



# Sorveglianza della Listeriosi umana in Italia 2002 - 2016

**Antonietta Gattuso**

Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria  
Istituto Superiore di Sanità

Giornata di Studio

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per la *Listeria monocytogenes*  
IZSAM – Centro Internazionale per la Formazione e l'Informazione Veterinaria  
«Francesco Gramenzi»  
Teramo, 14 dicembre 2017

# LISTERIOSI

La listeriosi è una malattia infettiva batterica causata da *Listeria monocytogenes*

Può assumere diverse forme cliniche

## Gastroenterite

In soggetti immunocompetenti

La sintomatologia si manifesta a distanza di poche ore dall'ingestione di alimenti fortemente contaminati.

L'incubazione per lo più è breve (12-48 ore)

Manifestazioni cliniche: dolori addominali, diarrea, febbre.

Il decorso clinico si esaurisce, in genere, in pochi giorni.

## Listeriosi invasiva o sistemica

In soggetti immunodepressi

Tra l'ingestione dell'alimento contaminato e la comparsa dei sintomi possono intercorrere periodi di tempo fino a 90 giorni.

Manifestazioni cliniche: sepsi, encefaliti, meningiti.

Può avere esito fatale per il paziente

## Pregnancy related

### Madre

- Infezioni asintomatiche
- Sindrome simil-influenzale  
(febbre, cefalea, dolori ossei e muscolari, vomito/diarrea)

### Feto/Neonato

- Aborto
- Morte in utero
- Parto prematuro
- Setticemia
- Insufficienza respiratoria
- lesioni cutanee
- meningite.

## Diagnosi e Terapia

La diagnosi si basa:

- sulla sintomatologia
- sull'isolamento del microrganismo da sedi normalmente sterili, come sangue, liquido cefalorachidiano, liquido amniotico.
- Il trattamento mediante terapia antibiotica, somministrata precocemente, è in grado di contrastare efficacemente la malattia e, nel caso delle donne in gravidanza, di prevenire la trasmissione dell'infezione al feto.

## Sorveglianza dei casi di listeriosi: contesto Europeo

Nella UE le infezioni da *L. monocytogenes* sono oggetto di sorveglianza in sanità pubblica nell'ambito del programma Foodborne and Waterborne Diseases (FWD) dell' European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) attraverso il sistema di sorveglianza europeo TESSy case-based (sorveglianza dei casi clinici di malattia) e TESSy isolate-based (sorveglianza molecolare sugli isolati di *L.monocytogenes*) in conformità alla definizione di caso per la listeriosi in conformità alla definizione di caso per la listeriosi

[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/food\\_and\\_waterborne\\_disease/food-waterborne-diseaseszoonoses-programme/Pages/default.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/food_and_waterborne_disease/food-waterborne-diseaseszoonoses-programme/Pages/default.aspx)

# Definizione di caso

La Decisione della Commissione Europea del 28 aprile 2008 ha stabilito la definizione dei casi delle malattie trasmissibili ai fini della comunicazione delle stesse alla rete di sorveglianza comunitaria

Per quanto riguarda la listeriosi, la Decisione Europea ha stabilito i seguenti criteri clinici e di laboratorio per una corretta diagnosi:

**CRITERI CLINICI:** un paziente affetto da listeriosi presenta almeno uno dei tre seguenti criteri clinici:

- 1) Listeriosi dei neonati che si può presentare come:
- Nato morto (morte fetale dopo 20 settimane di gestazione)
  - Nato prematuro (prima di 37 settimane di gestazione)
  - Neonato con almeno uno dei seguenti sintomi nel primo mese di vita:
    - granulomatosi infantile
    - meningite o meningoencefalite
    - setticemia
    - dispnea
    - lesioni sulla pelle, sulle membrane mucose e sulla congiuntiva

- 2) Listeriosi in gravidanza definita come:
- aborto, morte alla nascita, nascita prematura

- 3) Qualunque persona con almeno uno dei seguenti sintomi :
- febbre
  - meningite o meningoencefalite
  - setticemia
  - infezioni localizzate, come artrite, endocardite e ascessi
  - Sintomi simil-influenzali

## CRITERI DI LABORATORIO

- Isolamento di *L. monocytogenes* da un sito normalmente sterile (sangue, LCR)
- Isolamento di *L. monocytogenes* da siti normalmente non sterili in feti, nati morti, neonati o madri entro le 24 ore dal parto.

