagini virologiche dettagliate.

I casi attesi di PFA oscillano attorno a 1/100.000 soggetti di età compresa tra 0 e 15 anni, e il raggiungimento di un tasso almeno pari a questo, da parte di un sistema di sorveglianza, consente di validarne efficienza e sensibilità adeguate ad aree in cui la poliomielite sia diventata rara.

Il progetto di sorveglianza delle paralisi flaccide nella Regione Abruzzo nel 2011 è stato realizzato con il finanziamento del Ministero della Salute, a partire dal 1° gennaio con i seguenti obiettivi:

- *obiettivo finale*: consolidamento della rete di sorveglianza delle paralisi flaccide acute (PFA) nella Regione Abruzzo rispondente alle caratteristiche di efficienza e sensibilità richieste dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per Paesi industrializzati impieganti vaccino antipolio inattivato;
- *obiettivi specifici*: valutare l'incidenza e l'eziologia delle paralisi flaccide acute nella Regione Abruzzo. Identificazione e immediata segnalazione, al Ministero della Salute e all'ISS, di tutti i casi di paralisi flaccida ad insorgenza acuta in soggetti di età compresa

tra 0 e 15 anni. Raccolta tempestiva e invio all'ISS di campioni di feci e siero dei soggetti affetti da PFA.

Attività di sorveglianza della paralisi flaccida acuta

La Regione Abruzzo, dal 2010, ha identificato il Centro di Riferimento Regionale presso Il Servizio di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica della Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Avezzano-Sulmona-L'Aquila, con sede in Sulmona (AQ). Al fine di dare concreta attuazione al programma di sorveglianza attiva, il Centro ha attuato le seguenti azioni:

- organizzazione della rete di sorveglianza e coinvolgimento delle unità operative ospedaliere di Pediatria, Malattie Infettive e Neurologia delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) delle Regione per il tramite di comunicazioni scritte e incontri regionali periodici;
- contatto quindicinale attraverso mail e/o telefonate delle unità operative ospedaliere sopra indicate, alle quali più frequentemente possono giungere i casi di PFA;
- raccolta di tutti i dati clinici, epidemiologici e dei campioni biologici su cui effettuare le indagini virologiche in laboratori accreditati dall'OMS;
- invio dei campioni biologici e dei dati all'ISS;
- invio dei dati di follow-up clinico dei pazienti con PFA all'ISS e al Ministero della Salute, al fine di consentire la classificazione finale dei casi segnalati, entro 60-90 giorni dall'inizio della sintomatologia paralitica, secondo gli schemi fissati dall'OMS (lettera circolare n. 400.3/28/843 del 27 febbraio 2001).

La rete di sorveglianza della Regione Abruzzo è composta da complessive venticinque unità operative (Pediatria, Neurologia e Malattie Infettive) dei presidi ospedalieri presenti nel territorio abruzzese, ove con maggiore probabilità possono riscontrarsi casi ricadenti nella sorveglianza, e dai referenti dei Servizi di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica delle 4 ASL provinciali (vedi Allegato). Tutte le unità operative ospedaliere sono state informate sulla finalità della sorveglianza attiva, le sue modalità attuative e gli indicatori di performance richiesti dall'OMS (Tabella 1).

Tabella 1. Indicatori per la verifica dei risultati richiesti dall'OMS per la rete delle PFA

Indicatore di processo	Standard di processo
Identificazione di una rete di ospedali a cui afferiscono i casi PFA	Zero ospedali con assenza di referente per la sorveglianza delle PFA
Incidenza PFA nella popolazione 0-15 anni della Regione	1:100.000
Completezza delle notifiche di PFA	≥ 90%
Raccolta di 2 campioni di feci non oltre 14gg dall'inizio dei sintomi	≥ 80%
Invio dei campioni prelevati casi di PFA entro 72 ore	≥ 80%
Follow- up dei casi di PFA entro 60 giorni	≥ 80%
Invio schede di notifica PFA all'ISS e al Ministero della Salute	0 casi senza schede
Report delle attività	Report semestrali da inviare all'ISS

Al fine di sensibilizzare le unità operative ospedaliere ad una puntuale segnalazione dei casi, è stato definito il protocollo procedurale, discusso e condiviso in riunioni regionali, che si riporta di seguito:

- la segnalazione di tutti i casi di PFA ad insorgenza acuta e dovuti a qualsiasi eziologia (casi di sindrome di Guillain-Barré, polinevrite, mielite trasversa, trauma, infezioni da altri virus e batteri, ecc.), in particolare nei soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni compiuti;
- la comunicazione del caso entro 48 ore tramite comunicazione telefonica via fax o e-mail della scheda di segnalazione iniziale al Centro di Riferimento Regionale - Servizio di Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica della ASL Avezzano-Sulmona - L'Aquila che la inoltrerà al Ministero della Salute e al Laboratorio nazionale di riferimento per la polio dell'Istituto Superiore di Sanità;
- la raccolta dei campioni biologici, un campione di siero e uno di feci, entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi e, a 24 ore di distanza, un secondo campione di feci;
- l'invio al Laboratorio di riferimento dell'ISS;
- a distanza di 60 giorni dalla comparsa della sintomatologia, la compilazione e l'invio, via fax, della scheda di follow-up, più esaustiva con dati anamnestici remoti e recenti, risultati di laboratorio e diagnosi finale.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Abruzzo

Avezzano: De Santis Federica, Neurologia; Antonio D'Agostino, Gabriella Bottone, Italo Cipollone, Pediatria; Rinalda Mariani, Malattie Infettive.

L'Aquila: Patrizia Sucapane, Neurologia; Giorgio Nigro, Pediatria; Maurizio Mariani, Malattie Infettive.

Sulmona: Amleto Gabriele, Neurologia; Gianna Tollis, Pediatria.

Chieti: Marco Onofri, Neurologia; Alberto Verrotti, Pediatria; Eligio Pizzigallo, Malattie Infettive.

Lanciano: Ranieri, Pediatria.

Vasto: Mafalda Cipulli, Neurologia; Elisabetta Galante, Pediatria; Maria Pina Sciotti, Malattie Infettive.

Ortona: Carlo Mancinelli, Pediatria.

Pescara: Armando Mancini, Neurologia; Antonella Minniti, Pediatria; Giustino Parruti, Giuseppina Placido, Malattie Infettive.

Teramo: Francesco Di Blasio, Neurologia; Silvia Di Battista, Pediatria; Dante Di Giammartino, Malattie Infettive.

Atri: Donatella Simongini, Pediatria.

Sant'Omero: Adelina Soccio, Pediatria.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE CAMPANIA

Maria Triassi, Francesca Pennino

Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli, Napoli

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con la risoluzione nel maggio 1988 ha incluso tra i suoi progetti quello dell'eradicazione della poliomielite nel mondo. Per il raggiungimento di questo obiettivo, cui aderisce anche l'Italia, il *gold standard* è rappresentato dalla sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA). Tale programma, coordinato dall'Istituto Superiore Sanità e dal Ministero della Salute, richiede un contatto diretto e continuativo tra centri di riferimento regionali e i presidi ospedalieri, requisito fondamentale per l'identificazione tempestiva di eventuali casi di paralisi da poliovirus selvaggi o vaccino-derivati.

Il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Napoli ha aderito al progetto di sorveglianza dal 1997 come Centro di Riferimento della Regione Campania. In questo lavoro vengono riportati i risultati relativi alla sorveglianza delle PFA nell'anno 2011 in Campania.

La rete di sorveglianza in Campania

Il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Napoli, in qualità di Centro di Riferimento Regionale (CRR), ha individuato reparti e/o servizi di Pediatria/Neurologia, Neuropsichiatria Infantile e Malattie Infettive di 32 diverse strutture ospedaliere che coprono tutto il territorio regionale. Per ogni struttura il CRR ha identificato uno o più referenti ai quali sono state illustrate le motivazioni e l'importanza della sorveglianza a livello nazionale e internazionale ed è stato spiegato il protocollo operativo.

Tale protocollo prevede la compilazione di una scheda di notifica nella quale vengono riportati i dati clinici ed epidemiologici del paziente ed una scheda di follow-up, a 60 giorni dall'esordio dei sintomi, nella quale vengono inserite informazioni più dettagliate sul caso e sull'evoluzione della paralisi. È stato, inoltre, comunicato ai referenti che oltre alla segnalazione del caso è necessario effettuare, tempestivamente (al massimo entro 14 gg dall'inizio dei sintomi), la raccolta di due campioni di feci a distanza di 24-48 h l'uno dall'altro e di un campione di sangue sierato. Il CRR, come da protocollo, ogni 15-20 giorni contatta telefonicamente i referenti ospedalieri e provvede al ritiro dei campioni biologici, presso le strutture che hanno notificato il caso, successivamente vengono inviati al Laboratorio nazionale di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per le indagini virologiche.

Risultati della sorveglianza attiva nell'anno 2011

Studi epidemiologici eseguiti dall'OMS, hanno indicato che il riscontro di un'incidenza annuale intorno a 1/100000 casi di PFA, per qualunque eziologia, in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni in ogni Paese, garantisce l'affidabilità del sistema di sorveglianza nell'identificazione di casi di poliomielite. Nella Regione Campania la popolazione nella fascia di età 0-14 anni è di circa 1.000.000 di individui (1.022.842 nel 2011, dati ISTAT), quindi il numero di casi PFA attesi per anno è di circa 10.

Nel periodo 1° gennaio – 31 dicembre 2011 sono stati contattati regolarmente i Referenti della rete di sorveglianza e sono stati segnalati 7 casi di PFA con un valore di incidenza di 0.7. Le segnalazioni sono tutte pervenute dalla Neurologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon" di Napoli, che è il Centro Ospedaliero Pediatrico di riferimento regionale. Cinque casi appartenevano al sesso maschile e due al sesso femminile; 3 casi con un'età compresa nella fascia d'età 0-4, 2 casi nella fascia d'età 5-9 e 2 casi nella fascia d'età 10-14 (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione per sesso e per età dei casi di PFA segnalati in Campania

Sesso	0-4	5-9	10-14	Totale
Maschi	2	2	1	5
Femmine	1	0	1	2
Totale	3	2	2	7

Relativamente alla distribuzione per Provincie, il 57% dei casi proveniva dalla provincia di Napoli, il 29% da Salerno e il 14% da Caserta. Non sono pervenute segnalazioni dalle provincie di Avellino e Benevento.

Nel 100% dei casi sono stati raccolti 2 campioni di feci, ma solo 5 (71%) sono stati raccolti entro i 14 gg dall'inizio dei sintomi, determinando così un indice di sorveglianza pari a 0.5. I campioni di siero non sono stati raccolti correttamente e quindi non è stato possibile inviarli all'Istituto Superiore di Sanità per la valutazione dei titoli anticorpali per polio. In nessun campione di feci analizzato è stato isolato poliovirus.

La Tabella 2 riassume i dati epidemiologici e clinici dei casi segnalati.

Tabella 2. Dati epidemiologici e clinici dei casi PFA segnalati nel 2011 in Campania

Paziente	Sesso	Età (aa)	Provincia residenza	Esordio sintomi	Diagnosi iniziale	Diagnosi finale (60-90 gg)
L.L.	M	3	Napoli	30.04.2011	Polineurite	Sindrome di Guillain-Barré
A.E.	F	4	Napoli	25.04.2011	Polineurite	Poliradiculoneurite/ Sindrome di Landry
M.P.	M	14	Napoli	29.04.2011	Polineurite	Poliradiculoneurite/ Sindrome di Landry
M.G.	M	3	Napoli	29.05.2011	Polineurite	Sindrome di Guillain-Barré
P.A.	F	11	Napoli	15.09.2011	Polineurite	Sindrome di Guillain-Barré
C.D.	M	8	Caserta	22.09.2011	Polineurite	Poliradiculoneurite/ Sindrome di Landry
C.V.	M	2	Salerno	05.11.2011	Polineurite	Sindrome di Guillain-Barré

L'86% delle schede di follow-up sono state inviate entro i 90 giorni dalla segnalazione, e nel 100% dei casi si è osservata una regressione della paralisi.

Nel 2011 è stato segnalato, dall'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Cardarelli" di Napoli, un caso di PFA in una bambina di 17 anni che non rientrava nella fascia di età indicata dalla sorveglianza.

I campioni di feci sono stati comunque inviati e analizzati dal laboratorio dell'Istituto Superiore di Sanità e sono risultati negativi all'isolamento per poliovirus.

Conclusioni

Nella Regione Campania, nel 2011, sono stati segnalati sette casi di PFA (tasso di incidenza 0,7) tutti provenienti dal Reparto di Neurologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon", l'ospedale pediatrico di riferimento regionale. Fra le patologie cliniche responsabili delle paralisi flaccide segnalate, la Sindrome di Guillain-Barré-Poliradiculoneurite-Sindrome di Landry è stata quella maggiormente riscontrata, in linea con quanto riportato per i casi segnalati a livello nazionale. In cinque dei sette casi notificati, i due campioni di feci sono stati raccolti nei tempi previsti dal protocollo e da nessun campione è stato isolato poliovirus, confermando l'assenza di casi di poliomielite nella nostra Regione.

Dalla valutazione di alcuni indici di performance possiamo concludere che nell'anno 2011 si è registrato un indice di sorveglianza più alto rispetto al 2010 (0,5 vs 0,2), ma più basso di quello riscontrato nel 2009 (0,9). Questa variabilità di efficienza nella notifica dei casi è, probabilmente, causata dall'avvicinarsi dei referenti periferici sia per pensionamento, sia per trasferimenti interni o ad altri presidi ospedalieri. Durante il 2011-2012, alcuni referenti hanno riscontrato difficoltà nel reperire i campioni biologici poiché non tutto il personale infermieristico era a conoscenza del programma di sorveglianza e quindi i campioni non erano stati conservati. Per ovviare questo problema è stato nuovamente richiesto alle Direzioni Sanitarie di inviare una nota a tutti i reparti interessati, illustrando l'importanza della sorveglianza, la sua finalità e la necessità di raccogliere i campioni clinici per le indagini virologiche. In Allegato al capitolo vengono riportati i nomi dei referenti e del personale sanitario che collaborano attivamente al progetto di sorveglianza di PFA a livello regionale. Grazie alla loro fattiva e attenta cooperazione è possibile individuare i casi, studiarne l'eziologia e contrastare il rischio di importazione di ceppi selvaggi o vaccini derivati mutati e neurovirulenti nel nostro Paese.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Campania

Felice Nunziata - Direttore Strutture Complesse di Pediatria di Solofra e Ariano Irpino ASL Avellino; Giuseppe Vergara, Marco Fasolino, Antonio Tarallo; Giuseppe Pipola - Pediatria. ASL NA3sud; Crudele Antonio - Pediatria Presidio Ospedaliero Battipaglia; Michele Feleppa - Neurologia Ospedale Benevento; Raffaele Albano - Pediatria Ruggi d'Aragona Salerno; Ciro Florio - Neurologia Azienda Ospedaliera Cardarelli Napoli; Alfonso Romano - Neurologia Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Napoli; Luigi Foggia, Bello - Neurologia Azienda Ospedaliera Santobono Pausillipon; Antonio Correrà - Pediatria Presidio Ospedaliero Annunziata; Bruno Ronga - Neurologia Azienda Ospedaliera "Ospedali dei Colli"; Franco Faella - Malattie Infettive Azienda Ospedaliera "Ospedali dei Colli"; Basilio Malamisura - Pediatria Ospedale Cava dei Tirreni; Carlo Montinaro - Pediatria ASL Salerno;

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE PUGLIA

Michele Labianca (a), Agata Calvario (b), Maria Chironna (c), Silvio Tafuri (c), Cinzia Germinario (c)

(a) *Dipartimento di Prevenzione, ASP Potenza, Potenza*

(b) *Unità Operativa Complessa di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Bari, Bari*

(c) *Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro,
Bari*

Obiettivo

L'attività di monitoraggio dell'eliminazione della poliomielite in Puglia viene realizzata attraverso il mantenimento di elevate coperture vaccinali, la sorveglianza delle paralisi flaccide acute (1), la sorveglianza ambientale (2) e studi *ad hoc* per la valutazione dello stato immunitario nei confronti della poliomielite nella popolazione residente (3) e immigrata (4). L'attenzione alla popolazione immigrata è legata alla particolare collocazione geografica della Puglia, che la espone a frequenti flussi migratori, in cui si verifica l'ingresso di migranti e rifugiati provenienti da Paesi in cui la poliomielite è endemica ovvero dove si verificano *outbreak* o casi sporadici di questa malattia.

