

Epatiti a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Percorso regionale per l'identificazione e la segnalazione dei casi

INDICE

1. *Premessa*
2. *Principali destinatari*
3. *Situazione epidemiologica internazionale*
4. *Quadro clinico*
5. *Considerazioni eziologiche*
6. *Definizioni di caso*
7. *Diagnostica di laboratorio*
8. *Flusso di segnalazione e notifica*
9. *Potenziati misure di prevenzione*
10. *Valutazione del rischio dell'OMS*
11. *Documenti di riferimento e link utili*

Allegati:

- n.1 Istruzioni operative*
- n.2 Prestazioni diagnostiche erogabili*
- n.3 Scheda ministeriale per la segnalazione*

1. Premessa

Dal 5 aprile 2022, l'OMS è stata informata dal Regno Unito (UK) di un incremento di casi di epatite acuta di eziologia non nota tra bambini con età inferiore ai 10 anni precedentemente sani.

Considerata la richiesta del Ministero della Salute di segnalare tempestivamente ogni caso individuato, anche pregresso, l'incertezza sull'eziologia e l'aspecificità della definizione di caso, in accordo con l'Area di Medicina di Laboratorio del rispettivo DIAR di appartenenza e referenti/esperti clinici dell'area pediatrica dell'Istituto Gaslini, si è ritenuto necessario definire modalità operative regionali.

2. Principali destinatari

Direzioni Sanitarie e Sociosanitarie, Dipartimenti di Prevenzione, operatori sanitari, in particolare MMG, PLS, strutture di assistenza ospedaliera e territoriale, in particolare le Unità gastroenterologiche, infettivologiche ed epatologiche pediatriche.

3. Situazione epidemiologica internazionale e nazionale

In base ai dati raccolti dal sistema di sorveglianza (TESSy) e dai rapporti ECDC ed OMS, tra il 5 aprile (quando il focolaio è stato inizialmente rilevato) e l'8 luglio 2022, 35 paesi in cinque regioni dell'OMS hanno segnalato 1010 casi probabili e 22 decessi. In particolare, per la Regione Europea alla data dell'8 luglio 2022, sono stati segnalati 484 casi probabili di epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini di età pari o inferiore a 16 anni, per la maggior parte dei casi non è stata provata la correlazione epidemiologica, sebbene siano stati segnalati alcuni casi collegati in Scozia e Paesi Bassi. I Paesi che hanno riportato casi sono: Austria (3), Belgio (14), Bulgaria (1), Cipro (2), Danimarca (8), Grecia (12), Irlanda (17), Israele (8), Italia (36), Lettonia (1), Lussemburgo (1), Moldavia (1), Paesi Bassi (15), Norvegia (5), Polonia (11), Portogallo (19), Serbia (1), Spagna (40), Svezia (12) e Regno Unito (272). Tra i casi probabili mondiali, per 46 (4,6%) bambini è stato necessario un trapianto e 22 (2%) decessi sono stati segnalati all'OMS.

Il 48% dei casi probabili a livello mondiale è stata segnalata dalla regione europea, il 33% è stato segnalato dalla regione delle Americhe (435 casi), minori casistiche sono state rilevate dalla regione del Pacifico occidentale, dalla regione del Sud-Est asiatico e dalla regione del Mediterraneo orientale.

La maggior parte dei casi ha riguardato soggetti di sesso femminile (52%) e di età inferiore ai 6 anni (76%). Complessivamente, 209 soggetti sono risultati positivi al test PCR per Adenovirus, 78 per SARS-CoV-2.

In merito alla possibile correlazione con infezioni virali l'OMS ha diffuso le più recenti rilevazioni:

- L'adenovirus continua ad essere l'agente patogeno più frequentemente rilevato tra i casi con dati disponibili: 52% per la Regione Europea e 9% per il Giappone. Tuttavia la bassa diffusione di sistemi di sorveglianza per questo patogeno non consente la valutazione di differenze significative dalle percentuali attese e quindi i valori ottenuti non risultano sufficienti nell'attribuzione di un ruolo definitivo in qualità di causa della patologia.

