

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Infezione da COVID-19
nella popolazione pediatrica**

**La contraffazione
degli integratori alimentari brucia grassi:
i risultati del Progetto europeo ASKLEPIOS**

**Ritmi biologici in salute e in malattia:
esistono differenze di genere?**

**La malattia invasiva neonatale da Streptococco
di gruppo B in Italia: anni 2015-2018**



SOMMARIO

Gli articoli

Infezione da COVID-19 nella popolazione pediatrica	3
La contraffazione degli integratori alimentari brucia grassi: i risultati del Progetto europeo ASKLEPIOS	7
Ritmi biologici in salute e in malattia: esistono differenze di genere?	11
La malattia invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B in Italia: anni 2015-2018	14

Le rubriche

Visto... si stampi	19
--------------------------	----



Sono descritti e analizzati i sintomi dell'infezione da COVID-19 che colpiscono i bambini e i dati relativi ad alcuni studi internazionali

pag. 3

È descritto il ruolo svolto dall'ISS nel Progetto europeo ASKLEPIOS per combattere la commercializzazione di integratori alimentari contraffatti

pag. 7



Lo studio di una medicina genere-specifica deve essere applicato anche alla variazione nei ritmi biologici che hanno effetti diversi sugli uomini e sulle donne

pag. 11

Sono riportati i dati clinici e microbiologici di 145 casi di infezione invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B segnalati all'ISS nel periodo 2005-2008

pag. 14



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

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale istituto di ricerca italiano nel settore biomedico e della salute pubblica. Promuove e tutela la salute pubblica nazionale e internazionale attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione.

Dipartimenti

- Ambiente e salute
- Malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento
- Malattie infettive
- Neuroscienze
- Oncologia e medicina molecolare
- Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

Centri nazionali

- Controllo e valutazione dei farmaci
- Dipendenze e doping
- Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure
- Health technology assessment
- Malattie rare
- Prevenzione delle malattie e promozione della salute
- Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
- Ricerca su HIV/AIDS
- Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci
- Salute globale
- Sostanze chimiche
- Sperimentazione e benessere animale
- Tecnologie innovative in sanità pubblica
- Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali
- Sangue
- Trapianti

Centri di riferimento

- Medicina di genere
- Scienze comportamentali e salute mentale

Organismo notificato

Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Silvio Brusaferrò
Direttore responsabile: Paola De Castro
Comitato scientifico, ISS: Barbara Caccia, Paola De Castro, Anna Maria Giammaroli, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli, Luigi Palmieri, Anna Maria Rossi, Emanuela Testai, Vito Vetrugno, Ann Zeuner
Redattore capo: Paola De Castro
Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini
Progetto grafico: Alessandro Spurio
Impaginazione e grafici: Giovanna Morini
Fotografia: Antonio Sesta, Luigi Nicoletti
Distribuzione: Patrizia Mochi, Sandra Salinetti, Silvia Negraola
Redazione del Notiziario
Servizio Comunicazione Scientifica
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo) e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)
Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 2020
Numero chiuso in redazione il 25 settembre 2020



Stampato in proprio

INFEZIONE DA COVID-19 NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA



Isabella Tarissi de Jacobis¹, Rosa Vona², Lucrezia Gambardella², Camilla Cittadini² ed Elisabetta Straface²
¹UOC Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO),
Pediatria Generale e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
²Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - SARS-CoV-2 è un virus altamente contagioso, che può essere trasmesso da una persona infetta o da un trasportatore asintomatico attraverso goccioline respiratorie. L'attuale pandemia, sebbene in modo lieve e asintomatico, ha colpito anche la popolazione pediatrica. Rispetto agli adulti, i bambini hanno meno probabilità di sviluppare gravi complicazioni e contraggono l'infezione principalmente attraverso uno stretto contatto con i genitori. La maggior parte dei dati pediatrici proviene da uno studio pubblicato su *JAMA* dal Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (China CDC) e da uno studio multicentrico italiano promosso dalla Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e dalla Società Italiana di Pediatria (SIP).

Parole chiave: Coronavirus; pandemia; popolazione pediatrica

SUMMARY (*COVID-19 infection in pediatric population*) - SARS-CoV-2 is a highly contagious virus, which can be transmitted by an infected person or by an asymptomatic carrier through respiratory droplets. This pandemic, although mild and asymptomatic, has also affected the pediatric population. Compared to adults, children are less likely to develop serious complications and they contract the infection mainly through close contact with their parents. Most of the pediatric data comes from a study published on *JAMA* by the Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC), and from an Italian multicenter study promoted by the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases (SITIP) and by the Italian Society of Pediatrics (SIP).

Key words: Coronavirus; pandemic; pediatric population

elisabetta.straface@iss.it

La recente pandemia, causata da un nuovo coronavirus SARS-CoV-2, isolato a Wuhan (Provincia cinese dell'Hubei) alla fine del 2019, ha colpito l'Italia con pesanti conseguenze sia sulla salute pubblica, che sull'economia del Paese. Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia il picco massimo d'infezioni è stato registrato il 20 marzo 2020 (70.976 casi).

L'emergente SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia dei coronavirus (CoV), virus respiratori che possono causare dal comune raffreddore a sindromi respira-

torie come la SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Grave, Severe Acute Respiratory Syndrome). Il virus è altamente contagioso e può essere trasmesso da una persona infetta o da un portatore asintomatico attraverso goccioline respiratorie, liquido lacrimale e contatti stretti. Il periodo d'incubazione è variabile. Si ritiene che generalmente sia compreso tra 1 e 14 giorni e si suppone che possa durare fino a 24 giorni. L'undici febbraio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha nominato la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus COVID-19. ▶



Il COVID-19 in pediatria

I bambini fanno parte di un gruppo molto speciale. In modo simile all'epidemia di SARS-CoV 2002-2003 (1, 2), il COVID-19 pediatrico sembra essere lieve o asintomatico (3,4). I bambini si ammalano di meno rispetto agli adulti e la maggior parte di loro contrae l'infezione principalmente attraverso uno stretto contatto con i loro genitori o con altri membri della famiglia affetti da COVID-19.

La maggior parte dei bambini infettati dal SARS-CoV-2 manifesta una malattia lieve che il più delle volte non richiede il ricovero in ospedale. Rispetto agli adulti, i bambini hanno una minore possibilità di sviluppare la polmonite interstiziale, che è tra le complicanze più gravi dell'infezione e nella forma più avanzata richiede il ricovero in terapia intensiva. Come per gli adulti, la presenza di malattie cardiache congenite, malattie polmonari e delle vie aeree, malnutrizione e tumori, sembrano rendere i bambini più suscettibili al COVID-19.

Sul perché i bambini si ammalino meno ci sono diverse ipotesi:

- una risposta immunitaria più efficiente dovuta alla stimolazione data dalle vaccinazioni tipiche dell'età;
- una minore espressione del recettore ACE2 a cui si legherebbe il virus per entrare nelle cellule;
- una "immaturità" dei recettori ACE2 che rende difficile l'ingresso del virus nell'organismo.

Studi internazionali e nazionali

La maggior parte dei dati pediatrici deriva da uno studio pubblicato su *JAMA* dal Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (China CDC) (5) e da uno studio multicentrico italiano promosso dalla Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e dalla Società Italiana di Pediatria (SIP) (6).

Lo studio pubblicato su *JAMA* riporta la più grande serie di casi COVID-19 registrati fino a oggi: 72.314 casi aggiornati all'11 febbraio 2020. Il 75% di questi casi sono stati diagnosticati nella provincia di Hubei e l'86% ha riportato esposizioni correlate a Wuhan. Su 72.314 casi totali di COVID-19 positivi, l'1,2% erano ragazzi dai 10 ai 19 anni e lo 0,9% bambini di età inferiore ai 10 anni. Questo studio ha evidenziato che i sintomi sono gli stessi presenti negli adulti e che anche tra i bambini esistono gli asintomatici. Inoltre, è stato registrato un solo decesso fra gli adolescenti e nessuno tra i piccoli di età inferiore ai 10 anni.