Obiettivo del presente lavoro è descrivere i risultati del sistema di sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Puglia nel corso dell'anno 2011.

Metodi

Il sistema di sorveglianza delle paralisi flaccide acute è stato istituito in Puglia a partire dal 1997 sotto il coordinamento dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER). Il sistema è basato su una rete di referenti individuati tra i medici degli ospedali di riferimento provinciale in cui sono presenti strutture di pediatria, neuropsichiatria infantile, neurologia e malattie infettive. I referenti vengono settimanalmente contattati dagli epidemiologi dell'OER al fine di individuare tutti i soggetti ricoverati con paralisi flaccida acuta rispondenti alla definizione di caso. Gli epidemiologi dell'OER provvedono all'indagine, alla compilazione della scheda di sorveglianza, all'accertamento dello stato vaccinale e, d'intesa con i referenti delle strutture ospedaliere, alla raccolta dei campioni di feci, che vengono inviati al laboratorio di riferimento regionale presso l'Unità Operativa Complessa di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari per la ricerca di enterovirus e poliovirus.

Il sistema prevede due indicatori di efficienza:

- numero di casi campionati per anno/n. casi notificati %;
- numero di campioni pervenuti al laboratorio entro 72 ore dalla raccolta/n. totale campioni %;

I dati riportati nelle schede di sorveglianza e i risultati delle indagini di laboratorio sono inseriti in un database costruito con software FileMaker Pro e analizzati con software STATA MP11.

Risultati

Nel corso del 2011 sono stati segnalati in Puglia tredici casi di paralisi flaccida acuta, di cui dodici in soggetti residenti in Puglia e un residente in un'altra regione. Il numero di casi segnalati risulta superiore rispetto all'atteso, calcolato come numero medio di casi per anno negli ultimi dieci anni (2001-2010), pari a sette.

Dodici casi sono stati segnalati dall'Unità Operativa Complessa di Neurologia pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII e 1 caso dall'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Bari.

Otto (61%) dei casi segnalati riguardavano soggetti di sesso maschile; 4 (30,8%) bambini di età inferiore ai quattro anni, 4 (30,8%) soggetti di età compresa tra cinque e nove anni e 5 (38,4%) tra dieci e quattordici anni (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione dei casi di paralisi flaccida acuta, per fascia di età e sesso (Puglia, 2011)

Fascia di età	M	F	Totale
0-4 anni	4	0	4
5-9 anni	3	1	4
10-14	1	4	5
Totale	8	5	13

Nove (69%) segnalazioni riguardavano bambini residenti nella provincia di Bari, 2 (15%) bambini residenti nella provincia Barletta-Andria-Trani (BAT), 1 (8%) in provincia di Taranto e 1 (8%) in Calabria (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione dei casi di paralisi flaccida acuta, per provincia di residenza (Puglia, 2011)

Provincia	Numero
Bari	9
Barletta-Andria-Trani	2
Taranto	1
Altro (Calabria)	1
Totale	13

Per quanto riguarda il quadro clinico, nove casi presentavano una poliradicolonevrite, due una mielopatia trasversa e due una sindrome di Guillain-Barré (Tabella 3).

Tabella 3. Distribuzione dei casi di paralisi flaccida acuta, per quadro clinico. Puglia, 2011

Quadro clinico	Numero
Poliradicolonevrite	9
Guillain-Barré	2
Mielite trasversa	2
Totale	13

Per tutti i casi notificati si è provveduto all'accertamento dello stato vaccinale ed alla raccolta entro 72 ore di due campioni di feci, che sono stati analizzati presso il laboratorio di riferimento regionale, risultando negativi per la ricerca di enterovirus e poliovirus. In otto casi si è altresì proceduto al prelievo del liquor, sul quale è stata effettuata la ricerca di enterovirus e poliovirus, risultata negativa.

I due indicatori di efficienza stabiliti dal sistema di sorveglianza sono stati pertanto raggiunti al 100%.

Conclusioni

Il sistema di sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Puglia evidenzia livelli di sensibilità soddisfacenti e costantemente superiori rispetto alla media nazionale. I risultati positivi finora registrati sono sicuramente attribuibili al modello di sorveglianza attiva, alla destinazione di risorse umane dedicate da parte dell'OER e al coinvolgimento e all'attiva partecipazione di clinici, personale delle professioni sanitarie e operatori dei Dipartimenti di Prevenzione.

Bibliografia

1. Prato R, Labianca M, Calvario A, Bozzi A, Rizzo C, Fiore L, Vellucci L, Buttinelli G, Donati V, Lopalco PL, Germinario C. Evaluation of the surveillance system of acute flaccid paralysis in Puglia: 5 years of work. *Ann Ig* 2002;14(6):487-94.
2. Tafuri S, Chironna M, Martinelli D, Sallustio A, Prato R, Germinario C. Surveillance of poliovirus circulation among refugees in Italy, 2008-2011. *J Travel Med* 2012; 19(1):61-3.
3. Tafuri S, Prato R, Martinelli D, Calvario A, Bozzi A, Labianca M, Patti A, Lopalco PL, Germinario C. Serological survey on immunity status against polioviruses in children and adolescents living in a border region, Apulia (Southern Italy). *BMC Infect Dis* 2008;8:150.
4. Tafuri S, Martinelli D, Melpignano L, Balducci MT, Calvario A, Bozzi A, Prato R, Germinario C. High level immunity against poliomyelitis in African and Asian refugees in southern Italy. *J Travel Med* 2010;17(3):203-5.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Puglia

L. Margari - Neuropsichiatria Infantile – Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico Di Bari; D. Galeone, V. Scirucchio, A.M. Pellegrino, M. Sesta – Neurologia - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII” - Bari; G. Pietroforte – Pediatria - Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale “F. Miulli” - Acquaviva delle Fonti (BA); V. Fortunato – Pediatria – Ospedale “L. Bonomo” - Andria (BA); M. Manzonna – Pediatria - Ospedale “San Giacomo” Monopoli (Ba); P.Marzocco - Neuropsichiatria Infantile - Ospedali Riuniti Foggia; M.Germano - Neuropsichiatria Infantile - Casa Sollievo Della Sofferenza San Giovanni Rotondo (Fg); F. Moramarco – Pediatria - Ospedale “Di Summa” - Brindisi; F. Miletì – Pediatria - Ospedale “Umberto I” – Fasano (Br); S. Pozzi – Pediatria – Ospedale “Vito Fazzi” – Lecce; Bove – Pediatria – Ospedale “S. Cuore” - Gallipoli (Le); G. La Balestra – Pediatria – Ospedale “Ss. Annunziata” – Taranto; L. Morciano – Pediatria – Ospedale “Cardinal Panico” - Trifase (Le).

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE CALABRIA

Alfredo Focà, Angela Quirino

Unità Operativa di Microbiologia Clinica, dell'Università degli Studi "Magna Grecia" di Catanzaro

Le attività di eradicazione della poliomielite, avviate nel 1988 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), poggiano su tre obiettivi fondamentali: il mantenimento dei livelli di immunizzazione preventiva mediante vaccinazione, la sorveglianza dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA) e la ricerca di poliovirus selvaggi nell'ambiente.

L'Unità Operativa di Microbiologia Clinica, dell'Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, diretta dal Prof. Alfredo Focà opera dal 2010 quale Centro Regionale di Riferimento per la sorveglianza delle PFA in Calabria nell'ambito della rete di sorveglianza nazionale coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero della Salute.

La rete di sorveglianza delle PFA operante in Italia si propone di controllare e contrastare il rischio di reintroduzione di poliovirus neurovirulenti, selvaggi o vaccino-derivati (Fiore et al., 1996).

Il flusso continuo di immigrati clandestini da Paesi in via di sviluppo, inclusi quelli in cui la poliomielite è ancora endemica (Istituto Nazionale di Statistica, 2012), espone la Calabria al rischio di reintroduzione dei patogeni responsabili. In questa relazione sono riportati i risultati dell'attività della rete di sorveglianza delle PFA nella Regione Calabria nel 2011, condotti dal Centro di Riferimento con l'ausilio della Regione Calabria.

Risultati della sorveglianza nell'anno 2011

Da gennaio 2011 a dicembre 2011 è stato condotto uno studio di sorveglianza di casi di PFA da poliovirus o altri enterovirus nel territorio calabrese.

Durante questo studio, dopo consultazione telefonica con i reparti di Pediatria e di Neurologia delle Aziende Ospedaliere della Regione Calabria, non sono state effettuate notifiche dirette. Consultando i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) relativi ai casi di Guillain-Barré/polineurite infettiva acuta in età inferiore a quindici anni, nel periodo 2001-2008 in Italia, e in particolar modo nella Regione Calabria, è stata riscontrata una fortissima sottostima. Infatti, nella sola Regione Calabria, vi sono stati, in otto anni, ventisei casi notificati da Schede di Dimissione Ospedaliere (SDO) e sono stati riscontrati solo sei casi dall'attività di sorveglianza effettuata negli stessi anni.

Questi dati mettono in luce il cattivo funzionamento dei sistemi di notifica, in modo particolare per la regione Calabria dove è emersa una sottonotifica di venti casi tra gli anni 2001-2008.

In base ai dati tabulati nelle SDO, in Calabria, nell'anno 2011, sono stati notificati cinquantuno casi, di cui 5 con età inferiore a 15 anni. Tutti presentavano diagnosi di Polineurite infettiva acuta. Due casi, di otto e nove anni, sono stati notificati nel reparto di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, mentre gli altri tre casi, di cui due di tredici anni e uno di undici anni, sono stati notificati nel reparto di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Annunziata di Cosenza. Dopo contatti telefonici con i relativi reparti, non si sono

ottenuti chiarimenti in merito all'assenza di segnalazione al referente regionale per la sorveglianza delle PFA della Calabria. L'Azienda Ospedaliera Annunziata di Cosenza ha riferito che due dei tre casi erano Polineuriti infettive croniche e non acute (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con PFA riscontrati in Calabria tramite le SDO nel 2011

Età (aa)	Ospedale segnalante	Reparto	Diagnosi all'esordio	Diagnosi finale (60-90 gg)
8	AO "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro	Pediatria	Polineurite infettiva acuta	Polineurite infettiva acuta
9	AO "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro	Pediatria	Polineurite infettiva acuta	Polineurite infettiva acuta
13	AO "Annunziata" di Cosenza	Pediatria	Polineurite infettiva acuta	Polineurite infettiva acuta
13	AO "Annunziata" di Cosenza	Pediatria	Polineurite infettiva acuta	Polineurite infettiva cronica
11	AO "Annunziata" di Cosenza	Pediatria	Polineurite infettiva acuta	Polineurite infettiva cronica

In tutti i casi riportati non è stato possibile ottenere la raccolta dei campioni fecali e dei campioni di siero entro i tempi previsti per procedere all'isolamento virale dai campioni di feci e alla titolazione degli anticorpi antipolio.

Conclusioni

I risultati ottenuti nel corso del 2011 in Calabria, sulla base di consultazioni telefoniche costanti tra il Centro di Riferimento Regionale e le Aziende Ospedaliere del territorio, hanno consentito di confermare sulla base dei dati ottenuti dalle SDO l'assenza nel periodo in esame di casi di poliomielite.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE IN SARDEGNA NEL PERIODO 1997-2011

Paolo Castiglia, Andrea Piana, Giovanni Sotgiu, Andrea Cossu, Elena Muresu, Giorgio Maida, Giuliana Solinas, Ida Mura e il Gruppo Sorveglianza PFA Sardegna
Struttura di Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari, Sassari

Introduzione

A circa dieci anni dall'ultimo caso di vaiolo, il 31 maggio del 1988 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si prefiggeva un secondo ambizioso obiettivo: eradicare la poliomielite (1). Le campagne di vaccinazione messe in atto fino a quel momento avevano, infatti, consentito di confinare i poliovirus selvaggi nelle aree dell'Africa centrale e del Subcontinente indiano, permettendo di dichiarare *polio-free* le Regioni delle Americhe (anno 1994) e di lì a breve quella del Pacifico occidentale (anno 2000).

Il mantenimento di adeguate coperture vaccinali, la sorveglianza attiva dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA) e la ricerca di poliovirus selvaggi nell'ambiente rappresentavano le direttrici per il perseguimento dell'ambito obiettivo sovranazionale.

Ogni Paese di ciascuna Regione OMS è stato, pertanto, chiamato ad organizzare una rete di sorveglianza interna per le direttrici sopra menzionate e così la Sardegna, nel febbraio del 1997 si è inserita nella rete con il Centro Regionale di Riferimento per la sorveglianza delle PFA (2), Istituito presso l'allora Istituto di Igiene e Medicina Preventiva dell'Università di Sassari, ora unità di Igiene e Medicina Preventiva del Dipartimento di Scienze Biomediche della stessa Università.

L'attività è da allora proseguita ininterrottamente (3, 4), passando anche attraverso il mirabile raggiungimento della condizione *polio-free* per la Regione Europea conseguito il 21 giugno del 2002.

Organizzazione del sistema di sorveglianza delle PFA

Nel 1997, con il contributo del "Progetto prevenzione: fattori di rischio della salute materno-infantile", l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha istituito la rete di sorveglianza attiva delle PFA per la Sardegna individuando nell'Istituto di Igiene e Medicina Preventiva dell'Università degli Studi di Sassari il centro di riferimento regionale

Sulla base delle indicazioni fornite dall'ISS (5), è stata costituita la Rete regionale della Sorveglianza, individuando quelle strutture presso le quali sarebbero potuti afferire, con maggiore probabilità, i casi di PFA compresi nella fascia di età 0-14 anni (ovvero in età pediatrica secondo la definizione dell'OMS). Sono state, pertanto, individuate dapprima trenta strutture, poi ridotte a ventinove, tra Reparti e/o Servizi di Pediatria, Neurologia, Neuropsichiatria infantile e Malattie infettive (Tabella 1).

Tabella1. Rete di sorveglianza della PFA in Sardegna

Città	Struttura	Presidio/azienda
Alghero	Pediatria	Osp. Civile
Ozieri	Pediatria	A.Segni
	Neurologia	
	Neuropsichiatria Inf.	ASL1 Serv. Mat.Infantile
	Neuropsichiatria Inf.	Università/AOU
Sassari	Clinica Pediatrica D'Ivezzì	
	Clinica Pediatrica	
	Pediatria Infettivi	
	Clinica Malattie Infettive	
Olbia	Pediatria	S.Giovanni di Dio
Tempio	Pediatria	Osp. Civile
La Maddalena	Pediatria	Osp. Civile
Lanusei	Pediatria	Osp. Civile
	Neuropsichiatria Infantile	S.Francesco
Nuoro	Pediatria	
	Neurologia	
	Malattie Infettive	
	Neurologia	Casa di cura Madonna del rimedio
Oristano	Pediatria	
	Pediatria Carbonia	Osp. Civile S. Martino
Carbonia	Pediatria	Sirai
Iglesias	Osp. Pediatrico	F.Ili Corbu
	Neuropsichiatria Infantile	Presidio Ospedaliero
	Neuropsichiatria Infantile	Presidio Pediatrico Macciotta/AOU
	Patologia Neonatale	
Cagliari	Puericoltura	
	Ist. di Clinica e Biol. dell'età evolutiva	Ospedale Regionale per le microcitemie
	Neurologia	S.Michele
	Malattie Infettive e Tropicali	SS. Trinità
Sestu	Neuropsichiatria Infantile	ASL 8

Il programma di sorveglianza delle PFA è stato illustrato ai Responsabili delle suddette Strutture ed è stata inviata loro una scheda da restituire in caso di adesione.

