



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

UFFICIO DI GABINETTO

Sede

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA SALUTE – NAS Sede Centrale

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

COMANDO GENERALE CORPO DELLE CAPITANERIE DI PORTO CENTRALE OPERATIVA

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE AUTONOME TRENTO E BOLZANO

ENAC

U.S.M.A.F./SASN UFFICI DI SANITA' MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA

DIREZIONE SVILUPPO TRASPORTO AEREO

PROTEZIONE CIVILE

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI - DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE AUTONOMIE

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

DIREZIONE GENERALE SANITA' ANIMALE E FARMACO VETERINARIO

CROCE ROSSA ITALIANA REPARTO NAZIONALE DI SANITA' PUBBLICA

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI UNITA' DI CRISI

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO OSPEDALE LUIGI SACCO

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE – IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI”

MINISTERO DELLA DIFESA STATO MAGGIORE DELLA DIFESA ISPETTORATO GENERALE DELLA SANITA'

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI MIGRANTI E PER IL CONTRASTO DELLE MALATTIE DELLA POVERTA' (INMP)

MINISTERO DEI TRASPORTI

MINISTERO DELL'INTERNO DIPARTIMENTO P.S. DIREZIONE CENTRALE DI SANITA'

REGIONE VENETO – ASSESSORATO ALLA SANITA' – DIREZIONE REGIONALE PREVENZIONE – COORDINAMENTO INTERREGIONALE DELLA PREVENZIONE

MINISTERO DEI BENI CULTURALI E DEL TURISMO DIREZIONE GENERALE PER LE POLITICHE DEL TURISMO

CC

DIRETTORE DELLA DIREZIONE GENERALE PREVENZIONE SANITARIA

OGGETTO: EPATITE ACUTA DI ORIGINE SCONOSCIUTA IN BAMBINI - PIU' PAESI

27 Maggio 2022

Tra il 5 aprile e il 26 maggio 2022 sono stati segnalati all'OMS 650 casi probabili di epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini di 33 paesi, in cinque regioni dell'OMS. L'eziologia rimane sconosciuta ed è oggetto di indagine; i casi riportati, sono clinicamente più gravi e una percentuale maggiore sviluppa

La presente nota viene **inviata esclusivamente via mail** ed è pubblicata al link:

<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=813&rea=Malattie%20infettive&menu=viaggiatori>

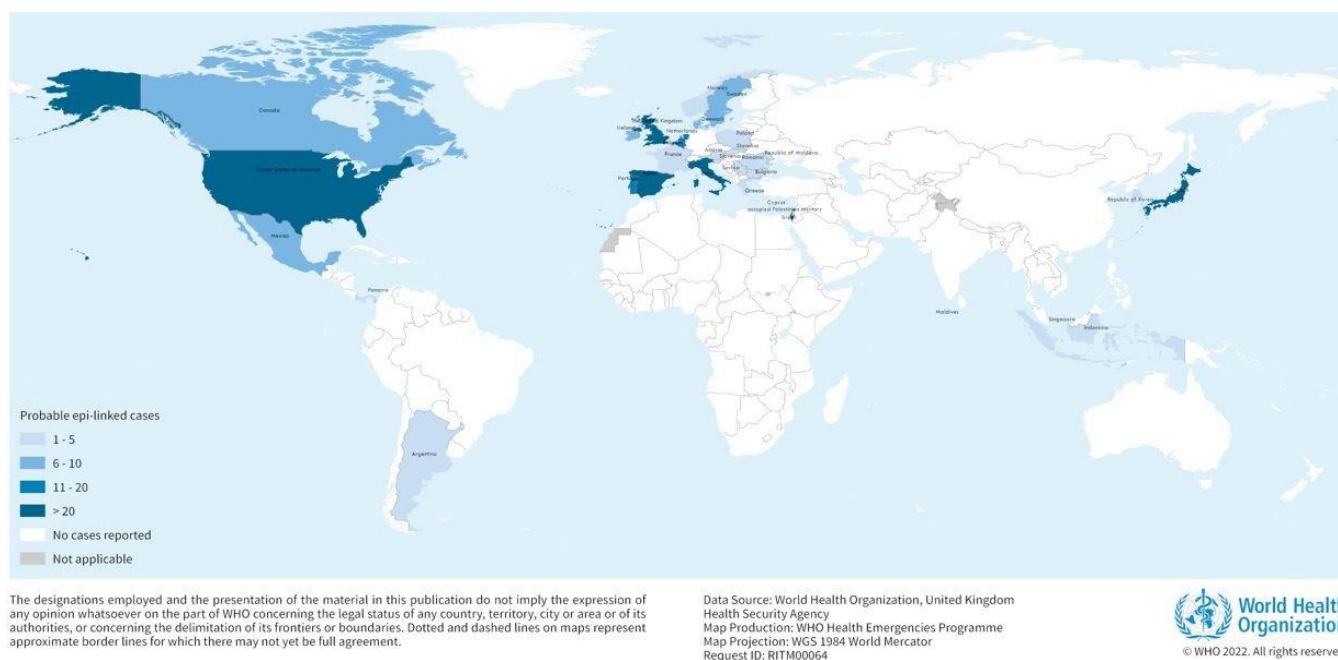
insufficienza epatica acuta, rispetto ai precedenti casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta. Resta da stabilire se e dove il numero di casi rilevati sia al di sopra dei livelli attesi. L'OMS valuta il rischio a livello globale come moderato.

