



# Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

## **OGGETTO: Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica.**

Facendo seguito alle seguenti comunicazioni e-mail sull'evento in oggetto alle Regioni/P.A. da parte dell'Ufficio 5 DGPRE:

- 14/04/2022 - “*Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in bambini*” con la quale si inoltravano le informazioni fornite dall'*Early Warning and Response System (EWRS)* riguardo un aumento dei casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta, in bambini precedentemente sani di età inferiore a 10 anni, occorsi nel Regno Unito e si richiedeva di segnalare con urgenza l'identificazione o meno di casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta osservati in bambini di età  $\leq 16$  anni, con transaminasi (aspartato aminotransferasi -AST- o alanina aminotransferasi -ALT) superiori a 500 UI/L;
- 15/04/2022 - “*Aggiornamento al 15/04/2022 sui casi di epatite acuta di eziologia sconosciuta segnalati dal Regno Unito*” con la quale si comunicavano gli aggiornamenti pervenuti dal Regno Unito e dalla Spagna, la pubblicazione del lavoro scientifico sulla rivista *Eurosurveillance* per la descrizione dell'indagine iniziale sui primi casi scozzesi, le definizioni di caso secondo l'OMS distinte in ‘caso confermato’, ‘caso possibile’ e ‘caso epidemiologicamente correlato’ e si richiedeva la comunicazione immediata di tutti i casi di

epatite in bambini/ragazzi di età inferiore ai 16 anni con epatite acuta ad eziologia sconosciuta e con transaminasi (AST o ALT) oltre 500 IU/L;

- 16/04/2022 - “*Integrazione: aggiornamento al 15/04/2022 sui casi di epatite acuta di eziologia sconosciuta segnalati dal Regno Unito*” che riportava una sintesi del "Disease Outbreak News" (DONs) sui casi occorsi in Gran Bretagna e Irlanda del Nord: "Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland"; il DONs, pubblicato con protocollo n. 22385 del 20/04/2022, è disponibile al link: [https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=813&a\\_rea=Malattie%20infettive&menu=viaggiatori](https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=813&a_rea=Malattie%20infettive&menu=viaggiatori)
- 18/04/2022 (e successiva traduzione del testo del 19/04/2022) “*Integrazione 18 04 22 Aggiornamento da ECDC su epatite ad eziologia sconosciuta*” riportante ulteriori casi comunicati dai media in Olanda, Spagna, Irlanda e Danimarca e l'algoritmo diagnostico raccomandato nel Regno Unito;
- 19/04/2022 - “*Re: Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in bambini*” con la quale si sollecitavano le Regioni/PA a comunicare a questo Ministero l’identificazione o meno di casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini;
- 20/04/2022 - “*Aggiornamento 20 04 22 - Casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in bambini*” con la quale, oltre ad una sintesi della situazione epidemiologica in ambito internazionale, venivano riportate la definizione di caso in corso, la valutazione del rischio e veniva nuovamente raccomandato di segnalare tutti i possibili casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta e con transaminasi (AST o ALT) superiori a 500 UI/L, in bambini/ragazzi di età inferiore ai 16 anni;

si riportano di seguito: l’aggiornamento della situazione epidemiologica al 22/04/2022, le definizioni di caso attualmente in studio da parte dell’Organizzazione Mondiale della sanità (OMS), l’attuale valutazione del rischio, le azioni intraprese a livello nazionale, le indicazioni per la segnalazione dei casi e le raccomandazioni per la gestione dell’evento in oggetto.

### *Situazione epidemiologica internazionale*

Il 5 aprile 2022, l’OMS <sup>1</sup> è stata informata su 10 casi di epatite acuta grave ad eziologia sconosciuta in bambini di età inferiore ai 10 anni, precedentemente sani, osservati nella Scozia centrale. Di questi 10 casi, 9 avevano presentato sintomatologia nel marzo 2022 mentre per un caso l’esordio dei sintomi

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>

risaliva a gennaio 2022. La sintomatologia includeva ittero, diarrea, vomito e dolore addominale. Tutti e 10 i casi sono stati identificati in seguito a ricovero. In un caso è stato necessario ricorrere al trapianto di fegato.