# Scientific Report

I dati umani vengono pubblicati annualmente nel report dell'EFSA e dell'ECDC e sono disponibili nel sito web interattivo dell'ECDC Surveillance ATLAS. I rapporti epidemiologici annuali sono disponibili sul sito web della ECDC.

## SCIENTIFIC REPORT

---



APPROVED: 21 November 2016

doi: [10.2903/j.efsa.2016.4634](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634)

## **The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015**

European Food Safety Authority and  
European Centre for Disease Prevention and Control

## Casi confermati di listeriosi e tassi di notifica (UE/AEE, 2008-2015)

Country	2015					2014		2013		2012		2011	
	National coverage <sup>(a)</sup>	Data format <sup>(a)</sup>	Total cases	Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates	
				Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate
Austria	Y	C	38	38	0.44	49	0.58	36	0.43	36	0.43	26	0.31
Belgium	Y	A	83	83	0.74	84	0.75	66	0.59	83	0.75	70	–
Bulgaria	Y	A	5	5	0.07	10	0.14	3	0.04	10	0.14	4	0.05
Croatia	Y	A	2	2	0.05	4	0.09	0	0.00	0	0.00	–	–
Cyprus	Y	C	0	0	0.00	0	0.00	1	0.12	1	0.12	2	0.24
Czech Republic	Y	C	36	36	0.34	38	0.36	36	0.34	32	0.30	35	0.33
Denmark	Y	C	44	44	0.78	92	1.64	51	0.91	50	0.90	49	0.88
Estonia	Y	C	11	11	0.84	1	0.08	2	0.15	3	0.23	3	0.23
Finland	Y	C	46	46	0.84	65	1.19	61	1.12	61	1.13	43	0.80
France	Y	C	412	412	0.62	373	0.57	369	0.56	346	0.53	282	0.43
Germany	Y	C	662	580	0.71	598	0.74	463	0.57	414	0.52	331	0.41
Greece	Y	C	31	31	0.29	10	0.09	10	0.09	11	0.10	10	0.09
Hungary	Y	C	38	37	0.38	39	0.40	24	0.24	13	0.13	11	0.11
Ireland	Y	C	19	19	0.41	15	0.33	8	0.17	11	0.24	7	0.15
Italy	Y	C	153	153	0.25	132	0.22	143	0.24	112	0.19	129	0.22
Latvia	Y	C	8	8	0.40	3	0.15	5	0.25	6	0.29	7	0.34
Lithuania	Y	C	5	5	0.17	7	0.24	6	0.20	8	0.27	6	0.20
Luxembourg	Y	C	0	0	0.00	5	0.91	2	0.37	2	0.38	2	0.39
Malta	Y	C	4	4	0.93	1	0.24	1	0.24	1	0.24	2	0.48
Netherlands	Y	C	71	71	0.42	90	0.54	72	0.43	73	0.44	87	0.52
Poland	Y	C	70	70	0.18	87	0.23	58	0.15	54	0.14	62	0.16
Portugal	Y	C	28	28	0.27	–	–	–	–	–	–	–	–
Romania	Y	C	12	12	0.06	5	0.03	9	0.05	11	0.05	1	0.01
Slovakia	Y	C	18	18	0.33	29	0.54	16	0.30	11	0.20	31	0.57
Slovenia	Y	C	13	13	0.63	18	0.87	16	0.78	7	0.34	5	0.24
Spain <sup>(b)</sup>	N	C	207	206	0.99	161	0.77	140	1.00	109	0.93	91	0.78
Sweden	Y	C	88	88	0.90	125	1.30	93	0.97	72	0.76	56	0.59
United Kingdom	Y	C	187	186	0.29	201	0.31	192	0.30	183	0.29	164	0.26
<b>EU Total</b>	–	–	<b>2,291</b>	<b>2,206</b>	<b>0.46</b>	<b>2,242</b>	<b>0.47</b>	<b>1,883</b>	<b>0.45</b>	<b>1,720</b>	<b>0.42</b>	<b>1,516</b>	<b>0.36</b>

Si stima che il 16-27% di tutte le infezioni da *L. monocytogenes* si verifichino nelle donne in gravidanza, con una prevalenza che varia tra 8,6 e 17,4/100.000 nati vivi.