- SARS-CoV-2 è stato rilevato in un certo numero di casi, tuttavia, i dati sui risultati sierologici per ora sono limitati: 16% per la regione europea, 8% negli Stati Uniti e in Giappone. Queste percentuali potranno subire variazione in base all'aumentare della disponibilità dei dati.

In Italia, come da ultima circolare Ministeriale del 23/05/2022 e dall'aggiornamento della sorveglianza TESSy, sono stati riportati in totale 36 casi probabili.

Tra i 25 casi testati per Adenovirus, 11 (44%) sono risultati positivi. Tra i 19 casi testati con tampone antigenico o molecolare per SARS-CoV-2, n. 2 (10,5%) sono risultati positivi. Un caso è stato sottoposto a trapianto epatico.

L'11 luglio 2022, l'OMS ha lanciato una indagine globale con l'obiettivo di stimare l'incidenza di epatite acuta grave ad eziologia sconosciuta nel 2022 rispetto ai cinque anni precedenti, per capire dove si sono verificati casi e trapianti di fegato a tassi superiori all'atteso. I risultati preliminari dell'indagine saranno resi pubblici dall'OMS non appena saranno disponibili.

4. Quadro clinico

Nell'attuale *outbreak* e dai dati clinici disponibili, è emerso che i segni e sintomi più comuni rilevati nei casi includono: nausea/vomito, ittero, astenia e dolore addominale.

Il quadro clinico si presenta dunque come un'epatite acuta, con elevati livelli di transaminasi e può evolvere in quadri di insufficienza epatica che necessitano di trapianto.

5. Considerazioni Eziologiche

Nell'incertezza sull'eziologia, sulla base dei risultati delle indagini finora svolte, l'UK Health Security Agency ha ipotizzato diverse possibili cause:

- a) Un cofattore che colpisce i bambini piccoli rendendo più gravi le normali infezioni lievi da adenovirus, con attivazione di un danno immuno-mediato. Il cofattore potrebbe essere un'aumentata suscettibilità, ad esempio dovuta alla mancanza di una precedente esposizione ad adenovirus durante la pandemia;
- b) una precedente infezione da SARS-CoV-2 è documentata in parte dei casi come infezione in atto o pregressa (presenza di anticorpi specifici in un soggetto non vaccinato), per cui è possibile ipotizzare un effetto di varianti di SARS-CoV-2 o di altri virus; in numerosi casi è stata evidenziata una infezione da adenovirus F41;
- c) una co-infezione da SARS-CoV-2 o altri virus;

d) una tossina, un farmaco o un'esposizione ambientale.

6. Definizioni di caso

Per le definizioni di caso confermato (attualmente non applicabile), **probabile** e **correlato epidemiologicamente** si rimanda alla Circolare del Ministero della salute n. 26456 del 23/05/2022 (Figura 1) e eventuali modifiche e integrazioni successive.

Figura 1. Circolare del Ministero della salute n. 26456 del 23/05/2022

Caso Confermato:

Non applicabile al momento.

Caso Probabile:

Soggetto di età ≤ 16 anni, che presenta un'epatite acuta (con test negativo ai virus dell'epatite A, B, C, D, E) e con aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) superiore a 500 U/L, dal 1° ottobre 2021.

Caso correlato epidemiologicamente:

Soggetto di qualsiasi età che presenta un'epatite acuta (con test negativo ai virus epatici A, B, C, D, E) contatto stretto di un caso probabile, dal 1° ottobre 2021.

L'OMS nella propria definizione di caso, riportata anche nelle Circolari del Ministero della Salute, aggiunge che *"i casi con test sierologici per epatite A-E in corso, ma che soddisfano gli altri criteri, possono essere segnalati e sono classificati come "classificazione in sospenso". I casi per i quali la presentazione clinica è riconducibile ad altre cause vanno esclusi. Il test per epatite Delta non è richiesto, poiché viene eseguito solo in persone che sono positive agli anticorpi anti-HBsAg per stabilire la presenza di co-infezione."*

7. Diagnostica di laboratorio

In presenza di casi probabili ed epidemiologicamente correlati, dovrebbero essere raccolti campioni appropriati all'esecuzione dei test necessari. L'ECDC raccomanda la raccolta tempestiva di più tipi di campioni dai casi indagati e l'uso di metodologie diagnostiche differenti per una rapida individuazione dei possibili agenti causali (Tabella 1). Per i bambini con epatite acuta grave, il test per la ricerca dell'adenovirus dovrebbe essere eseguito contemporaneamente ai test per l'epatite A-E. Dati preliminari indicano che il sangue intero è un'importante matrice di campione per testare i virus.