Descrizione del focolaio

A seguito del bollettino del 23 aprile 2022, ci sono state ulteriori segnalazioni di casi epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini.

Al 26 maggio 2022, 650 casi probabili che corrispondono alla definizione di caso dell'OMS¹ sono stati segnalati all'OMS da 33 paesi in cinque regioni dell'OMS, con 99 casi aggiuntivi in attesa di classificazione. La maggior parte dei casi segnalati (n=374; 58%) proviene dalla regione europea dell'OMS (22 paesi), con 222 (34%) casi segnalati dal solo Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord. Casi probabili e casi in attesa di classificazione sono stati segnalati anche dalla regione delle Americhe (n=240, di cui 216 casi negli Stati Uniti d'America), dalla regione del Pacifico occidentale (n=34), dalla regione del Sud-est asiatico (n= 14) e Regione del Mediterraneo Orientale (n=5) (Figura 1, Tabella 1).

Figura 1. Distribuzione dei casi di epatite acuta grave di origine sconosciuta per paese, al 26 maggio 2022.



¹ Le definizioni di caso dell'OMS sono al momento:

- **Confermato:** non disponibile al momento
- **Probabile:** una persona che si presenta con un'epatite acuta (**epatite non A-E***) con transaminasi (AST o ALT) superiori a 500 U/L, di età inferiore a 16 anni, dal 1° ottobre 2021.
- **Epi-linked:** una persona che si presenta con un'epatite acuta (**epatite non A-E***) di qualsiasi età che è un contatto stretto di un caso probabile, dal 1° ottobre 2021.

* 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 sospeso". 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.

Tabella 1. Classificazione dei casi probabili/epi-linked segnalati per paese, dal 1° ottobre 2021 al 26 maggio 2022.

Country	Probable/epi-linked cases (total = 650)	Cases requiring liver transplants (total =38)	SARS-CoV-2 positive *	Adenoviruses positive ²	Adenovirus type 41 ³
Argentina	<5	<5	0	<5	<5
Austria	<5	0	<5		
Belgium	14	0	<5	<5	
Bulgaria	<5				
Canada	10	<5	<5	<5	
Cyprus	<5	0		<5	<5
Denmark	7	0	<5		
France	<5	0	0	<5	
Greece	<5	0	<5		
Indonesia	<5	0			
Ireland	7	<5	0	0	
Israel	12	<5			
Italy	27	<5	<5	<5	
Japan	31	0	<5	<5	0
Maldives	<5	0			
Mexico	10	0			
Republic of Moldova	<5	0			
Netherlands	14	<5	<5	<5	
Norway	<5	0	<5	<5	
Occupied Palestinian Territories	<5	0			
Panama	<5	0			
Poland	<5	0			
Portugal	11	0		<5	
Republic of Korea	<5	0	<5	<5	
Romania	<5	<5		0	
Serbia	<5	<5			
Singapore	<5	0	<5	<5	
Slovakia	<5	0			
Slovenia	<5	0			
Spain	29	<5	<5	<5	
Sweden	9	0			
United Kingdom (the)	222	11	25	116	27
United States of America	216	15	<5	75	6

* Number of cases tested unknown

Dei 650 casi probabili, almeno 38 (6%) bambini hanno richiesto un trapianto e 9 (1%) decessi sono stati segnalati all'OMS.

