Il ruolo del virus della Epatite E (HEV) quale causa di malattia a trasmissione alimentare

Introduzione

Numerosi studi recenti hanno portato all'attenzione della comunità scientifica internazionale, il ruolo dei virus quale causa di malattie a trasmissione alimentare, tematica sino ad oggi poco approfondita e il cui rischio risulta pertanto meno controllato.

In molti casi le azioni preventive messe in atto per il controllo delle contaminazioni microbiologiche degli alimenti risultano inefficaci nei confronti dei virus (EFSA, Summary Report of Joint Scientific Workshop on Foodborne Viruses, 2016).

Il ruolo dei virus nell'insorgenza delle malattie a trasmissione alimentare è crescente. Nel 2017 si sono verificati in Europa 5.079 focolai di malattie a trasmissione alimentare, e il ruolo dei virus quali agenti causali è risultato essere significativo.

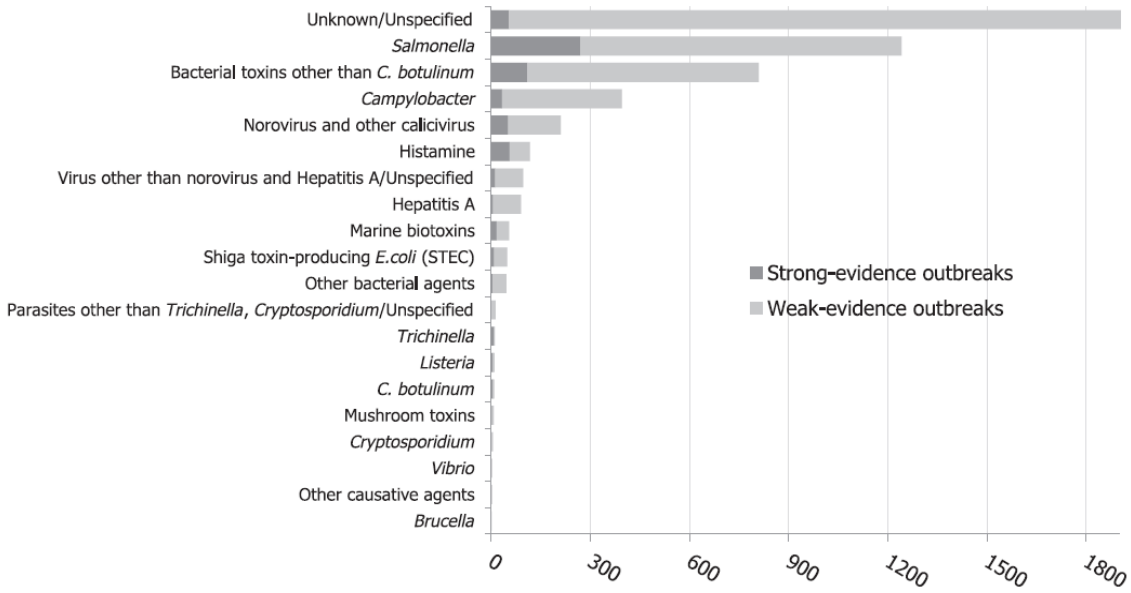


Figura 1 - Distribuzione dei focolai di MTA a forte e debole evidenza in Europa nel 2017, classificati in base all'agente eziologico (Fonte: The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017)

Il **Norovirus**, il Virus dell'**Epatite A** e dell'**Epatite E** sono stati identificati dal FSA Advisory Commettee come i principali agenti virali connessi ai focolai di malattie a trasmissione alimentare (*Advisory Commettee on the microbiological safety of food*, 2015).

Relativamente all'Epatite E, Rosina Girones, presidente del gruppo scientifico di lavoro dell'EFSA sull'Epatite E, ha dichiarato: "Anche se non è diffusa quanto altre malattie trasmesse da alimenti, l'epatite E è motivo di crescente preoccupazione nell'UE. In passato si riteneva che la principale fonte di infezione fosse l'acqua contaminata bevuta durante i viaggi fuori dall'UE. Ora invece sappiamo che la principale fonte di trasmissione della malattia in Europa è il cibo". Anche l'Istituto Superiore di Sanità conferma l'aumento a livello nazionale dei casi di Epatite E autoctoni, ovvero non legati a viaggi in aree endemiche.

Il panel di esperti scientifici sui pericoli biologici dell'EFSA (BIOHAZ) ha pubblicato in data 11 luglio 2017 una relazione scientifica volta ad approfondire il ruolo del virus dell'**Epatite E** (HEV) quale vettore di malattie a trasmissione alimentare (Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen, EFSA,2017).

Alla luce di tali evidenze, si è ritenuto opportuno proporre un approfondimento sulla patologia.

Il virus dell'epatite E

Il virus dell'Epatite E (HEV) ha assunto negli ultimi anni una sempre maggiore rilevanza in termini di rischio per la salute pubblica, in quanto principale agente causale di epatite virale acuta. Negli ultimi dieci anni in Europa sono stati riportati più di 21.000 casi clinici con 28 decessi associati a tale patogeno, registrando in questo arco di tempo un aumento progressivo di 10 volte.

HEV è un virus a RNA appartenente alla famiglia *Herpeviridae,* che include due generi: ***Orthohepevirus*** (che ha come spettro d'ospite mammiferi e volatili) e ***Piscihepevirus*** (che infetta le trote). Al genere *Orthohepevirus* appartengono le specie, A, B, C e D. La specie **Orthohepevirus A** comprende a sua volta più genotipi:

- 2 genotipi (**HEV-1 e HEV-2**) riscontrati unicamente nell'uomo;
- 2 genotipi (**HEV-3 e HEV-4**) riscontrati sia nell'uomo che negli animali;

Altre STRAIN genotipicamente correlate anche se di minore rilevanza dal punto di vista di sanità pubblica riscontrate in diversi animali tra cui il cinghiale (HEV-5 e HEV-7), il coniglio (HEV-3ra) e il cammello (HEV-8).