*L. monocytogenes* è una delle cause più comuni di meningite neonatale



## Tassi di ospedalizzazione e tassi di mortalità della listeriosi (EU, 2015)

**Table 1:** Reported hospitalisation and case fatality rates due to zoonoses in confirmed human cases in the EU, 2015

Disease	Number of confirmed <sup>(a)</sup> Human cases	Hospitalisation				Deaths			
		Status available (%)	Number of reporting MS <sup>(b)</sup>	Reported hospitalised cases	Proportion hospitalised (%)	Outcome available (%)	Number of reporting MS <sup>(b)</sup>	Reported Deaths	Case Fatality (%)
Campylobacteriosis	229,213	27.0	17	19,302	31.2	73.7	16	59	0.03
Salmonellosis	94,625	34.0	16	12,353	38.4	55.6	16	126	0.24
Yersiniosis	7,202	23.9	14	530	30.9	59.8	14	0	0.0
STEC infections	5,901	39.4	14	853	36.3	56.2	15	8	0.24
<b>Listeriosis</b>	2,206	44.9	18	964	97.4	69.1	20	270	17.7
Tularaemia	1,079	14.9	9	89	55.6	15.6	10	0	0.0
Echinococcosis	872	20.5	13	107	59.8	23.5	13	1	0.49
Q fever	833	NA <sup>(c)</sup>	NA	NA	NA	47.7	12	3	0.36
Brucellosis	437	42.8	8	130	69.5	31.1	8	1	0.74
Trichinellosis	156	72.5	7	30	34.5	75.0	8	0	0.0
West Nile fever <sup>(a)</sup>	127	51.2	7	54	83.1	51.2	5	2	1.57
Rabies	0	NA <sup>(c)</sup>	NA	NA	NA	0.0	0	0	0.0

(a): Exception made for West Nile fever where the total number of cases was included.

(b): Not all countries observed cases for all diseases.

(c): NA-not applicable as the information is not collected for this disease.

Nelle popolazioni dei Paesi industrializzati la listeriosi è caratterizzata da bassa incidenza (<1 caso/100.000) ma da notevole gravità clinica.

Nel 2015 il tasso di ospedalizzazione e di letalità era rispettivamente del 97,4% e del 17,7%.

Diciannove Stati membri hanno riportato 270 decessi dovuti a listeriosi, il più alto numero di decessi annuali registrati dal 2008 (media annuale: 166).

La Francia ha registrato il maggior numero di casi fatali (75), seguita dalla Germania (45).

Le infezioni da *L. monocytogenes* sono state segnalate più comunemente nella fascia di età superiore a 64 anni (56,2% nel 2008 al 64,1% nel 2015), specialmente nel gruppo di età oltre gli 84 anni, con un aumento dal 7,3% al 12,8%.

La mortalità per caso nella fascia di età superiore a 64 anni è stata del 20,3% e nel gruppo di età superiore a 84 anni del 26,7%.

La percentuale di casi fatali in quelli di età superiore agli 84 anni è aumentata dal 7,5% nel 2008 al 19,3% nel 2015

## In Italia

In Italia, la listeriosi è una malattia soggetta a notifica obbligatoria, come previsto dal Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990 che la colloca tra le malattie rilevanti ad elevata frequenza e/o passibile di interventi di controllo (classe seconda).

CLASSE DI NOTIFICA	MALATTIA	MODALITA' DI NOTIFICA
Classe II	Brucellosi	Segnalazione scritta su scheda di notifica da parte del Medico della Zona Territoriale ENTRO 48 ORE dall'osservazione del caso di malattia anche sospett
	Leptosirosi	
	Listeriosi	
	Salmonellosi	
	Epatite A	

Dal 2010 la listeriosi fa parte della rete di sorveglianza Enter-Net Italia  
([www.iss.it/ente](http://www.iss.it/ente))

# Enter-Net Italia

La rete di sorveglianza Enter-Net Italia è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si avvale della collaborazione volontaria di Laboratori del SSN, Società Scientifiche, Istituti Universitari, IIZZSS, ARPA

## **obiettivi**

- ottenere dati sugli isolamenti di *L. monocytogenes* e altri batteri enteropatogeni da infezioni umane in tempi rapidi dal momento dell'isolamento.
- Descrivere la frequenza dei sierotipi e dei pulsotipi dei ceppi isolati.
- Analizzare i dati di sorveglianza e i dati di tipizzazione molecolare in modo da individuare tempestivamente eventuali eventi epidemici sul territorio nazionale.
- Inviare dati raccolti all'ECDC attraverso il sistema Tessy.
- Confrontare i risultati della sorveglianza sul territorio italiano con quelli di altri paesi europei che partecipano alla rete FWD dell'ECDC
- Identificare eventuali episodi epidemici che possono interessare più di una nazione.

