



Data 22/06/2023 Protocollo N° 337344 Class: 6.920.25.3 Prat. Fasc. Allegati N° 1

Oggetto: Indicazioni per rafforzare la diagnosi e la sorveglianza dell'infezione da enterovirus E-11 nei neonati.

Alla c.a.
Direttori Generali
Direttori Sanitari
Aziende ULSS e Aziende Ospedaliere

Coordinamento della Rete delle U.O. Microbiologia

Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione
Direttori dei Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
Referenti Profilassi Vaccinale e delle Malattie infettive
Aziende ULSS

E, p.c. Direttore Generale Area Sanità e Sociale

In data 07/06/2023, il Ministero della Salute ha trasmesso la Circolare 17720 del 07/06/2023 "Infezione da Enterovirus - Francia", con la quale fornisce un aggiornamento della situazione epidemiologica in Europa sull'aumento dei casi segnalati di sepsi neonatale grave associata a compromissione epatica e insufficienza multiorgano. Tutti i casi descritti presentavano uno o più segni clinici meno di sette giorni dopo la nascita, suggerendo una via di trasmissione da madre a figlio.

La RT-PCR ha confermato la presenza di Enterovirus su tutti i campioni biologici appartenenti ai casi, tipizzato come Echovirus-11 (E-11).

Al fine di rafforzare la diagnosi e la sorveglianza dell'infezione da enterovirus nei neonati con sepsi grave, si riportano alcune raccomandazioni:

1. Sensibilizzare circa il rischio di trasmissione nei neonati con quadro di sepsi grave ad eziologia sconosciuta:
 - a. Considerare sistematicamente l'infezione da enterovirus nei neonati con grave insufficienza epatica, enterocolite, meningoencefalite o miocardite.
 - b. Attento monitoraggio della funzionalità epatica, cardiaca, neurologica e del rischio di enterocolite nei neonati con sepsi neonatale grave ad eziologia sconosciuta.
 - c. Raccomandato l'attento monitoraggio del neonato per almeno 7 giorni in caso di madre con infezione prima o durante il parto, visto l'aumentato rischio di trasmissione materna di E-11.
2. Raccogliere campioni aggiuntivi da testare per enterovirus (sangue, feci e campioni rinofaringei) nei neonati e nelle madri per la genotipizzazione dei campioni EV-positivi;
3. Le strutture sanitarie e gli operatori sanitari che lavorano nelle unità per la cura dei neonati, devono attuare misure di prevenzione e controllo delle infezioni, rafforzando le misure per l'igiene delle mani".
4. Limitare il numero dei visitatori, rafforzando l'importanza della pulizia e della disinfezione dell'ambiente e l'uso di precauzioni da contatto durante la cura di neonati sospetti o confermati di aver contratto il virus E-11. Per i neonati con infezione confermata, è necessario prendere in considerazione l'isolamento, assicurarsi che succhietti per neonati e biberon non siano condivisi ed educare le madri sull'igiene personale e sul lavaggio delle mani durante il cambio dei pannolini.

Area Sanità e Sociale

Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria

Palazzo Ex-Inam, Dorsoduro, 3493 - 30123 Venezia (VE) - tel. 0412791352 - 1353 - 1320 - fax. 041-2791355

prevenzionealimentareveterinaria@regione.veneto.it

area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Si raccomanda di segnalare all'indirizzo malattieinfettive@regione.veneto.it eventuali casi di infezioni neonatali gravi (con almeno un'insufficienza d'organo e/o tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva) di positività a Enterovirus, corredati da indagine epidemiologica.

E' importante inviare i campioni EV-positivi al Laboratorio Nazionale di Riferimento per Enterovirus dell'Istituto Superiore di Sanità, in particolare da pazienti che presentano segni clinici gravi.

Nel caso di conferma del ceppo E-11, aggiornare e trasmettere, all'indirizzo di cui sopra, l'inchiesta epidemiologica corredata dalle seguenti informazioni:

- data di nascita
- durata della gravidanza (settimane+giorni),
- data di insorgenza dei sintomi
- data di diagnosi
- tipo di campione
- peso alla nascita
- tipologia di parto (vaginale, cesareo)
- stato clinico della madre prima/al momento del parto (es. eventuale gastroenterite, febbre)
- infezione da E-11 materna (si/no)
- data diagnosi infezione materna

Si raccomanda inoltre di informare MMG e PLS sull'aumento dei casi da Enterovirus segnalati a livello europeo, nazionale e regionale, al fine di rafforzare la diagnosi e la sorveglianza di tale infezione.