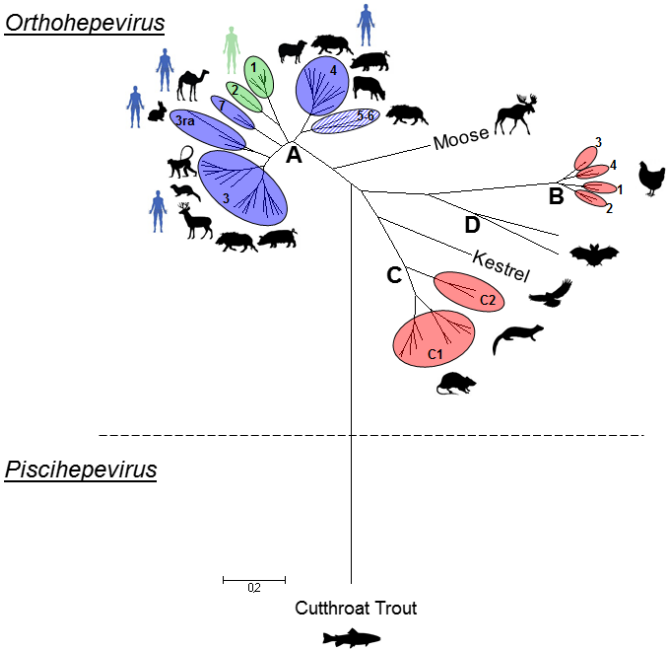
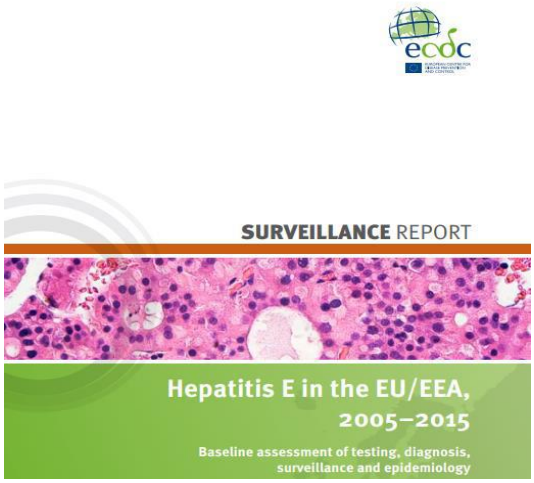


Figura 2- Albero filogenetico della famiglia Herpeviridae, che è divisa in due generi: Orthohepevirus e Piscihepevirus (Fonte: Efsa, 2017)

La trasmissione può avvenire attraverso il consumo di acqua contaminata (HEV-1 e HEV-2) o di alimenti contaminati (HEV-3 o HEV-4). La trasmissione interumana è stata osservata in maniera sporadica, ed è legata a trasfusioni o trapianti. La maggior parte delle infezioni da HEV decorre in forma asintomatica ed è accompagnata da sieroconversione. Nelle forme acute l'infezione si manifesta con una forma auto-limitante di epatite, che raramente può evolvere in epatite fulminante. L'infezione legata a HEV-3 e HEV-4 nei soggetti immunodepressi può inoltre esitare in una forma cronica con esiti spesso letali. Come indicato nel report dell'EFSA pubblicato nel 2016 sui virus agenti di MTA, nonostante la mortalità si attesti al di sotto del 5%, l'infezione contratta nel corso della gravidanza può determinare aborto, natimortalità e un aumento del rischio di mortalità e morbilità nei neonati. In soggetti ,con forma sia acuta che cronica legata A HEV-3, sono state recentemente osservate anche manifestazioni extraepatiche, prevalentemente nervose ed ematologiche.

L'epidemiologia di HEV



Nel 2017 è stato pubblicato da parte dell'ECDC un report sulla sorveglianza dell'Epatite E in Europa riferito al decennio 2005-2015. In 20 paesi UE sono attivi sistemi di sorveglianza e protocolli consolidati per l'effettuazione di test, mentre nei restanti 10 non viene attuata una sorveglianza specifica; sono state inoltre riscontrate significative differenze nella definizione di caso e nei criteri di laboratorio, clinici ed epidemiologici adottati.

I dati epidemiologici europei risultano tuttavia in una probabile sottostima legata al fatto che l'Epatite E non è soggetta a obbligo di notifica a livello UE, e la predisposizione di programmi specifici di sorveglianza è a discrezione dei singoli Stati membri. Il 75% delle segnalazioni proviene da Germania, Francia e Regno Unito (che rappresentano il 41% della popolazione totale in UE), paesi in cui il sistema di sorveglianza nazionale è attivo almeno dal 2005, obbligatorio in Germania e volontario in Francia e Regno Unito.

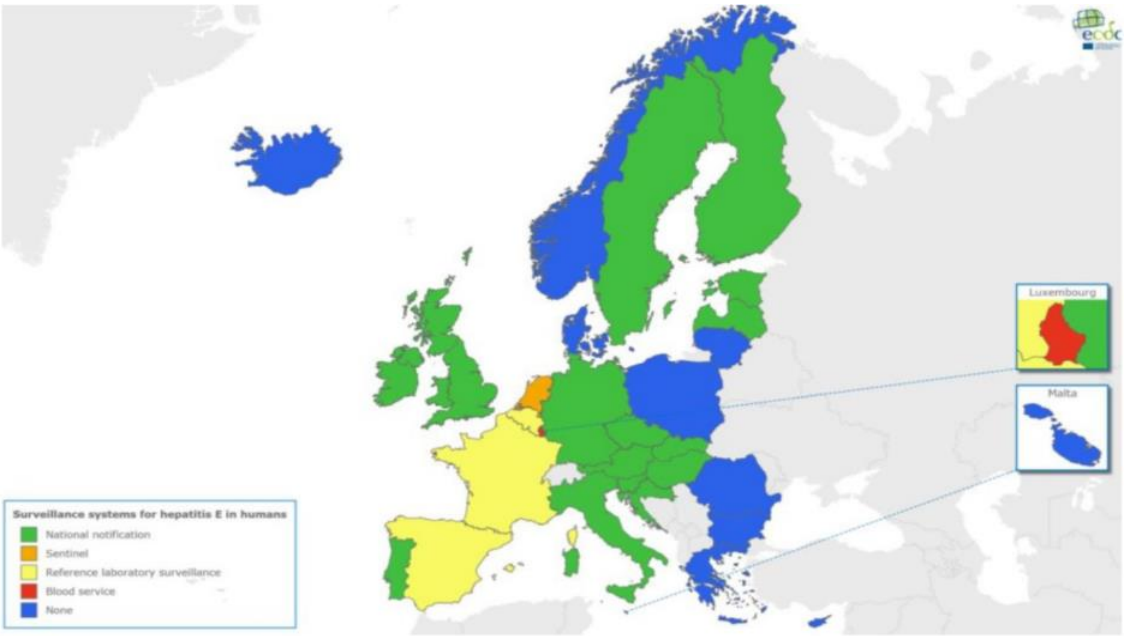


Figura 3 - Sistemi di sorveglianza presenti nei diversi Stati coinvolti

La prevalenza dell'infezione da HEV, soprattutto per quanto riguarda HEV-3, è in aumento in Europa e interessa prevalentemente soggetti anziani di sesso maschile. Sebbene la categoria di individui maggiormente coinvolti abbia più di 50 anni di età, un dato interessate emerge in alcuni Paesi (Germania, Paesi Bassi e Regno Unito) dove è stato recentemente registrato un aumento del numero di donatori di sangue positivi per HEV in gruppi di età più giovane.