## Raccolta dati

I ceppi clinici di *L. monocytogenes* inviati all'ISS dai Laboratori del SSN e IZZSS vengono codificati e sottoposti a caratterizzazione sierologica e molecolare.

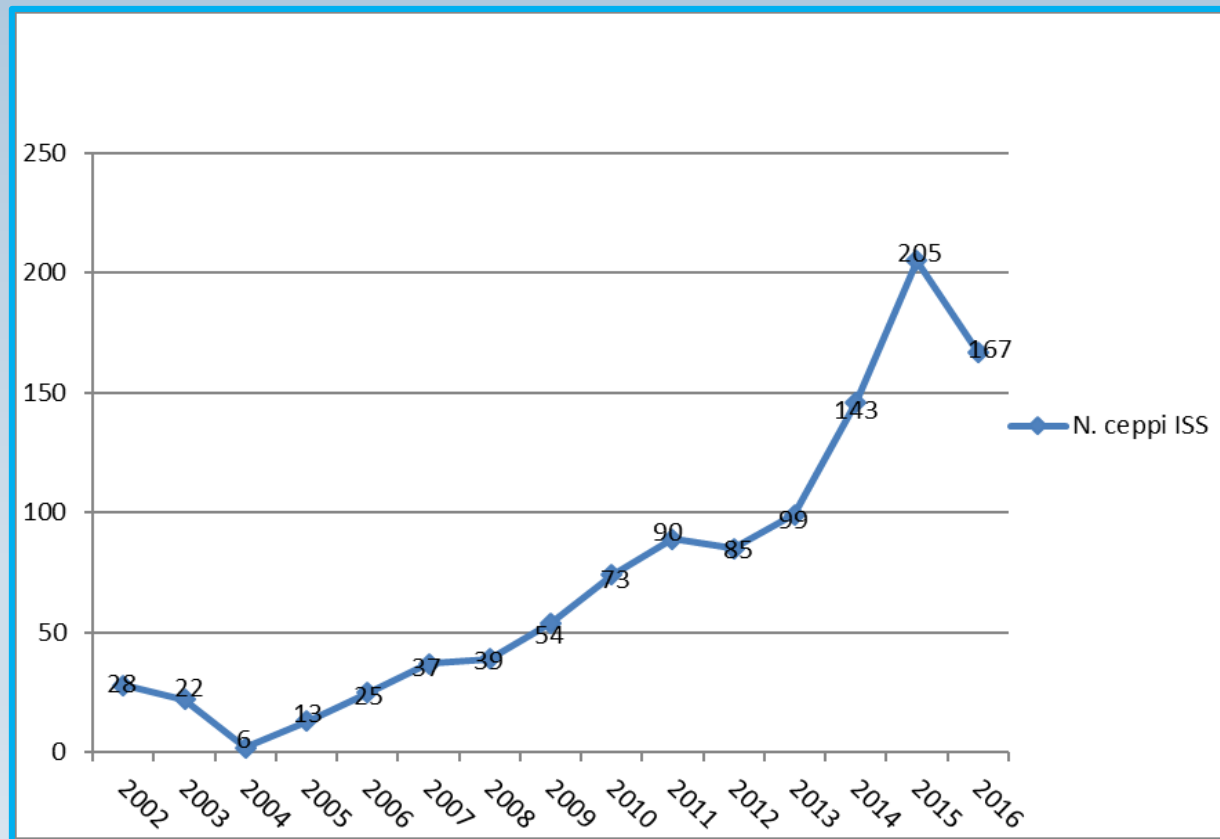
I dati epidemiologici, i dati clinici e il sierotipo di tutti i ceppi clinici di *L. monocytogenes* vengono raccolti e archiviati in un database specifico.

