



ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI DEL SARS-CoV-2 ED EFFETTI DELLA PANDEMIA SULLA CIRCOLAZIONE DELLE ALTRE MALATTIE INFETTIVE

**Le epatiti acute gravi di origine sconosciuta nei
bambini: ancora un mistero?**

Cristina Stasi

Collaboratore ARS Toscana

WEBINAR

24 NOVEMBRE 2022

EPATITE ACUTA AD EZIOLOGIA SCONOSCIUTA NEI BAMBINI COSA SAPPIAMO?

- Il 31 marzo 2022, 5 bambini di età 3 - 5 anni ricoverati al Royal Hospital (UK) con epatite acuta grave di eziologia sconosciuta da 3 settimane
- Nelle settimane successive segnalazioni di nuovi casi nel Regno Unito, negli Stati Uniti e nei paesi europei
- Principali manifestazioni cliniche e di laboratorio
 - ✓ Ittero e sintomi gastrointestinali
 - ✓ Tutti i casi si sono presentati con **transaminasi notevolmente elevate**
 - ✓ Alcuni casi progrediscono in **insufficienza epatica acuta e persino muoiono**

EPATITE ACUTA AD EZIOLOGIA SCONOSCIUTA NEI BAMBINI

Un po' di storia...

Il 5 aprile 2022, l'OMS è stata informata di una grave epatite acuta di causa sconosciuta in 10 bambini in tutta la Scozia

➤ La maggior parte dei pazienti ha sviluppato sintomi un mese prima



11 mesi – 5 anni



Già nell'ottobre 2021, i pediatri del Children's Hospital of Alabama hanno notato

una tendenza in aumento dei casi di **epatite acuta in età pediatrica**

1. **Sintomi:** vomito, diarrea, dolore addominale e ittero
2. Risultati **negativi** ai virus dell'epatite
3. **Adenovirus** rilevato nella maggior parte dei pazienti

Cause di epatite acuta pediatrica e insufficienza epatica

Infezioni virali

- Virus epatotropi
- EBV
- CMV
- Herpes simplex virus
- Adenovirus
- ...

Infezioni Non Virali

- Amebiasi
- Brucella
- Istoplasmosi
- Leptosirosi
- ...

Metaboliche

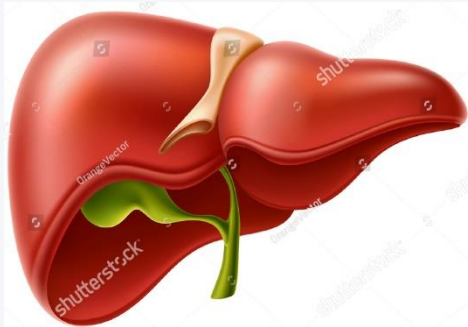
- Tirosinemia
- Morbo di Wilson
- Glicogenosi
- Deficit di alpha1 antitripsina
- ...

Tossiche

- Farmaci
- Ambiente
- ..

Autoimmuni

Indeterminate



DEFINIZIONE DI CASO

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 (test negativo ai virus dell'epatite A, B, C, D, E) e con aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) > 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.

Test di laboratorio nell'epatite acuta di origine sconosciuta

Cause	Tipo di campione	Test raccomandati
Virus	Sangue intero	NAAT: SARS-CoV-2, Adenovirus, enterovirus, CMV, EBV, HSV-1, HSV-2, HHV6, HHV7, VZV, parvovirus B19
		Serologia: CMV, EBV, SARS-CoV-2 (S&N proteine), VZV, adenovirus, parvovirus, rubella virus
	Tampone faringeo	NAAT: virus respiratori (adenovirus, bocavirus, enterovirus, influenza, parainfluenza, rhinovirus, RSV, SARS-CoV-2)
Batteri	Feci	NAAT: Adenovirus, astrovirus, enterovirus, norovirus, rotavirus, sapovirus, CMV, HPeV
	Sangue intero	Esame colturale standard per batteri
	Tampone faringeo	Esame colturale standard per batteri, incluso Streptococcus gruppo A
	Feci	Esame colturale standard su feci, tra cui salmonella
	Urine	Esame colturale standard
Funghi	Sangue intero	Esame colturale standard
AIH	Sangue intero	ANA, AMA, LKM, LC, ANCA, sottoclassi IgG
	Tessuto epatico	Colorazione HE, immunocitochimica: IgG4, genotipo HLA
Metab.	Sangue intero	rame, ferro sierico, aminoacidi...
	Urine	Analisi degli acidi organici urinari
Tossiche	Sangue intero/urine	Indagini locali secondo anamnesi e luogo