Come si può osservare nei grafici sottostanti, il numero di casi confermati in Europa è aumentato progressivamente negli anni, registrando un picco tra il 2011 ed il 2015; la percentuale di soggetti positivi di età superiore ai 50 anni è inoltre aumentata dal 30-45% nel 2005-2008, ad oltre il 60% del 2013-2015.

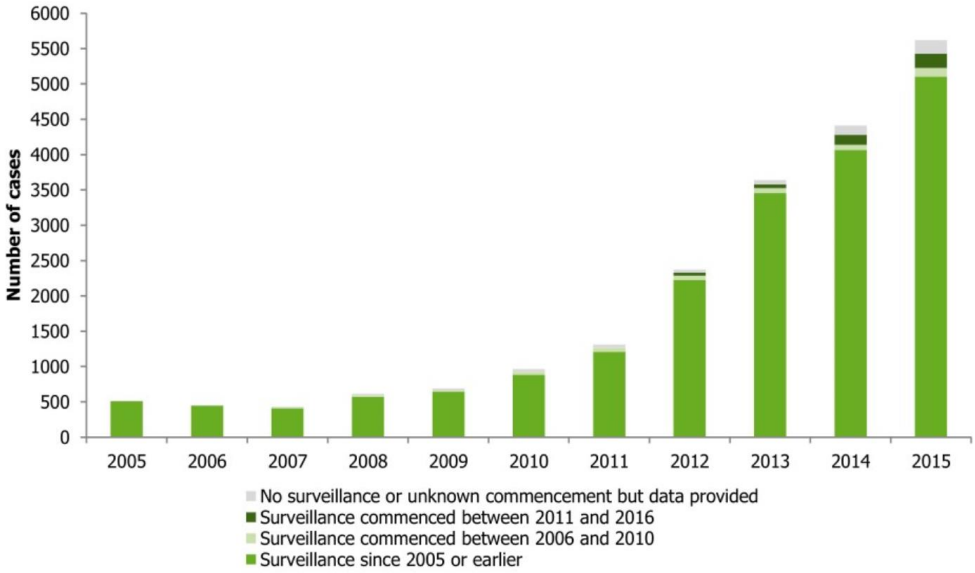


Figura 4 - Numero di casi confermati all'anno di epatite E dal 2005 al 2015

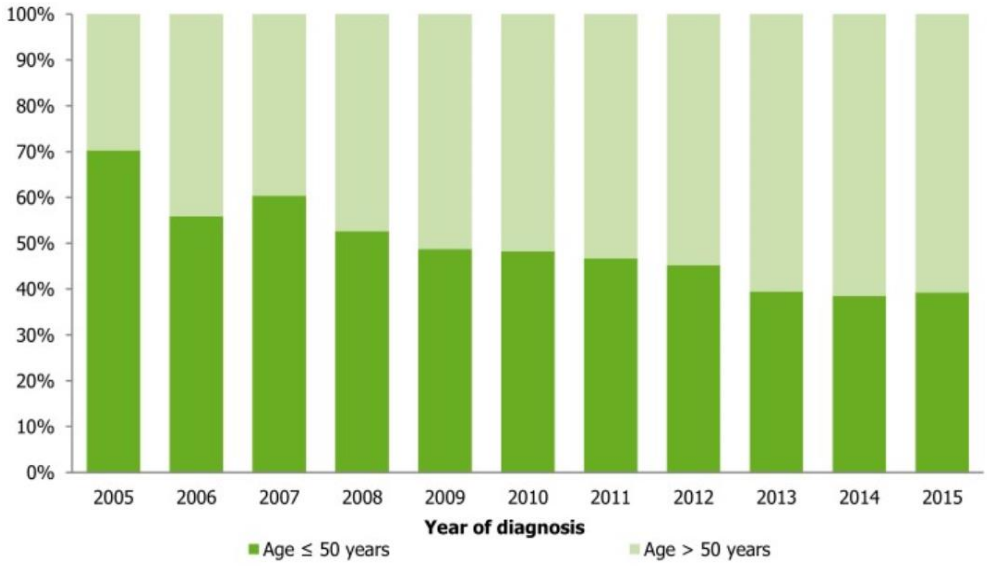


Figura 5 - Percentuale di casi segnalati di età ≤50 o >50 anni, per anno di diagnosi (2005-2015)

Quattordici (14) Stati hanno fornito le stime relative al numero di casi ospedalizzati e di decessi: il numero di ricoveri ospedalieri è aumentato nel corso del tempo, soprattutto sulla base dei dati forniti dai Paesi che hanno predisposto un monitoraggio continuativo a partire dal 2005, ma allo stesso tempo è diminuita la percentuale di casi confermati che sono stati ospedalizzati.