Le indicazioni nazionali prevedono che, nel caso in cui la diagnostica non sia disponibile a livello locale, i campioni siano inviati ai laboratori regionali e/o nazionali di riferimento, anche per la tipizzazione e la caratterizzazione del patogeno.

Per la Regione Liguria, tenuto conto dell'aspecificità della definizione di caso, per cui è sufficiente escludere in prima istanza le sole infezioni da HAV, HBV, HCV, HEV e HDV in presenza di un quadro clinico compatibile con un'epatite acuta, si ritiene che parte o tutte di tali indagini preliminari possano essere svolte dal laboratorio locale. In caso di esito negativo dei predetti test, ai fini dell'esecuzione degli ulteriori approfondimenti diagnostici elencati nella Tabella 1 della CM n. 26456 del 23/05/2022, si raccomanda la raccolta di campioni di sangue intero, siero, feci, urine da inviare al laboratorio di riferimento regionale dell'U.O. Igiene dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova (Resp. Prof. G. Icardi). Per ulteriori dettagli sui test di laboratorio si fa riferimento alle raccomandazioni OMS contenute nel documento "Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children – interim guide" del 17 giugno 2022 e successivi aggiornamenti.

Ogni altro materiale ritenuto utile per ulteriori indagini va valutato e preventivamente concordato con il laboratorio di riferimento.

Poiché l'eziologia rimane sconosciuta, se possibile, dovrebbero essere considerati anche studi tossicologici e ambientali attinenti. Al fine di escludere altre cause non infettive, è raccomandato lo screening di laboratorio per le malattie metaboliche e autoimmuni che dovrebbe essere preso in considerazione in consultazione con un pediatra epatologo.

Si raccomanda altresì di prevedere in ogni caso la conservazione dei campioni biologici per consentire ogni altro eventuale accertamento ritenuto necessario, inclusa la tipizzazione dell'agente infettivo rilevato, ove evidenze scientifiche aggiornate lo richiedessero. In particolare, i campioni di siero, sangue con EDTA, tampone rino/orofaringeo, campione fecale o tampone rettale, urine dovrebbero essere conservati collocandoli prima possibile a temperatura $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (-80°C se disponibile).

I campioni positivi all'Adenovirus e/o al SARS-CoV-2 dovrebbero essere tipizzati e i risultati dovrebbero essere riportati prima possibile, anche in modo da poter segnalare tempestivamente le informazioni alla sorveglianza europea, attraverso la piattaforma TESSy.

Per i dettagli si rimanda alle "Istruzioni Operative" in Allegato 1

In accordo con il gruppo regionale istituito *ad hoc*, è stata effettuata una ricognizione della capacità diagnostica dei laboratori liguri (Allegato 2), propedeutica alla definizione del percorso diagnostico ed alla eventuale necessità di centralizzazione verso il laboratorio di riferimento regionale nei casi rispondenti all'attuale definizione.

8. Flusso di segnalazione e notifica

Il Ministero ha previsto un'apposita scheda di segnalazione (Allegato 3) da utilizzare per notificare i casi sospetti identificati. In una prima fase e nelle more di strutturare un supporto informativo regionale ad hoc, qualora i numeri ne identifichino la necessità, la trasmissione di tale scheda dovrà seguire il seguente flusso: in osservanza a quanto richiesto dal Ministero e per facilitare il flusso informativo, ogni MMG/PLS invierà una mail ad oggetto "SEGNALAZIONE CASO EPATITE DI ORIGINE SCONOSCIUTA" allegando la scheda di notifica compilata al proprio referente territorialmente competente (si veda tabella sottostante) e all'indirizzo prevenzione@alisa.liguria.it.