Lo studio multicentrico italiano coinvolge 11 dei 13 ospedali esclusivamente pediatrici e 51 delle 390 unità pediatriche in tutta Italia, prevalentemente nelle Regioni centrali e settentrionali. Si tratta di uno studio retrospettivo effettuato su 168 bambini di età compresa tra 1 giorno e 17 anni in cui COVID-19 è stato documentato da almeno un campione di tampone nasale/faringeo positivo o da una metodica molecolare di Real-Time PCR che consente la purifi-



cazione dell'acido nucleico virale. Nessun bambino è stato sottoposto a tomografia computerizzata al torace; la polmonite è stata valutata mediante radiografia o ecografia in 75 bambini.

La maggior parte dei bambini (65,1%) è stata ricoverata in ospedale: di questi, solo 17 (15,5%) sono stati inviati in ospedale dopo aver visto un pediatra o un medico di famiglia. L'ammissione in ospedale era inversamente correlata all'età ($p < 0,01$; test esatto di Fisher).

Lo studio italiano nel 5,9% dei bambini ha documentato co-infezioni con altri virus quali virus respiratorio sinciziale, rinovirus, virus Epstein-Barr, virus influenzale A e un coronavirus non SARS. È stata anche documentata una co-infezione batterica con *Streptococcus pneumoniae*. Inoltre, in 33 bambini (19,6%) sono state riscontrate patologie croniche pre-esistenti, come malattie polmonari croniche (n. 7), malformazioni congenite o sindromi genetiche complesse (n. 14), cancro (n. 4), epilessia (n. 5), disturbi gastrointestinali (n. 2) o metabolici (n. 1), 4 erano immunosoppressi e 3 immuno-compromessi. Il tasso di ospedalizzazione era simile tra i bambini con co-morbilità e quelli senza (rispettivamente 23/33 vs 87/135; $p = 0,68$, test esatto di Fisher).

Manifestazioni cliniche

Nei bambini con COVID-19, febbre e tosse sono le manifestazioni cliniche più comuni, in alcuni accompagnate da affaticamento, mialgia, congestione nasale, starnuti, mal di gola, mal di testa, vertigini, vomito e dolore addominale. Alcuni bambini non manifestano febbre, ma manifestano solo tosse o diarrea, e ancora meno possono essere portatori asintomatici.

Alcuni bambini e neonati presentano sintomi atipici come disturbi gastrointestinali o solo asma e mancanza di respiro. Per quanto riguarda la febbre, essa risulta uno dei sintomi più comunemente riscontrato nella popolazione pediatrica italiana rispetto a quella cinese, in cui la febbre è meno comune (36-56%) rispetto alla tosse o alla faringite. Al contrario, le proporzioni dei sintomi gastrointestinali sono simili tra le due coorti: dal 6,4 all'11% per nausea e vomito e dall'8,8 al 13% per la diarrea. Manifestazioni neurologiche, che consistono in convulsioni febbrili e non, sono state osservate nel 3% dei bambini all'esordio di COVID-19, sebbene nessuno abbia sviluppato encefalite correlata alla SARS-CoV-2.



Sia negli studi pediatrici effettuati in Cina che negli studi effettuati in Italia è stato osservato che il COVID-19 si manifesta maggiormente nei maschi, indipendentemente dalla fascia di età. Questa prevalenza, sebbene non statisticamente significativa, lascia ipotizzare che i fattori genetici legati al sesso possano influenzare la suscettibilità a SARS-CoV-2.

Recentemente, è stata ipotizzata una possibile associazione di SARS-CoV-2 con una rara sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS). I segni e i sintomi di questa nuova sindrome sono un mix di quelli riscontrati per la malattia di Kawasaki (MK) e per la sindrome da shock tossico (TSS), e sono caratterizzati, tra l'altro, da febbre, dolore addominale e coinvolgimento cardiaco.

L'eziologia della MK rimane sconosciuta. Si ipotizza che sia dovuta a infezioni da agenti patogeni che provocano una risposta immunomediata nei bambini geneticamente predisposti. A oggi non è stata stabilita un'associazione causale con SARS-CoV-2.

In tutta Europa nel mese di maggio 2020 sono stati segnalati circa 230 casi sospetti associati a infezione da SARS-CoV-2 (PIMS-TS).

In Francia, al 12 maggio 2020, sono stati segnalati 125 casi sospetti, 65 dei quali sono stati considerati PIMS-TS e altri 15 hanno collegamenti probabili a COVID-19 (7, 8). In Italia, nella provincia di Bergamo, dal 18 febbraio 2020 al ►



20 aprile 2020, sono stati registrati circa 10 casi sospetti, 8 dei quali sono stati riclassificati come PIMS-TS (9, 10).

Considerando che negli ultimi cinque anni la media dei casi con MK registrati nella provincia di Bergamo è stata di quattro all'anno, il numero, per il 2020, ha già superato il doppio dei casi che di solito venivano registrati. Nel mese di luglio negli Stati Uniti sono stati segnalati 367 casi con PIMS che presentavano manifestazioni sovrapponibili al COVID-19 e con caratteristiche della malattia di Kawasaki (11).

Molti aspetti su PIMS-TS rimangono sconosciuti perché sono state segnalati solo di recente nel contesto di COVID-19. Va sottolineato che questa condizione sembra essere molto rara e che sono in corso ricerche per scoprire di più sul potenziale collegamento di questa sindrome con il COVID-19.

Attualmente, la maggior parte dei dati pediatrici sull'infezione da COVID-19 proviene da studi realizzati in Cina.

Molti di questi studi includono anche bambini senza diagnosi di laboratorio che erroneamente sono stati classificati come COVID-19.

La rapida diffusione in tutto il mondo dell'infezione da SARS-CoV-2 e la mancanza di dati su pazienti pediatrici richiedono ulteriori studi epidemiologici e clinici per identificare possibili strategie preventive e terapeutiche. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003;112(4):e254.
2. Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005;28;310(5748):676-9.
3. Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119(3):670-3.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42; doi: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(18):2000600.
7. Santé Publique France. COVID-19 chez l'enfant: état des connaissances en amont de la réouverture de sécoles. Paris: Santé publique France; 2020 May 10 (www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/covid-19-chez-l-enfant-etat-des-connaissances-en-amont-de-la-reouverture-des-ecoles).
8. Santé Publique France. COVID-19: point épidémiologique du 14 mai 2020. 2020 15 May. 2020 (www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020).
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):P1771-8.
10. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10239): P1741-3.
11. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(32):1074-80.

LA CONTRAFFAZIONE DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI BRUCIA GRASSI: I RISULTATI DEL PROGETTO EUROPEO ASKLEPIOS



Monica Bartolomei, Maria Cristina Gaudiano, Livia Manna, Paola Bertocchi,
Daniela De Orsi, Stefano Alimonti e Luisa Valvo
Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci, ISS

RIASSUNTO - L'articolo descrive il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità, ISS (Reparto Farmaci Chimici del Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci) nel Progetto europeo ASKLEPIOS, finanziato dall'European Police Office (EUROPOL) e coordinato dal Comando dei Carabinieri N.A.S. Lo scopo del Progetto era quello di combattere la commercializzazione degli integratori contraffatti nel mercato europeo. L'ISS è stato coinvolto per identificare integratori contraffatti o illegali in collaborazione con il Ministero della Salute e per fornire alle forze di polizia informazioni utili su come effettuare i controlli. Le analisi chimiche effettuate in ISS sono state mirate all'identificazione della presenza di sostanze non dichiarate e proibite negli integratori dimagranti.