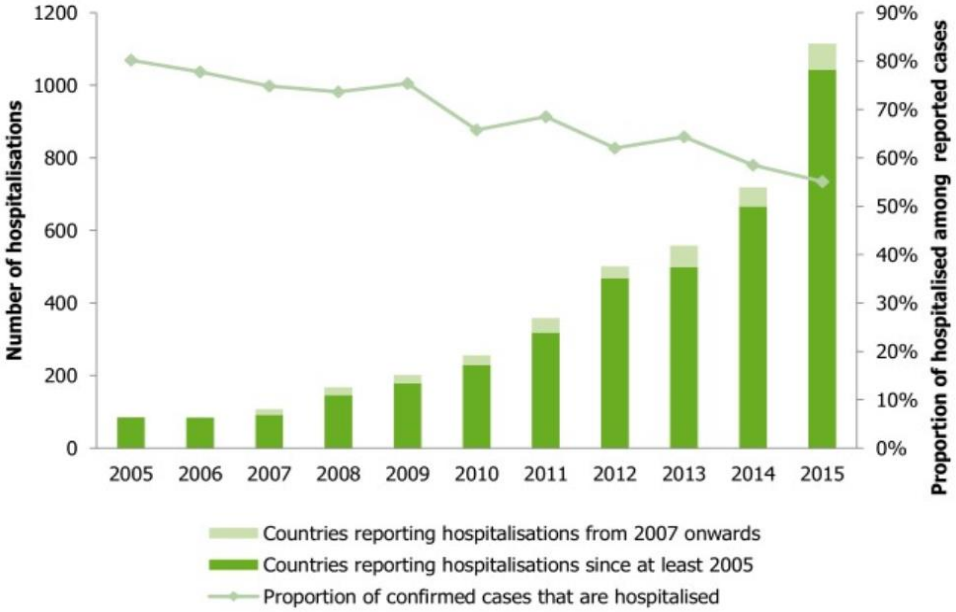


Figura 6 - Numero e percentuale di casi confermati di epatite E registrati tra il 2005 ed il 2015

Due Stati hanno riportato i dati relativi ai decessi registrati per Epatite E; in 5 di essi (Austria, Repubblica Ceca, Germania, Ungheria e Italia) sono stati segnalati 28 casi fatali; il numero di decessi è aumentato da 0-1 caso registrato all'anno tra il 2005 e il 2008 a 4-8 casi tra il 2012 e il 2015.

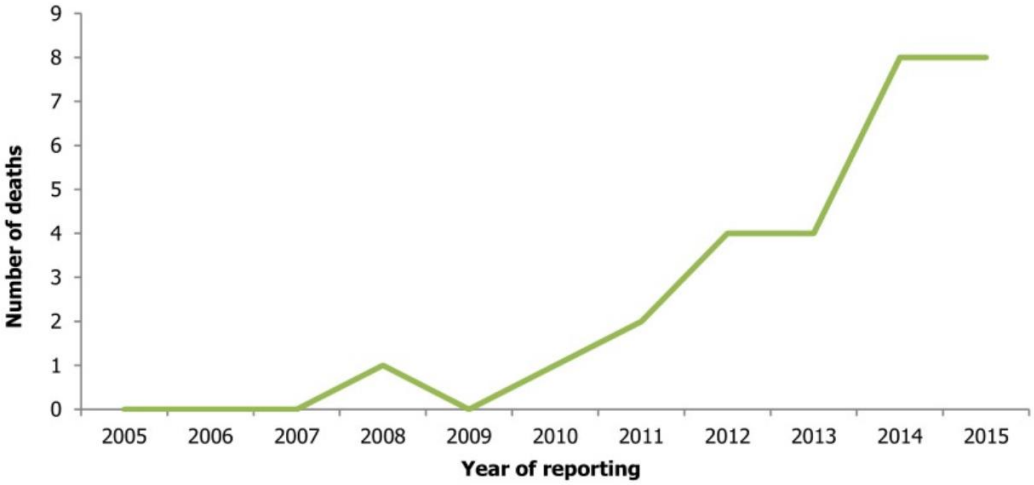


Figura 7 - Numero di casi fatali registrati tra il 2005 ed il 2015

Dai dati forniti dagli Stati, solo l'1,5% (240 casi) su un totale di 15.525 casi riportati è imputabile al compimento di un viaggio al di fuori dell'Europa, mentre risultano essere preponderanti i casi di infezioni contratte a livello locale.

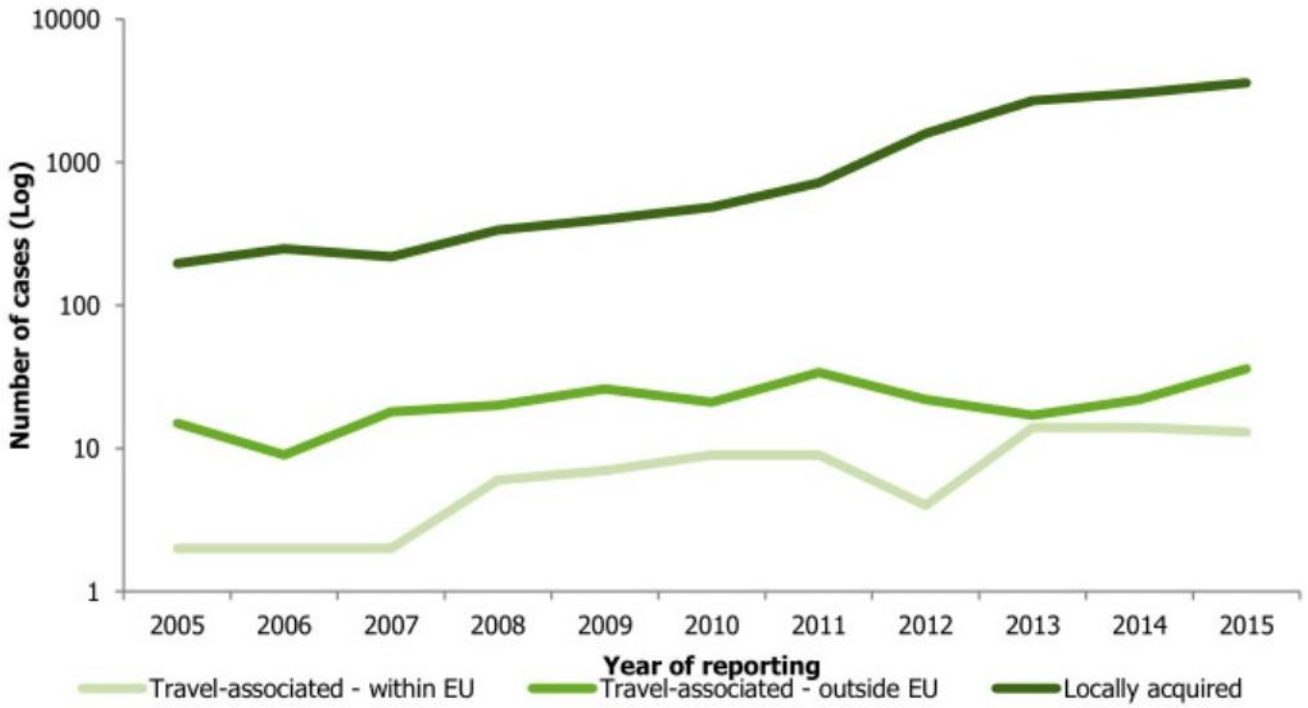


Figura 8 - Casi di epatite confermati in relazione all'effettuazione di viaggi

Il numero di focolai di epatite E, registrati in 7 Paesi, è passato da 0 a 3 tra il 2005 ed il 2010 per poi passare a 6 nel 2014 fino a 9 nel 2015, includendo un numero di soggetti coinvolti tra 0 e 47 all'anno.