Tutti i dati vengono annualmente inviati al MS (National Contact Point ECDC) che li trasmette all'ECDC attraverso TESSy

Tutti i dati molecolari (PFGE) vengono direttamente trasmessi all'ECDC dall'ISS (Operational Contact Point dell'ECDC per la listeriosi)

## Distribuzione dei ceppi di *L.monocytogenes* isolati in Italia tra il 2002 e il 2016, per anno di isolamento

Nel periodo 2002-2016 sono pervenuti in ISS 1.086 ceppi di *L. monocytogenes* isolati da campioni clinici



## Distribuzione dei ceppi di *L. monocytogenes* isolati in Italia tra il 2002 e il 2016, per regione

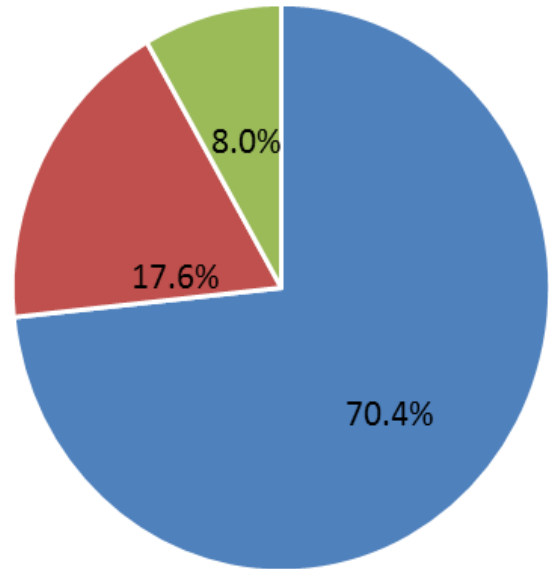
REGIONE	TOTALE	%
Abruzzo	3	0.3
Basilicata	2	0.2
Campania	9	0.8
<b>Emilia Romagna</b>	<b>345</b>	<b>31.7</b>
Friuli Venezia Giulia	24	2.2
Lazio	40	3.7
Liguria	3	0.3
<b>Lombardia</b>	<b>421</b>	<b>38.7</b>
Marche	62	5.7
Molise	1	0.09
Piemonte	50	4.6
Puglia	7	0.6
Sardegna	1	0.09
Toscana	40	3.7
Trentino Alto Adige	58	5.3
Umbria	4	0.4
Valle D'Aosta	2	0.2
Veneto	9	0.8