Secondo l'ultimo rapporto di sorveglianza congiunta dell'Ufficio regionale dell'OMS per l'Europa (EURO) e del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) sui casi dei paesi dell'UE/SEE che sono stati segnalati attraverso il Sistema europeo di sorveglianza (TESSy), al 20 maggio 2022:

- Tre quarti (75,4%) dei casi hanno meno di 5 anni.
- Dei 156 casi con informazioni sul ricovero ospedaliero, 22 (14,1%) sono stati ricoverati in un reparto di terapia intensiva. Dei 117 casi per i quali queste informazioni erano disponibili, 14 (12%) hanno ricevuto un trapianto di fegato.
- Complessivamente, 181 casi sono stati testati per l'adenovirus con qualsiasi tipo di campione, di questi 110 (60,8%) sono risultati positivi. Il tasso di positività era più alto nei campioni di sangue intero (69,5%).
- 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 e di questi 19 (73,1%) sono risultati positivi.

- Dei 63 casi con dati sulla vaccinazione COVID-19, 53 (84,1%) non erano vaccinati.

La maggior parte dei casi segnalati sembra non essere collegata epidemiologicamente e sono in corso indagini epidemiologiche approfondite per identificare esposizioni comuni, fattori di rischio o collegamenti tra i casi. Due coppie di casi sono state segnalate come epidemiologicamente collegate in Scozia e casi collegati sono stati segnalati anche nei Paesi Bassi.

Sulla base della definizione di caso per i casi probabili, i test di laboratorio hanno escluso i virus dell'epatite A-E. SARS-CoV-2 e/o adenovirus sono stati rilevati in un certo numero di casi, sebbene i dati riportati all'OMS siano incompleti. Il Regno Unito ha recentemente osservato un aumento dell'attività dell'adenovirus, che sta co-circolando con SARS-CoV-2, sebbene il ruolo di questi virus nella patogenesi non sia ancora chiaro.

Ulteriori e dettagliate indagini epidemiologiche, cliniche, di laboratorio, istopatologiche e tossicologiche sulle possibili cause di questi casi sono in corso da parte di diverse autorità nazionali, reti di ricerca e attraverso diversi gruppi di lavoro presso l'OMS e con i partner. Sono inoltre previste ulteriori indagini per accertare se e dove i casi rilevati siano al di sopra dei livelli attesi.

Nei casi identificati, la sindrome clinica è un'epatite acuta con enzimi epatici notevolmente elevati. Molti casi hanno riportato sintomi gastrointestinali inclusi dolore addominale, diarrea e vomito che hanno preceduto la presentazione con epatite acuta grave e livelli aumentati di enzimi epatici (aspartato transaminasi (AST) o alanina aminotransaminasi (ALT) maggiore di 500 UI/L) e ittero. La maggior parte dei casi non presentava febbre. I virus comuni che causano l'epatite virale acuta (virus dell'epatite A, B, C, D ed E) non sono stati rilevati in nessuno di questi casi. I viaggi internazionali o i collegamenti ad altri paesi, sulla base delle informazioni attualmente disponibili, non sono stati identificati come fattori di rischio.

L'adenovirus è stato rilevato in almeno 74 casi e per i casi sottoposti a test molecolari, 18 sono stati identificati come sierotipo F-41. SARS-CoV-2 è stato identificato in 20 casi tra quelli testati. Inoltre, in 19 casi è stata rilevata la coinfezione tra SARS-CoV-2 e adenovirus.

Il Regno Unito, dove fino ad oggi è stata segnalata la maggior parte dei casi, ha recentemente osservato un aumento significativo delle infezioni da adenovirus nella comunità (in particolare nei campioni fecali dei bambini) a seguito di bassi livelli di circolazione all'inizio della pandemia di COVID-19. Anche i Paesi Bassi hanno riferito una concomitante crescente circolazione di adenovirus comunitaria.

Tuttavia, ciò potrebbe rappresentare l'identificazione di un esito raro che si verifica a livelli non rilevati in precedenza e che ora viene riconosciuto grazie al miglioramento dei test di laboratorio per l'adenovirus.