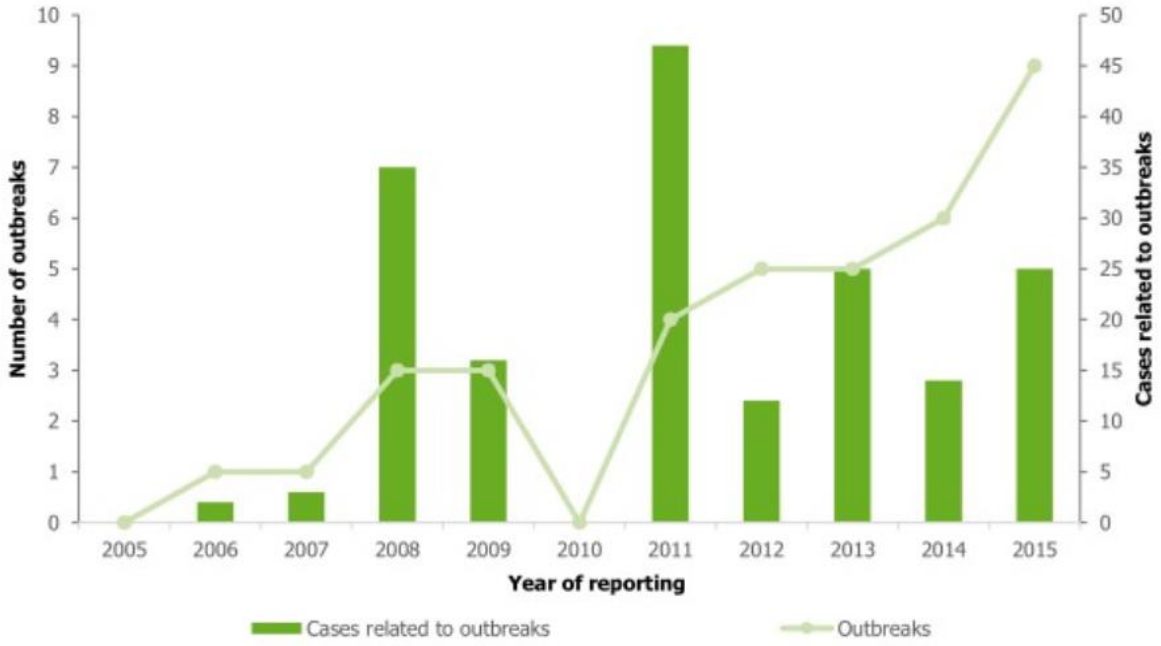


Figura 9 - Numero di focolai e numero di casi correlati, registrati tra il 2005 ed il 2015

In **Italia** l'attività di sorveglianza a carico di tutte le epatiti virali acute viene svolta dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA). Il SEIEVA è stato implementato nel 1985 presso l'Istituto superiore di sanità (ISS) per integrare la sorveglianza routinaria affidata al Sistema informativo delle malattie infettive del ministero della Salute. Attraverso tale sorveglianza è possibile ricavare una stima dell'incidenza della malattia e del contributo relativo dei diversi fattori di rischio, per definire quindi le misure preventive prioritarie e i sistemi di monitoraggio da adottare. L'adesione è su base volontaria; attualmente, partecipano 162 ex-Asl, cui afferisce l'82% della popolazione nazionale.

Nel corso del 2018, in Italia, sono stati notificati al SEIEVA 49 casi di epatite E.

Quasi tutti i casi, tranne 4, risultano autoctoni. La maggior parte delle infezioni è stata diagnosticata in uomini (67%), più della metà dei quali di età ≥ 55 anni.

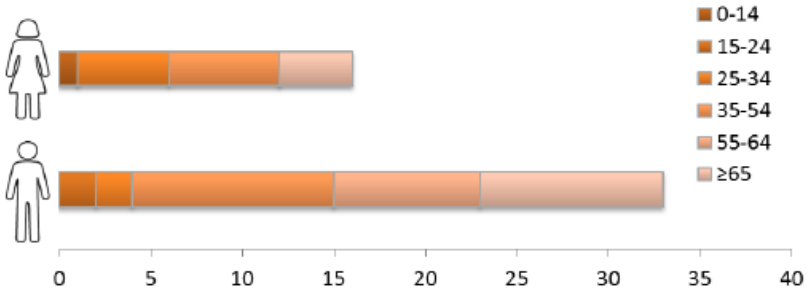


Figura 10 – Distribuzione dei casi per sesso e fascia di età

Riguardo alle Regioni di notifica, si nota che quelle che hanno già da tempo laboratori di riferimento attrezzati per la diagnosi di epatite E sono anche quelle che continuano a notificare la maggioranza dei casi (Marche, Lazio e Lombardia); per questo non è ancora chiaro se il numero di casi osservati in quelle Regioni sia solo un effetto della maggiore attitudine ad eseguire i test specifici per la diagnosi di epatite E, o sia attribuibile a una maggiore circolazione virale rispetto alle altre regioni, alcune delle quali sono ancora prive di un laboratorio di riferimento per la diagnosi di epatite E.

Figura 11 – Numero di casi per Regione

Nel corso del 2018, in Regione Piemonte sono stati notificati al Sistema Informativo per la sorveglianza delle malattie a trasmissione alimentare 3 casi di soggetti che, in presenza di sintomatologia riferibile ad una forma di epatite (febbre, ittero, urine ipercromiche) con decorso favorevole, hanno evidenziato sieroconversione per Epatite E. Tutti e 3 i casi sono stati diagnosticati in individui residenti in provincia di Novara e hanno interessato soggetti di sesso maschile di età avanzata (69,72 e 79 anni).

In un caso è stato riferito il consumo di insaccati prodotti a livello domestico e di acqua di fonte, mentre in un altro caso di carne di cinghiale cotta. *(Fonte ASL Novara).*

I dati raccolti dal SEIEVA mostrano come degli oltre 16.000 casi di epatite virale acuta notificati a partire dal 2007, 332 (pari al 2%) sono attribuibili a HEV. Si osserva inoltre un trend in crescita, legato prevalentemente all'aumento dei casi autoctoni, mentre i casi legati a viaggi in aree endemiche mostrano un andamento per lo più costante.