912 (84.0 %) ceppi provengono dalle regioni del Nord Italia

146 (13.4 %) dei ceppi provengono dalle regioni del Centro Italia

23 (2.1 %) dei ceppi provengono dalle regioni del Sud Italia

## Sito di isolamento



■ Sangue 765 ■ LCR 191 ■ Pregnancy related.87

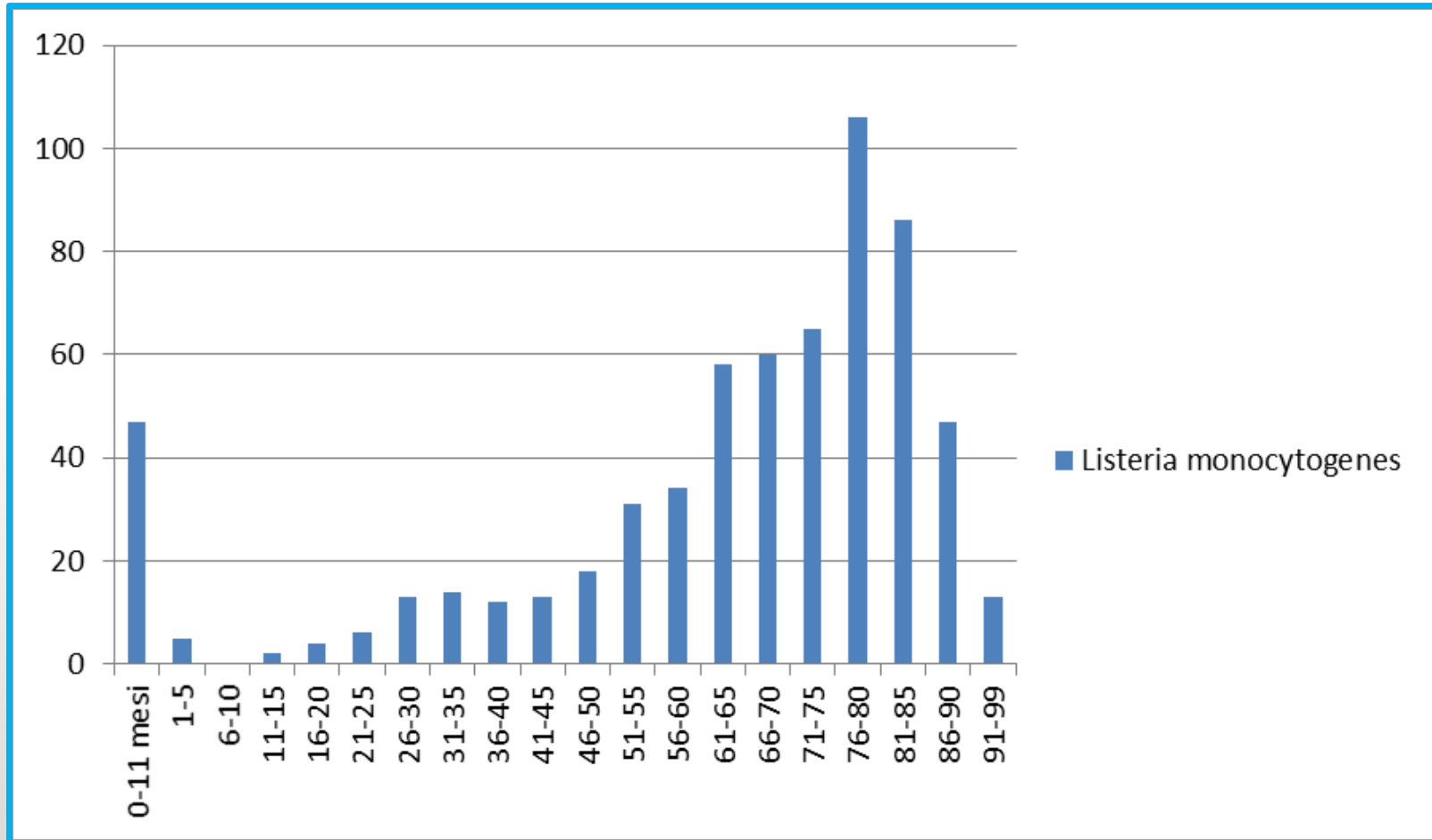
765 (70.4 %) dei ceppi *L. monocytogenes* sono stati isolati da campioni ematici