Si allega nuovamente la Circolare del Ministero sopracitata.

Sarà cura della scrivente Direzione fornire ulteriori aggiornamenti provenienti dal Ministero della Salute.

Con l'occasione si portino i più cordiali saluti.

DIREZIONE PREVENZIONE, SICUREZZA
ALIMENTARE, VETERINARIA

Il Direttore
dr.ssa *Francesca Russo*

Referente dell'istruttoria:
Francesca Zanella, Debora Ballarin
Segreteria: Tel. 041-2791352-1353-1320

Area Sanità e Sociale
Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria
Palazzo Ex-Inam, Dorsoduro, 3493 - 30123 Venezia (VE) - tel. 0412791352 - 1353 - 1320 - fax. 041-2791355
prevenzionedalimentareveterinaria@regione.veneto.it
area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

UFFICIO DI GABINETTO
Sede

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO

U.S.M.A.F./SASN UFFICI DI SANITA'
MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA

PROTEZIONE CIVILE

DIREZIONE GENERALE DELLA
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

DIREZIONE GENERALE SANITA' ANIMALE E
FARMACO VETERINARIO

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI E DELLA
COOPERAZIONE INTERNAZIONALE
UNITA' DI CRISI

MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN
ITALY (MIMIT)

MINISTERO DELLA DIFESA
STATO MAGGIORE DELLA DIFESA
ISPettorato GENERALE DELLA SANITA'
MILITARE

MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI
TRASPORTI

MINISTERO DELL'INTERNO
DIPARTIMENTO P.S.
DIREZIONE CENTRALE DI SANITA'

MINISTERO DEL TURISMO
DIREZIONE GENERALE PER LE POLITICHE DEL
TURISMO

MINISTERO DELLA CULTURA

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA
SALUTE – NAS Sede Centrale

COMANDO GENERALE CORPO DELLE
CAPITANERIE DI PORTO
CENTRALE OPERATIVA

ENAC
DIREZIONE SVILUPPO TRASPORTO AEREO

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI -
DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E
LE AUTONOMIE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

CENTRO NAZIONALE SANGUE – CNS

CROCE ROSSA ITALIANA
REPARTO NAZIONALE DI SANITA' PUBBLICA

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO
UNIVERSITARIO OSPEDALE LUIGI SACCO

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE
INFETTIVE – IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI”

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI
MIGRANTI E PER IL CONTRASTO DELLE
MALATTIE DELLA POVERTA' (INMP)

REGIONE VENETO – ASSESSORATO ALLA
SANITA' – DIREZIONE REGIONALE
PREVENZIONE – COORDINAMENTO
INTERREGIONALE DELLA PREVENZIONE

CC

DIRETTORE DELLA DIREZIONE GENERALE
PREVENZIONE SANITARIA

OGGETTO: INFEZIONE DA ENTEROVIRUS - FRANCIA

31 Maggio 2023

Il 5 maggio 2023, la Francia ha segnalato un aumento dei casi di sepsi neonatale grave associata a Enterovirus (Echovirus-11 (E-11)). Nove casi di sepsi neonatale con compromissione epatica e

insufficienza multiorgano, sono stati segnalati tra luglio 2022 e aprile 2023 da quattro ospedali in tre regioni della Francia. Al 5 maggio 2023, sette casi erano deceduti e due erano ancora ricoverati nell'unità neonatale.

L'attuale aumento dell'incidenza e della gravità nei neonati, associato a un lineage ricombinante di E-11 che in precedenza non era stato rilevato in Francia, è considerato insolito, anche a causa del peggioramento estremamente rapido dei neonati colpiti e del tasso di letalità osservato.

Sulla base delle limitate informazioni disponibili, l'OMS valuta che il rischio per la salute pubblica per la popolazione generale sia basso, nonostante la natura preoccupante dell'aumento.