Il 12 aprile 2022, i casi osservati nel Regno Unito a partire da gennaio 2022, erano in totale 74, la maggior parte dei quali in bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni: 49 casi sono stati osservati in Inghilterra, 13 in Scozia e il resto in Galles e Irlanda del Nord. Dei 13 casi riportati dalla Scozia, in due coppie i casi erano epidemiologicamente collegati. Tre casi sono risultati positivi all'infezione da SARS-CoV-2, 5 sono risultati negativi e per 2 casi è stata documentata una pregressa infezione da Sars-CoV-2 nei tre mesi precedenti l'esordio dell'epatite. Undici di questi 13 casi sono stati sottoposti a test per Adenovirus e 5 sono risultati positivi.

La presentazione clinica dei casi identificati al momento nel Regno Unito risponde ad una grave epatite acuta, con livelli aumentati di enzimi epatici (AST o ALT maggiori di 500 IU/L) e in molti casi, con ittero. Come sopra accennato, i casi hanno riportato sintomi gastrointestinali, tra cui dolore addominale, diarrea e vomito nelle settimane precedenti. La maggior parte dei pazienti non presentava febbre. Alcuni sono stati ricoverati presso unità di epatologia pediatrica e in alcuni casi è stato necessario procedere ad un trapianto di fegato. Al 21 Aprile 2022 il Regno Unito riferisce 108 casi, di cui 8 sottoposti a trapianto.

Non è stato identificato alcun legame con il vaccino anti COVID-19 e un questionario somministrato ai casi, su alimenti e abitudini personali, non ha identificato alcuna esposizione comune.

Sebbene le indagini di laboratorio abbiano escluso in tutti i casi un'etiologia virale di tipo A, B, C, D ed E, le autorità sanitarie del Regno Unito considerano l'ipotesi infettiva la più probabile, dato il quadro epidemiologico e le caratteristiche cliniche dei casi. Tuttavia sono state avviate, e sono tuttora in corso, anche indagini tossicologiche.

Dopo le segnalazioni da parte del Regno Unito, casi di epatite acuta di origine sconosciuta nei bambini sono stati riportati anche da altri Paesi sia attraverso fonti mediatiche che ufficiali <sup>2</sup>:

- **Irlanda:** 3 casi di epatite grave da marzo 2022, in bambini di età compresa tra 4 e 11 anni, un caso è risultato positivo al test per rinovirus; un caso positivo al test per Herpes virus-7; nessun caso è risultato positivo al test SARS-CoV-2 e al test per Adenovirus;
- **Spagna:** 13 casi da gennaio 2022, di cui 7 confermati, 3 maschi e 4 femmine di età compresa tra 18 mesi e 7 anni, 6 possibili, 2 maschi, 3 femmine e 1 caso di cui non è nota l'informazione, di età compresa tra i 12 e i 16 anni. Un caso confermato è risultato positivo al test per

---

<sup>2</sup> EU HSC Health Security Committee Riunione del giorno 19 aprile 2022

Adenovirus. 1 caso ha necessitato di trapianto. 1 caso ha riferito storia di viaggio nel Regno Unito;

- **Paesi Bassi:** 4 casi, di cui 3 hanno richiesto trapianto;
- **Danimarca:** 3 (forse 4) casi da dicembre;
- **Francia:** 2 casi sospetti;
- **Belgio:** 1 caso di 10 anni risultato positivo al test per Adenovirus;
- **Romania:** 1 caso di 4 anni con esordio a marzo 2022. Il caso è risultato negativo ai test per Adenovirus e SARS-CoV-2, ma presentava sierologia positiva per SARS-CoV-2;
- **Svezia:** al momento sono stati riferiti dai media notizie di casi sospetti.

