



Roma, 26.05.2022

Ufficio: DAR/ DC
Protocollo: 202200006729/AG
Oggetto: Ministero della Salute: Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Aggiornamento sulla situazione epidemiologica, sulle definizioni di caso e sulla sorveglianza.
Circolare n. 13730

Sito si
4.1
IFO si

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c. AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

***Ministero della Salute:
Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Aggiornamento
sulla situazione epidemiologica, sulle definizioni di caso e sulla sorveglianza***

Si fa seguito alla [circolare federale n. 13677 del 27.4.2022](#), per informare che il Ministero della Salute ha adottato la [circolare n. 0026456-23/05/2022-DGPRE-DGPRE-P](#) con oggetto “*Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Aggiornamento sulla situazione epidemiologica, sulle definizioni di caso e sulla sorveglianza*”.

Si riportano di seguito alcune delle informazioni più rilevanti sull’argomento.

Situazione epidemiologica internazionale

Risale al 5 aprile 2022 l’epoca in cui 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.

In base al sistema di sorveglianza europea (TESSy), al 20 maggio 2022, sono stati segnalati un totale di 276 casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini di età pari o inferiore a 16 anni.

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

La maggior parte (75,4%) dei casi ha meno di 5 anni. Complessivamente, 181 casi sono stati testati per l'adenovirus con qualsiasi tipo di campione, di cui 110 (60,8%) sono risultati positivi. Dei 188 casi testati con PCR per SARS-CoV-2, 23 (12,2%) sono risultati positivi. I risultati sierologici per SARS-CoV-2 erano disponibili solo per 26 casi, di cui 19 (73,1%) avevano un risultato positivo. Dei 63 casi con dati sulla vaccinazione COVID-19, 53 (84,1%) non erano vaccinati.

Situazione epidemiologica nazionale

In Italia sono stati riscontrati 27 casi probabili, dei quali 26 (96,3%) sono stati ospedalizzati. Il 55,6% dei casi sono di sesso femminile. La maggior parte dei casi (16, 59,3%) ha un'età <5 anni. Ulteriori segnalazioni pervenute sono attualmente in corso di verifica. Tra i 17 casi testati per Adenovirus, 8 (47,1%) sono risultati positivi. Tra i 12 casi testati con tampone antigenico o molecolare per SARS-CoV-2, n. 2 (16,7%) sono risultati positivi. Un caso è stato sottoposto a trapianto epatico.

Risultati delle indagini epidemiologiche condotte in UK

La circolare evidenzia, tra l'altro, che nei casi indagati (81) in Inghilterra, i sintomi più comuni includevano: ittero (74%), vomito (73%), feci chiare (58%), diarrea (49%) e nausea (39,5%). Altri sintomi includevano: letargia (55,6%) e febbre (29,6%). Solo un quinto dei pazienti (19,8%) presentava sintomi respiratori. Molti dei casi presentavano sintomi gastrointestinali nelle settimane precedenti la comparsa dell'ittero. Tutti i casi presentavano elevati livelli di transaminasi, che nei bambini in Scozia hanno superato le 2.000 IU/L.

Al 28 Aprile 2022, 7 degli 81 casi in Inghilterra e 1 dei 13 casi riportati in Scozia hanno richiesto un trapianto di fegato, con percentuali in linea con quanto osservato negli altri Paesi UE/SEE. Dei 53 pazienti testati per adenovirus, 40 (75%) sono risultati positivi. Tutti gli 11 casi tipizzati su sangue hanno evidenziato una positività per adenovirus 41F.

Riguardo alla positività per SARS-CoV-2, dei 61 casi inglesi per i quali era disponibile l'informazione, 10 (16%) sono risultati positivi; 3 di questi casi presentavano una coinfezione adenovirus e SARS-CoV-2

In Scozia 5 dei 13 casi riferivano una recente positività a SARS-CoV-2: 2 hanno presentato COVID - 19 nei tre mesi precedenti, 2 negli 11 giorni precedenti il ricovero e 1 era risultato positivo al ricovero. Cinque dei 13 casi sono risultati positivi per adenovirus su feci e in campioni respiratori e/o su sangue.

I dati delle indagini in UK – si legge nella circolare - hanno evidenziato, a partire dalla fine del 2021, un incremento del numero di bambini con età inferiore ai 10 anni con coinfezione o infezioni temporalmente vicine da adenovirus e SARS-CoV-2. Tuttavia, nello stesso periodo, sono stati osservati risultati simili anche riguardo ad altre infezioni dell'infanzia.

Definizione di caso per la sorveglianza

La definizione di caso adottata in un primo momento dall'ECDC e rispondente a quella utilizzata in UK è stata rivista. L'attuale definizione di caso proposta dall'OMS-ECDC non include "casi confermati" e utilizza il limite di 16 anni e il periodo dal 1° ottobre 2021 come comune criterio per consentire di ampliare il bacino dei casi.

La definizione di caso in corso prevede i seguenti criteri:

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.

La definizione di caso provvisoria sarà aggiornata sulla base delle indicazioni dell'OMS-ECDC. Sia il numero che la classificazione dei casi potranno cambiare in conseguenza di nuove segnalazioni, nuovi accertamenti diagnostici, o modifiche nella definizione di caso.

Valutazione del rischio

L'incidenza riportata di epatite acuta pediatrica grave di origine sconosciuta nell'UE/SEE è solitamente molto bassa, anche se – si legge nel documento - non viene intrapresa una sorveglianza sistematica.