Attività di sanità pubblica

- La risposta clinica e di sanità pubblica è stata attivata nelle regioni colpite per coordinare la ricerca dei casi con le indagini sulla causa della malattia.
- Sono in corso ulteriori indagini da parte delle autorità nazionali per definire le esposizioni in maniera più dettagliata, test tossicologici e test virologici/microbiologici aggiuntivi.
- Inoltre, nel Regno Unito è in corso uno studio caso-controllo per stabilire la frequenza di rilevazione dell'adenovirus nei casi ricoverati con epatite acuta rispetto a quelli ricoverati per altri motivi. Le attività di ricerca sono coordinate nelle regioni dell'OMS e con i partner.
- L'OMS continua a sostenere la condivisione delle informazioni con le reti professionali e le unità epatiche specializzate.
- Sono in fase di sviluppo delle linee guida per supportare gli Stati membri nella diagnostica, nell'indagine e segnalazione di casi, nella caratterizzazione clinica e nella gestione clinica dell'insufficienza epatica acuta nei bambini.
- L'indagine iniziale condotta nei reparti di pediatria ed epatologia, principalmente in Europa, è stata ampliata per stabilire se il numero di casi attuali di epatite acuta grave ad eziologia sconosciuta nei bambini è al di sopra dei tassi attesi in più paesi o solo in alcuni paesi.

Valutazione del rischio dell'OMS

L'OMS valuta il rischio a livello globale come moderato considerando che:

1. L'eziologia di questa grave epatite acuta rimane sconosciuta e in fase di studio; i casi sono clinicamente più gravi e una percentuale maggiore sviluppa insufficienza epatica acuta rispetto ai precedenti casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta nei bambini;
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, quindi la probabilità di un'ulteriore diffusione non può essere completamente valutata;
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.

L'adenovirus è stato identificato nel 75% dei casi testati nel Regno Unito, ma i dati per gli altri paesi sono incompleti. Nella maggioranza dei casi campioni finora tipizzati, è stato individuato l'adenovirus sierotipo 41 (nel Regno Unito, in 27 casi su 35 con un risultato disponibile). Anche il virus AAV-2 è stato rilevato in un piccolo numero di casi nel Regno Unito utilizzando la metagenomica nel fegato e nei campioni di sangue. Tuttavia, in molti dei restanti casi non sono stati prelevati campioni appropriati, evidenziando l'importanza del tipo di campione da prelevare (sangue intero) per caratterizzare ulteriormente il tipo di adenovirus rilevato. Inoltre, l'infezione da adenovirus sierotipo 41 non è stata precedentemente collegata a una tale presentazione clinica in bambini altrimenti sani.

Sebbene l'adenovirus sia un'ipotesi plausibile come parte del meccanismo di patogenesi, sono in corso ulteriori indagini per definire l'agente eziologico; l'infezione da adenovirus (che generalmente causa lievi infezioni gastrointestinali o respiratorie autolimitanti nei bambini piccoli) non spiega completamente il quadro clinico più grave osservato in questi casi. Fattori come una maggiore suscettibilità tra i bambini piccoli a seguito di un livello più basso di circolazione di adenovirus durante la pandemia di COVID-19, la potenziale comparsa di un nuovo adenovirus, la coinfezione con SARS-CoV-2 o una complicazione della precedente infezione da SARS-CoV-2, che porta all'attivazione delle cellule immunitarie mediata da superantigene, suggerisce un meccanismo causale della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini che deve essere ulteriormente studiato. Le ipotesi relative agli effetti collaterali dei vaccini COVID-19 non sono attualmente supportate poiché la maggior parte dei bambini colpiti non era vaccinato. Altre spiegazioni infettive e non infettive come fattori indipendenti o contribuenti devono essere escluse per valutare e gestire completamente il rischio. È importante notare che l'attuale apparente associazione identificata con l'adenovirus potrebbe essere una scoperta accidentale a causa del miglioramento dei test di laboratorio, associata all'aumento dei livelli di trasmissione dell'adenovirus nella comunità. Ciò sarà ulteriormente chiarito con l'allargamento dei test sugli adenovirus ad altri casi al di fuori dell'Europa e degli Stati Uniti e la segnalazione dei risultati dello studio caso-controllo dell'UKHSA attualmente in corso.

L'assenza di un'eziologia confermata pone ulteriori sfide in alcuni paesi, inclusa l'applicazione della definizione di caso dell'OMS e lo sviluppo di capacità di testing, inclusi i virus dell'epatite A-E e l'adenovirus. La presenza di casi di epatite acuta nei bambini non può essere esclusa nei paesi in cui i casi non sono stati ancora rilevati o segnalati, ma è improbabile che i pazienti sintomatici e gravemente malati che richiedono il ricovero rimangano non rilevati.