Descrizione della situazione

Il 5 maggio 2023, la Francia ha segnalato nove casi di sepsi neonatale grave associata a compromissione epatica e insufficienza multiorgano, tra cui sette decessi. Di questi nove casi, otto erano prematuri (nati prima delle 38 settimane di gestazione). Sono state coinvolte quattro coppie di gemelli che hanno presentato sepsi neonatale ad esordio tardivo (che si verifica da una settimana a tre mesi dopo la nascita).

I casi sono stati segnalati da quattro ospedali in tre regioni tra luglio 2022 e aprile 2023. Dei nove casi segnalati, sei sono stati segnalati nel 2022 (due casi a luglio, due ad ottobre e due a dicembre) e tre sono stati segnalati nel 2023 (un caso in gennaio e due casi ad aprile).

Tutti i casi presentavano uno o più segni clinici meno di sette giorni dopo la nascita, suggerendo una via di trasmissione da madre a figlio. La presentazione clinica di questi casi è stata considerata atipica a causa del peggioramento estremamente rapido e del tasso di letalità osservato. Al 5 maggio 2023, sette casi erano deceduti e due erano ancora ricoverati nell'unità neonatale; la loro prognosi a breve termine non è più a rischio.

La RT-PCR su vari tipi di campioni (inclusi campioni di sangue, tamponi faringei, tamponi nasofaringei, campioni di liquido cerebrospinale e/o biopsie post mortem) di tutti e nove i casi ha confermato la presenza di enterovirus, tipizzato come Echovirus-11 (E-11). L'infezione materna da E-11 è stata confermata dalla RT-PCR e dalla genotipizzazione dell'enterovirus analizzando i campioni di sangue di quattro madri su cinque. Tutte le madri testate hanno presentato sintomi gastrointestinali o febbre nei tre giorni precedenti o al momento del parto.

Le analisi delle sequenze di tutte le infezioni tipizzate da enterovirus nel 2022 hanno mostrato la circolazione di almeno due lineage di origine ricombinante, di cui quella predominante comprendeva tutte le sequenze associate ai nove casi, insieme a sequenze associate a infezioni non neonatali o a infezioni neonatali non gravi. Sono in corso ulteriori analisi genetiche.

Secondo i dati storici dal 2016 al 2021, il genotipo E-11 rappresentava il 6,2% (3 su 48) delle infezioni neonatali gravi segnalate, per le quali il tipo di enterovirus era noto, mentre questa percentuale è aumentata al 55% (11 su 20) nel 2022.

Epidemiologia della malattia

Gli enterovirus sono un gruppo di virus che possono causare varie malattie infettive e sono responsabili di epidemie annuali. La malattia è generalmente lieve, ma è stato riscontrato che colpisce i neonati in modo diverso e talvolta la malattia è più grave nei neonati rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. Esistono molteplici vie di trasmissione, in particolare nel periodo neonatale, incluso il periodo intrapartum per esposizione a sangue materno, secrezioni e/o feci, o postnatale per stretto contatto con operatori sanitari infetti. L'Echovirus 11 (E-11) è un virus a RNA a filamento positivo appartenente al genere Enterovirus della famiglia *Picornaviridae*.

Le infezioni possono causare gravi malattie infiammatorie nei neonati, inclusa l'epatite acuta grave con coagulopatia.

Attività di sanità pubblica

Il 28 aprile 2023, il centro di riferimento nazionale francese per enterovirus e parechovirus ha informato i medici e i virologi coinvolti nella cura dei neonati, al fine di rafforzare la diagnosi e la sorveglianza dell'infezione da enterovirus nei neonati con sepsi grave attraverso la loro rete. In particolare, il messaggio si è concentrato su:

1. Cosa fare nei neonati con quadro di sepsi grave ad eziologia sconosciuta per sensibilizzare riguardo al rischio di trasmissione.
 - I medici clinici sono stati invitati a considerare sistematicamente l'infezione da enterovirus nei neonati con grave insufficienza epatica, enterocolite, meningoencefalite o miocardite.
 - È stato raccomandato un attento monitoraggio della funzionalità epatica, cardiaca, neurologica e del rischio di enterocolite nei neonati con sepsi neonatale grave ad eziologia sconosciuta.
 - I medici sono stati inoltre invitati a notificare tempestivamente agli ospedali di riferimento al fine di discutere le potenziali opzioni terapeutiche.
 - È stato aumentato il rischio di trasmissione materna di E-11 e sono state formulate raccomandazioni per monitorare attentamente il neonato per almeno 7 giorni in caso di madre con infezione prima o durante il parto.
2. L'importanza di raccogliere campioni aggiuntivi da testare per enterovirus (sangue, feci e campioni rinofaringei) nei neonati e nelle madri.
3. L'importanza della genotipizzazione dei campioni EV-positivi: i virologi clinici sono stati invitati a inviare campioni EV-positivi in modo prospettico, in particolare da pazienti che presentano segni clinici gravi. I campioni vengono inviati ai Laboratori Nazionali di Riferimento per la genotipizzazione e gli studi sul genoma.

È in corso la condivisione continua di informazioni su questo evento tra la Francia e altri Stati membri (attraverso la rete europea ENPEN (European Non-Polio Enterovirus Network)), il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e l'OMS. Ad oggi, non è stato osservato alcun aumento comparabile di casi di E-11 associati a sepsi neonatale nei paesi che hanno segnalato casi all'ECDC nel 2022 e nel 2023 (Belgio, Danimarca, Paesi Bassi, Norvegia e Spagna).

Valutazione del rischio dell'OMS

Una revisione dei dati epidemiologici, raccolti attraverso la sorveglianza di routine delle infezioni da enterovirus tra i pazienti ospedalizzati dal 2016 al 2022 in Francia, ha mostrato un aumento significativo dell'incidenza e della mortalità per tutte le infezioni neonatali gravi associate a E-11, definite come infezioni con almeno un'insufficienza d'organo e/o tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva.

Un totale di 443 infezioni neonatali da enterovirus (sia gravi che non gravi) inclusi sette decessi (tasso di letalità, (CFR) 1,6%) sono stati segnalati in Francia nel 2022. Di questi, il 72% (n=317) aveva un enterovirus di tipo noto. E-11 era il tipo di enterovirus circolante predominante (in tutte le fasce di età) ed è stato identificato nel 30,3% (96 su 317) delle infezioni neonatali (gravi e non gravi) con tipo di enterovirus noto. È stato rilevato ininterrottamente a partire dal giugno 2022.

Delle infezioni neonatali segnalate nel 2022, il 4,5% (22 su 443) è stato classificato come grave. Di queste, 20 erano attribuite a tipi di enterovirus noti. E-11 rappresentava il 55% (11 su 20) di questi casi, rispetto al 6,2% (3 su 48) dei casi con tipo di enterovirus noto rispetto al totale delle infezioni neonatali gravi riportate (n=62) tra il 2016 e il 2021.

Nel 2022, ci sono stati sette decessi (tasso di letalità (CFR) 1,6%) sulle 443 infezioni neonatali cumulative da enterovirus registrate nel 2022 (sei associate a E-11), rispetto a sette decessi (CFR 0,4%), su 1774 infezioni neonatali riportate dal 2016 al 2021 (nessuna associata a E-11). Come accennato in precedenza, ci sono stati anche sette decessi rilevati finora nel 2023.

Le analisi delle sequenze hanno evidenziato la circolazione di almeno due lineage di origine ricombinante, di cui quella predominante comprendeva tutte le sequenze associate ai nove casi gravi unitamente a sequenze associate a infezioni non neonatali o a infezioni neonatali non gravi. Questa nuova variante di E-11 non era stata osservata in Francia prima del luglio 2022, né altrove sulla base delle sequenze disponibili su Genbank, al 28 aprile 2023. Al 5 maggio 2023, le sequenze E-11 recuperate dai campioni raccolti nel 2023 appartengono tutte a questo lineage predominante. Sebbene non si possa escludere una maggiore patogenicità di questo nuovo lineage, la gravità delle infezioni può anche essere spiegata dalla giovane età, dalla prematurità e dall'assenza di immunità materna. Sono necessarie ulteriori analisi per delineare le caratteristiche di questo virus ricombinante.