191 (17.6 %) dei ceppi di *L. monocytogenes* sono stati isolati da LCR

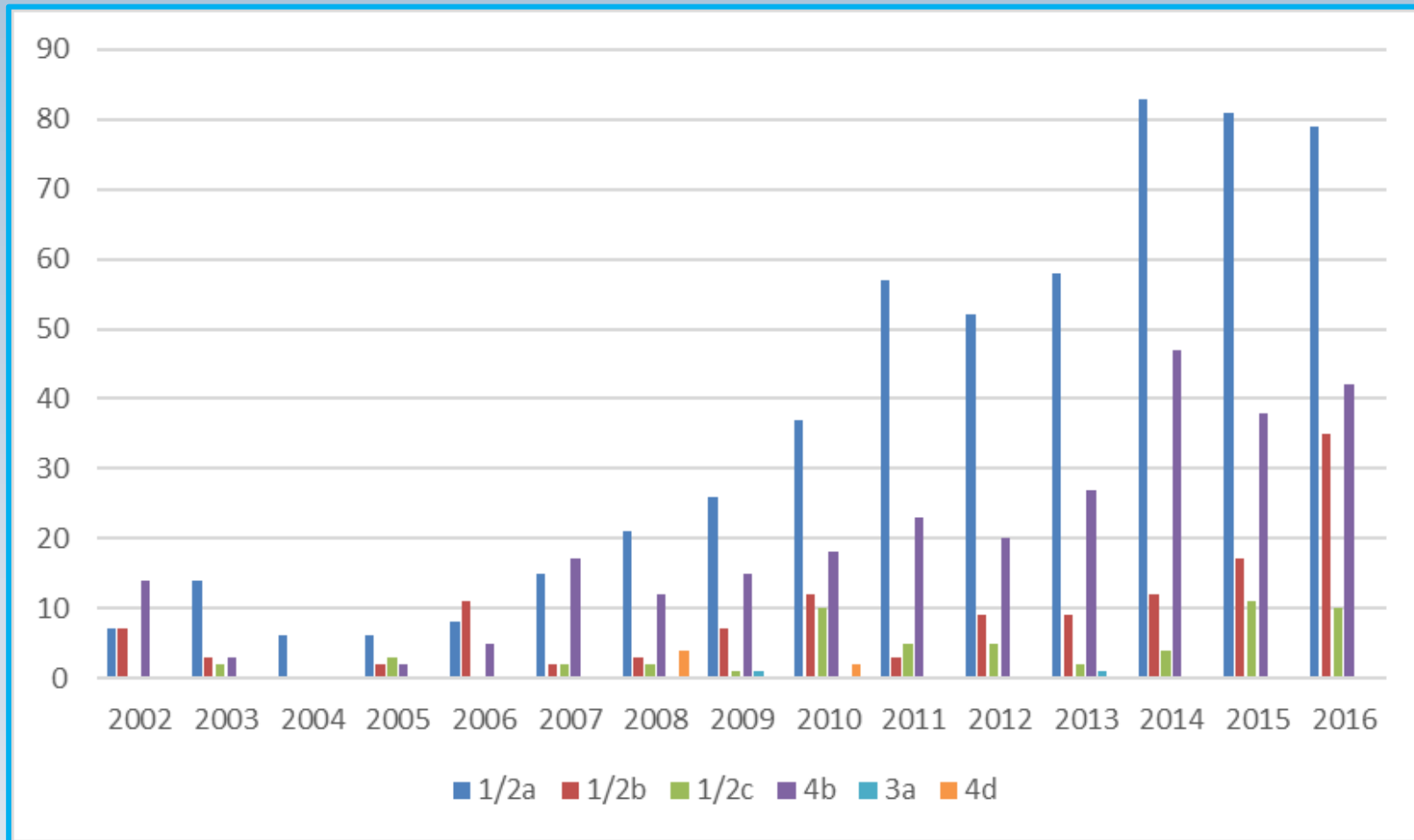
87 (8.0 %) dei ceppi di *L. monocytogenes* sono pregnancy related



## Distribuzione di *L. monocytogenes* isolati in Italia tra il 2002 e il 2016, per età del paziente



## Distribuzione degli isolati clinici di *L. monocytogenes* per sierotipo e per anno (2002 – 2016)



## Tipizzazione molecolare

Nel periodo 2010-2016 sono stati sottoposti a tipizzazione molecolare, mediante PFGE, 639 ceppi clinici di *L. monocytogenes*.

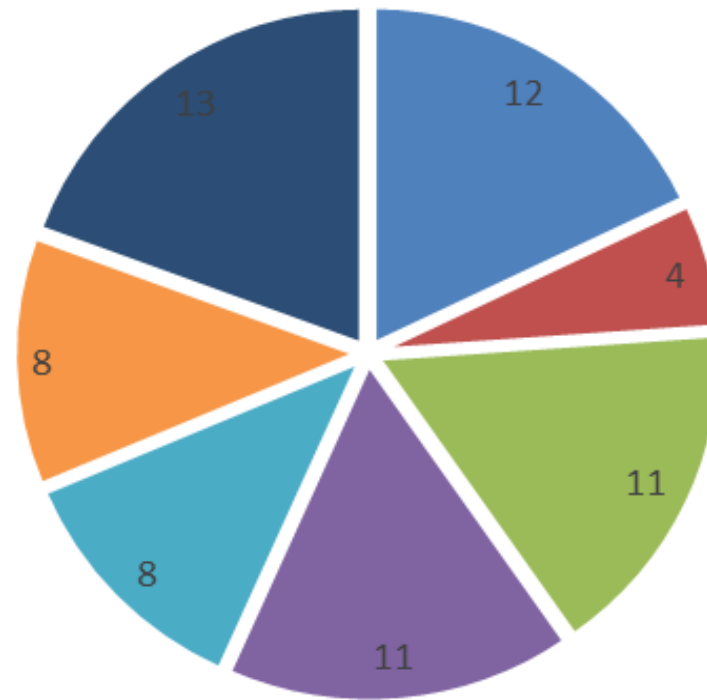
La tecnica è stata eseguita in accordo al protocollo PulseNet per *L. monocytogenes* che prevede la restrizione con gli enzimi Apal e Ascl.