Raccomandazioni dell'OMS

Gli Stati membri sono fortemente incoraggiati a identificare, indagare e segnalare potenziali casi che corrispondono alla definizione di caso di cui sopra. Le principali informazioni epidemiologiche e sui fattori di rischio possono essere raccolte e presentate dagli Stati membri all'OMS e alle agenzie partner attraverso meccanismi di segnalazione concordati (ad es. IHR, la piattaforma TESSy nella regione europea e altri). L'OMS sta sviluppando un modulo di segnalazione dei casi clinici per supportare la raccolta di dati attraverso la piattaforma globale di dati clinici dell'OMS esistente.

Per tutti i casi che soddisfano la definizione di caso devono essere prelevati campioni di sangue intero, siero, urina, feci, campioni respiratori e da biopsia epatica (se disponibile). Per condurre un'indagine completa sulle cause, soprattutto se la capacità diagnostica è limitata, le strutture dovrebbero raccogliere e conservare campioni per test futuri, tipizzazione e/o test di riferimento. L'OMS sta sviluppando delle linee guida ad interim e sta istituendo una rete di laboratori di riferimento regionali e globali per supportare gli Stati membri nella parte diagnostica.

Eventuali collegamenti epidemiologici tra i casi potrebbero fornire indizi per rintracciare la fonte della malattia. Le informazioni temporali e geografiche dei casi, così come i loro contatti, dovrebbero essere riesaminate per potenziali fattori di rischio. È urgente raccogliere ulteriori informazioni per valutare il potenziale ruolo delle infezioni, compreso l'adenovirus e il SARS-CoV-2, nonché indagare su altri potenziali fattori esplicativi o contribuenti (o altre infezioni, tossine, farmaci o altre malattie concomitanti).

Per la prevenzione dell'adenovirus e di altre infezioni comuni, eseguire il lavaggio regolare delle mani e l'igiene respiratoria.

Fino a quando non si saprà di più, le pratiche generali di prevenzione e controllo delle infezioni includono:

- 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, se consigliato
- Applicare l'etichetta della tosse
- Utilizzare acqua potabile per bere
- Seguire pratiche sicure di manipolazione e cottura degli alimenti
- 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.

Nei bambini con epatite acuta, la preoccupazione principale è identificare i casi precocemente per garantire una gestione ottimale del caso e per determinarne la causa, poiché le misure e le capacità di gestione e controllo dipenderanno dallo specifico agente causale. Sebbene la maggior parte dei paesi abbia la capacità per il trattamento medico dell'epatite acuta, ciò non è detto per il trapianto di fegato o per il supporto e la cura intensivi dell'insufficienza epatica.

L'OMS sta monitorando da vicino la situazione e supportando il coordinamento internazionale lavorando con gli Stati membri e i partner.

Ulteriori informazioni

- World Health Organization (23 April 2022). Disease Outbreak News; Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
- Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin, available at [https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/\(link is external\)](https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/(link%20is%20external)) (updated on 20 May 2022)
- The United Kingdom Health Security Agency (UKHSA) Acute Hepatitis Technical Briefing 3, available at [https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing\(link is external\)](https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing(link%20is%20external)) (updated 19 May 2022)
- The United Kingdom Health Security Agency (UKHSA) case control study protocol, available at: [https://www.khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/656184730\(link is external\)](https://www.khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/656184730(link%20is%20external)) (published on 19 May 2022)
- The United Kingdom Health Security Agency (UKHSA), Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation, available at [https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation\(link is external\)](https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation(link%20is%20external)) (published on 6 April 2022, last updated on 20 May 2022)
- United States Centres for Disease Control Health Advisory, Updated Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology, available at [https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00465.asp\(link is external\)](https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00465.asp(link%20is%20external)) (published on 11 May 2022)
- ECDC risk assessment on the Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children, available at: [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children\(link is external\)](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children(link%20is%20external)) (published on 28 April 2022)
- The United Kingdom Health Security Agency (UKHSA), Guidance note including recommended tests, available at [https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children\(link is external\)](https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children(link%20is%20external)) (published on 8 April 2022)
- Public Health England. United Kingdom Standards for Microbiology Investigations Acute Infective Hepatitis, 2014, available at [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/455096/S_1i1.3.pdf\(link is external\)](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/455096/S_1i1.3.pdf(link%20is%20external))
- van Beek Janko, Fraaij Pieter LA, Giaquinto Carlo, Shingadia Delane, Horby Peter, Indolfi Giuseppe, Koopmans Marion, 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;27(19):pii=2200370. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370>
- Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 May 13:S2468-1253(22)00166-2. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2. Epub ahead of print. PMID: 35576952; PMCID: PMC9106421.

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5

* F.to Francesco Maraglino

Testo originale:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389>

Alessia Mammone

*“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”