WHO GLOBAL CLINICAL PLATFORM

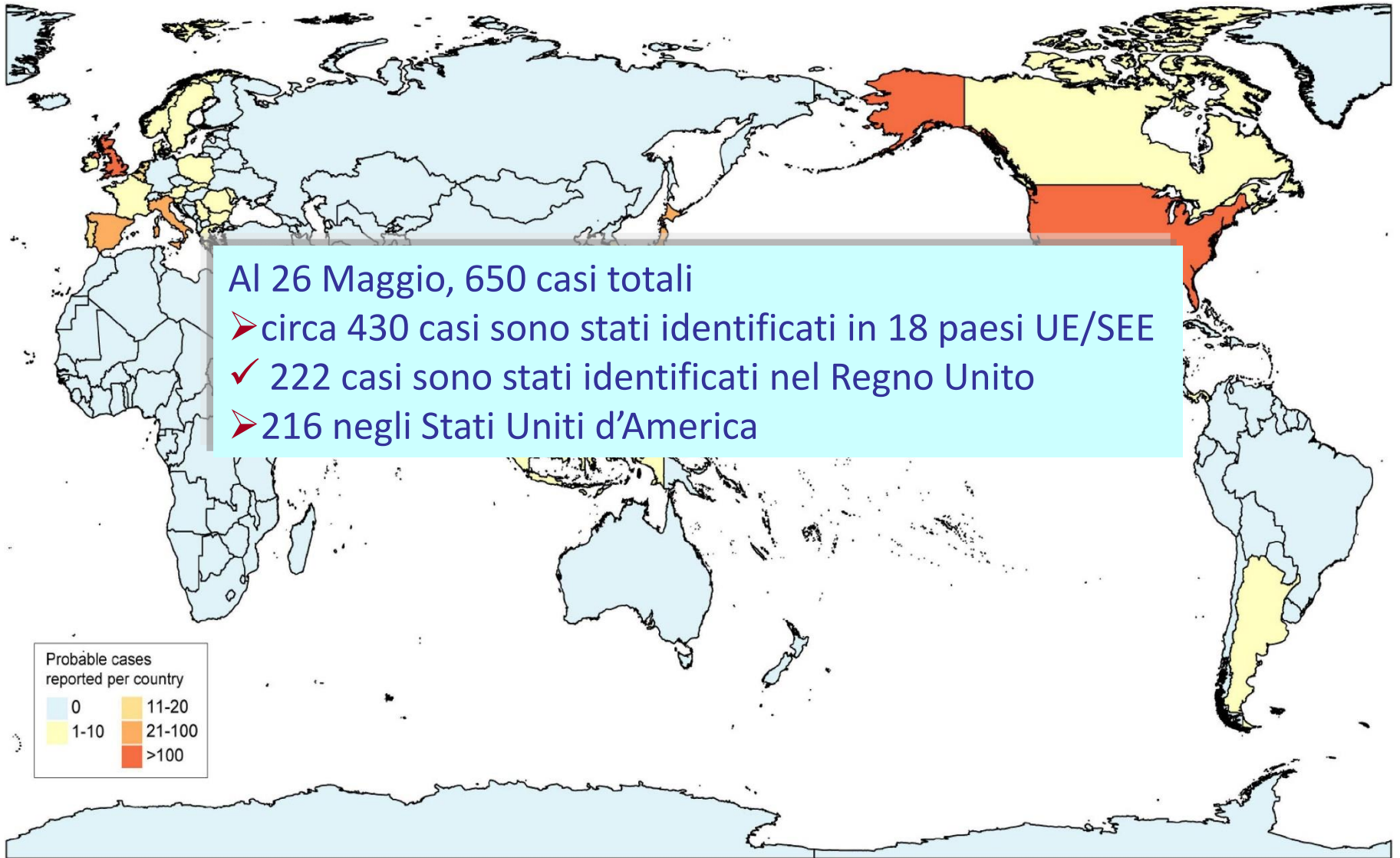


- L'OMS sviluppa un modulo di segnalazione di casi clinici (CRF)
- o Piattaforma sicura, ad accesso limitato e protetta da password
 - o Raccoglie dati standardizzati
 - o Supporta e facilita la segnalazione di dati anonimi

Obiettivi:

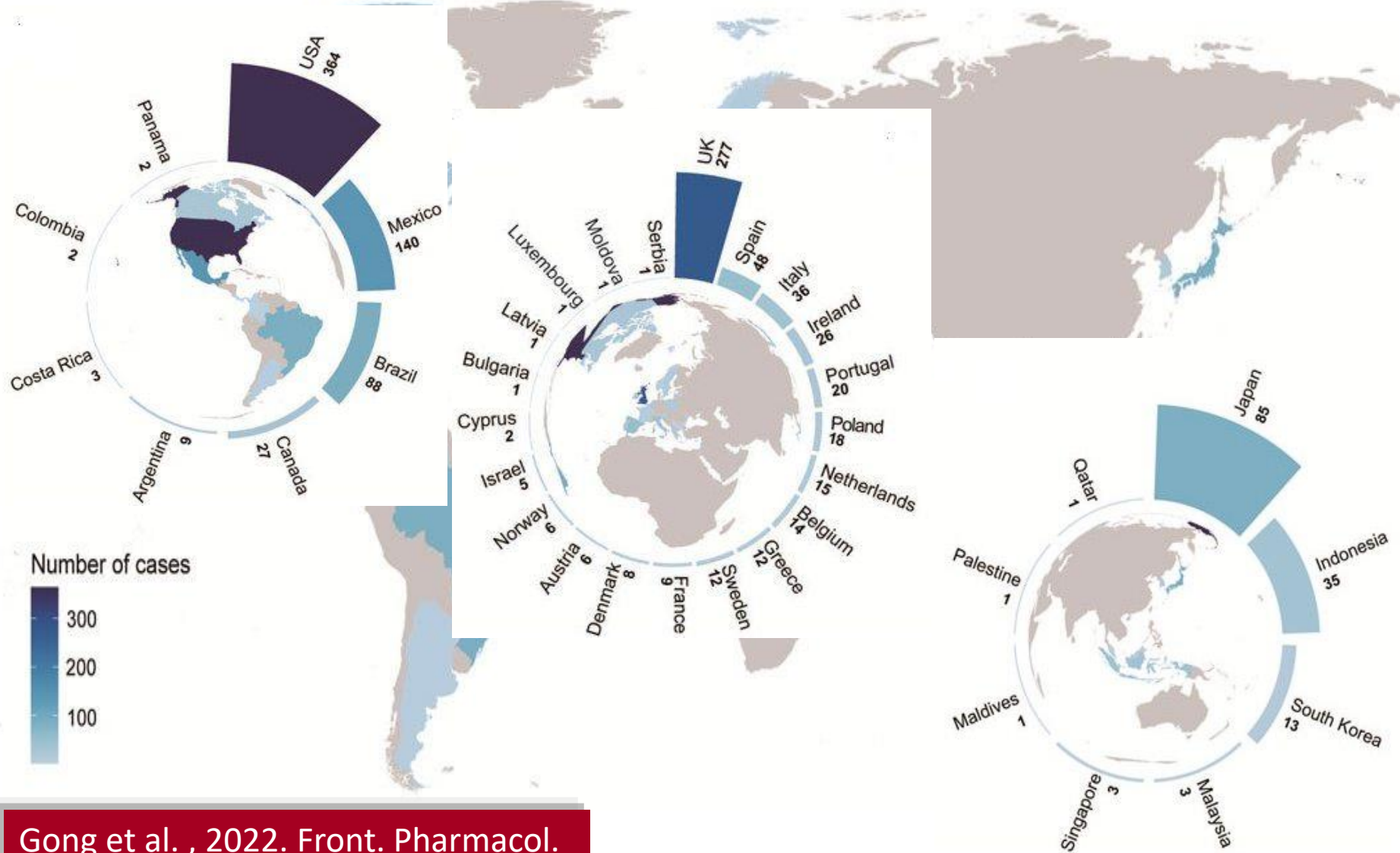
- ☞ Comprendere le **caratteristiche cliniche** della malattia, la sua **storia naturale e gravità**
- ☞ Comprendere i **fattori di rischio** per una malattia grave (bambini che possono essere a più alto rischio della malattia ed esiti gravi)
- ☞ Generare **ipotesi sull'eziologia** della malattia
- ☞ Guidare la risposta di **salute pubblica e lo sviluppo di linee guida** per la Gestione clinica