Sulla base delle limitate informazioni disponibili, l'OMS valuta basso il rischio per la salute pubblica per la popolazione generale. Tuttavia, il trasporto asintomatico e la diffusione di virus infettivi sono una caratteristica dell'infezione da enterovirus. L'infezione da Echovirus è stata confermata in quattro madri su cinque analizzando campioni di sangue tre giorni prima o al momento del parto. Ci sono state segnalazioni precedenti di grave infezione da E-11 nei neonati gemelli, tuttavia, l'infezione di quattro coppie di gemelli su nove casi è più alta del previsto. Poiché l'infezione da enterovirus non-polio spesso non è una malattia soggetta a notifica negli Stati membri, ulteriori casi di infezioni neonatali gravi da enterovirus potrebbero non essere stati diagnosticati e/o non segnalati.

Raccomandazioni dell'OMS

Gli enterovirus non-polio sono comuni e distribuiti in tutto il mondo. Sebbene le infezioni siano spesso asintomatiche, alcune possono presentarsi con infezioni del tratto respiratorio. I sintomi includono febbre, naso che cola e astenia. Questi virus sono anche associati a focolai occasionali in cui una percentuale insolitamente elevata di pazienti sviluppa una malattia clinica, a volte con conseguenze gravi e fatali. I medici che gestiscono neonati e lattanti che presentano shock circolatorio dovrebbero prendere in considerazione una diagnosi di sepsi ed eseguire le indagini diagnostiche appropriate, compresi i test per gli enterovirus.

Gli operatori sanitari che lavorano con campioni sospetti di enterovirus non-polio dovrebbero essere adeguatamente formati per raccogliere, conservare e trasportare i campioni. Se i campioni vengono inviati a laboratori nazionali e/o internazionali per scopi di conferma, tipizzazione o sequenziamento, è necessario seguire rigorosamente le normative nazionali e internazionali sul trasporto di materiale infetto. I laboratori che eseguono il sequenziamento dovrebbero prendere in considerazione la condivisione dei dati di sequenziamento genetico attraverso database accessibili al pubblico.

Non è disponibile alcuna terapia antivirale specifica per l'infezione da echovirus e il trattamento si concentra sulla prevenzione delle complicanze cliniche. Le strutture sanitarie che si prendono cura dei neonati in Francia dovrebbero riconoscere i segni e i sintomi dell'enterovirus ed essere vigili per prevenire potenziali casi di infezione nosocomiale e focolai nei reparti che forniscono assistenza neonatale.

Le strutture sanitarie e gli operatori sanitari che lavorano nelle unità per la cura dei neonati, dovrebbero attuare misure di prevenzione e controllo delle infezioni, con particolare attenzione all'adesione alla campagna dell'OMS "[I tuoi 5 momenti per l'igiene delle mani](#)", restrizione del numero dei visitatori, rafforzando l'importanza della pulizia e della disinfezione dell'ambiente e l'uso di precauzioni da contatto durante la cura di neonati sospetti o confermati di aver contratto il virus E-11. Per i neonati con infezione confermata, è necessario prendere in considerazione l'isolamento, assicurarsi che succhietti per neonati e biberon non siano condivisi ed educare le madri sull'igiene personale e sul lavaggio delle mani durante il cambio dei pannolini. L'OMS fornisce formazione per gli operatori sanitari [sulla prevenzione della sepsi materna e neonatale](#) a cui è possibile accedere su Open WHO.

Ulteriori informazioni

- Bose CL, Gooch WM 3rd, Sanders GO, Bucciarelli RL. Dissimilar manifestations of intrauterine infection with echovirus 11 in premature twins. Arch Pathol Lab Med. 1983 Jul;107(7):361-3. PMID: 6344839. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6344839/>
- James D. Cherry, Chapter 24 - Enterovirus and Parechovirus Infections, Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (Sixth Edition) 2006, Pages 783-822. Available at <https://doi.org/10.1016/B0-72-160537-0/50026-8>
- World Health Organization. Transmission-based precautions for the prevention and control of infections: aide-memoire, 20 June 2022. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHL-IHS-IPC-2022.2>
- World Health Organization, Open WHO. Infection Prevention and Control in Maternal and Neonatal Care. Available at <https://openwho.org/courses/care-pregnant-woman-antenatal-clinic-en>

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5

*F.to Dott. Francesco Maraglino

Traduzione letterale del testo originale:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON469>

Alessia Mammone

Sobha Pilati

**“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”*