

Paziente pediatrico con sospetta epatite acuta di eziologia sconosciuta – Indicazioni diagnostico-terapeutiche della Società Italiana di Pediatria
Aggiornato al 27 aprile 2022

Introduzione

Il 5 Aprile 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata informata di alcuni casi di epatite acuta di origine sconosciuta in pazienti al di sotto dei 16 anni e prevalentemente tra i 2 e i 5 anni. Al 21 aprile 2022 i casi riportati sono risultati essere 169 (114 nel Regno Unito, 13 in Spagna, 12 in Israele, 9 negli USA, 6 in Danimarca, 5 in Irlanda, 5 in Olanda, 4 in Italia, 2 in Norvegia, 2 in Francia, 1 in Romania e 1 in Belgio). I casi segnalati hanno un'età compresa tra 1 mese e 16 anni. Diciassette bambini (circa il 10%) hanno richiesto un trapianto di fegato; è stato segnalato almeno un decesso.

La sindrome clinica tra i casi identificati è risultata essere un'epatite acuta con enzimi epatici notevolmente elevati. Molti casi hanno riportato sintomi gastrointestinali inclusi dolore addominale, diarrea e vomito che hanno preceduto il quadro clinico di 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 aveva la 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 epidemiologico.

L'adenovirus è stato rilevato in almeno 74 casi e tra i casi con informazioni sui test molecolari, 18 sono stati identificati come tipo 41. SARS-CoV-2 è stato identificato in 20 casi di quelli testati. Inoltre, 19 pazienti sono stati rilevati con una coinfezione da SARS-CoV-2 e adenovirus. Il Regno Unito, dove fino ad oggi è stata segnalata la maggior parte dei casi, e anche i Paesi Bassi hanno recentemente osservato un aumento significativo delle infezioni da adenovirus nella comunità (in particolare rilevate nei campioni fecali nei bambini) a seguito di bassi livelli di circolazione dell'adenovirus durante la pandemia di COVID-19. Non vi è alcuna associazione con i vaccini anti-COVID in quanto la gran parte dei casi non aveva mai ricevuto alcuna dose di vaccino contro SARS-CoV-2.

Sebbene l'adenovirus sia attualmente un'ipotesi come causa scatenante, tale ipotesi eziologica non spiega completamente la gravità del quadro clinico. L'infezione da adenovirus di tipo 41, il tipo di adenovirus implicato, non è stata precedentemente collegata a tale presentazione clinica. Gli adenovirus sono agenti patogeni comuni che di solito causano infezioni autolimitanti. Si diffondono da persona a persona e più comunemente causano malattie respiratorie, ma a seconda del tipo possono anche causare altre malattie come gastroenterite, congiuntivite e cistite. Esistono più di 50 tipi di adenovirus immunologicamente distinti che possono causare infezioni nell'uomo. L'adenovirus di tipo 41 si presenta tipicamente con diarrea, vomito e febbre, spesso accompagnati da sintomi respiratori. Benchè siano stati segnalati casi di epatite in bambini immunocompromessi con infezione da adenovirus, non è noto che l'adenovirus di tipo 41 sia una causa di epatite in bambini altrimenti sani.

Obiettivo del documento

Questo documento ha l'obiettivo di definire l'algoritmo da implementare in pazienti con sospetta o probabile epatite acuta nell'attuale contesto epidemiologico.

Definizione di caso

Al fine di essere omogenei a livello internazionale e usare tutti la stessa definizione e il conseguente criterio di segnalazione, la Società Italiana di Pediatria ritiene opportuno considerare i criteri stabiliti dall'OMS:

- caso confermato, al momento non applicabile;
- caso probabile, paziente con epatite acuta (virus epatici A, B, C, D, E esclusi*) con ALT e/o AST superiori a 500 UI/L, di età ≤ 16 anni dal 1 ottobre 2021;
- caso epidemiologicamente correlato, paziente con epatite acuta (virus epatici A, B, C, D, E esclusi*) di qualsiasi età che abbia avuto un contatto stretto con un caso probabile dal 1 ottobre 2021.

*Se sono attesi i risultati della sierologia dell'epatite A-E, ma sono soddisfatti altri criteri, questi casi possono essere segnalati e saranno classificati come "classificazione in sospeso". I casi con altre spiegazioni per la loro presentazione clinica sono scartati.

Per ogni caso probabile o epidemiologicamente correlato, va completata la scheda di segnalazione delle malattie infettive da inviare all'AUSL di competenza.

Algoritmo diagnostico da implementare da parte dei pediatri di famiglia, dei medici di medicina generale e dei medici in Pronto Soccorso

Al di là dell'ittero, non vi sono segni e/o sintomi chiaramente orientativi di epatite acuta. Attualmente, perciò, non vi è indicazione a modificare i normali algoritmi diagnostico-terapeutici per i pazienti che richiedono assistenza.

In pazienti di età ≤ 16 anni che abbiano un quadro clinico tale da richiedere un approfondimento diagnostico e/o che presentino i seguenti segni e/o sintomi:

1. Ittero +/- prurito
2. colorazione chiara delle feci
3. colorazione scura delle urine

vanno richiesti i seguenti esami: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, ALT, AST, bilirubina totale e frazionata, coagulazione, proteina C reattiva, glicemia, urea, creatinina.

Se AST/ALT < 60 UI/L: si esclude l'epatite acuta.