EPIDEMIOLOGIA



EPIDEMIOLOGIA

Settembre 2022, 1296 casi



STUDI EPIDEMIOLOGICI RETROSPETTIVI

Un rapido sondaggio online tra gli ospedali dentro e fuori l'Europa, ha descritto i numeri di casi registrati dal 1 gennaio al 18 aprile 2022 vs i 5 anni precedenti

- Dei 52 ospedali appartenenti a 24 paesi che hanno risposto, sono stati identificati 5/17 paesi europei e 1/7 non europei con un aumento dei casi probabili di epatite acuta di origine sconosciuta nel 2022 rispetto agli anni precedenti, con il numero più alto di casi segnalati nel Regno Unito dall'inizio di quest'anno
- i casi gravi risultavano elevati in cinque paesi europei.

Beek et al., 2022. EUROSURVEILLANCE

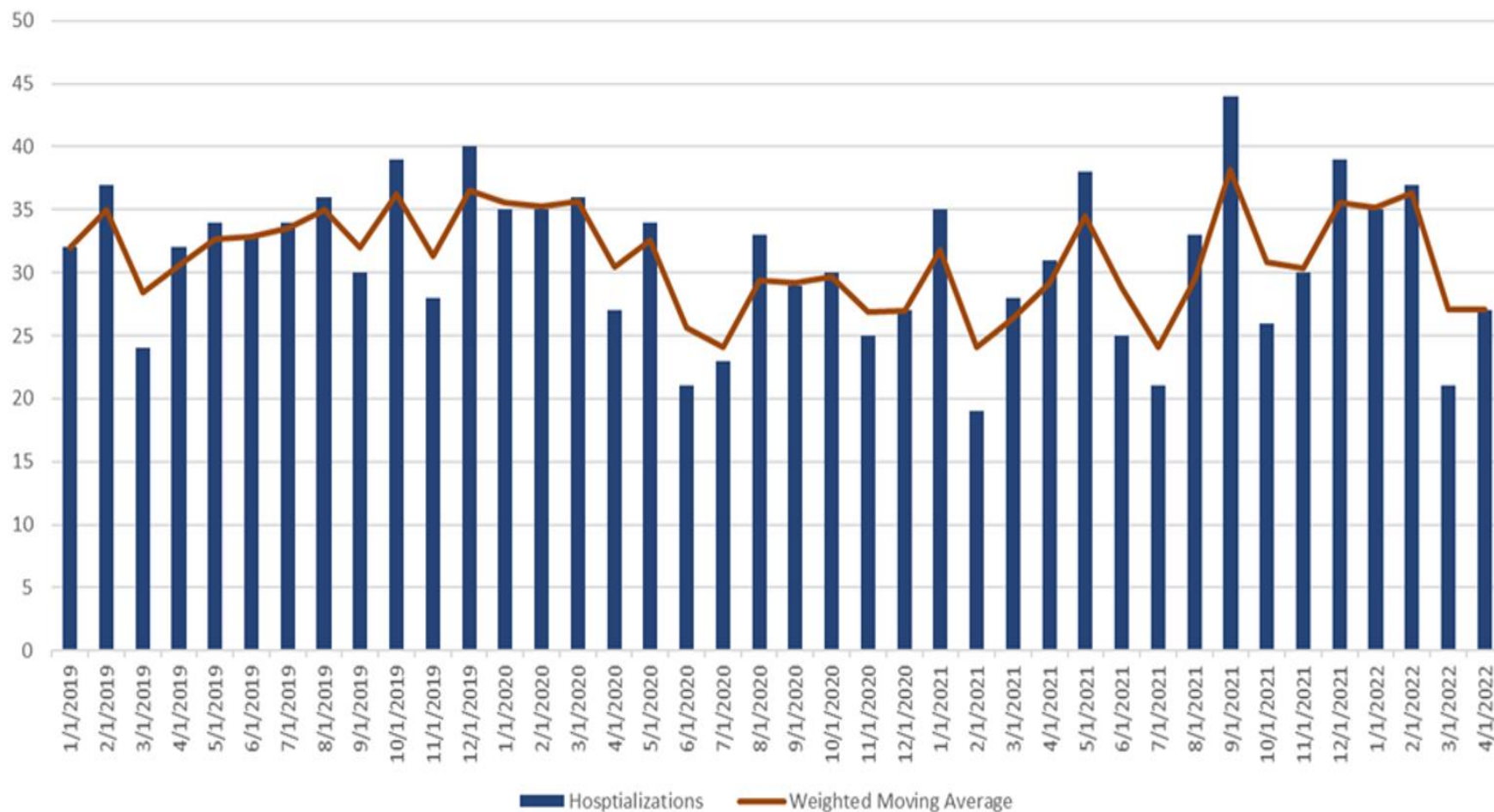
DATI EPIDEMIOLOGICI RETROSPETTIVI E PROSPETTICI

CDC: Pazienti segnalati sotto indagine con epatite a eziologia sconosciuta da ottobre 2021 al 17 agosto 2022 (n=358)