Tutte le strutture individuate hanno aderito all'iniziativa e, in un secondo momento, sono state inviate loro le schede di notifica e rilevamento dati, unitamente alla monografia dell'ISS che illustrava in dettaglio il programma.

Tali schede sono state successivamente aggiornate. Data la necessità di conoscere la situazione dei casi di PFA in tempo reale, è stato inoltre richiesto, per ciascuna struttura il nominativo di un referente e di un sostituto che riferissero in merito alla non comparsa di casi di PFA (*zero reporting*) ad ogni contatto telefonico eseguito ogni 15-20 giorni.

Schema del flusso informativo

La definizione di PFA include qualsiasi caso di paralisi flaccida ad insorgenza acuta, di cui non sia nota l'eziologia al momento dell'osservazione.

Per ogni caso segnalato si provvede alla raccolta dei dati epidemiologici e dei campioni biologici (≥ 2 campioni di feci prelevati a 24-48 ore l'uno dall'altro, al più presto possibile e comunque entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi).

Allo scopo di incrementare la sensibilità diagnostica sarebbe auspicabile il prelievo di due campioni di siero (uno prelevato al primo contatto ospedaliero con il caso ed un altro 15-20 giorni più tardi), e, se disponibili, un campione di liquor ed un tampone faringeo per la ricerca di enterovirus.

Tutti i campioni biologici, congelati a -20°C , vengono spediti in ghiaccio secco al laboratorio nazionale di referenza per la polio dell'ISS, che esegue le analisi virologiche.

Al fine di rendere tempestivo l'accertamento diagnostico, nei casi in cui si sospetti la sindrome di Guillain-Barré su una quota dei campioni di feci viene avviata presso il laboratorio di Microbiologia del centro di sorveglianza la coltura per l'isolamento di *Campylobacter jejuni*. Segue la notifica all'ISS su apposita scheda dei casi segnalati e la successiva compilazione di una scheda di follow-up a 60 giorni.

Il flusso informativo termina con un dettagliato *report* dei casi di PFA all'ISS che, come Centro di Riferimento Nazionale, cura l'invio di tutti i risultati della sorveglianza all'OMS.

Risultati dell'attività di sorveglianza

Dall'inizio della sorveglianza, considerando le nuove coorti di nascita, sono stati seguiti 445.525 soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni, per un totale di 2.933.605 anni-persona. Al 31 dicembre 2011, il centro di Sassari ha registrato trentasette casi di PFA, di cui trentaquattro rientravano fra i criteri di reclutamento per età, con un tasso annuo medio di incidenza di 1,16 per 100.000 (Tabella 2).

Tabella 2. Risultati della sorveglianza attiva delle PFA in Sardegna nel periodo 1997-2011

Anno	Casi PFA	Mesi studio	Popolazione <15 anni	Tasso incidenza PFA
1997	1	11	261.423	0,42
1998	2	12	254.899	0,78
1999	2	12	245.608	0,81
2000	1	12	240.251	0,42
2001	3	12	234.344	1,28
2002	2	12	225.804	0,89
2003	9	12	219.217	4,11
2004	2	12	219.113	0,91
2005	4	12	216.069	1,85
2006	0	12	213.184	0,00
2007	3	12	210.155	1,43
2008	1	12	209.648	0,48
2009	1	12	207.183	0,48
2010	2	12	206.160	0,97
2011	1	12	205.575	0,50
1997/2011	34	179	2.933.605	1,16

L'andamento del tasso di incidenza è immediatamente apprezzabile dalla Figura 1.

Su tutti i campioni inviati all'ISS per l'indagine virologica è stata esclusa l'associazione con virus polio selvaggio (Tabella 3).

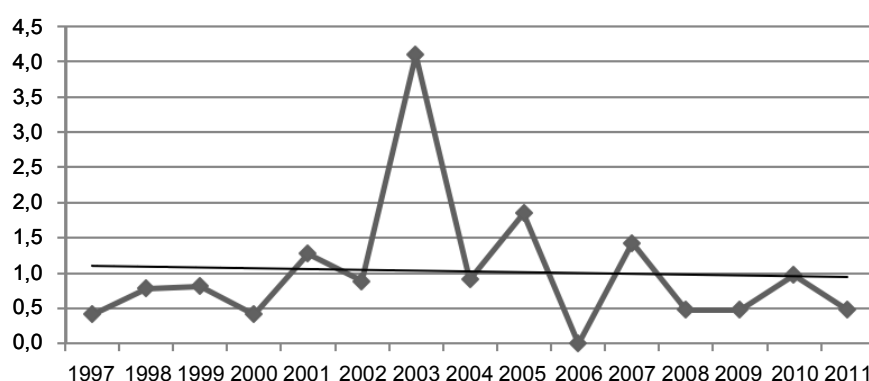


Figura 1. Andamento del tasso di incidenza delle PFA in Sardegna nel periodo 1997-2011

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti sardi con PFA e dei risultati delle analisi eseguite sui campioni di feci esaminati nel periodo 1997-2011

Caso	Sesso	Età (mesi)	Inizio Sintomi	Notifica	Diagnosi	Campioni	Isolamento virale
1-GM	M	11	02/05/97	03/05/97	SGB	2	NEG
2-SG	M	1	20/05/98	04/06/98	SGB	1	NEG
3-DD	M	3	20/12/98	12/12/98	Encefalomyelitis	1	NEG
4-CI	F	13	11/02/99	17/02/99	SGB	2	POLIO 2SL
5-CM	M	13	29/08/99	07/09/99	PFA	0	-
6-LJ	F	8	26/12/00	11/01/01	SGB	2	NEG
6-BE	F	8	25/01/01	28/02/01	SGB	0	-
7-CC	F	5	08/04/01	11/04/01	PFA	1	NEG
8-BE	F	12	23/09/01	01/10/01	Poliradiculoneuritis	2	NEG
9-DJ	F	5	02/05/97	03/05/97	Encefalite	1	NEG
10-SS	M	8	27/04/02	03/05/02	SGB	2	NEG
11-PD	M	5	01/01/03	08/01/03	Encefalomyelitis	2	NEG
12-MA	M	14	02/01/03	04/01/03	Paralisi 7nc	2	NEG
13-MN	M	4	25/01/03	29/01/03	Paralisi 7nc	2	NEG
14-UM	M	14	06/20/03	15/02/03	Paralisi 7nc	2	NEG
15-ZN	F	8	23/02/03	07/03/03	Encefalomyelitis	2	NEG
16-NA	M	5	03/05/03	05/05/03	SGB	2	NEG
17-MA	F	14	03/12/03	05/12/03	Paralisi 7nc	2	NEG
18-SA	F	14	26/10/03	29/10/03	Mielite	2	NEG
19-MM	F	2	12/05/03	06/06/03	Encefalite	2	NEG
20-IJ	F	9	24/02/04	27/02/04	Emicrania S.A.	2	NEG
21-AF	M	3	01/03/04	02/03/04	SGB	2	NEG
22-DF	M	3	10/11/05	10/11/05	Mielite	2	NEG
23-FP	M	7	23/04/05	26/05/05	ACP	2	NEG
24-CP	M	4	02/09/05	02/09/05	CIDP	2	NEG
25-GM	F	14	19/02/07	19/02/07	CIDP	2	NEG
26-MG	M	3	19/02/07	28/02/07	Radiculoneuritis	2	NEG
27-CM	F	5	03/10/07	05/10/07	Cerebellite acuta	2	NEG
28-NC	F	5	27/11/07	28/11/07	SGB	2	NEG
29-UA	F	3	11/12/08	12/12/08	SGB	2	NEG
30-NN	F	5	19/02/09	28/02/09	SGB	2	NEG
31-CE	M	3	20/10/10	25/10/10	Nistagmo cong.	2	NEG
32-AD	M	6	16/12/10	18/12/10	Cerebellite acuta	2	NEG
33-DG	F	34	13/11/11	14/11/11	Corea di Huntington	2	NEG

SL: Sabin-like; SGB: Sindrome di Guillain-Barré; ACP: Atassia Cerebrospinale Progressiva; CIDP: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante)

Dai campioni di feci del caso quattro è stato isolato un poliovirus tipo 2 Sabin-like (SL) retromutato (nucleotide 481 della regione 5' non codificante e nucleotide 2909 della regione codificante per la proteina capsidica VP1).

La remissione dei sintomi e la successiva negativizzazione del reperto fecale hanno fatto propendere per un'associazione casuale per contatto con soggetto vaccinato.

Peraltro, un ruolo causale, seppure transitorio, non può essere escluso, in considerazione del fatto che si trattava di una adolescente affetta da deficit parziale di IgA. Al follow-up è, comunque, risultata negativa per infezione da poliovirus.

Nel complesso, la diagnosi finale è stata nel 44,1% dei casi di Sindrome di Guillan- Barré / poliradiculoneuriti, nel 26,5% di encefalo mieliti, nel 23,6% di altre cause minori, mentre nel 5,8% la sindrome di PFA non è stata clinicamente definita. La ricerca di *C. jejuni*, ove eseguita (97,1% dei casi segnalati), ha sempre dato esito negativo.

Per ciò che concerne la qualità della sorveglianza, vengono riportati i principali indicatori per la Regione Sardegna, calcolati considerando la tempestività della segnalazione e le procedure ad essa conseguenti, quali la notifica, la raccolta dei campioni biologici, l'esecuzione dei follow-up, come illustrato nella Tabella 4.

Tabella 4. Indicatori di *performance* del sistema di sorveglianza della PFA in Sardegna nel periodo 1997-2011

Indicatori di <i>performance</i>	Risultati
Numero di casi attesi in soggetti < di 15 anni	29
Numero di casi segnalati	34
Percentuale di casi PFA con due campioni di feci entro 14 gg	68%
Percentuale di casi PFA con un campione di feci entro 14 gg	74%
Percentuale di casi PFA con due campioni di feci, qualsiasi tempo	82%
Percentuale di casi PFA segnalati entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi	71%
Percentuale di casi investigati entro 48 ore dalla segnalazione	97%
Percentuale di casi con Follow-up a 60-90 giorni	94%
Percentuale di casi con diagnosi clinica	94%

Nel complesso, gli indicatori di *performance* relativi alla sensibilità del sistema nell'individuare e nel notificare i casi mostrano valori gratificanti. Peraltro, appaiono suscettibili di miglioramento gli indicatori relativi alle procedure diagnostiche e, in particolare, la capacità di reperire entrambi i campioni di feci previsti dal protocollo. Del tutto soddisfacenti risultano, infine, gli indicatori di *performance* relativi all'attività post-segnalazione del caso.

Dopo l'avvio della sorveglianza è stata, inoltre, sperimentalmente monitorata la *compliance* di rispondenza dei Centri referenti dal 1° gennaio 1998 al 31 dicembre del 2001, considerando il numero dei contatti telefonici andati a buon fine (caso/non caso di PFA) rispetto ai tentativi di contatto falliti per assenza dei referenti o per loro momentanea indisponibilità a rispondere al telefono. Nel complesso, il 39,3% dei centri sono risultati non reperibili al primo contatto, nonostante questo venisse effettuato nelle ore e nei giorni indicati dai referenti al momento dell'adesione al progetto o successivamente. Per garantire l'efficienza del sistema di sorveglianza, il nostro centro ha dovuto effettuare un numero di tentativi maggiore del previsto al fine di completare i contatti, con un rapporto di circa 2:1 rispetto a quelli previsti. Per sensibilizzare maggiormente i referenti si è provveduto ad effettuare una ricaduta dei dati in periferia attraverso comunicazioni ai responsabili dei centri di riferimento. In particolare, ai referenti è stata inviata copia dei lavori sulla sorveglianza delle PFA in Sardegna pubblicati

sulla rivista edita a cura dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Sardegna (2-3), unitamente ai risultati della sorveglianza in Italia e nella Regione Europea.

Durante il 1999 si è potuto assistere ad un drastico aumento della *compliance* di rispondenza al primo contatto rispetto all'anno precedente, come si evince dalla Figura 2.

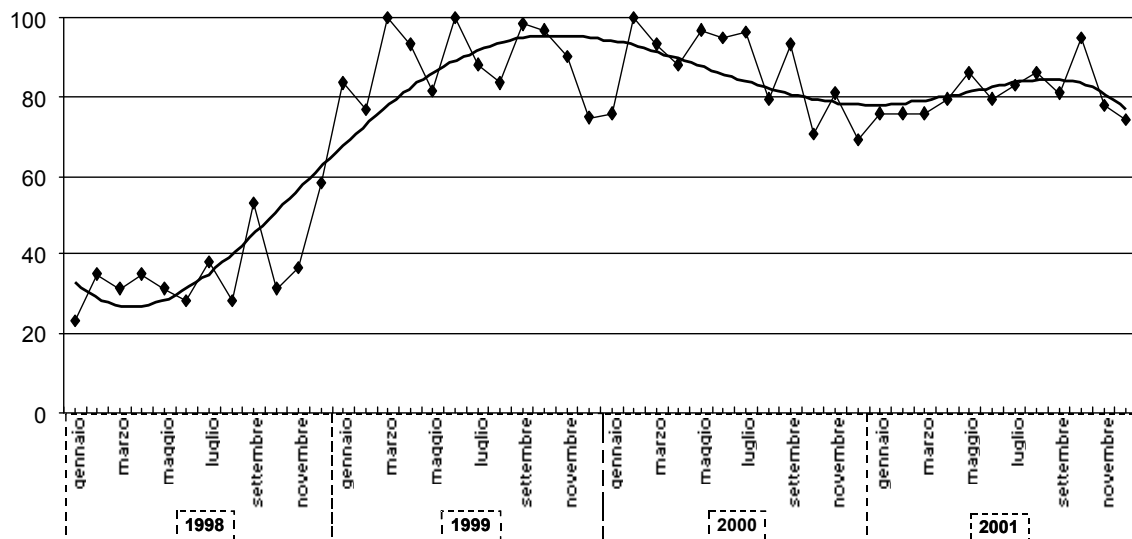


Figura 2. Rispondenza media (%) al primo contatto da parte dei Referenti della sorveglianza delle PFA in Sardegna nel periodo 1° gennaio 1998 - 31 dicembre 2001

Successivamente, a partire dalla fine del 2000, pur mantenendosi ad un buon livello, oscillante intorno a valori dell'80%, è stato osservato un graduale decremento, espressione di un calo della sensibilità al problema da parte dei referenti, che tendono ad interpretare la sorveglianza come un'attività routinaria, lontana e poco sentita che necessita, invece, a garanzia dell'obiettivo della certificazione, di un ulteriore impulso per impedire un decadimento degli indici di *performance*.

Successivamente il centro ha partecipato all'indagine multicentrica per il monitoraggio dei livelli di immunizzazione preventiva mediante vaccinazione della popolazione (6-8), nonché all'attività tuttora in corso di sorveglianza ambientale mediante la ricerca di poliovirus nelle acque reflue (9-12).