Parole chiave: integratori alimentari; farmaci contraffatti; medicinali falsificati

SUMMARY (*Counterfeiting food supplements: the results of the EU Project ASKLEPIOS*) - The article summarizes the role of the Italian National Institute of Health, ISS (Chemical Medicines Unit of the National Centre for the Control and Evaluation of Medicines) in the EU Project ASKLEPIOS, granted by the European Police Office (EUROPOL) and coordinated by Comando dei Carabinieri N.A.S. (Carabinieri Corps for the prevention of crime endangering public health). The aim of the Project was to struggle the marketing of illegal/counterfeit food supplements in the EU market. ISS in cooperation with Italian Ministry of Health was involved to identify illegal/counterfeit food supplements and to give the police authority useful information on how to run specific controls. Chemical analysis carried out at ISS was aimed to identify the presence of undeclared or forbidden substances in food supplements used for losing weight.

Key words: dietary supplements; counterfeit drugs; medicine, falsified

monica.bartolomei@iss.it

Gli integratori alimentari sono tra i prodotti di interesse sanitario più utilizzati. Recenti studi riportano che circa il 50% degli italiani e il 30% degli europei faccia uso di integratori alimentari. Un integratore alimentare è una fonte concentrata di nutrienti che deve essere utilizzata per integrare la dieta in caso di specifiche carenze e contribuire al benessere generale dell'organismo, ma che non deve essere considerata adatta alla cura di condizioni patologiche, da trattarsi con farmaci. Tuttavia oggi, con l'interesse alla nutriceutica che studia gli effetti nutritivi e farmacologici degli alimenti, l'integratore e il suo profilo di attività fisiologica hanno assunto anche in

terapia un ruolo rilevante. Sono infatti molti i medici specialistici che, accanto ai medicinali, prescrivono integratori alimentari.

Gli integratori sono particolarmente graditi ai pazienti perché, pur avendo aspetto, formulazione (compresse o capsule, in genere) e anche costo simile a un medicinale, vengono percepiti come prodotti benefici, naturali e dotati di scarsa tossicità. Inoltre, sono facilmente reperibili in farmacia in libera vendita, al supermercato e online da siti di vendita dove esiste un'incredibile offerta di tali prodotti anche a basso costo. Le confezioni sono spesso accattivanti e le "indicazioni" non sempre veritiere garantiscono, ►

più o meno esplicitamente, sollievo da ogni disturbo o problema. L'uso di integratori per il controllo del peso e per il potenziamento sessuale è molto diffuso anche tra i giovani. Inoltre, una fetta rilevante del mercato è rappresentata da prodotti energizzanti, utilizzati allo scopo di aumentare il rendimento sportivo, e da sostanze nootropiche, impiegate per migliorare le prestazioni nello studio o nel lavoro intellettuale.

Il Ministero della Salute ha recentemente pubblicato sul suo sito un decalogo dedicato al corretto uso degli integratori alimentari proprio a causa della loro grande diffusione. L'opuscolo invita a diffidare di quei prodotti che vantano effetti miracolosi e immediati (1).

In questo scenario si inserisce il fenomeno della contraffazione degli integratori alimentari, cioè di prodotti presentati come naturali, ma addizionati di sostanze non ammesse e/o principi attivi farmaceutici. Negli ultimi anni la problematica della contraffazione si è estesa dai medicinali anche ad altri prodotti di interesse sanitario quali gli integratori alimentari. Il fenomeno è in continua crescita e rappresenta, pertanto, un problema emergente di salute pubblica.

La severa regolamentazione europea relativa ai medicinali e l'inasprimento delle sanzioni per il reato di falsificazione dei medicinali, nonché il florido mercato degli integratori, hanno indotto la crimina-



lità organizzata a orientarsi verso la più vantaggiosa commercializzazione di integratori alimentari illegali/ contraffatti. L'aggiunta fraudolenta di principi attivi farmaceutici o loro analoghi garantisce, infatti, gli effetti ricercati dai consumatori e ne incentiva il loro acquisto anche sul web, garantendo alti guadagni e bassi rischi.

Il Progetto ASKLEPIOS

Allo scopo di comprendere la dimensione del fenomeno a livello europeo e definire strategie comuni per contrastarlo è nato il Progetto europeo denominato ASKLEPIOS (Action on food Supplements, faKe genuine (not) food exhibition, e-Learning platform, action on Pesticide, operation In Our Sites) (2015-2017), coordinato dall'European Police Office (EUROPOL) e che ha coinvolto diverse istituzioni europee nella lotta alla contraffazione alimentare. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Ministero della Salute, ha partecipato al Progetto, che per l'Italia è stato coordinato dai Carabinieri N.A.S. (Nuclei Antisofisticazione e Sanità del Comando dei Carabinieri per la Tutela della Salute). In particolare, il Reparto Farmaci Chimici del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci (CNCF) dell'ISS è stato coinvolto come unico laboratorio in uno studio sugli integratori alimentari falsificati nel mercato europeo, che ha portato all'identificazione di sostanze proibite presenti in integratori alimentari commercializzati nell'Unione Europea (UE).

Lo studio è stato focalizzato sulla categoria degli integratori alimentari dimagranti o brucia grassi perché considerati a più alto rischio di contraffazione e più pericolosi per la salute (2).

Il ruolo dell'ISS e i risultati ottenuti

Il Reparto Farmaci Chimici del CNCF/ISS ha analizzato 99 campioni di integratori alimentari acquistati nei Paesi europei partecipanti al Progetto. I campioni sono stati acquistati nel mercato legale, cioè in supermercati, wellness/fitness shop, body building shop, erboristerie e negozi di medicina orientale.

All'arrivo in ISS, i campioni sono stati identificati, fotografati e controllati nel loro aspetto esterno, confezionamento ed etichetta mediante analisi visuale.



L'analisi visuale, se effettuata con attenzione, permette di evidenziare tutti quegli elementi che potrebbero caratterizzare un prodotto illegale o contraffatto:

- gli errori tipografici sulla confezione;
- la promessa di effetti immediati in tempi brevi;
- l'incoerenza fra quanto riportato in etichetta e in altre parti del confezionamento;
- l'incongruenza tra data di scadenza e il numero di lotto riportati sul confezionamento interno e esterno.

Le informazioni al consumatore obbligatorie per legge (3) non erano riportate in etichetta in circa il 20% dei campioni. Nel 16% erano presenti in etichetta indicazioni non permesse e mendaci: ad esempio, veniva vantata una perdita in peso eccezionale in tempi brevi. Nel 50% dei campioni non era riportato il nome botanico/scientifico e/o la parte usata della pianta o in generale non era chiara l'origine dei componenti. Nel 4% dei casi il contenuto di caffeina dichiarato eccedeva i 400 mg, quantità giornaliera che non comporta problemi per la salute.

I campioni più interessanti e/o a maggior rischio di contraffazione (n. 75), sono stati sottoposti ad analisi utilizzando un metodo di screening qualitativo in cromatografia liquida - spettrometria di massa a tempo di volo (LC MS Q-TOF) per la ricerca di sostanze illegali o non dichiarate. I risultati analitici hanno evidenziato una serie di problematiche ricorrenti negli integratori alimentari venduti nel mercato legale europeo per la riduzione del peso.

Il 15% dei campioni pervenuti contenevano sostanze non ammesse negli integratori alimentari. La maggior parte di questi contenevano sostanze come la 2-fenilettilammina, l'arecolina, il guggulsterone, l'oc-topamina e il DMAE (dimetilamminoetanolo), non ammesse negli integratori alimentari per la loro attività farmacologica o perché considerate *novel food*, sostanze che non hanno una storia di consumo come alimenti nell'UE (4). Alcuni campioni contenevano chetone di

lampone, una sostanza naturalmente presente nel lampone, che negli integratori può essere contenuto solo se di derivazione naturale in quantità non superiore allo 0,005%.

La yohimbina, sostanza vietata negli alimenti (5), è stata rinvenuta in circa il 7% dei campioni: in due campioni è stata trovata yohimbina anche se non dichiarata in etichetta.