Il personale ospedaliero comunicherà il caso sospetto tramite gli usuali canali alla Direzione Sanitaria, e sarà cura del referente dell'Azienda/Ente inviare alla ASL territorialmente competente (all'indirizzo comunemente utilizzato per le notifiche salvo precise comunicazioni in merito da parte della ASL) e all'indirizzo prevenzione@alisa.liguria.it una mail ad oggetto "SEGNALAZIONE CASO EPATITE DI ORIGINE SCONOSCIUTA" allegandovi la scheda di notifica debitamente compilata.

A.Li.Sa. provvederà a notificare il caso al Ministero della Salute.

Azienda / Ente	COGNOME	NOME	QUALIFICA	RECAPITO	MAIL
ASL 1	BOREA	ROBERTO	Direttore Dip. Materno-infantile	333 4522005	r.borea@asl1.liguria.it
ASL 2	GAIERO	ALBERTO	Direttore S.C. Pediatria	339 6700016 019 8404920	a.gaiero@asl2.liguria.it
ASL 3	CONFORTI	GIORGIO	Pediatra di Libera Scelta	344 1313727	giorgioconforti53@gmail.com
ASL 4	ELJERBI ETAYEB	MAHMUD ETAYEB	Dir. Med. c/o S.C. Pediatria (Lavagna)	0185 329644	etajeb.eljerbi@asl4.liguria.it
ASL 5	CORONA	MARIA FRANCA	Dir. S.C. Pediatria	347 2570749	mariafranca.corona@asl5.liguria.it
HSM	ORSI	ANDREA	Dir. Med. c/o U.O. Igiene	347 8978962	andrea.orsi@unige.it
GALL	MAZZELLA	MASSIMO	Resp. S.C. Neonatologia	010 5634550	massimo.mazzella@galliera.it
GASL	CIUCCI	ANTONELLA	Dir. Med. c/o Direzione Sanitaria	010 56363382	antonellaciucci@gaslini.org
OEI	MONTERA	MARIAPINA	Resp. S.S.D. Laboratorio Analisi	010 55229856	mariapina.montera@ospedale-evangelico.it

Si evidenzia che, in considerazione di nuove conoscenze ed evidenze scientifiche sui casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta che potrebbero rendersi disponibili, nonché in base allo scenario epidemiologico che verrà a configurarsi, la scheda di segnalazione predisposta potrà subire aggiornamenti.

Si consiglia di raccogliere informazioni cliniche ed epidemiologiche complete su ogni caso da segnalare, informazioni di storia recente di sintomi gastrointestinali o ittero e infezione da SARS-CoV-2 tra i membri della famiglia e tra i compagni di classe dell'asilo nido o di scuola o altra comunità. Inoltre, si raccomanda di ricercare focolai di adenovirus (o altri virus) nella comunità da cui provengono i casi anche utilizzando dati di laboratorio o di sorveglianza disponibili per infezioni recenti.

Si raccomanda infine la comunicazione tempestiva dei casi sospetti e si suggerisce di effettuare un approfondimento epidemiologico e di laboratorio sui casi sospetti identificati, anche quando non pienamente rispondenti all'attuale definizione di caso provvisoria, indagando ad es. su eventuali familiari sintomatici o nel proprio ambiente di vita.

9. Potenziali misure di prevenzione

L'OMS e l'ECDC consigliano, nell'attesa di definire l'eziologia della patologia, l'attuazione di pratiche generali di prevenzione e controllo delle infezioni, tra cui:

- Eseguire una frequente igiene delle mani, utilizzando acqua e sapone o un gel per le mani a base di alcol;
- Evitare gli spazi affollati e mantenere la distanza interpersonale;
- Garantire una buona ventilazione degli ambienti chiusi;
- Indossare una mascherina ben aderente che copra bocca e naso quando appropriato;
- Applicare l'igiene respiratoria;
- Bere acqua potabile;
- Seguire i cinque consigli essenziali per un cibo più sicuro: (1) mantenere la pulizia; (2) separare cibo crudo e cotto; (3) cuocere a fondo; (4) mantenere il cibo a temperature sicure; e (5) utilizzare acqua e materie prime sicure;
- Pulire regolarmente le superfici che si toccano frequentemente con le mani;
- Restare a casa in caso di malessere e consultare un medico.