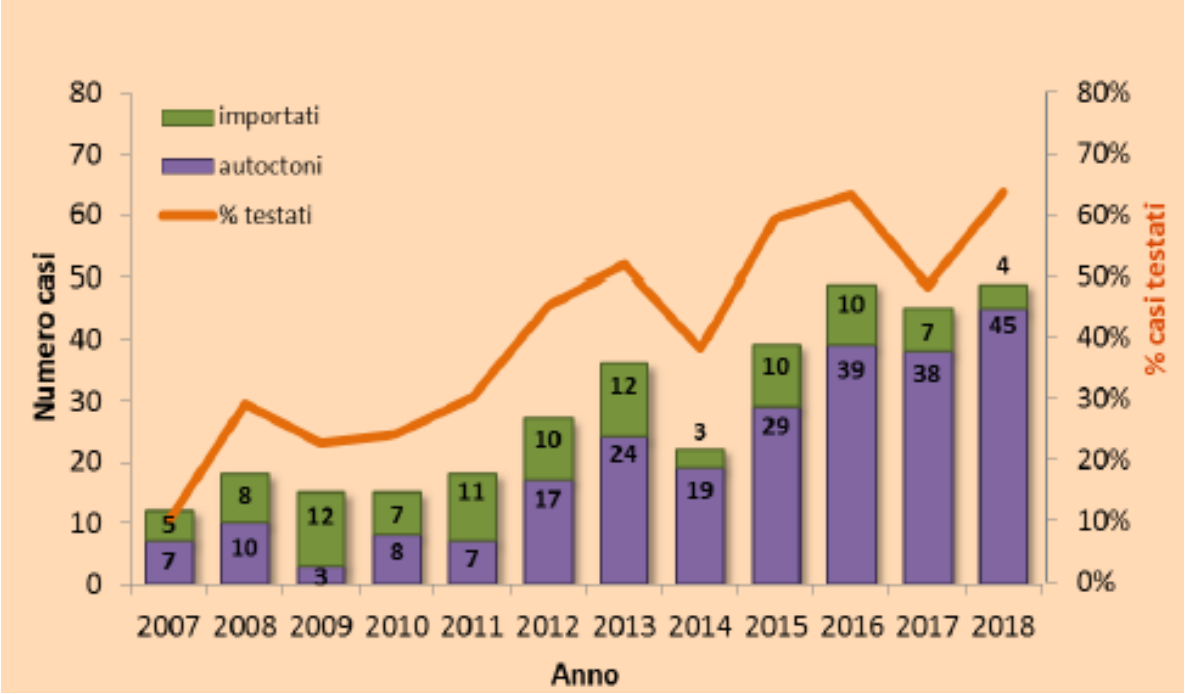


Figura 12 - Distribuzione per anno dei casi di epatite E notificati. Seieva 2007-2018 (Fonte:ISS)

Anche per il 2018 si osserva un aumento dei casi di epatite E notificati al SEIEVA.

Questo aumento è a carico soprattutto di cittadini italiani, mentre solo pochi casi (4 nel 2018) sono legati a viaggi in zone endemiche per l'epatite E. Il grafico in figura 12 raffronta il numero di casi segnalati per anno dall'inizio della sorveglianza specifica ad oggi (barre verticali), con l'attitudine ad effettuare test per l'epatite E nella diagnosi differenziale con le altre epatiti virali acute (linea in arancione: percentuale di casi nonA-nonC testati per IgM anti-epatite E): è evidente che gli andamenti sono completamente sovrapponibili (soprattutto per i casi autoctoni).

Relativamente alla distribuzione geografica dei casi notificati sul territorio nazionale, si osserva come la maggior parte delle segnalazioni sia riferibile al Nord-centro, mentre risultano solo casi sporadici a livello delle regioni del Sud e delle Isole.

In Particolare, 197 casi (59,3% del totale) sono stati segnalati in 3 sole Regioni (Lombardia, Marche e Lazio) dove esistono laboratori di regionali di riferimento che hanno capacità diagnostiche per l'epatite E sviluppate da diversi anni.

La distribuzione geografica osservata sembra quindi riconducibile a alle risorse dedicate all'esecuzione dei test diagnostici più che a una reale differenza geografica nell'epidemiologia.

Figura 13- Distribuzione per anno dei casi di epatite E notificati. Seieva 2007-2018 (Fonte:ISS)*

Una criticità legata alla sorveglianza dell'HEV è legata ad un alto livello di sottonotifica attribuibile nella maggior parte dei casi ad una conoscenza ancora limitata sull'infezione. Tale criticità è legata principalmente al fatto che non vi è ancora completa consapevolezza sul ruolo delle infezioni autoctone nell'epidemiologia dell'infezione, e si tende ad associarla prevalentemente a viaggi all'esterno in aree endemiche. Conseguentemente, la ricerca del virus viene difficilmente effettuata su soggetti che non sono viaggiatori, anche nei casi in cui sarebbe indicato.

I dati raccolti dal SEIEVA mostrano inoltre come dal 2007 ad oggi, solo nel 38% dei soggetti con epatite acuta risultata negativa alla ricerca del virus A, B e C (quindi casi possibili di Epatite E), viene effettuata una ricerca specifica per IgM anti Epatite E. Nei soggetti in cui tale ricerca è stata effettuata, è stata ottenuta una positività per HEV pari al 75%, a dimostrazione dell'alta prevalenza della malattia.

Si sta tuttavia riscontrando una crescente consapevolezza da parte delle figure mediche, in quanto la percentuale di casi "possibili" testati è in aumento e nel 2018 è stata superiore al 60%.

Considerando le caratteristiche demografiche dei casi diagnosticati, in Italia l'epatite E è prevalentemente a carico dei soggetti di sesso maschile (80% dei casi) in fasce di età adulte (il 55% dei casi ha più di 44 anni) e il 33% dei casi è rappresentato da cittadini stranieri. Relativamente ai fattori di rischio, il 29% dei soggetti affetti riporta di aver compiuto un viaggio in zone endemiche nei 2 mesi precedenti l'insorgenza della malattia, mentre il 71% ha invece acquisito l'infezione in Italia (casi autoctoni). (Fonte: ISS).