CDC, 2022. Technical Report: Acute Hepatitis of Unknown Cause

STUDI EPIDEMIOLOGICI RETROSPETTIVI

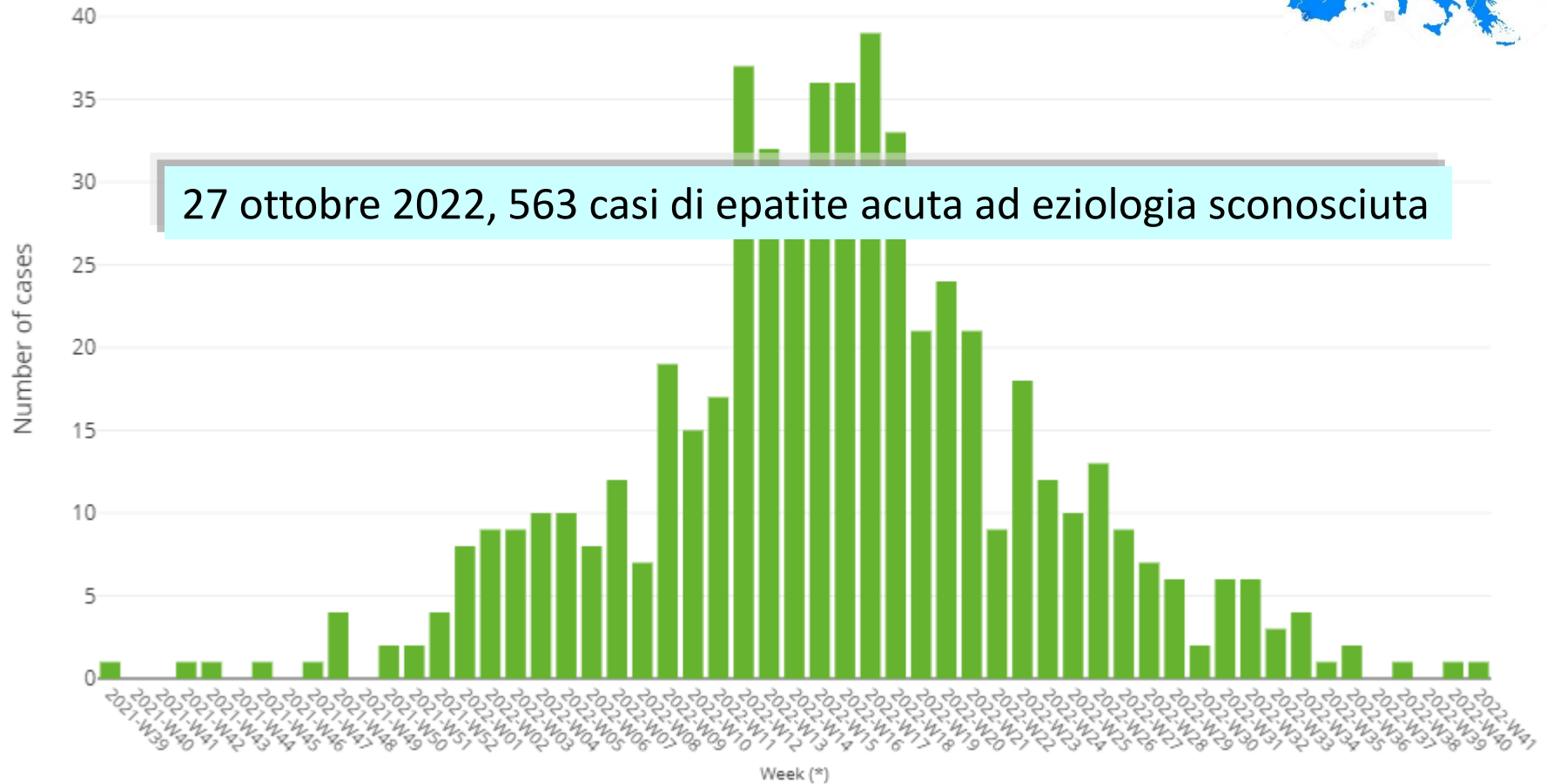


CDC, 2022. Technical Report: Acute Hepatitis of Unknown Cause

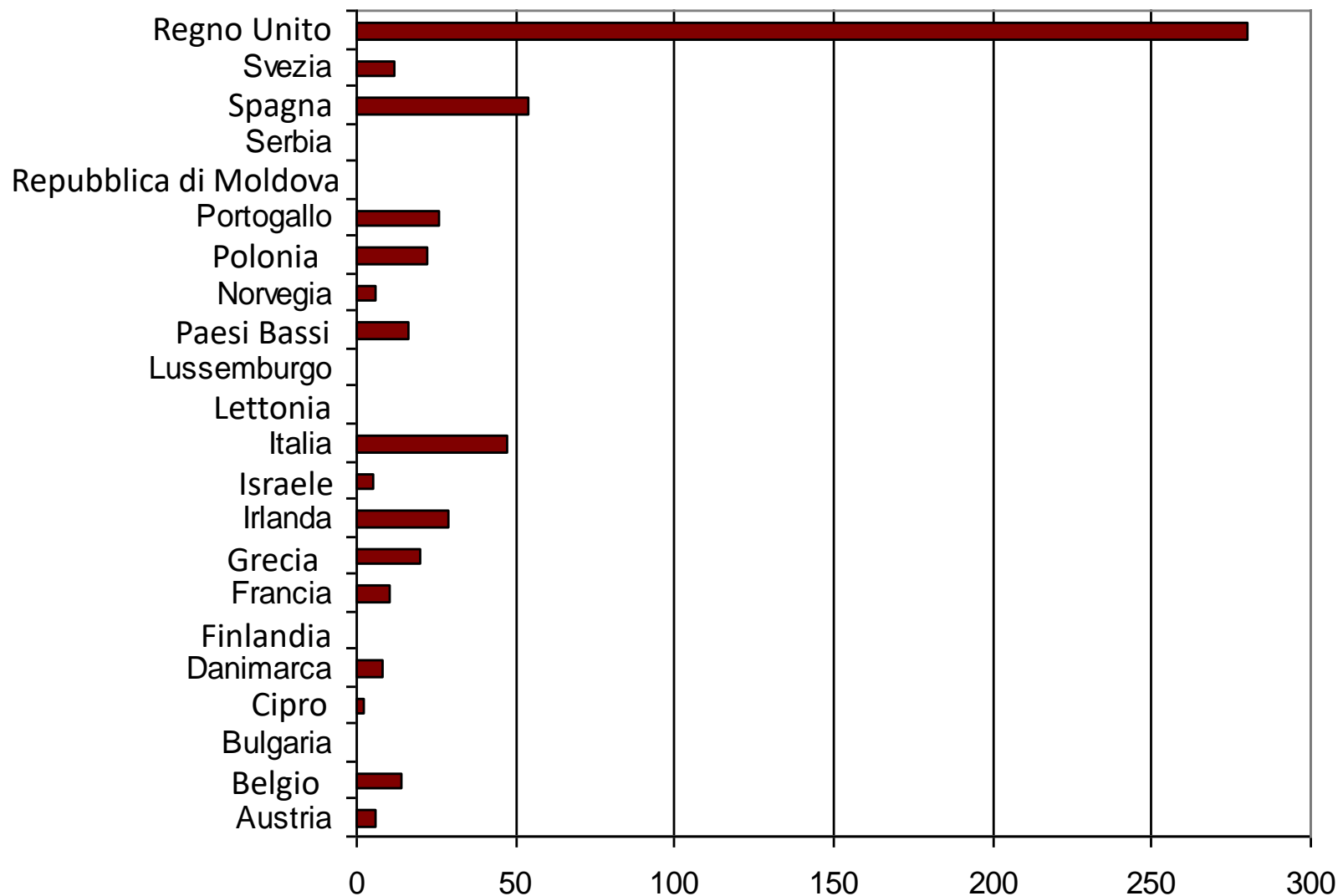
DATI CDC EPATITE ACUTA NEI BAMBINI PRE-PANDEMIA

- ✓ Trend accessi al PS dei bambini dalla nascita ai 4 anni e tra 4-11 anni per epatite acuta stabili da gennaio 2018 a luglio 2022 (dati del programma nazionale di sorveglianza)
- ✓ I ricoveri non mostrano un aumento da ottobre ad aprile 2022 (codici diagnostici nel database Premier Healthcare)
- ✓ I trapianti di fegato negli Stati Uniti in età < 18 anni non mostrano un aumento da ottobre 2021, rispetto ai livelli pre-COVID-19
- ✓ I dati di laboratorio, per età, nascita-4 anni e 5-9 anni, non mostrano un aumento della percentuale di + all'adenovirus 40/41 da ottobre 2021- luglio 2022 rispetto al periodo pre-pandemia (2017 -2020)