Conclusioni

L'attività di sorveglianza delle PFA, a tutt'oggi in corso, ha evidenziato l'assenza in Sardegna di casi associati a poliovirus selvaggi o imputabili alla vaccino profilassi, dimostrando le salde basi dello *status polio-free*. Dall'analisi integrata dei risultati emerge peraltro una discreta variabilità annuale che non può essere attribuita esclusivamente alla variabilità casuale. Infatti, nonostante il tasso di notifica dell'intero periodo, pari a 1,16 per 100.000, sia superiore a quello atteso (1 per 100.000), va rilevato che il 47,1% di tutti i casi è stato segnalato dalle strutture del Nord Sardegna alle quali afferisce meno del 40% della popolazione sarda di età 0-14 anni. Si può, pertanto, ritenere che esista una sottostima dei casi notificati in particolare da

parte del Sud dell'Isola. Inoltre, l'avvicendamento dei referenti delle strutture della rete, e in particolare allorquando questo avvenga per i responsabili delle strutture stesse, rappresenta un vincolo per la comunicazione con il centro di riferimento regionale, cui può conseguire nei periodi di "silenzio" la perdita di qualche caso. In ogni caso, il sistema di sorveglianza attiva permane attualmente il sistema più affidabile per l'accertamento della eradicazione, che verrà dichiarata dall'OMS quando in ogni Paese, un sistema di sorveglianza attivo, riporterà, a scadenza mensile e per un periodo di almeno tre anni, zero casi di PFA sostenuti da virus poliomielitici di tipo selvaggio. In questo contesto è necessario richiamare la sensibilità dei medici ospedalieri perché non riducano il loro livello di attenzione proprio nel momento in cui maggiore deve essere lo sforzo per garantire adeguati livelli qualitativi del sistema di sorveglianza.

Bibliografia

1. WHO Expanded Programme on Immunization. *The initiative for the global eradication of poliomyelitis: a guide for clinicians*. Geneva: World Health Organization; 1993. Disponibile all'indirizzo: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/58900>; ultima consultazione 09/04/2013.
2. Muresu E, Mura I, Castiglia P, Solinas G, Lai A, Fiore L, Gruppo Referenti PFA Sardegna, Maida A. La Sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) in Sardegna. *Epidemiologia in Sardegna* 999;2:41-6.
3. Castiglia P, Mura I, Solinas G, Scanu R, Maida A. La sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (PFA) in Sardegna nell'obiettivo della eradicazione della poliomielite. *Epidemiologia in Sardegna* 2000;1:5-8.
4. Fiore L, Buttinelli G, Fiore S, Donati V, Di Lonardo A. Gruppo di Studio delle PFA (Maida A, Mura I, Castiglia P.). Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Italia 1997-2001. *Ann Ig* 2002;14(5):73-80.
5. Fiore L, Novello F, Grandolfo M. *Eradicazione della poliomielite e sorveglianza delle paralisi flaccide in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/22). p.43.
6. Patti AM, Fara GM, ed il Gruppo di Lavoro di Ricerca Nazionale. Sorveglianza della Poliomielite in Italia: stato immunitario della popolazione e circolazione ambientale dei poliovirus. (Nota 1). In: *Atti VII Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica*. Bari, 11-13 ottobre 200; p. 159-60.
7. Patti AM, Fara GM, ed il Gruppo di Lavoro di Ricerca Nazionale (Castiglia P. et al.) Sorveglianza della Poliomielite in Italia: stato immunitario della popolazione e circolazione ambientale dei poliovirus. (Nota 2). In: *Atti VII Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica*. Bari, 11-13 ottobre 2001; 161-3.
8. Castiglia P. La sorveglianza della poliomielite in Italia: stato immunitario della popolazione di età 0-14 anni. Sardegna. *Ann Ig* 2008;20(3):95-8.
9. Buttinelli G, Palmieri A, Fiore S, Battistone A, Patti AM, Barbi M, Tanzi ML, Castiglia P, Germinario C, Cicala A, Fiore L, e il Gruppo di Studio. Environmental surveillance of polio and other enteroviruses in Italy: pilot study. 6th National Congress of the Italian Society of Virology (SIV) a joint meeting with the Virus Group of the Society for General Microbiology (UK). Orvieto, 18-20 settembre 2006.
10. Battistone A, Buttinelli G, Amato C, Fiore S, Palmieri A, Mancuso G, Patti AM, Vulcano A, Barbi M, Binda S, Tanzi ML, Cesari C, Castiglia P, Germinario C, Triassi M, Cicala A, Fiore L and the Study Group (Cossu A). Environmental surveillance of polio and other enteroviruses in 7 italian cities. 8th National Congress of the Italian Society of Virology. Orvieto, 21-23 settembre 2008; p.52.
11. Battistone A, Buttinelli G, Amato C, Fiore S, Palmieri A, Mancuso G, Patti AM, Vulcano A, Barbi M, Binda S, Tanzi ML, Cesari C, Castiglia P, Germinario C, Triassi M, Cicala A, Fiore L ed il

Gruppo di Studio. Environmental surveillance of Polio and other enteroviruses in Italy: pilot study in 7 cities. Cost Action 929: Symposium "Current developments in food and environmental virology" Pisa, 9-11 ottobre 2008:Pisa; 9-11 ottobre 2008; p.16-17.

12. Buttinelli G, Battistone A, Amato C, Fiore S, Palmieri A, Mancuso G, Patti AM, Vulcano A, Calvani A, Martini V, Barbi M, Binda S, A. Mammoliti, Didò P, Tanzi ML, P. Affanni, Veronesi L, Cesari C, Castiglia P, Cossu A, Germinario C, Labianca M, Triassi M, Pennino F, Trotta AM, Fiore L. Circolazione ambientale dei polio virus e altri enterovirus: un potenziale rischio per la salute pubblica. In: *Atti XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica Prevenzione e Sanità Pubblica: modelli organizzativi e buone pratiche*. Napoli, 15-17 ottobre 2009; p. 428

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLA REGIONE SICILIA

Giovanni M. Giammanco (a), Simona De Grazia (a), Floriana Bonura (a), Valentina Rotolo (a), Daniela Pistoia (a), Rossana Mangione (b), Salvatore La Cagnina (c), Sebastiano Rinnone (d), Mario Balistreri (e), Fernanda Marano (f), Claudio D'Angelo (g), Filippo Giurdanella (h), Daniela Cannarella (i), Gaspare Canzoneri (j), Mario Palermo (k), Salvatore Scondotto (k), Gruppo Sorveglianza PFA Sicilia

- (a) *Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Palermo*
- (b) *Dipartimento di Prevenzione, Servizio Sanità Pubblica, Epidemiologia, Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Pubblica di Agrigento, Agrigento*
- (c) *Dipartimento di Prevenzione, Unità Operativa Sanità Pubblica Epidemiologia e Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Pubblica di Caltanissetta, Caltanissetta*
- (d) *Unità Operativa Complessa Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Prevenzione, ASP Catania, San Gregorio di Catania (CT)*
- (e) *Servizio di Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Pubblica di Enna, Enna*
- (f) *Dipartimento di Prevenzione, Unità Operativa Semplice Epidemiologia, Azienda Sanitaria Pubblica di Messina, Messina*
- (g) *Dipartimento di Prevenzione, Unità Operativa Complessa di Sanità Pubblica, Epidemiologia e Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Pubblica di Palermo, Palermo*
- (h) *Servizio di Epidemiologia, Azienda Sanitaria Pubblica di Ragusa, Modica (RG)*
- (i) *Unità Operativa Complessa di Epidemiologia e Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Pubblica di Siracusa, Siracusa*
- (j) *Dipartimento di Prevenzione, Servizio Epidemiologia, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Pubblica di Trapani, Trapani*
- (k) *Regione Sicilia, Assessorato della Salute, Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Palermo*

Introduzione

Le attività di eradicazione della poliomielite, avviate nel 1988 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), poggiano su tre obiettivi fondamentali: il mantenimento dei livelli di immunizzazione preventiva mediante vaccinazione, la sorveglianza dei casi di paralisi flaccida acuta (PFA) e la ricerca di poliovirus selvaggi nell'ambiente. Il Laboratorio dei Virus Enterici del Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute dell'Università di Palermo opera dal 1991 quale Centro Regionale di Riferimento per la sorveglianza delle PFA in Sicilia nell'ambito della rete di sorveglianza nazionale coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero della Salute. La rete di sorveglianza delle PFA operante in Italia si propone di controllare e contrastare il rischio di reintroduzione di poliovirus neurovirulenti, selvaggi o vaccino-derivati. Il flusso continuo di rifugiati da Paesi in via di sviluppo, inclusi quelli in cui la poliomielite è ancora endemica, mette la Sicilia in una condizione di particolare esposizione al rischio di reintroduzione. Nel corso del 2011, a causa di guerre e rivolte popolari che hanno coinvolto le regioni del Nord Africa, questo flusso di rifugiati si è particolarmente intensificato. In questa relazione sono riportati i risultati dell'attività della rete di sorveglianza delle PFA nella Regione Sicilia nel 2011, finanziata dal DASOE a partire dal 1° gennaio 2011.

Rete di sorveglianza siciliana

La rete di sorveglianza della Regione Sicilia è composta da settantatré reparti di centri ospedalieri, variamente dislocati nel territorio e coordinati da un referente provinciale del settore di Igiene Pubblica. Si tratta, generalmente, di reparti di pediatria, malattie infettive, neurologia e neurochirurgia, dove si ritiene che più probabilmente potrebbero presentarsi casi di PFA nella fascia di età di interesse per la sorveglianza (0-14 anni). In tabella 1 è riportato l'elenco completo dei reparti coinvolti nella sorveglianza attiva delle PFA in Sicilia, divisi per provincia. Il Centro di Riferimento Regionale (CRR) ha sede presso il Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute "G. D'Alessandro" dell'Università di Palermo. Per accertare che non vi siano omissioni di segnalazioni dei casi di PFA, con scadenza bisettimanale il CRR interpella via fax i referenti provinciali che, contattati i centri ospedalieri, confermano o meno l'evenienza di casi di PFA nel territorio (sorveglianza attiva).

In base al protocollo nazionale, al ricovero di ogni paziente con PFA, della fascia di età 0-14 anni, oltre alla segnalazione del caso al CRR, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità, è previsto il prelievo di due campioni di feci, a distanza di 24 - 48 ore, e di 1 campione di siero, che saranno inviati al CRR.

Il CRR procede al test di isolamento virale dai campioni di feci e al saggio del titolo anticorpale antipolio dai campioni di siero. In particolare, i campioni di feci, dopo opportuno trattamento, sono inoculati su colture di cellule RD (rhabdomyosarcoma umano) e L20B (linea cellulare di topo geneticamente modificata per esprimere i recettori per i poliovirus umani). In caso di risultato negativo (assenza di effetto citopatico) al primo tentativo di isolamento, viene effettuato un ulteriore passaggio "cieco" e le colture cellulari sono osservate per almeno cinque giorni per ciascun passaggio prima che vengano considerate negative. La ricerca di anticorpi antipoliiovirus è effettuata mediante test di microneutralizzazione.

Sono considerati positivi i titoli, espressi come reciproco della diluizione, maggiori o uguali a cinque. La compilazione di una scheda di follow-up dopo 60-90 giorni dall'esordio del quadro clinico consente di avere informazioni sulla diagnosi finale della paralisi nei casi segnalati.

Risultati della sorveglianza nell'anno 2011

Nel periodo compreso tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2011, sono stati regolarmente inviati ai nove Referenti Provinciali della rete di sorveglianza della Regione Sicilia i fax quindicinali per la notifica dei casi di PFA. Nel complesso, i referenti provinciali hanno risposto al 96% dei fax quindicinali inviati con una tempestività di risposta soddisfacente. La maggior parte dei reparti (53/73) hanno risposto a tutte le richieste del referente provinciale, ma, in alcuni casi, soprattutto a Palermo e Catania, le mancate risposte da parte di alcuni reparti si sono ripetute nel corso dell'anno.

Nel corso del 2011 sono stati segnalati nella nostra regione sette casi di PFA sugli otto attesi in base alla popolazione di età 0-14 anni (nel 2010 erano stati 6), ma poiché uno dei casi era un bambino calabrese ricoverato a Messina, per il calcolo dell'incidenza regionale sono stati utilizzati solo sei casi, e pertanto essa è risultata pari a 0,7 (stabile rispetto al 2010). I sette casi sono stati segnalati dalla Neuropsichiatria dell'Ospedale dei Bambini di Palermo (4), dalla Pediatria dell'Ospedale Vittorio Emanuele di Catania (2) e dall'UOC di Neuro-Psichiatria Infantile del Policlinico Universitario G. Martino di Messina (1 bambino calabrese). La percentuale di casi siciliani di PFA in cui sono stati raccolti due campioni di feci, secondo le modalità indicate dall'OMS (entro 14 giorni), è stata del 100%, con un notevole miglioramento

rispetto al 67% osservato nel 2010 (Tabella 4). In tutti i casi segnalati è stato possibile ottenere la raccolta di un campione di siero. Poiché i tempi previsti nella raccolta dei campioni rispetto all'esordio della sintomatologia sono stati rispettati in tutti i casi notificati, l'indice di sorveglianza (che si calcola moltiplicando l'incidenza per la percentuale di casi con almeno un campione <14 giorni) per il 2011 in Sicilia è risultato pari a 0,7, in incremento rispetto allo 0,5 del 2010.

Le caratteristiche relative a sesso ed età, provincia di appartenenza, esordio dei sintomi, diagnosi all'esordio e finale dei sette pazienti esaminati sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con PFA esaminati nel 2011 in Sicilia

Paziente	Sesso	Età	Provincia residenza	Ospedale segnalante	Reparto	Esordio sintomi	Diagnosi finale
C.A.	M	1	TP	O. dei Bambini G. di Cristina - Palermo	Neuropsichiatria	21/01/2011	SGB
B.E.	M	5	SR	Ospedale Vittorio Emanuele - Catania	UO di Pediatria	05/02/2011	SMF
V.S.A.	M	4	CL	Ospedale Vittorio Emanuele - Catania	UO di Pediatria	12/04/2011	SGB
C.I.	F	4	CL	O. dei Bambini G. di Cristina - Palermo	Neuropsichiatria	16/07/2011	Encefalite erpetica
M.I.	M	6	CT	O. dei Bambini G. di Cristina - Palermo	Neuropsichiatria	26/07/2011	SGB
V.A.	F	3	PA	O. dei Bambini G. di Cristina - Palermo	Neuropsichiatria	05/09/2011	SGB
M.F.L.	M	8	CZ	Policlinico Universitario G.Martino	UOC di Neuro- Psichiatria Infantile	17/10/2011	SGB

SGB: Sindrome di Guillain-Barré; SMF: Sindrome di Miller-Fisher

Da nessun campione di feci sono stati isolati poliovirus. Tutti i pazienti erano immuni nei confronti di tutti e tre i sierotipi di poliovirus, come accertato dal test di sieromicroneutralizzazione, in quanto mostravano titoli anticorpali ≥ 5 (Tabella 2).

Tabella 2. Test di microneutralizzazione effettuato sui campioni di siero dei sette pazienti con PFA esaminati e valori dei titoli neutralizzanti dei tre sierotipi di poliovirus (Sicilia, 2011)

Paziente	Anti-Polio 1	Anti-Polio 2	Anti-Polio 3
C.A.	192	192	384
B.E.	256	192	192
V.S.A.	128	96	96
C.V.	64	512	192
M.A.	48	512	768
V.A.	128	128	256
M.F.L.	24	48	32

Per quanto riguarda l'invio della scheda di follow-up con la diagnosi definitiva relativa alla causa della PFA, che deve essere effettuato entro 60-90 giorni dalla notifica del caso, sebbene per l'anno 2011 tutte le schede di follow-up siano state raccolte, nella metà dei casi questo è avvenuto con ritardo e dopo sollecitazione. La situazione dei pazienti al follow-up nel 100% dei casi era nettamente migliorata, con regressione della paralisi. Gli indicatori di qualità della

sorveglianza della PFA in Sicilia, relativi alla notifica dei casi attesi (1/100.000 abitanti), alla raccolta dei campioni clinici ed al loro tempestivo invio al centro di riferimento sono riportati in Tabella 3.