Le strutture sanitarie dovrebbero attuare le precauzioni standard e le precauzioni per contatto e *droplet* per casi sospetti o probabili. Un'accurata igiene delle mani e l'adesione alle pratiche di igiene respiratoria dovrebbero essere implementate nelle strutture educative per l'infanzia in cui si verificano focolai di gastroenterite. Per il personale che si occupa del cambio di pannolini dovrebbe essere considerato l'uso di guanti monouso, seguito da un'attenta igiene delle mani. Dovrebbe essere intrapresa un'accurata disinfezione delle superfici. Negli ospedali in cui sono presenti casi probabili di epatite acuta, secondo la definizione di caso di cui sopra, i trasferimenti di pazienti o la mobilità del personale tra le diverse unità ospedaliere devono essere limitati per evitare la trasmissione. Il *cohorting* dei casi probabili di epatite acuta con altri pazienti dovrebbe essere evitato.

Secondo l'ECDC l'infezione da adenovirus enterico umano rimane la causa eziologica più probabile, pertanto, per quanto al momento non siano stati segnalati cluster di casi, il contatto ravvicinato con una persona infetta dovrebbe essere considerato la via più probabile di esposizione. La trasmissione per via oro-fecale dovrebbe essere considerata quella più probabile, in particolare nei bambini piccoli e per quanto riguarda l'HAdV 41.

Gli adenovirus possono sopravvivere su superfici e fomite come gli asciugamani e non sono facilmente inattivati dai gel per le mani a base di alcol e persino dal lavaggio delle mani. La disinfezione delle attrezzature mediche può richiedere soluzioni di candeggina ad alta concentrazione (es. 10%) o altri prodotti con alto livello di disinfezione.

10. Valutazione del rischio dell'OMS

Il rischio a livello globale è attualmente valutato come moderato considerando che:

1. L'eziologia di questa grave epatite acuta rimane sconosciuta e in fase di studio;
2. L'OMS dispone attualmente di limitate informazioni epidemiologiche, di laboratorio, istopatologiche e cliniche;
3. Il numero effettivo di casi potrebbe essere sottostimato in alcuni contesti, in parte a causa della limitata capacità della sorveglianza in atto;
4. La fonte e la modalità di trasmissione del potenziale agente eziologico non è stata ancora determinata;
5. Sebbene non siano disponibili segnalazioni di infezioni associate all'assistenza sanitaria, non è possibile escludere la trasmissione da uomo a uomo poiché sono state segnalate alcune segnalazioni di casi epidemiologicamente collegati.

11. Documenti di riferimento e link utili

- Circolare del Ministero della Salute n. 26456 del 23/05/2022 ad oggetto “Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Aggiornamento sulla situazione epidemiologica, sulle definizioni di caso e sulla sorveglianza”
- Circolare del Ministero della Salute n. 32863 del 18/07/2022 ad oggetto “Epatite acuta di eziologia sconosciuta in bambini – più Paesi”
- “Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children – interim guide – WHO 17 June 2022” (<https://www.who.int/publications/i/item/who-unkep-laboratory-2022.1>)
- Documento dell’European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) “ Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children” del 28 aprile 2022 disponibile all’indirizzo <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>
- Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children 11/5/2022 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>)
- Documento congiunto ECDC-OMS Europa “Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin” disponibile all’indirizzo <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhhep-surveillance/>
- Rapid Risk assessment ECDC 28/4/22 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>)
- Sessione speciale congresso ESPID 2022 Atene, 12/5/2022
- Van Beek J, Fraaij P, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, Koopmans M; Acute hepatitis study group. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Euro Surveill.* 2022 May;27(19). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370.

Il presente documento, nella sua prima versione, è stato redatto in collaborazione tra A.Li.Sa., referenti della macroarea di Medicina di Laboratorio del DIAR Laboratori, Diagnostica Clinica e per Immagini e referenti clinici dell’Ospedale Gaslini.