Se AST/ALT > 60 ma ≤ 500 U/L: proseguire l'iter diagnostico-terapeutico in base alla clinica e ai valori delle transaminasi che vanno ricontrollate insieme ai parametri della coagulazione.

Se AST/ALT > 500 U/L: eseguire IN URGENZA pannello sierologico di screening per i virus dell'epatite A, B, C, D, E, eseguire il tampone molecolare e/o antigenico per SARS-CoV-2 al paziente e al caregiver e procedere al RICOVERO in stanza singola.

Si raccomanda di visitare il paziente sempre con i dispositivi di protezione individuale (DPI) e di effettuare una accurata anamnesi mirata alla esposizione a farmaci potenzialmente epatotossici (convenzionali e non).

Algoritmo diagnostico da implementare in reparto

In caso di AST/ALT > 500 U/L, anche a seguito di riscontro occasionale, nell'attuale contesto epidemiologico, il paziente va ricoverato in stanza singola e visitato con i DPI.

In questi pazienti vanno aggiunti i seguenti esami di laboratorio di biochimica a completamento diagnostico: GammaGT, fosfatasi alcalina, ammonio, acido lattico, ferritina, albumina, immunoglobuline sieriche. Ulteriori esami laboratoristici e strumentali (ecografia) vanno effettuati in base al quadro clinico-laboratoristico del singolo paziente.

Nella Tabella sotto riportata vengono elencati gli approfondimenti diagnostici infettivologici da eseguire.

Tipo di campione	Test	Patogeno
Sangue	PCR	Epatite A, epatite C, epatite E, Adenovirus, Enterovirus, CMV, EBV, HSV, HHV6, HHV7, Parvovirus
Sangue	Sierologia	Epatite A-B-C-D-E, CMV, EBV, Adenovirus, SARS-CoV-2, Parvovirus
Sangue	Coltura	Coltura standard per batteri/miceti (solo se clinicamente indicata, ad es. in presenza di febbre)
Tampone faringeo	PCR	Pannello dei virus respiratori (in cui siano inclusi adenovirus, SARS-CoV-2, virus respiratorio sinciziale e influenza)
Feci	PCR	Pannello patogeni gastrointestinali (in cui siano inclusi adenovirus, rotavirus, norovirus e sapovirus)
Sangue (sangue intero in EDTA e plasma)	Tossicologia	Indagini eventuali in base all'anamnesi
Urina	Tossicologia	Indagini eventuali in base all'anamnesi

Si raccomanda di conservare i seguenti campioni presso le Unità di microbiologia a -80° con etichetta anagrafica, previa raccolta di consenso informato scritto da parte del genitore:

- Siero;
- Sangue intero;
- Tamponi nasofaringei;
- Feci;
- Urine.

Qualsiasi campione positivo per un agente patogeno deve essere conservato per la tipizzazione.

I seguenti ulteriori accertamenti di secondo livello vanno eseguiti sempre, possibilmente presso un Centro di riferimento di epatologia pediatrica:

1. Anticorpi sierici: anti-nucleo (ANA), anti-muscolo liscio (ASMA), anti-microsomi epatici e renali (LKM- 1), antigene citosolico del fegato (LC1);
2. Ceruloplasmina sierica, rame sierico, cupruria su urine delle 24-h se paziente con età >3 anni;
3. Anti-transglutaminasi IgA;
4. Screening metabolico: ammonio, lattati, emogasanalisi, acidi organici urinari, acilcarnitine sieriche, aminoacidi plasmatici, CK, succinilacetone su plasma/urine/goccia di sangue essiccata,

alfa-fetoproteina, acido orotico urinario. L'effettuazione di questi esami e l'eventuale estensione dello screening metabolico va valutata in base al quadro clinico-laboratoristico del singolo paziente.

Approccio terapeutico

La terapia da prevedere è esclusivamente sintomatica. Non sono attualmente raccomandati antivirali. Vanno evitati i farmaci potenzialmente epatotossici. Si precisa che il paracetamolo usato a dosaggio terapeutico non è controindicato. Va considerato il trasferimento presso Centro specializzato in Trapianti di Fegato in caso di: bilirubina superiore a 10 mg/dL; INR superiore a 2; segni clinici di encefalopatia.

Segnalazione dei casi

I casi osservati a livello nazionale, che rientrano nella classificazione riportata in questo documento, vanno immediatamente segnalati all'autorità sanitaria competente.

Si invita inoltre ad inviare i dati dei pazienti alle Società Italiane Pediatriche competenti nel campo dell'epatite virale, previa raccolta del consenso informato, al fine di raccogliere tutti i dati clinici ed eventualmente produrre dei report nei circuiti scientifici nazionali ed internazionali.

I casi possono essere segnalati a:

-Responsabile area fegato della Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP): Dott Angelo Di Giorgio, email: adigiorgio@asst-pg23.it

-Presidente della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): Dr Guido Castelli Gattinara; email: guido.castelli@opbg.net

- Coordinatore Tavolo Tecnico Malattie infettive e Vaccinazioni della Società Italiana di Pediatria (SIP): Prof.ssa Susanna Esposito; email susannamariaroberta.esposito@unipr.it

Bibliografia essenziale

- Ministero della Salute. Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica. Circolare 0022809-23/04/2022-DGPRES-DGPRES-P
- <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>
- <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/multi-country-acute-severe-hepatitis-of-unknown-origin-in-children>
- UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing report. April 25, 2022.