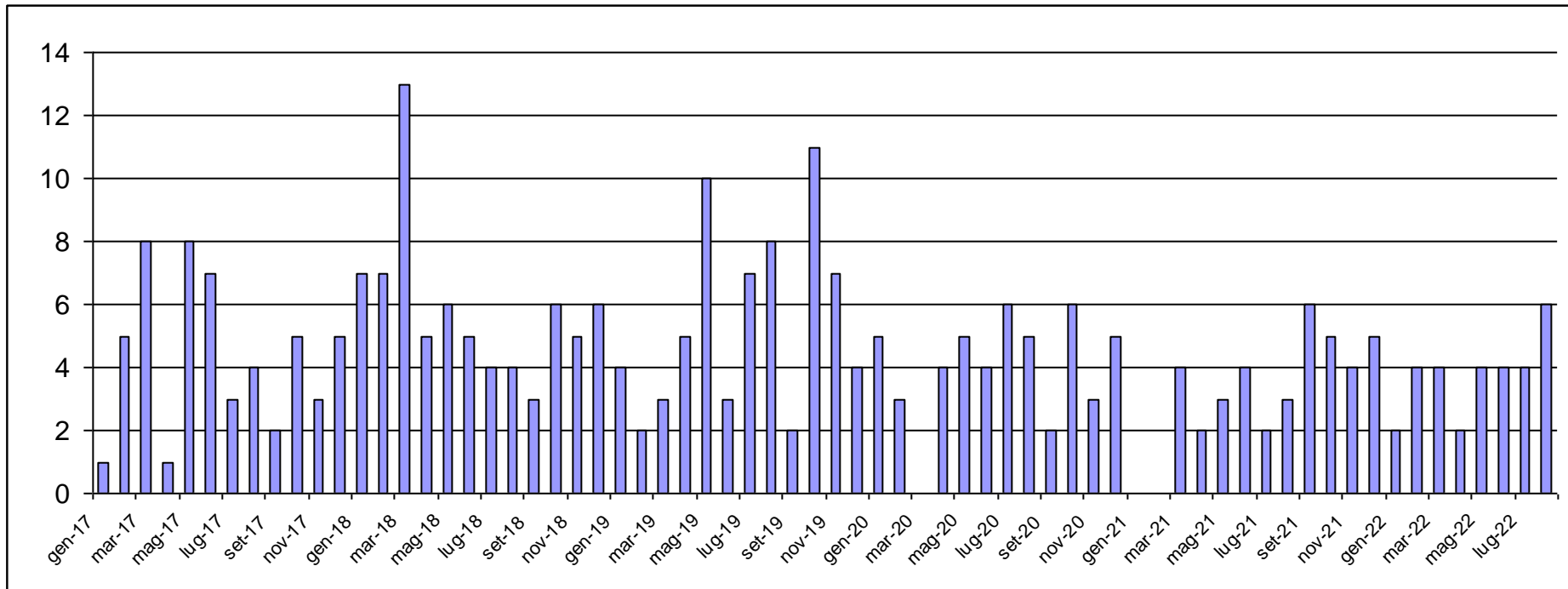
NUMERO DI CASI IN EUROPA – DATI ECDC-WHO



NUMERO DI CASI IN EUROPA– DATI ECDC-WHO



Andamento del numero di casi senza menzione di virus epatitici maggiori in Toscana



070.9 Unspecified viral hepatitis without mention of hepatic coma;

070.6 Unspecified viral hepatitis with hepatic coma; 573.1 Hepatitis in viral diseases classified elsewhere;

573.3 Hepatitis, unspecified; 570 Acute and subacute necrosis of liver; 573 Other disorders of liver

ALGORITMO DIAGNOSTICO

Orientamento clinico per epatite acuta basata sull'anamnesi e/o sull'esame obiettivo (cioè, ittero di nuova insorgenza, urine scure, feci chiare)



Isolamento: pratica di routine. I pazienti richiedono precauzioni di contatto in caso di diarrea o +/- precauzioni aggiuntive basate sui sintomi fino all'esclusione di eventuali infezioni:

- conta ematica e differenziale, elettroliti, creatinina, amilasi
- pannello di base (AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina coniugata e non coniugata o diretta e indiretta, albumina, INR/PTT)
- Esami ematochimici sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo

Ng et al. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table.
<https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.63.1.0>

ALGORITMO DIAGNOSTICO

se AST o ALT > 500 UI/L o INR > 1,5 e ALT < 500 UI/L

NO

test e follow-up in base allo scenario clinico

SI

INR o bilirubina coniugata elevata

NO

- Disposizioni in base allo stato clinico
- In caso di dimissione raccomandazione di follow-up di laboratorio entro 48 ore
- Consulto di gastroenterologia pediatrica a discrezione del medico

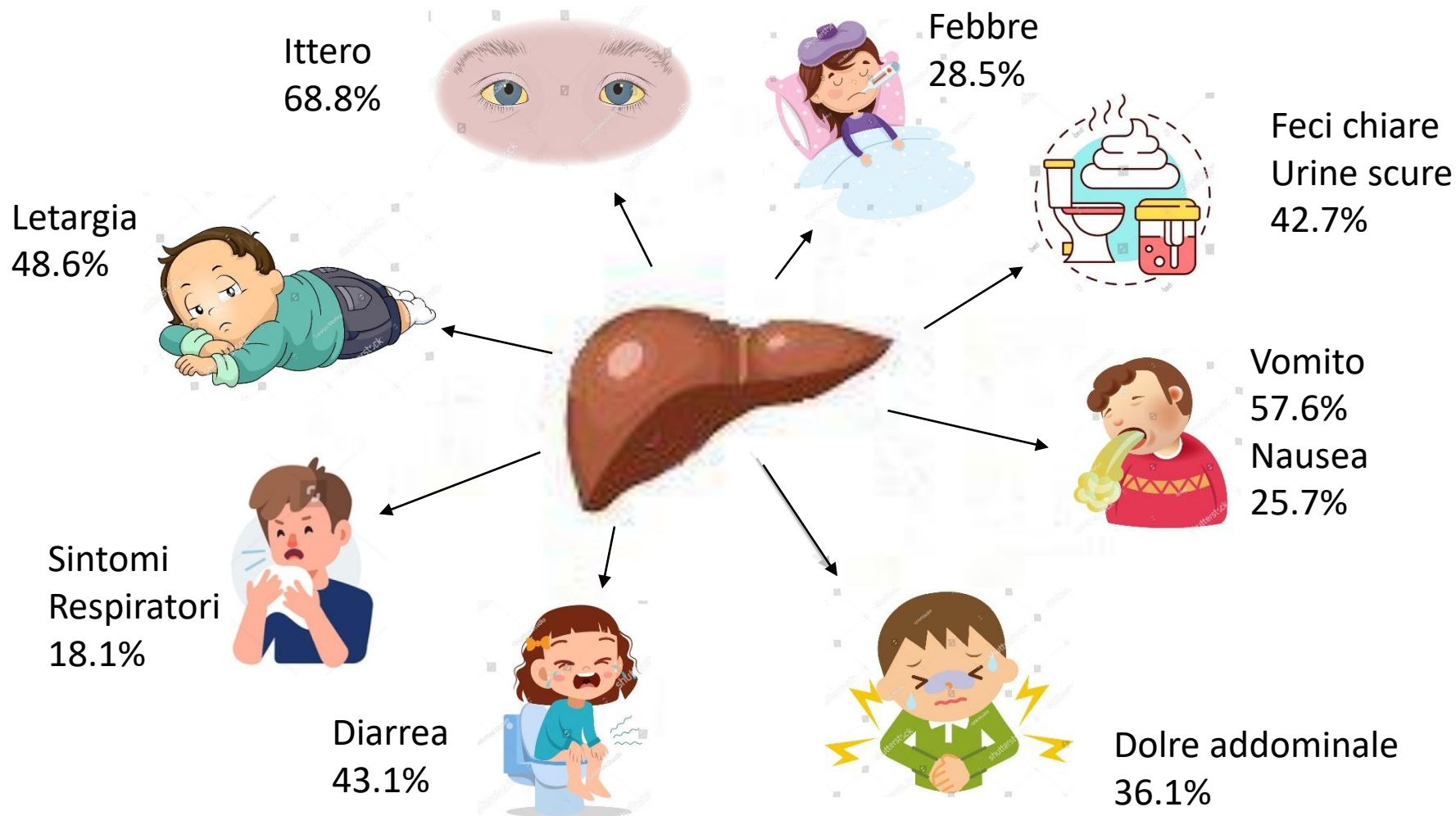
SI

- Consultare la gastroenterologia pediatrica per rivedere la storia clinica, discutere i trattamenti
- Dare priorità alle indagini successive o necessità di un pediatra epatologo dei trapianti
- Consulto con infettivologo per ulteriori indagini

- Screening completo per cause infettive screening tossicologico, livelli di acetaminofene (paracetamolo)
- Test aggiuntivi basati sull'anamnesi e su segni clinici (ad es. autoimmunità, CPK, ferritina, test metabolici come proteine sieriche, ceruloplasmina, rame, alfa 1 antitripsina)
- Segnalazione di salute pubblica se la definizione del caso è soddisfatta

CARATTERISTICHE CLINICHE

Principali sintomi e segni nei pazienti del Regno Unito



3-7 giorni

Casi riportati al WHO

Casi di epatite Sconosciuta nei bambini

Potenziali triggers

- Precedente/i infezione/i
- Predisposizione e genetica
- Fattori ambientali (es. tossine)
- Combinazioni delle precedenti

Prodromi

- Dolori addominali
- Febbre
- Nausea
- Diarrea
- Sintomi respiratori

guarigione

Sequela epatiche

- Ittero
- AST o ALT >500 UI
- Vomito
- Feci chiare

guarigione

Malattia severa

- Epatite
 - Ricovero
- Beneficio degli Steroidi?

guarigione

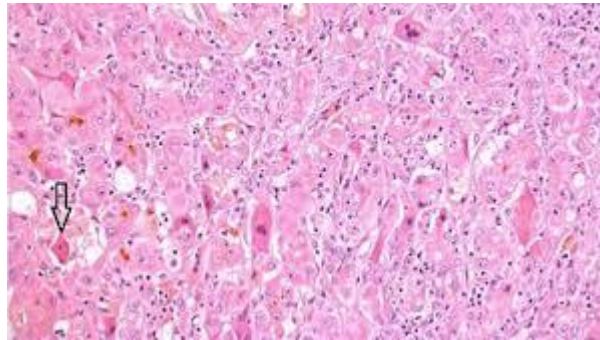
End stage

- Liver failure
- Trapianto
- <5% dei casi di epatite

- Diminuita immunità?
- Precedente malattia epatica?
- Suscettibilità genetica?