Tabella 3. Indicatori per la verifica dei risultati richiesti dall'OMS per la rete di sorveglianza delle PFA in Sicilia

Indicatore di processo	Standard di processo	Risultato 2011
Identificazione di una rete di ospedali a cui afferiscono i casi PFA	Zero ospedali con assenza di referente per la sorveglianza delle PFA	Zero ospedali con assenza di referente per la sorveglianza delle PFA
Completezza: % di tutte le notifiche settimanali di PFA ricevute	≥90%	96%
Incidenza PFA nella popolazione 0-14 anni della Regione	1:100.000 = 8,2 casi/anno	6 casi/anno
Completezza delle notifiche di PFA	≥90%	100%
Avvio indagini sui casi di PFA entro 48 ore	≥80%	86%
2 campioni di feci ≥ 24 ore di distanza e ≤ 14 giorni inizio paralisi	≥80%	86%
Follow-up dei casi di PFA entro 60-90 giorni	≥80%	50%
Diffusione dei risultati Invio schede di notifica PFA all'ISS e al Ministero della Salute	0 casi senza schede	0 casi senza schede

Conclusioni

Un'analisi degli indici di qualità sulla sorveglianza attiva effettuata nelle diverse provincie e nei vari reparti rivela una variabile efficienza della rete siciliana nella puntualità delle risposte ai fax inviati, che può essere attribuita ad avvicendamenti nella carica di referenti ospedalieri, cui conseguono sovente difficoltà di comunicazione con il centro di riferimento provinciale. In termini di numero di casi segnalati, i risultati della sorveglianza delle PFA nella Regione Sicilia, nel 2011, sono migliorati rispetto all'anno precedente: il tasso di incidenza di PFA (0,7) è rimasto stabile rispetto all'anno 2010, ma l'indice di sorveglianza è salito a 0,7 nel 2011 (era 0,5 nel 2010). Sulla base dei follow-up pervenuti, la diagnosi finale è stata nell'86% dei casi (6 su 7 casi) di sindrome di Guillain-Barré/Miller-Fisher, nel 14% (1 su 7) la paralisi è stata legata a encefalite erpetica (Tabella 1). In tutti i casi segnalati i due campioni di feci e il campione di siero sono stati raccolti e processati entro i termini previsti. I risultati ottenuti nel corso del 2011 hanno consentito di confermare l'assenza di circolazione di poliovirus selvaggi nella nostra regione. Nel periodo in esame non sono stati altresì evidenziati casi di polio paralitica associata a vaccino. Già all'esordio della sintomatologia, la manifestazione clinica esibita dai pazienti ospedalizzati per PFA era stata attribuita in quasi la metà dei casi (43%) a sindrome di Guillain Barré/Miller-Fisher, mentre nei restanti casi la diagnosi all'esordio era di neuropatia, polineurite o emiplegia acuta. Le notifiche pervenute hanno presentato un buon livello di completezza. In particolare, le informazioni sullo stato vaccinale dei soggetti colpiti erano presenti nell'86% delle schede di segnalazione. Il dato relativo allo stato vaccinale dei bambini colpiti da PFA è stato verificato tramite test sierologici di laboratorio, che hanno confermato in tutti i casi la

presenza della copertura vaccinale. La puntuale e tempestiva raccolta dei dati relativi alla diagnosi finale a 60-90 gg rimane un punto critico nell'iter della sorveglianza delle PFA in Sicilia. Per la metà dei follow-up, per i quali erano già trascorsi i 90 giorni dall'esordio della sintomatologia, è stato necessario effettuare uno o più solleciti prima di ottenere la classificazione definitiva dei casi. In conclusione, si ringraziano i responsabili e lo staff delle strutture territoriali provinciali competenti e i referenti di reparto della rete di sorveglianza regionale (vedi Allegato) per il loro prezioso contributo e si auspica un costante impegno per una sempre maggiore efficacia delle attività di sorveglianza finalizzate alla eradicazione globale della poliomielite.

Allegato. Gruppo Sorveglianza PFA Sicilia

Agrigento: Rossana Mangione, referente provinciale; Francesco Giordano, PO Giovanni Paolo II – Sciacca, Pediatria; Donato Masaracchio, PO S. Giacomo d'Altopasso – Licata, Pediatria; Maria Concetta Schillaci-Ventura, AO S. Giovanni di Dio – Agrigento, Pediatria; Calogero Patanella, PO Barone-Lombardo – Canicattì, Pediatria;

Caltanissetta: Salvatore La Cagnina, referente provinciale; Rocco Salerno, AO Vittorio Emanuele - Gela, Mal. Infettive; Giuseppe Giardina, AO Vittorio Emanuele – Gela, Pediatria; Antonino Salvo, AO S. Elia – Caltanissetta, Mal. Infettive; Palmira Nicoletti, AO S. Elia – Caltanissetta, Pediatria; Luisa Giglia, AO S. Elia –Caltanissetta, Neurologia; Giuseppe Tumminello, AO S. Elia – Caltanissetta, Neurochirurgia; Salvatore Calafiore, Ospedale di Niscemi, Pediatria; Natale Francaviglia, Ospedale di Mussomeli, Pediatria.

Catania: Sebastiano Rinnone, referente provinciale; Francesco Zipper, AO Garibaldi – Catania, UO Mal. Infettive; Pasqualino Greco, AO Garibaldi – Catania UO Pediatria; Davide Maimone, AO Garibaldi – Catania, UO Neurologia; Carmelo Iacobello, AOU Policlinico-V. Emanuele – Catania Mal. Infettive; Raffaele Falsaperla, AOU Policlinico-V. Emanuele – Catania, Pediatria; Giovanni Sorge, AOU. Policlinico-V. Emanuele – Catania, Clin. Pediatrica; Nunzia Azzia, AO Cannizzaro – Catania UO Pediatria; Giuseppe Liberti, AO Cannizzaro – Catania, UO Mal. Infettive; Giuseppe Rapisarda, AO Cannizzaro – Catania UO Neurologia; Pietro Seminara, AO Cannizzaro – Catania, UO Neurochirurgia; Giuseppa La Spina, PO Gravina di Caltagirone, UO Mal. Infettive; Michele Galvano, PO Gravina di Caltagirone, UO Pediatria; Franz La Greca, PO Gravina di Caltagirone, UO Neurologia; Alberto Fischer, PO di Acireale, UO Pediatria; Carmelo Indriolo, PO di Paternò, UO Pediatria.

Enna: Mario Balistreri, referente provinciale; Maria Falciglia, Ospedale di Piazza Armerina, Pediatria; Filippo Piro, Ospedale di Leonforte, Pediatria; Carmelo Notarrigo, Ospedale Basilotta di Nicosia, Mal. Infettive; Aldo Pacino, Ospedale Basilotta di Nicosia, Pediatria; Salvatore Margani, AO Umberto I – Enna, Pediatria; Federico Maffeo, AO Umberto I – Enna, Mal. Infettive; M. Luisa Tranchida, AO Umberto I – Enna, Neurologia.

Messina: Fernanda Marano, referente provinciale; Irena Luppino, AO Papardo-Piemonte - Messina, Pediatria, Patologia neonatale e UTIN; Silvia Santoro, AO Papardo-Piemonte – Messina, UOC Pediatria; Maria Bonsignore, AOU Policlinico G. Martino – Messina, Neuropsichiatria Infantile; Luigi Iudicello, PO S. Vincenzo – Taormina, UO Pediatria; Antonino Cusumano, PO Cutroni-Zodda - Barcellona Pozzo di Gotto, UO Pediatria; Giacomo Maimone, PO S. Agata di Militello, UO Pediatria; Caterina Cacace, PO Barone-Romeo – Patti, UOC Pediatria e TIN.

Palermo: Claudio D'Angelo, referente provinciale; Enzo Farinella, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello – Palermo UO Mal. Infettive; Nicola Cassata, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello – Palermo UO Pediatria; Federico Piccoli, Clinica D'Anna – Palermo, Neurologia; Alberto Pagano, Clinica Villa Serena – Palermo, Neurologia; Giovanni Di Paola, Ospedale Buccheri La Ferla – Palermo, Pediatria; Francesca Varia, Mirella Collura, Filippo Greco, Ospedale dei Bambini G. di Cristina – Palermo, Pediatria; Giuseppe Santangelo, Ospedale dei Bambini G. di Cristina – Palermo, Neuropsichiatria infantile; Amelia Romano, Ospedale dei Bambini G. di Cristina – Palermo, Mal. Infettive; Giovanni Corsello, Marcello Vitaliti, AOU Policlinico P. Giaccone – Palermo, Pediatria; Gaspare Anselmo, Ospedale Civile Partinico, UOC Pediatria;

Ragusa: Filippo Giurdanella, referente provinciale; Rosario Salvo, O Regina Margherita – Comiso, Pediatria; Antonio Davì, Ospedale Maggiore – Modica, Mal. Infettive; Ferdinando Zocco, Ospedale Maggiore – Modica, Pediatria; Fabrizio Comisi, Ospedale Guzzardi – Vittoria, Pediatria; Francesco Iemolo, Ospedale Guzzardi – Vittoria, Neurologia; Emanuele Caggia, OMPA-Civile – Ragusa, Neurologia; Gemma Incorpora, Rosario Salvo, OMPA-Civile – Ragusa, Pediatria; Nunzio Storaci, OMPA-Civile – Ragusa, Mal. Infettive.

Siracusa: Daniela Cannarella, referente provinciale; Massimo Cartia, AO Umberto I – Siracusa, Mal. Infettive; Rosanna Guglielmino, AO Umberto I – Siracusa, Neonatologia; Antonio Rotondo, AO Umberto I – Siracusa, Pediatria; Vincenzo Spadaro, Ospedale Trigona – Noto, Pediatria; Valeria Commendatore, Ospedale Muscatello – Augusta, Pediatria.

Trapani: Gaspare Canzoneri, referente provinciale; Francesco Siracusa, AO S. Antonio Abate – Trapani, Pediatria; Francesca Savalli, AO S. Antonio Abate – Trapani, Mal. Infettive; Michele Anastasi, Ospedale di Marsala, Pediatria; Grazia Lo Coco, Ospedale di Mazara, Pediatria; Giuseppina Giarraputo, Ospedale di Castelvetro, Pediatria; Giovanni Cuccia, Casa di cura Morana – Marsala, Neurologia.

SORVEGLIANZA DELLE PARALISI FLACCIDE ACUTE NELLE PROVINCE AUTONOME DI BOLZANO E TRENTO E NELLE REGIONI MOLISE E BASILICATA

Josef Simeoni (a), Adelheid Foppa (a), Valter Carraro (b), Guido Maria Grasso (c), Carlo De Stefano (d)

(a) *Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano*

(b) *Unità Operativa Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

(c) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso*

(d) *Reparto Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza*

Le Regioni Basilicata e Molise e le province autonome di Trento e Bolzano hanno aderito dal 1997 al programma nazionale di sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) coordinato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, in accordo con il programma di eradicazione mondiale della Poliomielite dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

I Centri Regionali di Riferimento sono stati istituiti presso: il Servizio Igiene e Sanità Pubblica dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige di Bolzano; l'Unità Operativa di Sanità Pubblica dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento; il Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi del Molise, Campobasso; il Reparto di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza.

In ogni Regione è stata individuata una rete di reparti ospedalieri dove con maggior probabilità afferiscono i casi PFA, e che vengono periodicamente contattati dai referenti regionali.

I casi attesi di PFA nella popolazione di età compresa tra 0-14 anni nelle quattro Regioni sono: 0,8 per Trento e Bolzano, 0,4 per il Molise e 0,9 per la Basilicata.

Risultati

Nel 2011, le Regioni Molise e Basilicata non hanno notificato casi PFA. È stato notificato un caso dalla Provincia Autonoma di Trento, dall'Ospedale di Rovereto, un bambino di tre anni affetto da encefalomielite acuta disseminata, e un caso dalla Provincia Autonoma di Bolzano, dall'Ospedale di Merano, una bambina di cinque anni affetta da neuropatia assonale. In entrambi i casi non sono stati raccolti i campioni biologici. I due pazienti, alla verifica del follow-up a 60 giorni, non presentavano paralisi residua.

L'incidenza nel Molise e nella Basilicata non ha raggiunto il valore atteso di uno, mentre le due Province Autonome di Trento e di Bolzano hanno raggiunto il valore più che ottimale di 1,2.

L'indice di sorveglianza per queste due Regioni è risultato essere zero, non essendo stati purtroppo raccolti i campioni biologici.

Pur non essendo stato possibile effettuare le indagini di laboratorio, sulla base dei dati clinici e della scomparsa della paralisi, per i casi sopra descritti è stata esclusa la correlazione con l'infezione da poliovirus.

RICERCA DEI POLIOVIRUS NEI PAZIENTI CON IMMUNODEFICIENZA NEL 2011

Patrizia D'Argenio (a), Maria Assunta Castelluzzo (a), Andrea Finocchi (a), Stefano Fiore (b),
Concetta Amato (b), Andrea Battistone (b), Lucia Fiore (b)

(a) *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma*

(b) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il centro di riferimento per la sorveglianza della Paralisi Flaccida Acuta (PFA) nel Lazio in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coordinato nel 2011 il progetto "Ricerca di poliovirus ed altri enterovirus nei soggetti con immunodeficienza XLA". Tale progetto prevede il contatto con i principali Centri di Immunologia Pediatrica, specializzati nella cura dei pazienti con immunodeficienze al fine di individuare eventuali portatori asintomatici *polio long-term excretor* del virus tra i soggetti affetti da *X-Linked Agammaglobulinemia* (XLA).

Sono stati a tal fine contattati i seguenti Centri:

- Spedali Civili, Brescia;
- Policlinico San Matteo, Pavia;
- Ospedale Maggiore, Bologna;
- Ospedale Meyer, Firenze;
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;
- Policlinico Federico II, Napoli;
- Ospedale Policlinico, Bari;
- Ospedale Policlinico, Catanzaro;
- Ospedale Policlinico, Palermo.

Come previsto dal progetto, sono stati raccolti dei campioni biologici (un campione di siero e un campione di feci) che, insieme alla scheda di notifica del paziente, sono stati inviati al Centro di Riferimento Nazionale per la polio presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per le indagini virologiche.

Le indagini virologiche effettuate sono state:

- la determinazione del titolo anticorpale protettivo nei confronti dei 3 sierotipi di poliovirus 1,2,3;
- l'isolamento di poliovirus e altri enterovirus da campioni di feci.

Risultati

I Centri Italiani contattati non hanno partecipato al progetto e gli unici dati sono quelli relativi ai pazienti affetti da XLA seguiti presso il Day Hospital di Immunoinfettivologia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

Sono stati raccolti i campioni di feci di cinque pazienti ma solo in quattro casi è stata possibile avere il siero ed eseguire le analisi (Tabella 1).

Tabella 1. Ricerca dei poliovirus in pazienti con X-Linked Agammaglobulinemia

Età (anni)	Vaccinazione	Campione Siero/ feci	Ab PV1	Ab PV2	Ab PV3	Isolamento
4	IPV	1/1	11:8	1:11	1:8	Negativo
14	OPV	1/1	1:145	1:364	1:391	Negativo
2	IPV	1/1	1:32	1:45	1:45	Negativo
8	IPV	1/1	1:32	1:11	1:23	Negativo
18	OPV	1/1		Non sierabile		Negativo

Le feci di tutti i pazienti sono risultate negative all'isolamento e pertanto, non sono stati identificati *polio long-term excretors*.

Tre pazienti avevano un titolo anticorpale protettivo ($>1:8$) nei confronti di tutti e tre i sierotipi di poliovirus ed un solo paziente aveva una risposta anticorpale al limite per i sierotipi 1 e 3.

Bisogna considerare che i sieri sono stati prelevati prima di sottoporre i pazienti a nuova terapia con Immunoglobuline intravena (IVG) ed è stato, pertanto, verificato che i livelli anticorpali persistono oltre un mese dalla terapia sostitutiva.