La circolare inoltre evidenzia che, secondo l'ECDC, la mancanza di evidenze sull'agente eziologico, le vie di trasmissione (anche da potenziali infezioni asintomatiche) e i fattori di rischio, non consente attualmente una accurata valutazione del rischio di epatite acuta grave per la popolazione pediatrica europea, né di quantificare la probabilità di un aumento dei casi.

L'attuale ipotesi principale è che un cofattore che colpisce i bambini piccoli con un'infezione da adenovirus, che sarebbe lieve in circostanze normali, inneschi un'infezione più grave o un danno epatico immunomediato.

Esami di laboratorio

Oltre alla ricerca dei casi – si legge nella circolare - quando si analizzano casi probabili ed epidemiologicamente collegati, 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.

Tabella 1. Test raccomandati dall'ECDC per i casi probabili (ed epidemiologicamente correlati) di epatite acuta grave.

Tipo di campione	Tipo di test	Patogeno
Sangue	Sierologia	Epatite A-B-C-D*-E, CMV, EBV, Varicella, HIV, SARS-CoV-2 anti-S, SARS-CoV-2 anti-N (solo se disponibile a livello locale), Parvovirus, Adenovirus**
	Sierologia	Brucella spp, Bartonella henselae, Borrelia burgdorferi (se epidemiologicamente appropriato)
	Coltura	Coltura standard per batteri/miceti (solo se clinicamente indicata, ad es. in presenza di febbre)
	Coltura	Adenovirus, CMV, EBV, HSV, influenza
	PCR***	Adenovirus**, Enterovirus, CMV, EBV, HSV, HHV6 e HHV7, parechovirus, parvovirus, Epatite A, C, E.
	Screening tossicologici	Indagini eventuali, in base all'anamnesi.
Tampone faringeo	PCR	Pannello dei virus respiratori (in cui siano inclusi adenovirus, virus respiratorio sinciziale e influenza, parainfluenza, rhinovirus, bocavirus umano 1-3 ecc.), SARS-CoV-2, enterovirus, Metapneumovirus umano (hMPV)
	Coltura	Streptococco gruppo A
Feci e tampone anale	PCR	Pannello patogeni gastrointestinali (in cui siano inclusi norovirus, enterovirus, rotavirus, astrovirus, adenovirus, e sapovirus).
	PCR	Batteri patogeni enterici (inclusa salmonella, se è usato un panel di screening).
	Coltura	Campylobacter, Salmonella, Shigella, E.coli 0157

	Coltura	Adenovirus, Enterovirus, Rotavirus.
Urine	PCR	Leptospira
	coltura	Se indicazione clinica, come da procedura di routine per batteri.
	Screening tossicologico	Indagini eventuali, in base all'anamnesi.

*Testare per epatite D solo i casi positivi per epatite B.

**Per il test dell'adenovirus, la rilevazione è stata trovata superiore nel sangue intero rispetto al siero.

***Si prega di fornire i valori Ct come proxy della quantificazione dell'acido nucleico quando disponibili

Tipizzazione/ Conservazione campioni

Il Ministero specifica che i campioni di siero, sangue con EDTA, tampone nasofaringeo/gola, campione fecale o tampone rettale, urine dovrebbero essere conservati collocandoli prima possibile a temperatura $\leq -20^{\circ}\text{C}$

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

Esistono protocolli di tipizzazione dell'Adenovirus basati sull'amplificazione mediante PCR di regioni del gene *hexon*, tuttavia – si apprende dalla circolare - è necessario standardizzare i protocolli esistenti sulle diverse tipologie di campioni.

Potenziati misure di controllo

Secondo l'ECDC – specifica la circolare - l'infezione da adenovirus enterico umano rimane la causa eziologica più probabile di questi casi di epatite acuta, 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'HA4V 41.

Una accurata igiene delle mani e l'adesione alle pratiche di igiene respiratoria – si legge nel documento - 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. Inoltre, dovrebbe essere intrapresa un'accurata disinfezione delle superfici.

Nelle strutture sanitarie per tutti i casi probabili devono essere seguite le precauzioni standard e di contatto con l'aggiunta di precauzioni respiratorie, se i casi hanno sintomi respiratori.

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. 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.

Indicazioni e flusso dei dati per la segnalazione

Al fine di uniformare la raccolta delle informazioni utili ad indagare e classificare i casi oggetto di segnalazione, è stata predisposta una apposita scheda di segnalazione (Allegato 1) e sono state definite le modalità di invio della stessa.

La circolare sottolinea che la segnalazione di ogni eventuale caso di epatite acuta che risponda alla definizione di caso attualmente adottata dall'OMS-ECDC, va effettuata osservando il seguente flusso informativo:

le Regioni/P.A. inviano le schede di segnalazione (**Allegato 1**) al Ministero della salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ai seguenti indirizzi:
malinf@sanita.it
epa2022@iss.it
Le email di segnalazione dovranno contenere il seguente oggetto: **SEGNALAZIONE CASO EPATITE DI ORIGINE SCONOSCIUTA.**

Infine la circolare evidenzia che, in considerazione di nuove conoscenze ed evidenze scientifiche, nonché in base allo scenario epidemiologico che verrà a configurarsi, la scheda di segnalazione predisposta potrà subire aggiornamenti.

Per ulteriori approfondimenti si rinvia alla circolare del Ministero.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)