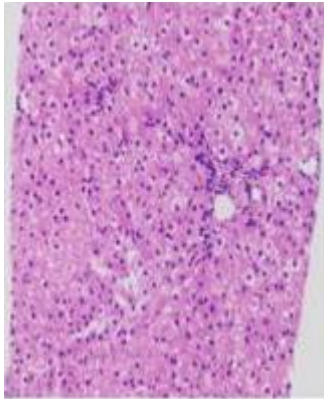
CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

L'epatite acuta è un'inflammazione del parenchima epatico, diffusa a tutto l'organo

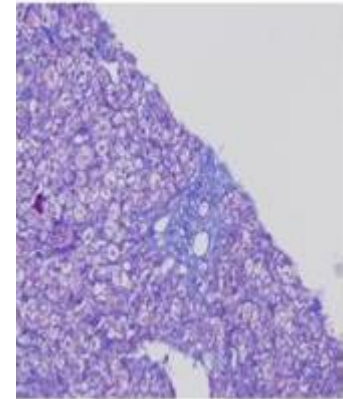


Colorazione H&E del tessuto epatico mostra epatite acuta con infiltrazione linfocitaria associata a formazione di corpi acidofili e bilirubinostasi

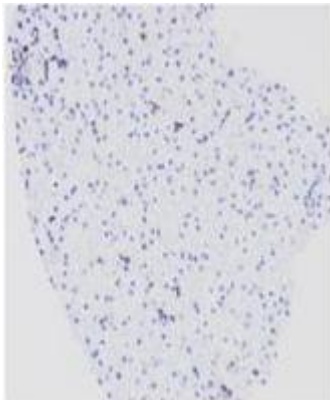
CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE



Biopsia epatica:
lieve epatite interfacciale e
fibrosi dell'area portale (G1S1)



Test per HBsAg, HBcAg, CMV, IgG4 ed EBER nel tessuto: negativi
Dotti biliari interlobulari molto piccoli, numero di dotti biliari intraepatici normale.
Nel campione di sangue intero e nel tessuto epatico: sequenze del torque teno virus (TTV)



Classificazione dei linfociti intraepatici
prevalentemente cellule CD8 +

EPATITE ACUTA A EZIOLOGIA SCONOSCIUTA NEI BAMBINI

Le ipotesi

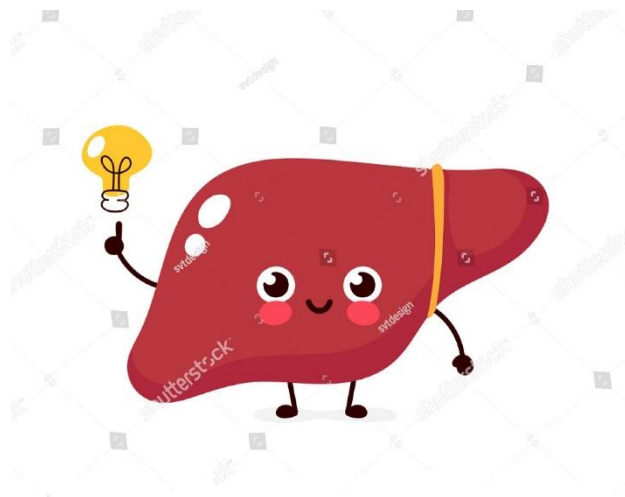




ADENOVIRUS

SARS-COV-2

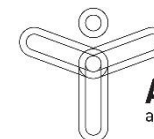
TOSSINE
FARMACI
FATTORI
AMBIENTALI



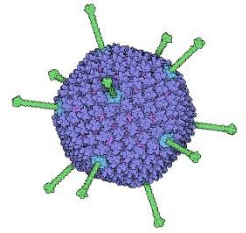
EPATITE
AUTOIMMUNE

VACCINO
ANTI-
COVID-19

EPATITE
A-E

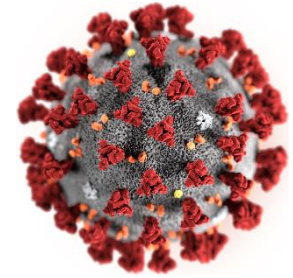


IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE



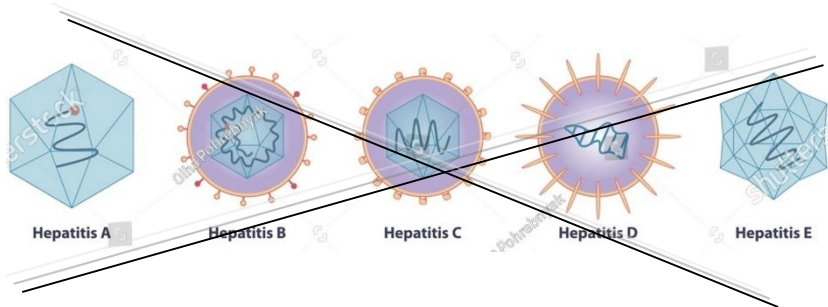
- ① Suscettibilità o risposta anormale dell'ospite all'adenovirus, a causa di
 - ⇒ mancanza di esposizione durante la pandemia di COVID-19
 - ⇒ precedente infezione da SARS-CoV-2 (compresa la variante Omicron) o altra infezione
 - ⇒ coinfezione con SARS-CoV-2 o altro virus
 - ⇒ esposizione a tossine, farmaci o ambiente
- ② Aumento della frequenza delle normali infezioni da adenovirus (poco riconosciuta)
- ③ Una nuova variante di adenovirus, con o senza il contributo di un cofattore

IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE

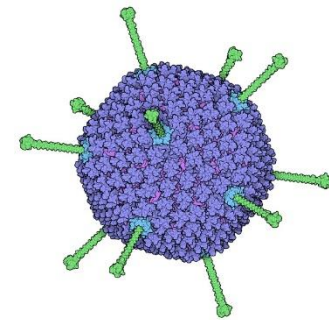
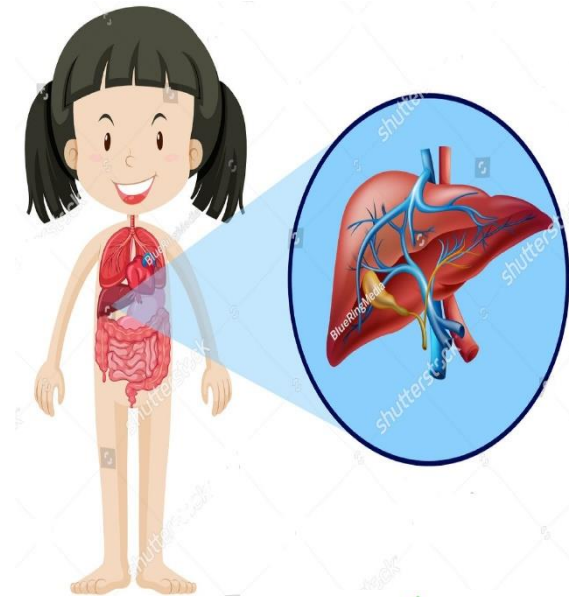
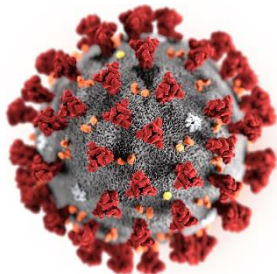


- ④ Una sindrome post-infettiva da SARS-CoV-2
(compreso un effetto limitato ad Omicron)
- ⑤ Esposizione a farmaci, tossine o ambiente
- ⑥ Un nuovo agente patogeno che agisce da solo o come
coinfezione
- ⑦ Una nuova variante di SARS-CoV-2
- ⑧ Picco di glicoproteina dell'involucro SARS-CoV-2
che funge da superantigene

IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE



- 563 casi probabili
- 384 casi testati con PCR per SARS-CoV-2, 40 (10,4%) risultati positivi
- Risultati sierologici per SARS-CoV-2 disponibili solo per 109 casi, 68 (62,4%) positivi
- 162 casi con dati sulla vaccinazione anti COVID-19, 143 (88,3%) non vaccinati



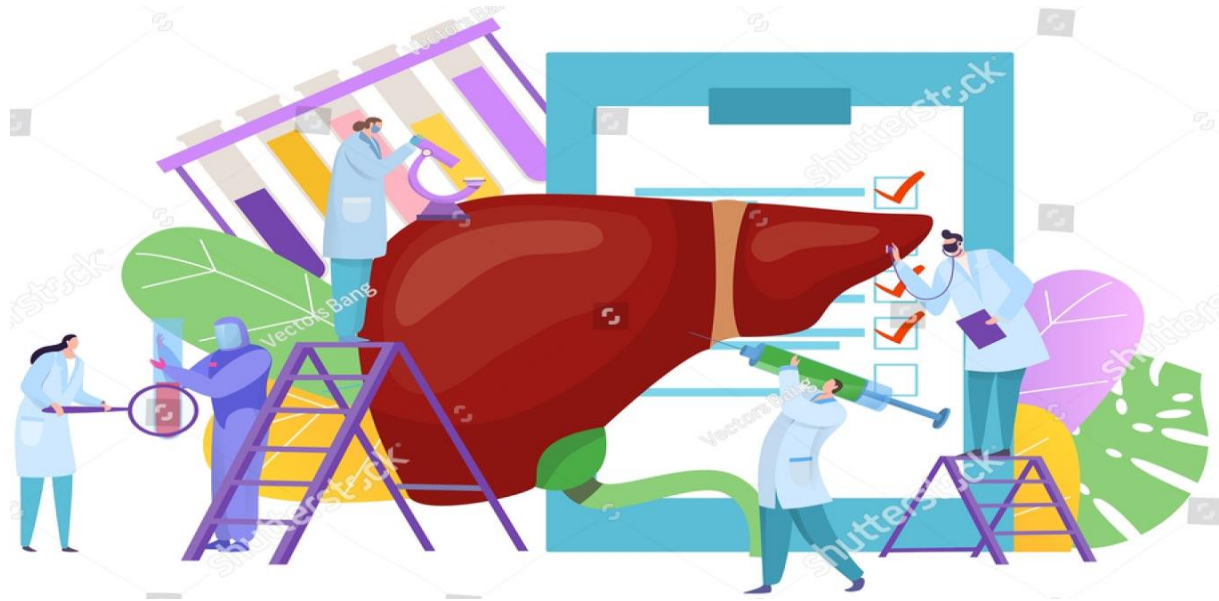
440 casi sono stati testati per l'**adenovirus**
231 (52,5%) sono risultati positivi

CONCLUSIONI

- ⇒ Il trend delle epatiti di origine sconosciuta è in diminuzione a partire dalla 18^a settimana
- ⇒ Gli studi di istopatologia non hanno trovato evidenza di adenovirus negli epatociti, ma tutti hanno rivelato necrosi epatocitaria e collasso parenchimale
- ⇒ La presenza di grave danno epatico, con conseguente insufficienza epatica acuta, potrebbe essere correlata a una risposta immunitaria aberrante

CONCLUSIONI

⇒ La caratterizzazione dettagliata degli infiltrati immunitari nel fegato dei bambini che progrediscono verso l'insufficienza epatica potrebbe identificare un sottogruppo che risponde agli steroidi



⇒ Per il momento tutte le ipotesi rimangono non pienamente dimostrate.



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Grazie per l'attenzione!

Visita il nostro sito www.ars.toscana.it
e iscriviti alla [Newsletter ARS](#)

Seguici anche su:

[FaceBook](#)

[Twitter](#)

[YouTube](#)

[Flickr](#)