La trasmissione attraverso gli alimenti

In Europa la **trasmissione per via alimentare** è stata dimostrata come la via principale per l'infezione da HEV-3 attraverso la **carne di suino** e il **fegato suino** consumati **crudi o poco** cotti.

Oltre alla via alimentare, il contatto con animali infetti rappresenta una possibile via di trasmissione; il personale che lavora a contatto con gli animali serbatoi presenta infatti indici maggiori di siero-prevalenza rispetto al resto della popolazione, a dimostrazione della trasmissione zoonotica dell'infezione.

Il sangue di animali viremici potrebbe rappresentare una ulteriore potenziale via di trasmissione quando usato negli alimenti (es. sanguinaccio). La persistenza del virus nel fegato e nei prodotti trasformati della carne sottoposti a processi diversi dalla cottura (affumicati, essiccati, fermentati, etc.) non è nota.

HEV è stato rinvenuto in alimenti di origine animale sia a livello di impianti di macellazione che a livello di punti vendita.

Il ruolo dell'ambiente (come l'uso di fertilizzanti organici o di acqua per irrigare) come fonte di contaminazione per gli alimenti di origine vegetale non è ancora noto e necessita di ulteriori studi. Un limitato numero di studi ha inoltre riportato la presenza del virus nei molluschi bivalvi, nella frutta e nella verdura. Il virus può persistere per diverse settimane nell'ambiente, ma i dati finora disponibili sono insufficienti a effettuare una valutazione dei rischi completa.

La diffusione del virus negli animali

I principali reservoir del virus dell'Epatite E sono i **suini domestici** e i **cinghiali**, anche se, comparati con i suini, rappresentano una fonte minore di rischio dal momento che la loro popolazione è inferiore ed è inoltre più limitato il consumo di prodotti derivati.

Nei suini l'infezione si manifesta prevalentemente in forma asintomatica, e la durata della viremia e della disseminazione attraverso le feci è in dipendenza da fattori legati sia all'animale che al management aziendale. Il virus può essere trasmesso attraverso le feci e la bile, e può essere rinvenuto in misura minore nelle carni. È stato riscontrato che una percentuale di suini inferiore al 10% arriva viremica al macello. Tale occorrenza può rappresentare un rischio di cross contaminazione durante le fasi di macellazione, di eviscerazione e di trasformazione, con contaminazione delle carni. Sono stati ritrovati suini infetti da HEV soprattutto a livello dei macelli annessi all'allevamento in tutte le nazioni in cui sono state effettuate ricerche. La prevalenza di HEV si è inoltre rivelata estremamente variabile tra gli allevamenti, i sistemi di produzione e i paesi; i sistemi di allevamento non industriali, in alcuni studi, sono stati identificati maggiormente a rischio. Per quanto riguarda i cinghiali è stata osservata una elevata prevalenza che mette a rischio i cacciatori e chi consuma carne di cinghiale.

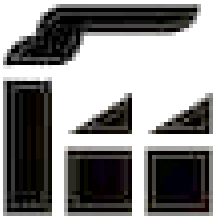
Le misure di controllo attraverso la filiera alimentare

Le attuali misure di controllo verso gli agenti zoonotici e altri agenti infettivi messe in atto negli allevamenti suini non sono specifiche per HEV e pertanto risultano non adeguate, così come i controlli effettuati nel corso della visita *ante* e *post mortem* effettuati presso il macello in accordo con la normativa comunitaria. Per la riduzione della circolazione virale in allevamento è possibile mettere in atto alcune strategie di tipo manageriale, che tuttavia necessitano di ulteriori approfondimenti.

In allevamento

La vaccinazione dei suini è un'opzione da valutare, ma non è nota l'efficienza; nessun vaccino è inoltre disponibile al momento.

Sono tuttora limitate le informazioni circa l'efficacia dei trattamenti di disinfezione ambientale che possono essere applicati presso le industrie di trasformazione. È noto come le radiazioni possano ridurre la carica batterica negli alimenti, ma non ci sono indicazioni specifiche per HEV. HEV è sensibile ai trattamenti di disinfezione delle acque con il cloro e l'irradiazione UV.



In stabilimento

A casa

Numerosi studi confermano il consumo di carne cruda o poco cotta di suino e cinghiale come maggiore fattore di rischio nell'infezione da HEV; pertanto è altamente raccomandata la cottura di tali prodotti, soprattutto da parte della popolazione maggiormente a rischio, rappresentata da soggetti immunodepressi o con pregressi danni al fegato. Per l'inattivazione di HEV-3 sono efficaci diverse combinazioni di tempo temperatura, a seconda della matrice considerata. La bollitura o la frittura (con il raggiungimento di una temperatura al core di 71°C) pe almeno 5 minuti è efficace per l'eliminazione del virus dal fegato, mentre i prodotti simili ai patè richiedono l'applicazione di un trattamento termico a 71°C per 20 minuti.

Lo sviluppo di metodi validati per la ricerca sia qualitativa che quantitativa rappresenta inoltre una priorità sia per la realizzazione delle opportune valutazioni del rischio che per la predisposizione di adeguate misure di prevenzione e controllo.