Un campione, che riportava nel confezionamento esterno le seguenti informazioni mendaci "100% herbal", "No chemicals", "No side effect", conteneva: 1) sibutramina e fenolftaleina, sostanze ad attività anoressizzante e lassativa, rispettivamente, vietate in quanto pericolose per la salute (6); 2) il principio attivo farmaceutico sildenafil; e 3) un analogo della sibutramina (benzil-sibutramina) non autorizzato e di cui non sono noti i possibili effetti tossici nell'uomo.

In alcuni campioni sono state trovate sostanze che pur essendo ammesse come componenti degli integratori alimentari, come caffeina e sinefrina, non erano dichiarate in etichetta e ciò può rappresentare un rischio per la salute del consumatore. In un caso, era addirittura dichiarata espressamente l'assenza della sostanza trovata (*caffeine free*).

Conclusioni

Lo studio, benché effettuato su un limitato numero di integratori alimentari per la riduzione del peso venduti nel mercato legale, rappresenta una prima importante attività di sorveglianza del mercato ►



europeo, che ha permesso di evidenziare le principali problematiche associate alla contraffazione e alla non conformità alla normativa vigente. Circa il 15% dei campioni conteneva sostanze vietate o illegali negli integratori alimentari. I dati complessivi hanno anche evidenziato come la maggior parte dei campioni illegali (82%) avesse anche il maggior numero di non conformità in etichetta.

I negozi dove è stato trovato un considerevole numero di prodotti non conformi alla normativa sono stati i body building shop. Tuttavia, il campione più pericoloso per la salute, contenente principi attivi farmaceutici, è stato acquistato in un negozio orientale.

Dallo studio e dai risultati ottenuti è emerso che un'attenta analisi del confezionamento e dell'etichettatura è molto importante in quanto può suggerire, già prima dell'analisi chimica, se il campione è illegale e/o potenzialmente contraffatto.

Considerando che tutti i campioni esaminati provenivano dal mercato legale, la percentuale dei prodotti non conformi non è così esigua, come era presumibile aspettarsi. Questo è in parte dovuto alle rilevanti differenze esistenti fra le normative nazionali in materia di integratori alimentari nell'ambito dei diversi Paesi dell'UE, che necessiterebbero di essere armonizzate per rendere più sicuro il mercato europeo. Infatti, la normativa europea su questa materia è ancora piuttosto carente e scarsamente armonizzata tra i diversi Paesi. L'armonizzazione delle legislazioni nazionali e la stretta collaborazione tra le Autorità competenti dei diversi Paesi dell'UE è l'unica strategia possibile per rendere più difficile la commercializzazione di integratori alimentari illegali o falsificati sul mercato europeo.



Per il consumatore può essere di aiuto un'attenta lettura dell'etichettatura, in particolare diffidare degli integratori che reclamizzano attività terapeutiche, effetti immediati e/o che riportano errori in etichetta. ■

Ringraziamenti

Si ringraziano il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute N.A.S. per l'attività di coordinamento del Progetto e il Ministero della Salute, Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, Ufficio IV – Alimenti particolari, integratori e novel food per la valutazione della conformità dell'etichettatura.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Ministero della Salute. Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione. Decalogo per un corretto uso degli integratori alimentari (www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_5_1.jsp?lingua=italiano&id=191).
2. Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, et al. *Integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo: risultati del progetto europeo ASKLEPIOS*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019 (Rapporti ISTISAN 19/10).
3. Europa. Direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee* L 183/51, 12 luglio 2002 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&rom=HU>).
4. Europa. Regolamento 2015/2283/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 novembre 2015 relativo ai nuovi alimenti e che modifica il regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga il regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1852/2001 della Commissione. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 327/1, 11 dicembre 2015 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32015R2283>).
5. Europa. Regolamento 2019/650/UE della Commissione del 24 aprile 2019 che modifica l'allegato III del regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda lo yohimbe [Pausinystalia yohimbe (K. Schum) Pierre ex Beille]. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 110/21, 25 aprile 2019 (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2019.110.01.0021.01.ITA&toc=OJ:L:2019:110:TOC).
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci anti obesità - No dell'AIFA alla Sibutramina (12-04-2010). Roma: AIFA; 2010 (www.agenziafarmaco.gov.it/attualita/1685?page=134).

RITMI BIOLOGICI IN SALUTE E IN MALATTIA: ESISTONO DIFFERENZE DI GENERE?



Roberto Manfredini¹, Fabio Fabbian¹, Rosaria Cappadona¹,
Emanuele Di Simone¹, Alfredo De Giorgi¹, Elena Ortona² e Alessandra Carè²

¹Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione, Università di Ferrara

²Centro di Riferimento Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - I ritmi biologici regolano le funzioni del nostro organismo a qualunque livello, ereditati e trasmessi attraverso il DNA, ma poi caratterizzati da una preferenza circadiana individuale (cronotipo). Questi ritmi, principalmente sincronizzati attraverso l'alternanza luce/buio, possono andare incontro a possibili desincronizzazioni (fuso orario, lavoro a turni, cambio dell'ora legale). Una variabilità ritmica è anche nota sia per l'insorgenza di determinate patologie acute (cronorischio) che per le possibilità di terapia temporizzata (cronoterapia). Si sa ancora poco, invece, sulle eventuali differenze di genere in tema di ritmi biologici e di possibile impatto della loro desincronizzazione, che sembrano talora avere effetti maggiori nel genere femminile.

Parole chiave: ritmi circadiani; salute; genere

SUMMARY (*Biological rhythms in health and disease: are there gender differences?*) - Biological rhythms regulate all bodily functions at any level. They are inherited and transmitted with the DNA, but also characterized by an individual circadian preference (chronotype). The most important rhythm synchronizer is the light/dark alternation, but rhythms may be exposed to possible desynchronizing conditions, such as jet lag, shift work and daylight saving time. A rhythmic pattern is also known for onset of several acute diseases (chronorisk), as well as for possible temporized therapy/chronotherapy. We have less evidence, however, on possible gender differences in biological rhythms and their desynchronization, that seem to have more effects in women.

Key words: circadian rhythms; health; gender

alessandra.care@iss.it

La cronobiologia, da χρόνος e βίος (tempo e vita), è una disciplina delle scienze biomediche dedicata allo studio della variabilità delle funzioni di un organismo in rapporto al tempo, organizzate nei cosiddetti ritmi biologici. Le funzioni biologiche di ogni essere vivente oscillano ciclicamente, secondo un andamento ritmico caratterizzato da un picco massimo e uno minimo. A seconda della lunghezza del ciclo, i ritmi biologici vengono classificati in tre tipi principali: a) circadiani (dal latino *circa-dies*, caratterizzati da un periodo di ~24 ore), b) ultradiani (periodo <24 ore), e c) infradiani (periodo >24 ore).

L'orologio circadiano centrale (definito *master clock*) è posizionato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, consiste di circa 20.000 neuroni ed è regolato dall'alternanza luce-buio. L'ablazione chirurgica di tale nucleo, in animali da esperimento, comporta la

perdita dell'oscillazione circadiana a molteplici livelli (1). Orologi circadiani periferici in molti organi sono poi stati identificati a livello cellulare e la loro caratteristica strategica è data dalla cosiddetta anticipazione, ovvero la capacità di mantenere la propria omeostasi in maniera dinamica, prevedendo e anticipando eventuali modificazioni, endogene o ambientali, e adattando le proprie funzioni nella maniera più adeguata (2).

Per quanto riguarda l'essere umano, le caratteristiche ritmiche circadiane, pur se contenute e trasmesse a livello di patrimonio genetico, non sono sempre e comunque uguali. Esiste infatti una preferenza circadiana individuale, definita cronotipo, che può essere orientata prevalentemente alle ore mattutine (allodola o *lark*) o serali (gufo o *owl*) oppure più spesso intermedia fra le due, talvolta con una propensione verso l'una o verso l'altra (3). ▶

Ritmi circadiani: desincronizzazione

La regolarità ciclica dei ritmi biologici può andare incontro a sfasamenti o desincronizzazioni.