Inoltre, l'ECDC (il Centro europeo per il controllo delle malattie) ha segnalato che i media statunitensi hanno riportato 9 casi di epatite acuta tra i bambini di età compresa tra 1 e 6 anni segnalati dallo Stato dell'Alabama negli **Stati Uniti**, e risultati positivi all'Adenovirus. Ulteriori indagini sono in corso da parte dei CDC (Centers for Disease Prevention and Control).

#### *Situazione epidemiologica nazionale*

Al 22 aprile sono giunte in totale 11 segnalazioni che fanno riferimento a pazienti individuati in diverse Regioni italiane (Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, Sicilia, Toscana e Veneto). Si tratta quindi di segnalazioni relative a casi sporadici sparsi sul territorio nazionale, la cui aderenza ai criteri della definizione di caso (riportata di seguito) viene di seguito illustrata:

- 1 paziente non rientra nella definizione di caso (ricoverato prima del gennaio 2022);
- 2 casi sono in corso di valutazione per possibili ulteriori cause eziologiche;
- **4 casi sono definibili come “sospetti”** (gli esami sono al momento in corso o non definiti);
- **2 casi definiti come “possibili”** (età superiore ai 10 anni);
- **2 casi “confermati”**

Una positività per Adenovirus o per SARS-CoV-2 è stata per ora riportata solo in due casi sospetti. Il ruolo giocato dagli Adenovirus nella eziologia di queste forme di epatite acuta, ipotizzato da ricercatori UK, non è però confermato in via definitiva.

Un caso “possibile” è stato sottoposto a trapianto epatico:

Diverse Regioni (Campania, Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta, Calabria, Puglia) hanno comunicato di non avere al momento casi da segnalare.

### *Definizione di caso per la sorveglianza*

La definizione di caso in corso di studio secondo l'OMS prevede i seguenti criteri:

**Caso Confermato:**

Soggetto di età  $\leq 10$  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° gennaio 2022.

**Caso Possibile:**

Soggetto di età compresa tra 11-16 anni, che presenta un'epatite acuta (con test negativo ai virus epatici A, B, C, D, E) con AST o ALT superiore a 500 U/L, dal 1° gennaio 2022.

**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 confermato, dal 1° gennaio 2022.

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

### *Valutazione del rischio*

È stato osservato un recente aumento del numero di bambini che presentano un'epatite acuta grave ad eziologia sconosciuta nel Regno Unito e probabilmente in un certo numero di altri Paesi in Europa. Le indagini sono in corso in tutti i Paesi che riportano casi, ma al momento la causa dell'epatite in questi bambini rimane sconosciuta. Le autorità sanitarie che stanno indagando nel Regno Unito, dove si è verificata la maggior parte dei casi fino ad oggi, ritiene, sulla base delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei casi in esame, che una causa infettiva sia la più probabile, ed in particolare l'infezione da Adenovirus.

Le infezioni da Adenovirus sono comuni e di solito provocano una malattia lieve, con sintomi simili al raffreddore, vomito e diarrea. La maggior parte delle persone infettate da un Adenovirus non presenta complicazioni. Gli Adenovirus non causano comunemente l'epatite, che è una complicazione rara, nota di solito tra gli individui immunocompromessi. Si potrebbe ipotizzare o la comparsa di una nuova variante in circolazione che causi una grave epatite nei bambini, o che una variante comunemente in circolazione stia colpendo soprattutto bambini più piccoli forse immunologicamente non protetti in relazione alla minore circolazione di Adenovirus durante la pandemia COVID-19.

Le amministrazioni centrali sono incoraggiate a segnalare qualsiasi caso sospetto nelle piattaforme europee (EpiPulse - European surveillance portal for infectious diseases - nell'EWRS). Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie - ECDC - continueranno a monitorare questo evento attraverso le attività di *epidemic intelligence* e i collegamenti con gli Stati membri dell'UE e i paesi del SEE e le principali parti interessate.

L'OMS sta monitorando attentamente la situazione con altri Stati membri per casi con profili simili. L'OMS non raccomanda alcuna restrizione ai viaggi e/o agli scambi con il Regno Unito o qualsiasi altro paese in cui sono stati identificati casi, sulla base delle informazioni attualmente disponibili.