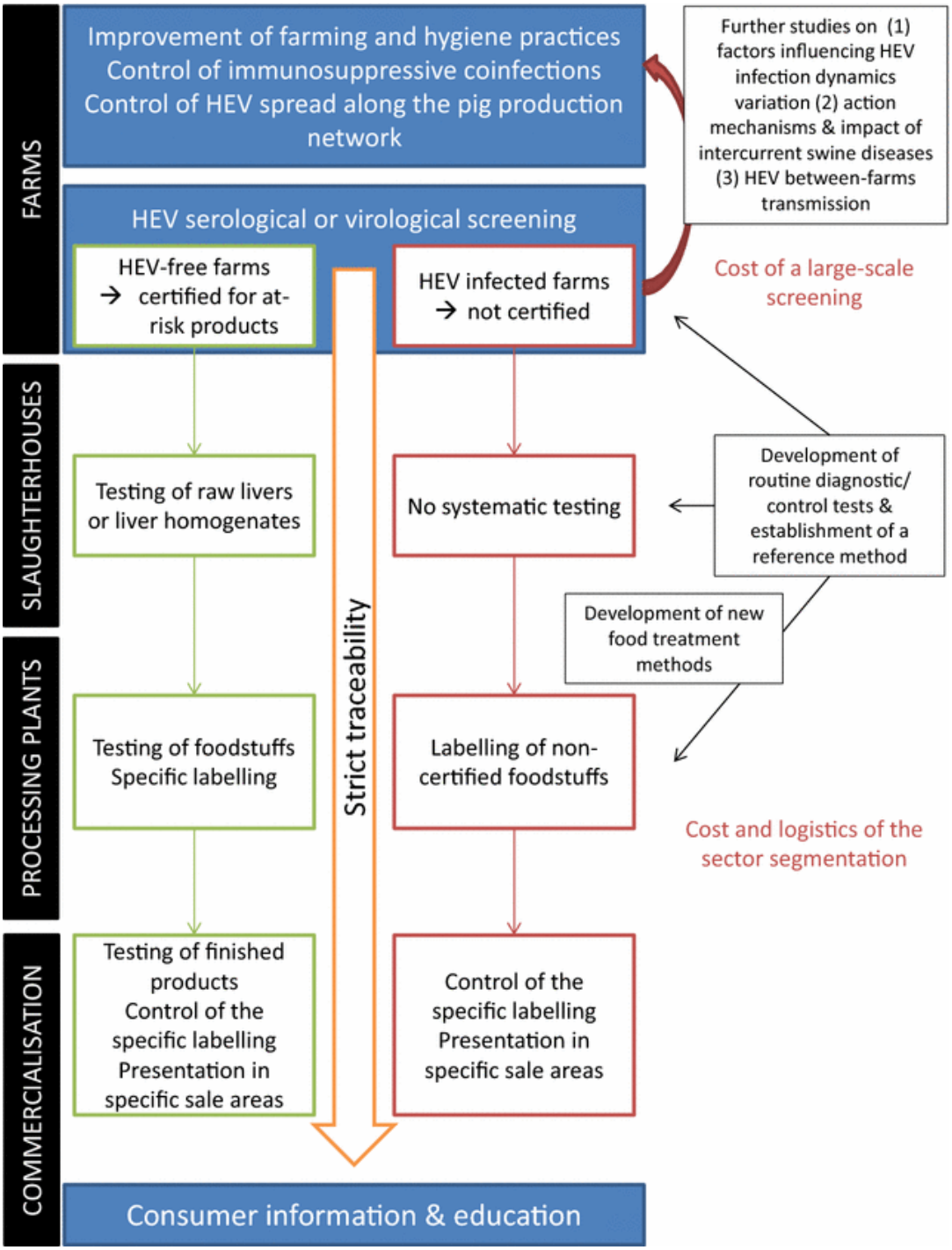


Figura 14 - Misure di controllo nei confronti di HEV. Fonte: ANSES (2013) Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety concerning the "Request to assess the risks related to contamination of delicatessen meats products derived from raw pork liver with hepatitis E virus (HEV)". ANSES Opinion, Request No. 2012-SA-0012

https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2012sa0012EN.pdf

L'epatite E negli allevamenti di suini della Regione Piemonte

Per approfondire il ruolo zoonosico dei suini nell'epidemiologia della malattia, l'Istituto Zooprofilattico del Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta ha condotto una ricerca (Caruso et Al.,2016) per valutare la presenza di anticorpi anti HEV in suini di allevamenti piemontesi e in categorie professionalmente a rischio, finalizzata all'individuazione delle caratteristiche geniche e delle relazioni filogenetiche degli eventuali isolati suini e umani. Lo studio ha previsto di prelevare 879 campioni ematici da 410 magroncelli e 469 scrofe, e 504 campioni di feci da 246 magroncelli e 258 scrofe in 42 diversi allevamenti.

È stata riscontrata un'elevata siero-prevalenza, con 41/42 di aziende positive al test ELISA per la ricerca di anticorpi anti HEV (pari al 97.62%). I capi positivi alla sierologia sono risultati 441/879 (50.23%) e le scrofe la categoria produttiva con più elevata positività sierologica (71.15%), mentre tra i magroncelli la positività si è attestata attorno al 26.3%. La presenza di virus nelle feci è stata rilevata nel 31.0% delle aziende campionate, soprattutto nei magroncelli (16.3%), in minore misura nelle scrofe (6%).

Tutti gli isolati sono stati ricondotti al genotipo HEV-3, e distribuiti nei sottotipi 3c (n = 1), 3e (n = 2) e 3f (n = 9).

Per lo studio di siero-prevalenza nell'uomo sono stati analizzati 142 soggetti, di cui 55 di sesso femminile e 87 di sesso maschile. Sul totale, 5 soggetti sono risultati positivi alla ricerca di anticorpi anti HEV (3,52%). 4 di essi appartenevano alle categorie professionalmente esposte (allevatori) ed 1 alla categoria professionalmente non esposta (lavoratore presso pubblica amministrazione).

In conclusione, lo studio ha permesso di mettere in evidenza un elevato livello di siero-prevalenza nei suini, suggerendo l'ipotesi di una presenza endemica del virus negli allevamenti piemontesi. L'analisi filogenetica degli isolati avvalora l'ipotesi della presenza di un potenziale zoonotico degli stipiti di HEV circolanti negli allevamenti, dal momento che il genotipo isolato (HEV-3) include sia sequenze di origine umana che suina.

Documenti di riferimento:

- Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen, EFSA, 2017: https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/4886
- Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015: Baseline assessment of testing, diagnosis, surveillance and epidemiology,ECDC,2017: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015
- Epatite E in Italia: sorvegliata speciale attraverso il Seieva, Istituto superiore di sanità (Iss):Maria Elena Tosti, Valeria Alfonsi - coordinamento Seieva, Istituto superiore di sanità (Iss) https://www.epicentro.iss.it/epatite/epatite-e-italia-dicembre-2018
- Bollettino Seieva, 5/4/2019 - Epatiti in Italia: on line i dati definitivi relativi all'anno 2018 https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-4-marzo-2019.pdf
- C. Caruso, S. Peletto, A. Rosamilia, P. Modesto, L. Chiavacci, B. Sona, F. Balsamelli, V. Ghisetti, P. L. Acutis, G. Pezzoni , E. Brocchi, N. Vitale, L. Masoero (2016) Hepatitis E Virus: A Cross-Sectional Serological and Virological Study in Pigs and Humans at Zoonotic Risk within a High-Density Pig Farming Area. Transboundary and Emerging Diseases.
- WHO **Hepatitis E - Key facts** - 19 September 2018 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e