Sindrome da fuso orario (jet lag)

Uno spostamento aereo intercontinentale attraverso più fusi orari espone l'organismo a uno sfasamento rapido della propria organizzazione temporale in funzione della località di partenza a quella di arrivo, tanto maggiore in base al numero di fusi attraversati e alla direzione del volo. L'organismo tollera maggiormente gli spostamenti verso Ovest (allungamento della giornata) rispetto a quelli verso Est (accorciamento della giornata), e le conseguenze sono date da disturbi del sonno e riduzione delle performance psicofisiche e prestazionali (4). Questi effetti sono però soggetti ad ampie differenze individuali e non vi sono attualmente evidenze su eventuali differenze fra uomini e donne.

Lavoro a turni (shiftwork)

Con l'avvento della luce elettrica, la classica alternanza luce/giorno e buio/notte ha subito una drastica rivoluzione, consentendo di garantire l'attività lavorativa anche durante le ore notturne. Molteplici categorie di lavoratori sono ormai interessate a questo fenomeno e si stima che il lavoro a turni interessi attualmente almeno il 30-40% dell'intera forza lavoro. La cosiddetta sindrome del lavoratore turnista, caratterizzata da una serie di disturbi a carico, fra l'altro, del sonno, del metabolismo, dell'apparato gastrointestinale e del tono dell'umore, è entrata a far parte ufficialmente della classificazione delle patologie lavorative (5).

Ora legale

Recentemente, l'attenzione scientifica si è rivolta anche a una ulteriore possibilità di sfasamento e desincronizzazione dei ritmi circadiani, ovvero il cambio dell'ora legale. Anche lo spostamento di una sola ora delle lancette dell'orologio, ripetuto due volte ogni anno, può dare ripercussioni alla salute attraverso una serie di possibili meccanismi favorevoli (6). Il Parlamento Europeo, nel marzo 2020, ha votato l'abolizione dello scatto biennale dell'ora legale dal 2021, lasciando liberi gli Stati Membri di decidere quale orario (solare o legale) preferiscano mantenere in modo permanente. Una recente metanalisi della letteratura disponibile ha da una parte confermato l'aumento significativo (+5%) di infarti del miocardio



nel corso della prima settimana seguente il cambio dell'ora in primavera (ma non in autunno), e dall'altra non ha confermato le prime osservazioni di una maggiore prevalenza nel genere femminile (7).

Luce-buio

Visto che il sincronizzatore principale dei ritmi biologici è dato dall'alternanza luce-buio, l'attuale significativo aumento della inquinazione luminosa a livello mondiale, sia ambientale che domestica, e specialmente l'esposizione nelle ore notturne (artificial light at night, ALAN), può determinare una serie di conseguenze sulla salute, come la deprivazione del sonno, sovrappeso e obesità, in particolare nelle donne (8). La luce blu, emessa dai comuni dispositivi tecnologici (ad esempio, smartphone, laptop, tablet, e-book, personal computer, TV), ha una capacità di blocco della melatonina nettamente superiore a quella della luce normale e l'esposizione serale produce pertanto un ritardo nell'addormentamento (9). Specialmente le giovani (e giovanissime) generazioni fanno ampio ricorso a tecnologie anche e specialmente nelle ore serali e notturne, e l'effetto è uno spostamento verso il cronotipo gufo. A una revisione della letteratura, anche se non recentissima (10), è emerso come il cronotipo gufo, specialmente nei giovani e nel genere femminile, sia spesso associato a dieta e abitudini di vita non corrette, abuso di caffeina e stimolanti, disturbi metabolici, ansia, depressione, impulsività, aggressività, disturbi del sonno notturno, generalmente di scarsa qualità, seguiti da sonnolenza diurna, senso di spossatezza e anche peggiori risultati scolastici.

Medicina di genere e ritmi circadiani

Lo studio delle differenze tra i sessi e lo sviluppo di una medicina genere-specifica rappresentano oggi una pietra miliare di grande importanza nel progresso delle scienze della vita. La medicina di genere, o meglio la

medicina genere-specifica, consiste nello studio dell'influenza del sesso, cioè l'aspetto biologico delle differenze e del genere - termine che ha una accezione più vasta e comprende anche aspetti socioculturali e psicologici - sulla fisiologia e sulle patologie umane che colpiscono sia gli uomini che le donne. Consistenti differenze tra uomini e donne si osservano nella frequenza, nella sintomatologia, nella gravità e nella risposta alle terapie per quanto riguarda, ad esempio, l'infarto del miocardio, al punto che sono state redatte raccomandazioni specifiche (11). Da una parte, sappiamo poi che sia l'infarto del miocardio che le principali patologie acute cardiovascolari hanno delle ben precise finestre temporali di insorgenza, con il picco nelle ore del mattino (12), e dall'altra, quando si analizzano gli studi che hanno portato a queste conclusioni, balza agli occhi la carenza di dati analizzati per sesso (13).

È verosimile che anche variazioni nei ritmi biologici abbiano effetti diversi sulla salute di uomini e donne, ma a oggi possediamo evidenze assai limitate. Igiene del sonno, stili di vita, alimentazione e risposta ai nutrienti, attività lavorative (e non solo intese come lavoro a turni) sono solo alcuni dei tanti aspetti che necessitano di ulteriori studi per comprendere se differenze tra uomini e donne nei meccanismi alla base della desincronizzazione dei ritmi biologici possano rappresentare una delle cause delle ben note differenze di genere nella frequenza e gravità di numerose patologie.

Conclusioni

Conosciamo sempre meglio i segreti dei ritmi biologici, di come essi regolino le funzioni del nostro organismo a qualunque livello, e le implicazioni sulla fisiologia del vivere quotidiano sulla base anche dei diversi cronotipi. Una conoscenza sempre più approfondita degli aspetti temporali delle varie malattie potrà consentire un approccio mirato e più efficace, temporizzato, delle terapie stesse (cronoterapia). È, quindi, necessario uno sforzo comune di ricerca fra scienze di base e scienze cliniche su questi temi. La conoscenza e la considerazione dei ritmi circadiani e delle svariate forme di desincronizzazione con relative ripercussioni sullo stato di salute e una più approfondita conoscenza delle differenze di genere in questo ambito dovrebbero diventare uno strumento importante nel bagaglio culturale degli studiosi di diverse discipline oltre che della pratica quotidiana della medicina. In quest'ottica, il Centro di Riferimen-

to per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità ha iniziato una collaborazione con la Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione dell'Università di Ferrara per approfondire l'impatto della desincronizzazione sull'insorgenza e la progressione delle malattie mettendo in evidenza il ruolo di sesso e genere. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Young ME, Bray MS. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. *Sleep Med* 2007;8:656-67.
2. Edery I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics* 2000;3:59-74.
3. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
4. Manfredini R, Manfredini F, Fersini C, et al. Circadian rhythms, athletic performance, and jet lag. *Br J Sports Med* 1998;32:101-6.
5. Ritonja J, Aronson KJ, Matthews RW, et al. Working Time Society consensus statements: Individual differences in shift work tolerance and recommendations for research and practice. *Ind Health* 2019;57:201-12.
6. Meira e Cruz M, Miyazawa M, Manfredini R, et al. Impact of daylight saving time on circadian time system: an expert statement. *Eur J Intern Med* 2019;60:1.3.
7. Manfredini R, Fabbiani F, Cappadona R, et al. Daylight saving time and acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(3):pii:E404.
8. Park Y-M, White AJ, Jackson CL, et al. Association of exposure to artificial light while at night while sleeping with risk of obesity in women. *Jama Intern Med* 2019;179(8):1061-71.
9. Cajochen C, Frey S, Anders D, et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screens affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* (1985) 2011;110:1432-8.
10. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, et al. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int* 2016;33:68-76.
11. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-47.
12. Manfredini R, Boari B, Salmi R, et al. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular and ischemic heart disease. *Chronobiol Int* 2013;30:6-16.
13. Manfredini R, Salmi R, Cappadona R, et al. Sex and circadian periodicity of cardiovascular diseases: are women sufficiently represented in chronobiologic studies? *Heart Fail Clin* 2017;13:719-38.