PARTE B
Circolazione ambientale di poliovirus
e altri enterovirus in Italia

SORVEGLIANZA AMBIENTALE DI POLIOVIRUS E ALTRI ENTEROVIRUS IN ALCUNE CITTÀ ITALIANE NEL 2011

Andrea Battistone (a), Gabriele Buttinelli (a), Stefano Fiore (a), Concetta Amato (a), Paolo Bonomo (a), Anna Di Lonardo (a), Maria Barbi (b), Sandro Binda (b), Laura Pellegrinelli (b), Monia Gambino (b), Maria Luisa Tanzi (c), Catia Cesari (c), Paolo Castiglia (d), Cinzia Germinario (e), Michele Labianca (e), Pietro Mercurio (f), Antonella Cicala (f), Maria Triassi (g), Francesca Pennino (g), Josef Simeoni (h), Adelheid Foppa (h), Rita Frate (i), Lucia Fiore (a)

(a) *Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, Milano*

(c) *Dipartimento di Salute Pubblica, Unità di Virologia, Università di Parma, Parma*

(d) *Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Università di Sassari, Sassari*

(e) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Unità di Igiene, Università di Bari, Bari*

(f) *Agenzia Municipalizzata Acquedotto di Palermo SpA, Palermo*

(g) *Università di Napoli "Federico II", Napoli*

(h) *Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano*

(i) *Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale Veneto, Venezia*

Introduzione

L'Italia è un Paese libero da polio dal 1982 quando fu notificato l'ultimo caso di poliomielite causato da poliovirus selvaggio indigeno. Nel giugno 2002, l'Italia e tutta la Regione Europea dell'OMS sono state dichiarate libere da polio dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'Italia, per la sua particolare posizione geografica, rappresenta un Paese di passaggio per le popolazioni provenienti dall'Africa, dall'Asia e dall'Est Europa e quindi a rischio di importazione di poliovirus. I continui flussi migratori, con particolare rilevanza quelli clandestini, da aree ancora endemiche potrebbero favorire la reintroduzione nel nostro Paese di malattie come la poliomielite da noi eradicate. Gli strumenti più efficaci per monitorare la possibile reintroduzione di poliovirus vaccinali retromutati o selvaggi sono la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) e la sorveglianza ambientale. Entrambe queste attività sono ritenute valide dall'OMS perché hanno degli "indicatori di performance" e sono pertanto attendibili.

La sorveglianza attiva delle PFA in Italia è stata avviata nel 1997 e durante gli anni gli indicatori di performance sono migliorati, ma in alcune regioni i valori raggiunti non sono stati ottimali.

Nel 2005, al fine di rendere più efficiente il monitoraggio della circolazione del poliovirus in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il Ministero della Salute hanno deciso di effettuare, come attività supplementare alla sorveglianza delle PFA, la sorveglianza ambientale, monitorando alcune grandi città con alto flusso migratorio e quindi a maggior rischio di reintroduzione di virus selvaggi o vaccinali mutati, *circulating vaccine derived polioviruses* (cVDPVs). È stato possibile effettuare la sorveglianza ambientale perché in Italia dal 2002 è stata introdotta la vaccinazione con vaccino polio inattivato di Salk. Il vaccino di Salk è infatti costituito da virus uccisi e viene iniettato per via parenterale. Dopo l'interruzione della vaccinazione con il vaccino di Sabin (*Oral Polio Vaccine*, OPV) nel nostro Paese non dovrebbero circolare virus polio vaccinali. Questo rende più facile l'individuazione nei liquami di possibili poliovirus selvaggi eventualmente importati dai Paesi ancora endemici (1).

Campionamento

Nella Tabella 1 sono riportati i campioni di liquami, raccolti nel 2011, nelle otto città partecipanti allo studio, suddivisi per i diversi collettori analizzati. I prelievi dei campioni sono stati effettuati secondo i criteri stabiliti dall'OMS (linee guida per la sorveglianza ambientale dei poliovirus) (2). I campionamenti effettuati mensilmente, con cadenza bisettimanale, sono stati da un minimo di due per i collettori più piccoli, con un bacino di utenza inferiore a 300.000 abitanti, ad un massimo di quattro per un bacino di utenza superiore a 300.000 abitanti. In totale sono stati prelevati e sottoposti ad indagini virologiche 503 campioni di acque reflue (Tabella 1).

Tabella 1. Campionamenti effettuati nelle 8 città partecipanti allo studio nel 2011 in Italia

Città	Collettore	Bacino di utenza	Campioni/ mese previsti	Campioni prelevati 2011
Milano	Nosedo	300.000	2/2	24
	Nosedo Est	300.000	2/2	24
	Peschiera	300.000	2/2	24
Parma	Parma Est	130.000	2/2	24
	Parma Ovest	160.000	2/2	24
Bolzano	Bolzano	374.000	2/2	21
Venezia	Cavarzere*	17.500	2/2	2
	Ceggia	5.000	2/2	24
	Musile	10.000	2/2	24
	Campalto	110.000	2/2	24
	Fusina	330.000	2/2	24
	S. Stino di Livenza	140.000	2/2	22
Bari	Fesca	300.000	2/2	24
	Mola	300.000	2/2	24
	Japigia	300.000	2/2	24
Palermo	Acqua dei Corsari	130.000	2/2	24
	Fondo Verde	70.000	2/2	18
	Via Diaz	70.000	1/1	0
	Jolly Hotel	70.000	1/1	10
Napoli	Cuma	1.000.000	4/4	48
	S. G. a Teduccio	700.000	2/2	24
	Napoli Est	500.000	2/2	24
Sassari	Caniggia	120.000	2/2	24
Totale				503

* L'impianto di depurazione di Cavarzere (Venezia) ha sospeso la raccolta dei campioni a febbraio 2011 ed è stato sostituito con il collettore di S. Stino di Livenza (Venezia).

Per alcune città, come Venezia e Palermo, sono stati monitorati diversi collettori sia grandi che piccoli in modo da avere un campione il più possibile rappresentativo dell'intera popolazione. I collettori più grandi, analizzati in questo studio, sono stati quelli di Napoli: Cuma con un bacino di utenza di 1.000.000 di abitanti, seguito da San Giovanni a Teduccio e Napoli Est, con 700.000 e 500.000 abitanti rispettivamente.

Gli altri collettori hanno un bacino di utenza che varia da un minimo di 5.000 (Ceggia, Venezia) ad un massimo di 374.000 (Bolzano). I punti di prelievo nelle otto città sono stati 23 per una copertura teorica di circa 5.332.500 abitanti.

Ad eccezione del collettore di Napoli-Est, che esegue un campionamento manuale, con un unico prelievo nelle ore di massimo afflusso, in tutti gli altri impianti, la raccolta dei campioni è

stata effettuata con un sistema automatizzato, che preleva aliquote di campione durante tutto l'arco della giornata. Il campionamento prevede la raccolta di 1 litro di liquame in bottiglie sterili, che deve essere conservato a -20°C, e inviato al laboratorio nazionale di riferimento per la polio o al laboratorio regionale di riferimento per il trattamento e per le indagini virologiche.

Trattamento dei campioni e isolamento virale

Cinquecento mL di ciascun campione sono stati sottoposti a chiarificazione mediante centrifugazione a 4°C. Il pellet è stato conservato a 4°C e il soprannatante concentrato attraverso precipitazione bifasica con due polimeri, il Destrano e il Glicole polietilenico insieme ad una soluzione di Cloruro di sodio 5N.

La miscela è stata sottoposta ad agitazione, versata in speciali imbuti e lasciata sedimentare per tutta la notte. La sedimentazione porta alla formazione di tre fasi distinte: la fase inferiore e l'interfase che vengono raccolte, unite al pellet della prima centrifugazione, e trattate due volte con cloroformio per eliminare i batteri e le muffe. Dopo agitazione e centrifugazione, il sovrannatante viene aliquotato e utilizzato per l'inoculo su linee cellulari (2).

L'isolamento di poliovirus e altri enterovirus è stato effettuato su cellule RD, una linea cellulare che deriva dal rhabdomyosarcoma umano e che ha un ampio spettro di suscettibilità per gli enterovirus, e su L20B, una linea cellulare murina, geneticamente modificata attraverso la trasfezione del recettore umano per il poliovirus, resa pertanto suscettibile all'infezione specifica dei poliovirus e rari altri enterovirus (3). L'utilizzo all'unisono di queste due linee cellulari permette l'isolamento di poliovirus e altri enterovirus non-polio sia animali che umani, ma anche di altri virus enterici, come Adenovirus, Reovirus, ecc.

Risultati

Dei 503 campioni analizzati, 260 (51,7%) sono risultati positivi per effetto citopatico (CPE) su colture cellulari. Le percentuali di positività per CPE riscontrate nelle città e nei rispettivi collettori sono risultate molto diverse attestandosi da un minimo di 16,7% (Napoli Est) ad un massimo di 87,5% (Campalto, Venezia) (Figura 1).

Secondo le linee guida dell'OMS, un criterio utile da soddisfare per valutare l'efficienza e l'attendibilità della sorveglianza ambientale è il rilevamento di enterovirus non-polio (EVNP) in almeno 30% dei campioni CPE positivi (2). Ad eccezione del depuratore di Napoli Est (Napoli), dove la percentuale di EVNP è risultata essere pari al 16,7%, in tutti gli altri collettori, la percentuale di EVNP nei campioni esaminati ha superato il valore ritenuto ottimale dall'OMS.

Il basso tasso di isolamento di EVNP, riscontrato nel collettore di Napoli Est, potrebbe essere dovuto alla presenza di inquinanti chimici di natura industriale, impropriamente sversati nei sistemi fognari civili, che potrebbero aver inattivato i virus eventualmente presenti.

Per una identificazione rapida dei virus presenti nei sovrannatanti dei 260 campioni CPE positivi è stata utilizzata una RTsn-PCR con primers specifici per enterovirus (AN88, 3'TACTGGACCACCTGGNGGNAYRWACAT5' e AN89 5'CCAGCACTGACAGCAGYNG ARAYNGG3') (4) diretti verso la regione codificante la VP1. Tutti gli isolati sono risultati positivi in PCR per enterovirus e la loro tipizzazione è stata ottenuta attraverso il sequenziamento delle regioni genomiche amplificate e confronto con le sequenze presenti nella banca dati (GenBank).

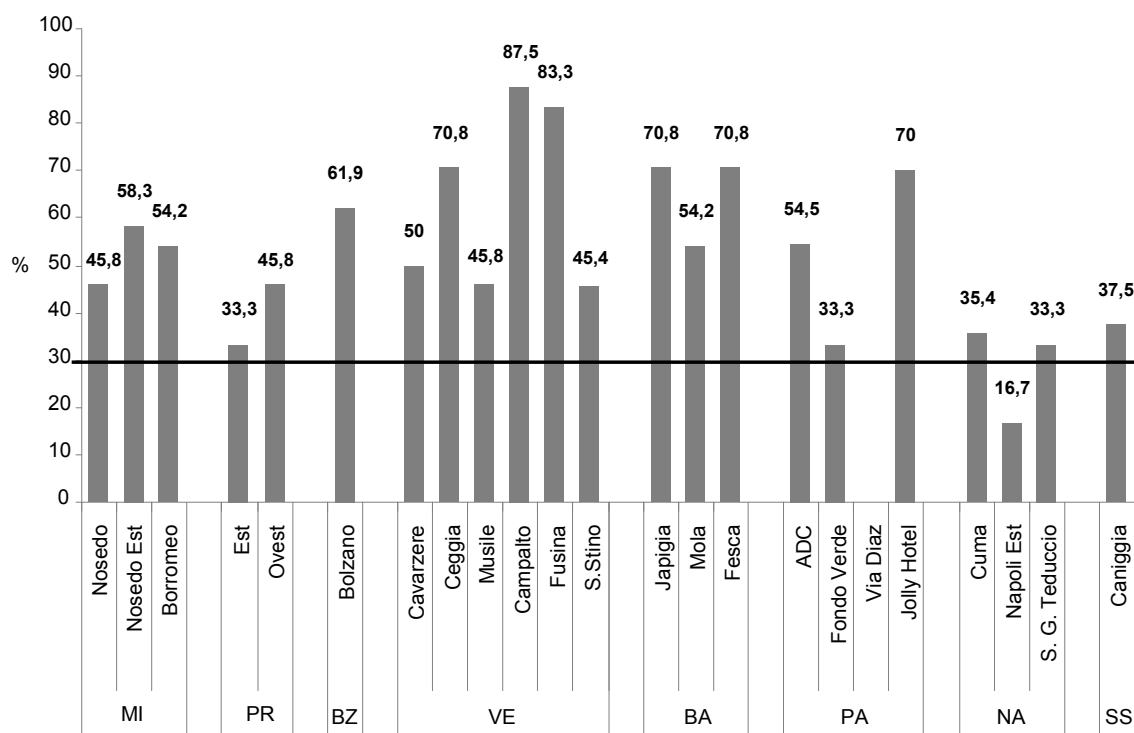


Figura 1. Percentuale di positività (CPE) dei campioni prelevati nei vari collettori delle città partecipanti allo studio nel 2011 in Italia

Dei 260 campioni esaminati, solamente uno, prelevato a Parma (O152), è risultato positivo per CPE su cellule L20B e RD. È stato, infatti, identificato un poliovirus di tipo 1, di origine vaccinale. Il poliovirus è stato sottoposto al sequenziamento parziale di quattro regioni genomiche: la 5'NCR, comune a tutti gli enterovirus, la VP1 contenente i maggiori siti antigenici, la giunzione VP1/2A e la regione polimerasica 3D. Non è stata riscontrata alcuna mutazione nelle regioni sequenziate. È importante segnalare che nel periodo di sorveglianza 2005-2010, sono stati isolati sei poliovirus da campioni provenienti da diverse città: Parma (PV3, 2005), Milano e Napoli (rispettivamente PV2 e PV3, 2007), Milano e Palermo (rispettivamente PV2 e PV3, 2008) e Venezia (PV2, 2010). Tutti questi poliovirus sono risultati essere Sabin-like alla caratterizzazione con test ELISA (RIVM) e test PCR (CDC). La sequenza nucleotidica della regione 5' non codificante (5'NCR) di questi poliovirus isolati ha messo in evidenza la presenza di mutazioni tipiche correlate con la reversione alla neurovirulenza: nucleotide 472 U> C per il polio 3 e nucleotide 481 A> G per il polio di tipo 2.

Il sequenziamento della regione genomica codificante la 3D-polimerasi, ha permesso di identificare ricombinazioni intratipiche Sabin2/Sabin1 in un ceppo PV2 isolato a Milano nel 2007 e Sabin3/Sabin2 in un ceppo PV3 identificato a Palermo nel 2008. Sono state riscontrate anche alcune mutazioni nella regione VP1. I dati di sequenza dimostrano una ridotta circolazione dei poliovirus isolati nella popolazione studiata, confermando l'efficacia dei programmi di immunizzazione contro la polio nel nostro Paese.

Nel 2011, complessivamente sono stati identificati: 100 Coxsackievirus (38,5%), 159 Echovirus (61,1%) e 1 poliovirus (0,4%) (Figura 2).

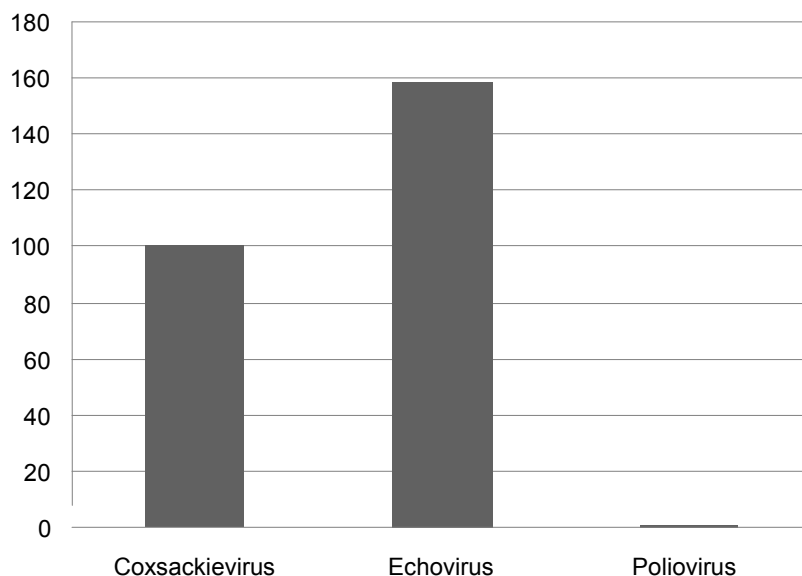


Figura 2. Tipizzazione degli enterovirus isolati in Italia nel 2011

È stata quindi effettuata la sierotipizzazione degli Echovirus e Cocksackievirus isolati. Tra i 159 Echovirus isolati sono stati identificati 12 diversi sierotipi: l'Echovirus 6 riscontrato con maggiore frequenza, 44 isolati (27,7%), seguito da 42 Echovirus 7 (26,4%), 36 Echovirus 11 (22,6%), 20 Echovirus 3 (12,6%), tutti gli altri sierotipi erano presenti in percentuali più basse (Figura 3).