I profili di PFGE ottenuti vengono analizzati mediante il software Bionumeric v. 7.6 e inviati direttamente al database dell'ECDC attraverso l'applicazione web :[https:// tessy.ecd.europa.eu/](https://tessy.ecd.europa.eu/). Ai profili PFGE viene assegnato un pulsotipo in base al confronto con tutti i profili inseriti a livello europeo.

L'attribuzione del PFGE code da parte dell'ECDC mostra l'esistenza di una grande variabilità genetica.

L'analisi comparativa dei profili ha consentito di individuare 7 cluster che includono ceppi di *L. monocytogenes* caratterizzati da un livello di similarità del 100%.

## Cluster di ceppi clinici di *L. monocytogenes* (2010-2016)



■ Apal.0030\_AscI.0099 ■ Apal.0230\_AscI.0099 ■ Apal.0165\_AscI.0170 ■ Apal.0221\_AscI.0165  
■ Apal.0044\_AscI.0053 ■ Apal.0246\_AscI.0140 ■ Apal.0246\_AscI.0356

MTCI ID	ECDC reference types	Countries PH	Countries FV	Rapid evolving cluster	Category	MTCIs escalated to UIs	Closing date
MTCI-222	2016.10.LIST.01. ASCI0027.APAI.0211	Denmark, <b>Italy</b>	-	No	Common genotype	No	29.03.2017
MTCI-223	2016.10.LIST.02. ASCI0287.APAI.0632	Austria, <b>Italy</b>	-	No	Rare/new genotype	No	29.03.2017
MTCI-006	2013.07.LIST.01. ASCI.0026.APAI.0142.0147	Austria, Denmark, Finland, Germany, <b>Italy</b> , Netherland, Slovenia, Sweden	-	No	Common genotype	No	09.09.2015
MTCI-011	2014.03.LIST.01. ASCI.0046.APAI.0044	Austria, Denmark, Finland, Germany, <b>Italy</b> , Sweden	-	No	Common genotype	No	13.01.2015
MTCI-031	2014.04.LIST.01. ASCI.0077.APAI.0211	Germany, <b>Italy</b>	-	No	Common genotype	No	21.01.2015
MTCI-010	2014.03.LIST.02. ASCI.0007.APAI.0014	Germany, <b>Italy</b>	-	No	Common genotype	No	10.06.2014
MTCI0012	2013.08.LIST.01. ASCI.0053.APAI.0044, 2014.03.LIST.03. ASCI.0053.APAI.0046	Austria, Denmark, Germany, <b>Italy</b>	-	No	Common genotype	No	10.06.2014

Dal 2013 con l'inserimento del Molecular Typing Cluster Investigations (MTCI) nel sistema EPIS, l'ECDC ha notificato la presenza di isolati clinici italiani di *L.monocytogenes* in 7 cluster di cui 3 di grandi dimensioni

# Whole Genome Sequence

In accordo con le prospettive della sorveglianza europea verso l'adozione routinaria della caratterizzazione degli isolati mediante Whole Genome Sequence (WGS), l'Italia ha partecipato al progetto ELiTE-WGS (European Listeria Typing Exercise- Whole Genome Sequence)

## Obiettivi del progetto

- avere una conoscenza dettagliata dell'epidemiologia molecolare della listeriosi in EU/EEA basata su WGS
  - conoscere i genotipi che causano, in modo persistente, le infezioni umane e la loro distribuzione temporale e geografica
  - conoscere i genotipi finora visti solo sporadicamente o in un singolo cluster limitato nel tempo
  - verificare la corrispondenza tra i cluster basati su PFGE rispetto a quelli basati su WGS.
- Nell'ambito di tale progetto l'Italia ha sottoposto a tipizzazione molecolare mediante WGS circa 100 isolati, compresi quelli appartenenti ai cluster identificati, nel periodo considerato.

Dati inseriti nell'articolo *<Retrospective validation of whole genome sequencing-enhanced surveillance of listeriosis in Europ>* inviato alla rivista Eurosurveillance.



Grazie...