LA MALATTIA INVASIVA NEONATALE DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO B IN ITALIA: ANNI 2015-2018



Erika Lindh^{1,2}, Monica Imperi¹, Giovanna Alfarone¹,
Marco Pataracchia¹, Simona Recchia¹ e Roberta Creti¹

¹Dipartimento di Malattie Infettive, ISS

²European Program for Public Health Microbiology Training (EUPHEM),
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

RIASSUNTO - L'infezione invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B è la principale causa di sepsi e meningite nei primi tre mesi di vita. Nell'articolo vengono riportati i dati clinici e microbiologici dei 145 casi segnalati al Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità nel quadriennio 2015-2018. Le principali manifestazioni cliniche sono state sepsi (58,6%), seguita da meningite (22,7%), batteriemia (11,7%) e shock settico (6,2%). Circa un terzo della malattia neonatale ha riguardato i nati pretermine che costituiscono la fascia più fragile anche in termini di mortalità (11,9%) e di danni cerebrali (14,3%). Ciò dipende anche dalla maggiore capacità strumentale e assistenziale in grado, oggi, di supportare nascite di età gestazionale molto bassa, ma che comportano, tuttavia, una lunga permanenza in terapia intensiva con un aumentato rischio di contrarre l'infezione attraverso la trasmissione orizzontale del batterio. L'analisi dei dati ha rivelato che esistono ancora margini di miglioramento dell'applicazione delle raccomandazioni per la prevenzione dell'infezione. Il continuo monitoraggio delle caratteristiche cliniche e microbiologiche dell'infezione invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B costituisce quindi l'unico strumento per studiare l'andamento della malattia nel nostro Paese. **Parole chiave:** Streptococco di gruppo B; *Streptococcus agalactiae*; infezioni neonatali; Italia

SUMMARY (*Invasive group B streptococcal neonatal disease in Italy in the years 2015-2018*) - Invasive group B streptococcal (GBS) neonatal infections is the leading cause of sepsis and meningitis in the first three months of life. In this article, the clinical and microbiological data on 145 cases received by the Department of Infectious of the Italian National Institute of Health in the years 2015-2018 are reported. The main clinical manifestations were sepsis (58.6%), meningitis (22.7%), bacteraemia (11.7%) and septic shock (6.2%). Preterm deliveries accounted for about 30% of cases; preterm babies represented a fragile population in terms of mortality and permanent brain lesions. Improved clinical management of very premature neonates lead to very long stays in intensive care units with a higher risk of GBS horizontal transfer and occurrence of invasive disease. Further measures for reducing prevention failures are still possible. To this aim, national surveillance is of primary importance.

Key words: group B Streptococcus; *Streptococcus agalactiae*; neonatal infections; Italy

roberta.creti@iss.it

Lo Streptococco di gruppo B (GBS, nome scientifico *Streptococcus agalactiae*) è stato considerato un patogeno emergente delle infezioni batteriche invasive neonatali nei Paesi industrializzati a partire dagli anni '70 del secolo scorso e rimane tuttora la causa più frequente di sepsi e meningite nei primi tre mesi di vita. Convenzionalmente, si distinguono due forme dell'infezione neonatale: una a esordio precoce entro la prima settimana di vita e una a esordio tardivo entro i tre mesi (1).

Lo Streptococco di gruppo B è un commensale del tratto gastrointestinale e genitale dell'uomo. La colonizzazione materna durante la gravidanza rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'infezione neonatale precoce, che avviene con l'acquisizione del batterio durante il passaggio nel canale del parto. Circa il 20% delle donne gravide sono colonizzate in sede vaginale e/o rettale, spesso in modo asintomatico e, in assenza di qualsiasi strategia di prevenzione, il 50% dei nati viene



Colonie di streptococco di gruppo B su piastra di agar sangue

a sua volta colonizzato a livello gastrointestinale e respiratorio; di questi, l'1-2% sviluppa malattia invasiva (2).

La prevenzione dell'infezione invasiva precoce è rivolta a interrompere la trasmissione verticale del batterio dalla mamma colonizzata al neonato durante il parto con la somministrazione endovenosa di ampicillina (un antibiotico a cui lo Streptococco di gruppo B è suscettibile) durante il travaglio (profilassi antibiotica intrapartum, IAP) (1, 2). Talvolta, tuttavia, l'infezione può avvenire anche prima del parto per migrazione ascendente del batterio verso l'utero e nel sacco placentale causando morte endouterina o la nascita di un neonato già settico.

La colonizzazione materna viene accertata attraverso un esame di laboratorio per la ricerca dello Streptococco di gruppo B, che consiste in un prelievo sia vaginale che rettale tramite tampone, effettuato alla 36^a-37^a settimana di gestazione, cioè poche settimane prima della data presunta del parto (2).

Nel caso la partoriente non abbia effettuato il test in gravidanza, il ginecologo valuterà la necessità di somministrarle la IAP in base alla presenza di fattori di rischio per l'insorgenza di infezione precoce neonatale quali una temperatura materna al di sopra di 38° C o la rottura delle membrane amniotiche per più di 18 ore. Aver avuto già un bimbo con infezione da Streptococco di gruppo B oppure un'infezione urinaria da GBS nella gravidanza in corso sono considerate condizioni ad alto rischio per cui la mamma riceverà sempre la IAP (2).

La somministrazione della IAP è stata per la prima volta introdotta negli Stati Uniti a partire dagli anni '90 del secolo scorso e da quel momento in poi c'è stata una drastica riduzione dell'incidenza dell'infezione invasiva

precoce neonatale da GBS, che è passata da circa 2 casi ogni 1.000 nati vivi con una mortalità del 25% a 0,23 casi ogni 1.000 nati vivi e una mortalità del 7% (1, 3).

Purtroppo, l'incidenza dell'infezione tardiva (0,3 casi ogni 1.000 nati vivi) non ha risentito dell'introduzione della IAP, in quanto i fattori di rischio e la modalità di trasmissione non sono legati all'evento parto e rimangono tuttora poco conosciuti, impedendo l'attuazione di un'efficace strategia di prevenzione per questa forma di infezione.

In Italia, dal 2003, è presente un Sistema di sorveglianza attiva nella Regione Emilia-Romagna; nel resto del Paese i centri nascita segnalano, su base volontaria, i casi di infezione invasiva neonatale al Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In base ai dati di incidenza dell'Emilia-Romagna, si stima che in Italia ci siano circa 300 casi di infezione invasiva neonatale ogni anno.

Le segnalazioni all'ISS avvengono tramite la compilazione di una scheda per la raccolta di informazioni cliniche sull'infezione e sulle strategie di prevenzione adottate, possibilmente accompagnata dalla spedizione del ceppo batterico (isolato da sangue o fluido cefalorachidiano) per la caratterizzazione microbiologica. L'ISS riceve anche i ceppi batterici dall'Emilia-Romagna, che vengono inizialmente centralizzati al Laboratorio di Microbiologia del Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna e quindi inviati periodicamente all'ISS.

Nel quadriennio 2015-2018 sono stati segnalati 145 casi di infezione invasiva neonatale e ricevuti 66 ceppi batterici. I dati ottenuti sono stati analizzati allo scopo di capire l'andamento della malattia, quali siano state le mancate opportunità di prevenzione e le possibili azioni correttive, e quali siano i sierotipi maggiormente responsabili delle infezioni. ►



Caratteristiche dell'infezione neonatale da Streptococco di gruppo B

Negli anni 2015-2018, l'ISS ha ricevuto la segnalazione di 51 casi di infezione invasiva precoce e 94 casi di infezione tardiva. Complessivamente, la metà dei casi proveniva dall'Emilia-Romagna, che ha segnalato il 39% delle infezioni precoci e il 56% delle infezioni tardive.