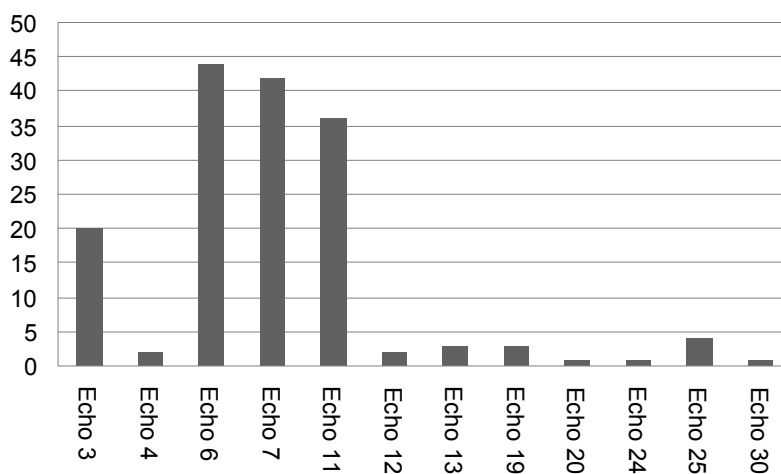


Figura 3. Sierotipi di Echovirus presenti nei campioni analizzati nel 2011

I cento Cocksackievirus isolati, sono risultati tutti appartenere al tipo B (B2-B5). Il sierotipo maggiormente riscontrato è stato il CVB 5, 58 isolati (54%), seguito da 22 CVB 2 (22%), da 10 CVB 3 e 10 CVB entrambi 4 (10%) (Figura 4).

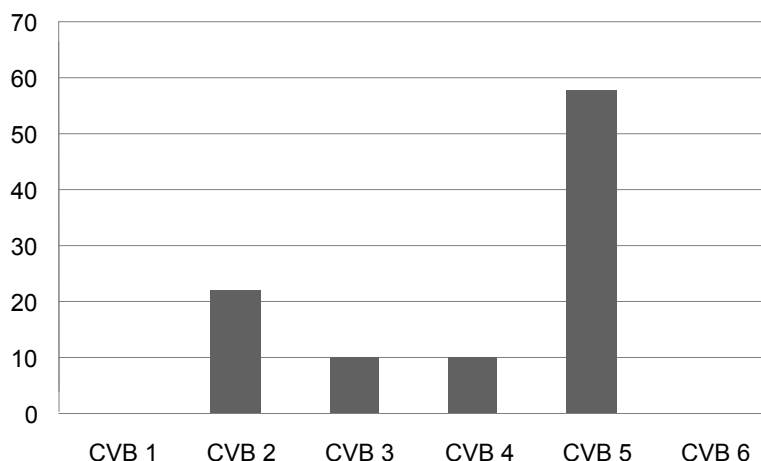


Figura 4. Sierotipi di Cocksackievirus presenti nei campioni analizzati nel 2011

Per verificare l'efficacia dei sistemi di depurazione nell'eliminazione degli enterovirus presenti nei liquami, sono stati monitorati 5 depuratori: Bolzano, Acqua dei Corsari (Palermo), Napoli Est, San Giovanni a Teduccio e Cuma (Napoli) raccogliendo campioni prima e dopo i trattamenti.

I tre depuratori di Napoli eseguono il trattamento fisico-chimico, quello di Palermo il fisico-biologico e quello di Bolzano il trattamento fisico-chimico e biologico che è il più completo.

Per i collettori con più di 300.000 abitanti, sono stati prelevati mensilmente due campioni prima del trattamento di depurazione e due dopo un ciclo completo, mentre per quelli con meno di 300.000 abitanti è stato raccolto un solo campione a monte e a valle del depuratore. Nel depuratore Acqua dei Corsari (Palermo) che ha un bacino d'utenza di 130.000 abitanti è stato prelevato un numero doppio di campioni rispetto a quelli previsti perché i responsabili erano particolarmente interessati allo studio proposto. Per i tre depuratori di Napoli il campionamento è stato regolare durante tutto l'anno, mentre per i depuratori di Bolzano e di Palermo, in alcuni mesi i campioni non sono stati raccolti per problemi logistici.

Nel collettore di Bolzano, dei 21 campioni prelevati prima del trattamento 13 (61,9%) sono risultati CPE positivi, da questi sono stati isolati 15 virus (presenza di due doppie infezioni). Il Cocksackievirus B5 è stato il virus maggiormente riscontrato (8 isolati, 53,3%) seguito dal 4 Cocksackievirus B3 (26,7%), 2 Echovirus 7 (13,3%) e 1 Echovirus 11 (6,7%). Dei 21 campioni raccolti dopo la depurazione, solo 3 (14,3%) hanno mostrato effetto citopatico su colture cellulari (RD). Sono stati isolati 2 Echovirus di tipo 7 ed un Cocksackievirus di tipo B3.

Nel collettore di Napoli Est (Napoli) sono stati prelevati 24 campioni prima dei trattamenti e solo 4 (16,7%) sono risultati positivi, con isolamento di 1 CVB 4, 2 CVB 5 e 1 Echo 6. Dei 24 campioni prelevati dopo i trattamenti, soltanto 1 ha mostrato CPE su RD con isolamento di un CVB 5.

Nel depuratore di Cuma, prima del trattamento, sono stati prelevati 48 campioni, 17 (35,4%) sono risultati positivi. I virus isolati sono stati 18 (presenza di due EV in 1 campione). Il CVB 5 è stato maggiormente riscontrato, 9 isolati, (50%) seguito dal CVB 4, 7 isolati (38,9%). Dopo depurazione, solo 3 campioni (12,5%) dei 24 prelevati sono risultati positivi con isolamento di 1 CVB 4, 1 Echo 25 e 1 Echo 7.

Nel depuratore di S. Giovanni a Teduccio, 8 (33,3%) dei 24 campioni raccolti prima del trattamento sono risultati positivi in CPE, con isolamento di 5 Echo 6 (62,5%), 2 CVB 5 (25%)

e 1 CVB 4 (12,5%). Solo 3 (12,5%) dei 24 campioni, raccolti dopo il trattamento, sono risultati positivi. Sono stati isolati 2 Echo 6 e 1 CVB 4.

Dei 22 campioni prelevati all'ingresso del collettore Acqua dei Corsari (Palermo), 12 (54,5%) sono risultati positivi in CPE su cellule RD. I virus isolati sono stati: 4 Echo 11 (33,3%), 4 CVB 4 (33,3%), 2 Echo 7 (16,8%), 1 Echo 6 (8,3%) e 1 CVB 3 (8,3%). Dei 22 campioni raccolti dopo il trattamento, solo 2 (9,1%) hanno mostrato CPE positivo. Sono stati identificati 1 Echo 6 e 1 CVB 3.

Conclusioni

Dai campioni ambientali, raccolti nelle 8 città monitorate nel 2011, non sono stati isolati poliovirus selvaggi, ma un poliovirus tipo 1, di origine vaccinale (PV1 SL), è stato riscontrato in un campione prelevato a Parma. Essendo stata introdotta nel 2002 in Italia la vaccinazione con vaccino inattivato di Salk (IPV), il poliovirus Sabin-like isolato è stato verosimilmente importato da bambini vaccinati all'estero con il vaccino Sabin (OPV) o loro contatti adulti. Questo dimostra come l'importazione di virus sia un evento sempre possibile (sia per virus vaccinali che selvaggi). L'assenza di mutazioni, nelle regioni genomiche sequenziate del poliovirus isolato, rispetto al ceppo di riferimento Sabin, dimostra che il virus non ha circolato a lungo nella popolazione, confermando l'alta copertura verso la polio nel nostro Paese (5). L'alto tasso di isolamento di enterovirus non-polio (NPEV), dai campioni raccolti prima della depurazione, dimostra la larga diffusione di questi virus nella popolazione. Questi virus possono dare infezioni asintomatiche ma causare anche patologie gravi quali meningiti asettiche, encefaliti, miocarditi, pericarditi, epatiti ecc. (6-10).

Il monitoraggio dell'efficienza dei sistemi di depurazione nell'abbattere la carica virale, in particolare degli enterovirus, ha mostrato risultati buoni, ma non completi, e questo sottolinea la necessità di introdurre i parametri virologici, accanto a quelli batteriologici richiesti per legge (11) per la verifica della sicurezza microbiologica dei reflui in uscita. L'assenza di rilevamento di poliovirus dai soggetti con PFA dopo l'introduzione della vaccinazione con il vaccino inattivato di Salk nel 2002 e il ritrovamento dal 2005 di rari poliovirus vaccinali nell'ambiente, dimostra come la sorveglianza ambientale rappresenti una valida attività di supporto a quella della sorveglianza delle PFA, per la verifica del mantenimento dello status *polio free* del nostro Paese.

Bibliografia

1. Ruggeri FM, Fiore L. Vaccine preventable viral diseases and risks associated with waterborne transmission. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48(4):460-72.
2. World Health Organization - Department of Vaccines and Biologicals. *Guidelines for environmental surveillance of Poliovirus circulation*. Geneva, World Health Organization, 2003. Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_v&b_03.03.pdf; ultima consultazione 9/4/2013)
3. World Health Organization. *Polio laboratory manual, and supplement to the WHO polio laboratory manual*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2004. Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.10.pdf; ultima consultazione 9/4/2013.
4. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2698-704.

5. Patti AM, Martini V, Calvani A, Vulcano A, Santi AL, Candelori E, Musacchio E, Semeraro V, Casagni L, Lamberti A, Battellito S, Pontesilli M. La sorveglianza della poliomielite in Italia: stato immunitario della popolazione di età 0-14 anni. *Ann Ig.* 2008;20(5):77-80.
6. Hyypiä T, Hovi T, Knowles, Nicholas J, Stanway G. Classification of Enteroviruses based on molecular and biological properties. *J Gen Virol* 1997;78(Pt 1):1-11.
7. Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto P, Nissinen R, Ustinov J, Bouwens L, Eizirik L, Hovi T, Otonkoski T. Mechanisms of Coxsackievirus-Induced Damage to Human Pancreatic b-Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):432-40.
8. Rajtar B, Majek M, Polański Ł, Polz-Dacewicz M. Enteroviruses in water environment -a potential threat to public health. *Ann Agric Environ Med* 2008;15: 199-203.
9. Van der Meulen M, Van Doornum GJ, Corel LJ, Dalinghaus M, Fraaij PL, De Hoog M. Acute myocarditis due to Coxsackie virus B3 in two infants. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153: A152.
10. Rabenau HF, Richter M, Doerr HW. Hand, foot and mouth disease: seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany. *Med Microbiol Immunol* 2010; 199: 45-51.
11. Italia. Decreto Ministeriale 12 giugno 2003, n.185. Regolamento recante norme tecniche per il riutilizzo delle acque reflue in attuazione dell'articolo 26, comma 2, del decreto legislativo 11 maggio 1999, n. 152. *Gazzetta Ufficiale* n. 169, 23 luglio 2003.

SORVEGLIANZA AMBIENTALE DI ENTEROVIRUS NON POLIO E POLIOVIRUS NEL 2011 A MILANO

Laura Bubba, Laura Pellegrinelli, Monia Gambino, Valeria Primache, Sandro Binda
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

In aggiunta alla sorveglianza attiva della Paralisi Flaccida Acuta (PFA) in Lombardia viene svolta la sorveglianza ambientale di Enterovirus Non Polio (EVNP) e Poliovirus (PV) tramite l'analisi di campioni di acque reflue. Il centro di riferimento regionale è il laboratorio di Virologia del Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, già Dipartimento di Microbiologia, Virologia e Sanità Pubblica, dell'Università degli Studi di Milano.

Sulla base dei risultati ottenuti durante lo studio pilota del 2005, sono stati scelti per il prelievo delle acque reflue i collettori afferenti a due dei depuratori dell'area urbana milanese che consentono di sorvegliare circa il 55% della popolazione milanese.

Per le finalità di questo studio la scelta dei depuratori si è basata principalmente sulla numerosità della popolazione afferente, in quanto all'aumentare di quest'ultima diminuisce la sensibilità dell'indagine.

Sono stati scelti due depuratori che rispondessero al criterio fissato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di un tasso di popolazione ottimale che comprenda tra 100.000 e 300.000 abitanti:

- Peschiera Borromeo raccoglie le acque provenienti dall'estrema periferia est della città, servendo circa il 15% del territorio milanese con un bacino di circa 270.000 abitanti equivalenti.
- Nosedo raccoglie le acque provenienti dalla zona centro-orientale di Milano e rappresenta il 40% circa del territorio milanese: il campionamento viene effettuato a livello di entrambi i collettori (Nosedo e Nosedo ampliamento Est) per rispettare i criteri OMS riguardo al numero di persone afferenti. La popolazione servita è pari a 300.000 abitanti equivalenti per ogni collettore.

I campionamenti sono stati effettuati con periodicità quindicinale, grazie alla collaborazione dell'Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) della Lombardia, all'ingresso dei depuratori scelti.

Come previsto dal protocollo dell'OMS, è stato prelevato 1 litro di liquame, risultato di un campionamento medio nelle 24 ore: le indagini virologiche sono state condotte su metà volume di campione mentre la restante parte è stata conservata congelata nel caso ci fosse bisogno di ripetere gli esami.

A causa del possibile rischio di ricombinazione tra PV e EVNP si è ritenuto utile impostare lo studio in modo da poter valutare, parallelamente alla presenza di poliovirus nei campioni, anche la presenza di altri enterovirus.

I campioni di liquami sono stati trattati con separazione bifasica seguita da prove d'isolamento in colture cellulari secondo gli standard OMS, che prevedono una prima semina dei campioni in cellule Rhabdomyosarcoma umano (RD) e cellule di topo che esprimono il recettore umano di polio virus (L20B) seguita da almeno un passaggio in coltura in cieco.

Oltre alla metodica standard d'isolamento cellulare è stata anche eseguita, per la conferma dei risultati, una nested-PCR, sia per la ricerca di EVNP che di PV, utilizzando metodi di biologia molecolare, più sensibili degli isolamenti colturali (Tabella 1).