#### *Azioni intraprese a livello nazionale*

La risposta clinica e di sanità pubblica è stata attivata a livello nazionale per coordinare la ricerca dei casi e le indagini sulle possibili cause della malattia.

Il Ministero della salute fin dalle prime fasi dell'allerta ha provveduto ad organizzare le azioni di risposta, in coordinamento con l'ISS e le Regioni a livello nazionale e con ECDC e OMS a livello internazionale. Sono state trasmesse costantemente alle Regioni/P.A. informazioni e aggiornamenti sulla situazione epidemiologica internazionale, sono state comunicate le definizioni di caso per la sorveglianza sul territorio nazionale così come fornite dall'OMS e sollecitate le Regioni alla ricerca attiva dei casi.

E' stata attivata su questo evento la rete dell'*Epidemic intelligence*, istituita con Decreto Direttoriale del 1° giugno 2021, composta da analisti formati e certificati dall'ISS e dal Ministero della Salute, designati dai rappresentanti dei servizi sanitari pubblici (Ministero della Salute, ISS, Regioni/PA, ASL, IRCCS, ecc.) sul territorio nazionale. Tale rete realizza le attività di sorveglianza basata su eventi, ai sensi della Circolare del Ministero della Salute n. 0047345 del 19 ottobre 2021. Il network italiano, attivato dal 5 aprile 2022 sull'evento con attività di monitoraggio globale (livello 1), dal 21 aprile 2022, in seguito alla segnalazione di casi in Italia, ha intensificato le attività con un monitoraggio intensivo e capillare (livello 2) sul territorio nazionale. Il Network Italiano di *Epidemic Intelligence* ha prodotto il primo bollettino EBS "Focus epatite pediatrica", che sarà costantemente aggiornato.

E' stata allertata anche la rete SEIEVA, già attiva presso ISS in coordinamento con i Referenti territoriali, per la raccolta dei dati epidemiologici e clinici delle epatiti acute che saranno trasmessi al Ministero della salute con cadenza giornaliera.

#### *Segnalazioni e raccomandazioni*

Si sollecita la segnalazione di ogni eventuale caso di epatite acuta che risponda alla definizione di caso attualmente adottata dall'OMS, a questo Ministero, Direzione Generale della Prevenzione sanitaria, (Ufficio 5 – Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale) e all'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive), ai seguenti indirizzi:

- [malinf@sanita.it](mailto:malinf@sanita.it)
- [epa2022@iss.it](mailto:epa2022@iss.it)

Le email di segnalazione dovranno contenere il seguente oggetto: **SEGNALAZIONE CASO EPATITE DI ORIGINE SCONOSCIUTA.**

Si raccomanda, in questa fase, volendo privilegiare sensibilità rispetto a specificità, di valutare ed eventualmente segnalare anche i casi parzialmente rispondenti alla definizione di caso.

Si raccomanda altresì di prevedere in ogni caso la conservazione dei campioni biologici per consentire ogni altro eventuale accertamento ritenuto necessario.

Si ribadiscono le seguenti raccomandazioni:

- dare massima diffusione tra i Pediatri di Libera Scelta (PLS), i Medici di Medicina Generale (MMG) e le strutture di assistenza ospedaliera e territoriale, delle informazioni disponibili e aggiornate inerenti i suddetti casi in modo da sensibilizzare i medici su ogni potenziale caso sospetto;
- 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.

Poiché alcuni casi sono risultati positivi per SARS-CoV-2 e/o Adenovirus, è necessario intraprendere la caratterizzazione genetica dei virus per determinare eventuali associazioni tra i casi.

**DIREZIONE GENERALE  
DELLA PREVENZIONE SANITARIA**

\*F.to Dott. Giovanni Rezza

Il Direttore dell'Ufficio 5  
Dott. Francesco Maraglino

*Referenti/Responsabili del procedimento:*  
Anna Caraglia  
Stefania D'Amato  
Federica Ferraro  
Monica Sane Schepisi  
Sabrina Valle

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