La maggior parte (84%) dei neonati che ha sviluppato infezione precoce, ha manifestato i sintomi della malattia entro il primo giorno di vita, soprattutto come sepsi (55%) e a seguire batteriemia (29,4%), meningite (11,8%) e shock settico (2%). L'età mediana di insorgenza dell'infezione tardiva è stata di 31 giorni di vita presentandosi con sepsi (60,6%), meningite (29%), shock settico (7,5%) e batteriemia (2,1%) (Tabella).

Tabella - Caratteristiche dei casi di infezione neonatale da GBS 2015-2018

	Infezione precoce (n. 51)		Infezione tardiva (n. 94)		Tutti i casi (n. 145)	
Sesso maschile n. (%)	24	47,0	44	46,8	68	46,9
Settimane di gestazione (mediana)	39		38		38	
Giorni di nascita all'esordio dei sintomi (mediana)	<1		31		19	
Giorni di ricovero ospedaliero (mediana)	11,5		15		13	
Gruppo etnico n. (%)						
Africano	5	9,8	14	14,9	19	13,1
Arabo	1	2,0	4	4,2	5	3,4
Asiatico	3	5,9	3	3,2	6	4,1
Caucasico	42	82,3	73	77,7	115	79,4
Diagnosi clinica n. (%)						
Sepsi	28	54,9	57	60,6	85	58,6
Batteriemia	15	29,4	2	2,1	17	11,7
Meningite e sepsi	6	11,8	28	29,8	34	23,5
Shock settico	2	3,9	7	7,5	9	6,2
Isolamento batterico n. (%)						
Sangue	45	88,2	66	70,2	111	76,5
Liquor	2	4,0	2	2,1	4	2,8
Sangue e liquor	4	7,8	26	27,7	30	20,7
Esito n. (%)						
Guarigione	41	80,4	82	87,2	123	84,8
Danni cerebrali	2	3,9	8	8,5	10	6,9
Decesso	6	11,8	4	4,3	10	6,9
Non riportato	2	3,9	0	0,0	2	1,4
Fattori di rischio n. (%)						
Non presenti	30	58,8	54	57,4	84	57,9
Presenti	21	41,2	34	36,2	60	41,4
Non riportato	0	0,0	1	1,1	1	0,7
Prematurità <37 settimane*	9	18,4	34	36,2	43	29,6
Febbre materna intrapartum ≥ 38 °C*	8	15,7	1	1,1	9	6,2
Batteriuria materna*	2	3,9	2	2,1	4	2,7
Rottura membrane amniotiche > 18 ore*	7	13,7	7	7,4	14	9,6
Test antenatale per ricerca di GBS** n. (%)						
Eseguito	36	87,8	51	85,0	87	86,1
Non eseguito	5	12,2	7	11,7	12	11,9
Non riportato	0	0,0	2	3,3	2	2,0
Risultato negativo	24	66,6	23	45,1	47	54,0
Risultato positivo	12	33,4	28	54,9	40	46,0

(*) La somma delle percentuali dei fattori di rischio è maggiore di 100 in quanto alcune partorienti ne presentavano più di uno; (**) il calcolo è eseguito solo per quei casi in cui, raggiunta la 36ª settimana di gestazione, c'era indicazione per l'esecuzione del test

Circa il 30% della malattia neonatale ha riguardato nati prematuri al di sotto della 37^a settimana di gestazione, che costituiscono la fascia più fragile anche in termini di mortalità (11,9% vs 3% nei nati a termine) e di danni cerebrali (14,3% vs 4,1% nei nati a termine).

La prematurità ha riguardato il 18,4% delle infezioni precoci e il 36,2% delle infezioni tardive. Nel caso dell'infezione precoce, il parto prematuro è stato spesso precipitoso rappresentando una mancata opportunità per la prevenzione nel 67% dei casi, avendo impedito, di fatto, la somministrazione della IAP alle partorienti che ne avevano indicazione.

La proporzione di nati prematuri che si ammalano di infezione tardiva è in costante aumento. Se da una parte questo incremento è in relazione a una maggiore capacità strumentale e assistenziale, in grado di supportare anche nascite di età gestazionale molto bassa, dall'altra la lunga permanenza in terapia intensiva costituisce un importante fattore di rischio di trasmissione orizzontale del batterio, che provoca talvolta focolai epidemici, di cui uno documentato e segnalato in questo quadriennio (4, 5). Ventitré casi sono riconducibili a infezioni nosocomiali in neonati ospedalizzati da più giorni. Cinque di questi hanno anche avuto una ricorrenza dell'infezione.

Un dato importante, che è stato riportato anche da altri Paesi, è che la proporzione tra infezione precoce e tardiva si è ribaltata. Mentre nel passato le infezioni precoci erano circa il doppio di quelle tardive, questi quattro anni di sorveglianza evidenziano che oggi il 65% delle segnalazioni della malattia invasiva neonatale da GBS è costituito da casi di infezione tardiva. Questo dato ribadisce l'efficacia della prevenzione intrapartum, che ha ridotto l'incidenza della malattia precoce ma che ha avuto come conseguenza il fatto che, attualmente, più della metà delle infezioni si presenta in una forma che non è più prevenibile con le attuali strategie.

Dall'analisi dei dati ricevuti esistono ancora dei margini di miglioramento per la prevenzione dell'infezione precoce. Nel 15,7% dei casi, le partorienti non hanno ricevuto la IAP pur essendoci indicazioni per la sua somministrazione, mentre il 47% dei casi era costituito da nati da mamme negative al test per la ricerca dello Streptococco di gruppo B, quindi

con nessuna indicazione di somministrazione della IAP. Se eseguito nei tempi previsti (non più di cinque settimane dal parto), con la modalità corretta (prelievo sia vaginale che rettale) e corretta procedura colturale (arricchimento in brodo e quindi semina su terreno selettivo), il risultato del test per la ricerca dello Streptococco di gruppo B in gravidanza è estremamente attendibile. Poiché l'infezione neonatale a esordio precoce è un'infezione a trasmissione verticale (da mamma colonizzata a neonato) è verosimile pensare che il risultato del test fosse, almeno in una parte dei casi, falsamente negativo perché non eseguito correttamente.

Caratteristiche dei ceppi batterici responsabili dell'infezione

Lo Streptococco di gruppo B è classificato in 10 sierotipi, numerati in lettere romane: Ia, Ib da II a IX sulla base della diversa struttura della capsula esterna, un polisaccaride che costituisce un importante fattore nella virulenza del batterio. La determinazione del tipo di polisaccaride è uno dei principali saggi utilizzati per tipizzare GBS, cioè determinare il tipo di batterio che ha causato l'infezione per studi di carattere epidemiologico.

Le infezioni neonatali precoci sono state provocate principalmente dal sierotipo III e dal sierotipo Ia. L'infezione tardiva è stata causata, invece, quasi esclusivamente (circa il 90%) da un particolare clone del sierotipo III (clone ST-17), che è diffuso globalmente come il principale responsabile di meningiti tardive da GBS nel neonato (Figura).

In uno studio passato con una più ampia casistica era stato osservato che la distribuzione dei sierotipi nell'infezione precoce era sovrapponibile alla distribuzione dei sierotipi isolati dalle mamme colonizzate a conferma della trasmissione verticale come causa dell'infezione neonatale (6).