Tabella 1. Esiti dell'isolamento in coltura cellulare e in PCR dei liquami di Milano

Nosedo Est 2011				Nosedo 2011				Peschiera Borromeo 2011			
E	Prelievo	RD/ L20 B	PCR EV/ PV	S	Prelievo	RD/L 20b	PCR EV/P V	B	Prelievo	RD /L2 0b	PCR EV/ PV
E111	11/01/2011	+/-	+/-	S111	11/01/2011	+/-	+/-	B103	17/01/2011	+/-	+/-
E112	28/01/2011	+/-	+/-	S112	28/01/2011	+/-	+/-	B104	15/02/2011	+/-	+/-
E113	19/02/2011	+/-	+/-	S113	19/02/2011	+/-	+/-	B105	03/03/2011	+/-	+/-
E114	25/02/2011	+/-	+/-	S114	25/02/2011	-/-	-/-	B106	24/03/2011	+/-	+/-
E115	11/03/2011	+/-	+/-	S115	11/03/2011	+/-	+/-	B107	08/04/2011	+/-	+/-
E116	01/04/2011	+/-	+/-	S116	01/04/2011	+/-	+/-	B108	06/05/2011	+/-	+/-
E117	14/04/2011	+/-	+/-	S117	14/04/2011	+/-	+/-	B109	26/05/2011	+/-	+/-
E118	28/04/2011	+/-	+/-	S118	28/04/2011	+/-	+/-	B110	01/06/2011	+/-	+/-
E119	12/05/2011	+/-	+/-	S119	12/05/2011	+/-	+/-	B111	23/06/2011	+/-	+/-
E120	20/05/2011	+/-	+/-	S120	20/05/2011	-/-	-/-	B112	06/07/2011	-/-	-/-
E121	20/06/2011	+/-	+/-	S121	20/06/2011	+/-	+/-	B113	20/07/2011	+/-	+/-
E122	29/06/2011	-/-	-/-	S122	29/06/2011	+/-	+/-	B114	03/08/2011	+/-	+/-
E123	26/07/2011	-/-	-/-	S123	26/07/2011	-/-	-/-	B115	01/09/2011	+/-	+/-
E124	10/08/2011	+/-	+/-	S124	10/08/2011	-/-	-/-	B116	16/09/2011	-/-	-/-
E125	24/08/2011	-/-	-/-	S125	24/08/2011	-/-	-/-	B117	28/09/2011	+/-	+/-
E126	06/09/2011	+/-	+/-	S126	06/09/2011	+/-	+/-	B118	19/10/2011	-/-	-/-
E127	22/09/2011	+/-	+/-	S127	22/09/2011	-/-	-/-	B119	27/10/2011	-/-	-/-
E128	07/10/2011	+/-	+/-	S128	07/10/2011	-/-	-/-	B120	10/11/2011	+/-	+/-
E129	03/11/2011	+/-	+/-	S129	03/11/2011	+/-	+/-	B121	24/11/2011	-/-	-/-
E130	19/10/2011	+/-	+/-	S130	19/10/2011	+/-	+/-	B122	01/12/2011	+/-	+/-
E131	16/11/2011	+/-	+/-	S131	16/11/2011	-/-	-/-	B123	22/12/2011	+/-	+/-
E132	30/11/2011	+/-	+/-	S132	30/11/2011	+/-	+/-				
E133	13/12/2011	+/-	+/-	S133	13/12/2011	+/-	+/-				

Nel 2011 sono stati raccolti in totale 67 campioni di liquami: 23 campioni di acque reflue da Nosedo Est, 23 da Nosedo e 21 campioni da Peschiera Borromeo.

Della totalità dei campioni, il 76,1% (51/67) è risultato positivo, in coltura cellulare, per enterovirus non polio e nessun liquame è risultato positivo per poliovirus (Figura 1).

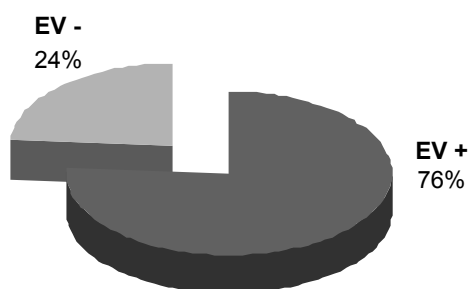


Figura 1. Prevalenza degli enterovirus isolati in coltura cellulare RD nei liquami di Milano nel 2011

Per il collettore di Nosedo Est i campioni positivi per EVNP isolati in coltura cellulare RD sono stati circa l'86,9% (20/23) mentre per il collettore di Nosedo sono stati il 65,2% (15/23). I liquami prelevati dal depuratore di Peschiera Borromeo positivi in coltura cellulare RD sono stati il 76,2% (16/21) (Figura 2).

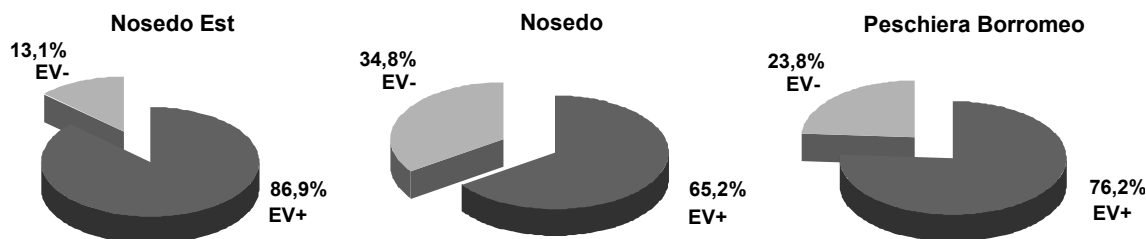


Figura 2. Prevalenza degli enterovirus isolati in coltura cellulare RD nei liquami di Nosedo, Nosedo Est e Peschiera Borromeo nel 2011

Le caratterizzazioni degli enterovirus sono state eseguite presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che coordina il lavoro dei centri di riferimento italiani e ne verifica i risultati ottenuti. Tra tutti i campioni positivi su RD, la maggioranza sono risultati essere Echovirus (48 isolati, 94,1%): il sierotipo isolato con maggior frequenza è stato l'Echo 11 (23, 47,9%), seguito dall'Echo 6 (16, 33,3%), dall'Echo 19 (4, 8,3%). Tutti gli altri, l'Echo 3, l'Echo 20, l'Echo 24, l'Echo 25 e l'Echo 30, sono stati isolati molto più raramente (ciascun con 1 isolato, 2,1%). I rimanenti 3 campioni positivi (5,9%) sono risultati essere coxsackievirus di tipo B, 2 CVB 2 (66,7%) e 1 CVB 5 (33,3%).

Nel corso del progetto di sorveglianza ambientale sono stati ritrovati nei liquami di Milano ceppi di PV di tipo 2, nel 2007 e nel 2008; entrambi i virus sono risultati Sabin-like nonostante dal 2002 in Italia si immunizzi solamente con IPV (vaccino polio inattivato).

La presenza di PV Sabin-like (PV vaccinale) nei reflui urbani potrebbe essere dovuto a soggetti che erano stati recentemente vaccinati in Paesi esteri con OPV (vaccino orale attenuato) o all'importazione di virus vaccinali da parte di immigrati che avevano avuto stretti contatti nel Paese d'origine con persone recentemente vaccinate.

Il ritrovamento di EVNP nei liquami, presente a Milano con una prevalenza superiore al 76%, non conferma semplicemente la qualità delle indagini svolte, ma rappresenta uno degli obiettivi della sorveglianza stessa: una eventuale co-circolazione di VDPV ed EVNP soprattutto del gruppo C (Coxsackie A1, A11, A13, A17, A19-22, A24, EV-95, EV-99, EV-102) potrebbe dare origine, in seguito a ricombinazione, a ceppi virali con caratteristiche di trasmissione e neurovirulenza indistinguibili dal PV selvaggio.

Questo rappresenterebbe una situazione pericolosa nel momento in cui i livelli di immunizzazione si riducessero, ma soprattutto vanificherebbe gli sforzi fino ad ora impiegati per ottenere l'eradicazione.

Ringraziamenti

Si ringrazia il personale dell'ARPA della Regione Lombardia per la collaborazione al progetto.

SORVEGLIANZA AMBIENTALE DI POLIOVIRUS E ALTRI ENTEROVIRUS NEL VENETO: ATTIVITÀ RELATIVA ALL'ANNO 2011

Rita Frate, Loretta Boccaletto, Manuela Benzoni
Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale (Arpa) Veneto

Il progetto riguarda la sorveglianza ambientale della circolazione di poliovirus, attraverso l'utilizzo di metodi analitici raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Sono previste le seguenti fasi:

- il campionamento due volte al mese di liquami all'ingresso dei collettori prima dell'avvio alla depurazione;
- la concentrazione dei campioni di liquami secondo le modalità operative di seguito descritte:

Centrifugare 500 mL di campione a 2700 rpm per 10 minuti e recuperare il surnatante in una bottiglia da 1 litro, a cui vanno aggiunti: 39,5 mL di Dextran 22%, 287 mL di PEG 6000 29%, 35 mL di NaCl (5N); agitare il campione per un'ora a 4°C; trasferire il contenuto della bottiglia in un imbuto separatore e lasciare a riposo per tutta la notte a 4°C. Recuperare in apposito contenitore sterile, circa 10-15 mL che comprendono la fase inferiore e l'interfase; sterilizzare a freddo e aggiungere l'antibiotico (2% v/v)
- l'inoculo dei concentrati su linee cellulari sensibili: RD (rhabdomyosarcoma umano) suscettibili a polio e altri enterovirus e L20B (cellule di topo che esprimono il recettore per il polio) suscettibili ai poliovirus e pochi altri rari enterovirus, entrambe fornite dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS);
- la conferma e tipizzazione dei campioni positivi per presenza di effetto citopatico in colture cellulari con PCR (presenza / assenza);
- l'invio dei campioni positivi all'ISS per la tipizzazione;

Risultati

Nel 2011 sono stati raccolti 120 campioni di acque reflue e inviati congelati all'Istituto Superiore di Sanità per essere sottoposti ad indagine virologica. Tutti i campioni, dopo concentrazione e decontaminazione con cloroformio, sono stati inoculati su colture cellulari e 82 (68,3%) hanno mostrato effetto citopatico. Tra tutti gli enterovirus non polio isolati, 9 (11%) sono risultati essere Coxsackievirus di tipo B: 4 CVB 5 (44,4%), 3 CVB 3 (33,4%) e 2 CVB 2 (22,2%). Per quanto riguarda gli Echovirus (73 isolati, 89%), il sierotipo più frequentemente isolato è stato l'Echo 6 con 24 isolati (33%), seguito dall'Echo 3 (16, 21,9%), dall'Echo 11 e 7 con rispettivamente 12 (16,4%) e 11 isolati (15,1%). Tutti gli altri sono stati riscontrati con minor frequenza: Echo 13 e 25 (entrambi 3 isolati, 4,1%) e l'Echo 4 e l'Echo 12 con entrambi 2 (2,7%).

Conclusioni

Nel 2011 non è stato isolato nessun poliovirus da campioni di origine ambientale dai siti monitorati. Questo dato, supportato da quelli forniti dalla sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (AFP), dimostra un alto grado di immunizzazione della popolazione del Veneto.

Per quanto riguarda, invece, gli enterovirus non-polio è stata riscontrata un'alta percentuale di isolamento di Echovirus e Coxsackievirus che indica una loro grande diffusione e circolazione nella popolazione. L'Italia, per la sua posizione geografica e per il flusso continuo di immigrati è un Paese a rischio di reintroduzione di poliovirus selvaggi o vaccinali retromutati. Ciò impone di mantenere nel nostro Paese alte coperture vaccinali e continuare le attività di sorveglianza fino a quando la certificazione dell'eradicazione della poliomielite a livello mondiale non sarà raggiunta.

SORVEGLIANZA AMBIENTALE DI POLIOVIRUS E ALTRI ENTEROVIRUS IN EMILIA ROMAGNA

Maria Luisa Tanzi, Catia Cesari, Paola Affanni

Dipartimento di Salute Pubblica, Unità di Virologia, Università di Parma, Parma

Il Laboratorio di Virologia del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Parma partecipa dal 2005 al Progetto della sorveglianza ambientale dei poliovirus, svolgendo le indagini virologiche sui liquami provenienti dai 2 Depuratori della città.

Questi presentano una potenzialità di circa 170.000 e 180.000 abitanti/equivalente e raccolgono rispettivamente i reflui dell'area ovest della città (Depuratore Ovest), di origine prevalentemente urbana, e dell'area est (Depuratore Est), ricca di insediamenti industriali.

I campionamenti vengono effettuati ogni 15 giorni e prevedono la raccolta di 1 litro di liquame che rappresenta il campione medio in entrata delle 24 ore.

Questo, opportunamente trattato secondo la metodica suggerita dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), viene sottoposto alle indagini virologiche sia mediante la semina su colture cellulari sensibili, sia mediante biologia molecolare.

Risultati

I risultati complessivi ottenuti nelle indagini condotte nel corso del periodo 2005-2011, rivelano la presenza di enterovirus con valori che oscillano tra il 31,8%, anno in cui è iniziata la sorveglianza ambientale, e l'83,3% nel 2009.

Di particolare rilievo è stato l'isolamento nel 2005 e nel 2011 di due poliovirus, rispettivamente uno di tipo 3 (O-10) isolato in un campione raccolto a giugno nel collettore di Parma Ovest e l'altro di tipo 1 (O-152) isolato nel mese di agosto e proveniente dallo stesso collettore: entrambi questi poliovirus sono risultati essere di origine vaccinale.

Questi due poliovirus sono stati sottoposti al sequenziamento di 4 specifiche regioni genomiche: 5'NCR, VP1, VP1/2A e 3D. Mentre il poliovirus di tipo 3 ha mostrato una mutazione nucleotidica nella regione 5'NCR (472 U>C), mutazione sensibile per la reversione alla neurovirulenza, il poliovirus isolato nel 2011 non ha mostrato alcuna mutazione.

In questi anni di sorveglianza ambientale è stato isolato un grande numero di enterovirus non polio, 5 Echovirus (2,4%) e 200 Cocksackievirus di tipo B (96,6%). Per quanto riguarda gli Echovirus, tre sono stati isolati durante il primo anno di sorveglianza ambientale (2 Echo 4 e 1 Echo 30), mentre gli altri due sono stati riscontrati in due campioni prelevati il 2011 e le indagini virologiche hanno mostrato la presenza di 2 Echo 7.

Tra tutti i Cocksackievirus di tipo B isolati negli anni, quello maggiormente rilevato è stato il CVB 4 (63, 31,5%) seguito dal CVB 5 (59, 29,5%), dal CVB 2 (37, 18,5%), dal CVB 3 (33, 16,5%) e infine dal CVB 1 con 8 isolati (4%). (Tabella 1).

Tabella 1. Caratterizzazione degli enterovirus 2005-2011 in Emilia Romagna

Anno	Positivi/Raccolti	Poliovirus	Echovirus			Coxsackievirus				
			Echo 4	Echo 7	Echo 30	B1	B2	B3	B4	B5
2005	14/44 (31,8%)	1 (SL3)	2	0	1	0	0	8	1	1
2006	38/48 (79,2%)	0	0	0	0	0	7	5	12	14
2007	36/48 (75,0%)	0	0	0	0	0	10	0	15	11
2008	34/48 (70,8%)	0	0	0	0	2	5	14	4	9
2009	35/42 (83,3%)	0	0	0	0	5	0	3	14	13
2010	31/46 (67,4%)	0	0	0	0	1	3	3	15	9
2011	19/46 (41,3%)	1 (SL1)	0	2	0	0	12	0	2	2
Totale	207/322 (64,3%)	2	2	2	1	8	37	33	63	59

Conclusioni

Dal 2005 al 2011 nessun poliovirus selvaggio è stato isolato dai campioni ambientali prelevati nella città di Parma dai depuratori sottoposti ad analisi. L'isolamento di 2 poliovirus Sabin-like ha dimostrato che la sorveglianza ambientale è un efficace sostegno supplementare alla sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (AFP), per verificare l'assenza di circolazione del poliovirus nel nostro Paese. Dal momento che la vaccinazione con il vaccino polio Sabin è stata interrotta nel 2002 e sostituita con il vaccino inattivato Salk, ceppi di poliovirus Sabin-like sono stati probabilmente importati da bambini vaccinati all'estero, in Paesi che usano ancora il vaccino Sabin OPV. Il bassissimo tasso di mutazione trovato sequenziando quattro regioni genomiche dei poliovirus isolati dimostra una limitatissima circolazione di questi virus nella popolazione, confermando così l'efficacia dell'immunizzazione nel nostro Paese. L'alto tasso di non polio enterovirus, specialmente dei Coxsackievirus di tipo B in acque reflue, dimostra la grande diffusione nella popolazione di questi virus. Pertanto, il monitoraggio della contaminazione ambientale da enterovirus potrebbe essere predittiva e utile nel ridurre il rischio di epidemie dovute ad acqua e cibo contaminati.

*Stampato da Ugo Quintily SpA
Viale Enrico Ortolani 149/151, 00125 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 30° Suppl.