Conclusioni

Nel quadriennio 2015-2018 si è osservata un'inversione delle proporzioni tra infezioni precoci e tardive. La forma prevalente è stata quella tardiva, che ha rappresentato i due terzi dell'infezione neonatale, causata quasi totalmente da un particolare clone del sierotipo III di *Streptococcus agalactiae*. ▶

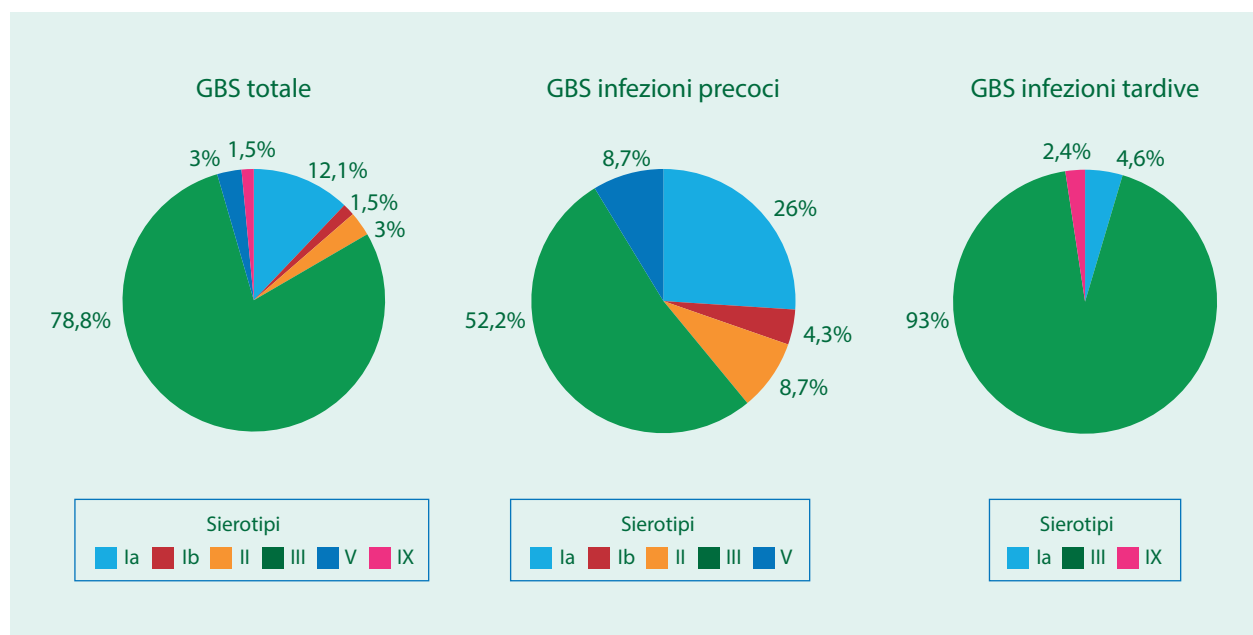


Figura - Distribuzione dei sierotipi dei ceppi di GBS ricevuti

La forma precoce è l'unica per cui è possibile applicare una strategia di prevenzione. Questa presenta ancora margini di miglioramento che abbatterebbero ancora di più la sua incidenza.

Lo sviluppo di un vaccino contro la malattia invasiva neonatale da GBS è una delle priorità del WHO Initiative for Vaccine Research. Attualmente, diverse formulazioni sono in trial clinico. L'introduzione di un vaccino eviterebbe non solo le infezioni neonatali ma anche le morti materne e le infezioni endouterine da GBS, come anche le infezioni invasive adulte che stanno aumentando soprattutto negli anziani.

La segnalazione dei casi nel nostro Paese e la caratterizzazione dei sierotipi circolanti rappresentano l'unico mezzo per conoscere gli aspetti clinici e microbiologici della malattia invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B. ■

Ringraziamenti

Gli autori sono grati a tutti gli operatori sanitari (microbiologi, medici, infermieri, assistenti sanitari, laboratoristi ecc.) che hanno collaborato inviando le schede di sorveglianza e i ceppi di Streptococcus agalactiae isolati. Si ringrazia, in particolare, Alberto Berardi, coordinatore della Rete di sorveglianza sulle infezioni neonatali da GBS in Emilia-Romagna, e Caterina Vocale del Laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna per la raccolta e la spedizione in ISS dei ceppi batterici regionali.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, AAP Committee on Fetus and Newborn, AAP Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal disease. *Pediatr* 2019;144(2):e20191881.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B Streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 782. *Obstet Gynecol* 2019;134:e19-40.
3. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Preventing neonatal Group B Streptococcus disease: the limits of success. *JAMA Pediatr* 2019;173(3):219-20.
4. Collin SM, Lamb P, Jauneikaite E, et al. Hospital clusters of invasive Group B Streptococcal disease: a systematic review. *J Infect* 2019;79(6):521-7.
5. Berardi A, Guidotti I, Creti R, et al. Two Overlapping clusters of Group B Streptococcus late-onset disease in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(11):1160-4.
6. Creti R, Imperi M, Berardi A, et al. Neonatal Group B Streptococcus infections: prevention strategies, clinical and microbiologic characteristics in 7 years of Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(3):256-62.

Visto... si stampi

a cura di Giovanna Morini

Servizio Comunicazione Scientifica, ISS



Tutte le pubblicazioni edite da questo Istituto sono disponibili online.
Per ricevere l'avviso e-mail su ogni nuova uscita, scrivete a: pubblicazioni@iss.it



I **Rapporti ISS COVID-19** sono disponibili in italiano all'indirizzo www.iss.it/rapporti-covid-19 e in inglese all'indirizzo <https://www.iss.it/rapporti-iss-covid-19-in-english> (non tutti i rapporti sono attualmente disponibili in inglese)

Rapporto ISS COVID-19, n. 55/2020

Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19*. Versione del 7 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Rapporto ISS COVID-19, n. 56/2020

Gruppo di lavoro ISS-INAIL. *Focus on: utilizzo professionale dell'ozono anche in riferimento al COVID-19*. Versione del 23 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Rapporto ISS COVID-19, n. 57/2020 (diponibile anche in inglese)

Gruppo di lavoro ISS Formazione COVID-19. *Formazione per la preparedness nell'emergenza COVID-19: il case report dell'Istituto Superiore di Sanità*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Rapporto ISS COVID-19, n. 58/2020 (diponibile anche in inglese)

Gruppo di Lavoro ISS, Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, INAIL, Fondazione Bruno Kessler, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto. *Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-CoV-2 nelle scuole e nei servizi educativi dell'infanzia*. Versione del 28 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Rapporto ISS COVID-19, n. 59/2020

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance*. Versione del 17 settembre 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Glil **ISTISAN Congressi** sono disponibili in italiano all'indirizzo www.iss.it/istisan-congressi



ISTISAN Congressi 20/C1

XI Seminario - PhD Day. COVID-19: affrontare una pandemia multifacciale. Incontro Virtuale. Organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Università Sapienza di Roma.

17 e 24 settembre, 1° e 8 ottobre 2020. Riassunti.

A cura di I. Bellini, S. Buezo Montero, G. Civitelli, A. Di Rocco, V. Perri, L. Besi, F.M. Damato, R. Tittarelli, G. Marchetti, A. Di Pucchio e A. Mazzaccara. 2020, xiii, 95 p. (in inglese)

L'undicesimo Seminario dei Dottorandi di Malattie infettive, microbiologia e sanità pubblica si svolge in ritardo e con modalità in remoto per la recente pandemia da COVID-19. Proprio questo evento, che ha modificato in maniera significativa la vita delle persone praticamente in tutto il mondo, è al centro degli argomenti trattati. Il Seminario si svolgerà in quattro sessioni, ognuna caratterizzata dall'approfondimento di temi legati alla pandemia, ovvero la costruzione di modelli predittivi, gli aspetti clinico-diagnostici e anatomo-patologici, gli effetti del distanziamento sociale e infine come la pandemia ha avuto effetti sulle popolazioni con disagio sociale.

alfonso.mazzaccara@iss.it



Nei prossimi numeri:

- Scelta e gestione dei termoscanner per controllo temperatura corporea
- Azione europea EU_JAMRAI contro antimicrobico resistenza
- Survey su prevenzione infezioni sessualmente trasmesse

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

a cura del Servizio Comunicazione Scientifica