Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

A

Ufficio di Gabinetto
Sede

Protezione Civile
Coordinamento.emergenza@protezionecivile.it
protezionecivile@pec.governo.it

Ministero Economia e Finanze
mef@pec.mef.gov.it

Ministero Sviluppo Economico
gabinetto@pec.mise.gov.it

Ministero Infrastrutture e Trasporti
ufficio.gabinetto@pec.mit.gov.it

Ministero Del Lavoro e Politiche Sociali
segreteriaministro@pec.lavoro.gov.it

Ministero dei Beni e Delle Attività Culturali e del Turismo
mbac-udcm@mailcert.beniculturali.it

Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale
gabinetto.ministro@cert.esteri.it

Ministero della Difesa Ispettorato Generale della Sanità Militare
stamadifesa@postacert.difesa.it

Ministero dell'Istruzione
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

Ministero dell'Università e della Ricerca
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

Ministero dell'Interno
gabinetto.ministro@pec.interno.it

Ministero della Giustizia
capo.gabinetto@giustiziacert.it

Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria

Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento
Ministero Della Giustizia
prot.dgdt.dap@giustiziacert.it
gabinetto.ministro@giustiziacert.it

Ministero dello Sviluppo Economico
gabinetto@pec.mise.gov.it

Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali
ministro@pec.politicheagricole.gov.it

Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare
segreteria.ministro@pec.minambiente.it

Presidenza Consiglio dei Ministri - Dipartimento per gli Affari Regionali e le Autonomie
affariregionali@pec.governo.it

Assessorati alla Sanità Regioni Statuto Ordinario e Speciale LORO SEDI

Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano
LORO SEDI

Associazione Nazionale Comuni Italiani (ANCI)
anci@pec.anci.it

U.S.M.A.F. – S.A.S.N. Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera LORO SEDI

Ufficio Nazionale per la Pastorale della Salute
Conferenza Episcopale Italiana
salute@chiesacattolica.it

Don Massimo Angelelli
Direttore Ufficio Nazionale per la Pastorale della Salute
m.angelelli@chiesacattolica.it

Federazione Nazionale Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
segreteria@pec.fnomceo.it

FNOPI Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche
federazione@cert.fnopi.it

FNOPO Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica
presidenza@pec.fnopo.it

FNOVI Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani
info@fnovi.it

FOFI Federazione Ordini Farmacisti Italiani
posta@pec.fofi.it

Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico DGDMF
SEDE

Direzione generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione DGSAN
SEDE

Direzione generale della Prevenzione Sanitaria DGPRE – Uffici 3 - 4 -7 -9
SEDE

Federazione Nazionale Ordini dei TSRM e delle Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione
federazione@pec.tsrm.org

Istituti Zooprofilattici Sperimentali
www.izsmportici.it

Azienda Ospedaliera - Polo Universitario Ospedale Luigi Sacco
protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it

Comando Carabinieri Tutela della Salute – NAS
srm20400@pec.carabinieri.it

Istituto Superiore di Sanità
protocollo.centrale@pec.iss.it

Centro Nazionale Trapianti (CNT)
cnt@iss.it

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS "Lazzaro Spallanzani"
direzionegenerale@pec.inmi.it

Centro Internazionale Radio Medico (CIRM)
fondazionecirm@pec.it

Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
inmp@pec.inmp.it

Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)
fism.pec@legalmail.it

Confartigianato
presidenza@confartigianato.it

CONFCOMMERCIO
confcommercio@confcommercio.it

Ente Nazionale per l'Aviazione Civile - ENAC
protocollo@pec.enac.gov.it

TRENITALIA
ufficiogruppi@trenitalia.it

ITALO - Nuovo Trasporto Viaggiatori SpA
italo@pec.ntvspa.it

Direzione Generale Programmazione Sanitaria DGPROGS SEDE

SIMIT – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
segreteria@simit.org

AMCLI - Associazione microbiologi Clinici italiani
segreteriaamcli@amcli.it

Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (Simspe-onlus) Via Santa Maria della Grotticella 65/B 01100 Viterbo

Ordine Nazionale dei Biologi
protocollo@peconb.it

ANTEV Associazione Nazionale Tecnici Verificatori - PRESIDENTE presidente@antev.net

Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva
siaarti@pec.it

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali AGENAS
agenas@pec.agenas.it

Federazione Nazionale degli Ordini dei CHIMICI e dei FISICI
segreteria@pec.chimici.it

Dipartimento Per Le Politiche Della Famiglia ROMA
segredipfamiglia@pec.governo.it

Regione Veneto – Assessorato alla sanità
Direzione Regionale Prevenzione
Coordinamento Interregionale della Prevenzione
francesca.russo@regione.veneto.it
coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.veneto.it

Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia (FIRE)
info@fondazionefire.it

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
info@webaisf.org

Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)
sigenp@biomedia.net

Società Italiana di Igiene (SItI)
sitinazionale@tiscali.it

SIP Società Italiana di Pediatria
presidenza@sip.it

SIN Società Italiana di Neonatologia
info@sin-neonatologia.it

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

Facendo seguito:

- alle comunicazioni e-mail sull'evento in oggetto alle Regioni/P.A. da parte dell'Ufficio 5 DGPRE, già riportate nella Circolare n. 22809 del 23 aprile 2022;
- alla Circolare n. 22809 del 23 aprile 2022;
- alla pagina del portale Ministeriale dedicata ai casi di epatite acuta a eziologia sconosciuta in età pediatrica (https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5889);
- alla e-mail del 24 aprile 2022 con gli aggiornamenti dell'OMS sul numero dei casi e la descrizione delle attività in corso, sulla proposta di una definizione di caso leggermente modificata e sulla priorità di determinare l'eziologia (https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/multi-country-acute-severe-hepatitis-of-unknown-origin-in-children);

- alla e-mail del 26 aprile 2022 che riportava l'aggiornamento sul numero di casi riferiti dall'OMS e la data da considerare per le definizioni di caso probabile e di caso correlato epidemiologicamente;
- al bollettino epidemiologico OMS Prot. 0022924-DGPRE del 26 aprile 2022 e pubblicato sul sito del Ministero della salute (https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_4.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=eventiEpidemici)

e considerando il documento dello European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) "*Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children*" del 28 aprile 2022 (https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf), ed il documento congiunto ECDC-OMS Europa "*Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin*" del 20 maggio 2022 (https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/), si riportano di seguito: l'aggiornamento della situazione epidemiologica, le definizioni di caso attualmente adottate da OMS-ECDC, la più recente 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

A partire dal 5 aprile 2022, data 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 a quanto riportato al sistema di sorveglianza europea (TESSy) disponibile nel rapporto ECDC-OMS Europa, al 20 maggio 2022, sono stati segnalati 276 casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta in bambini di età pari o inferiore a 16 anni; tutti i casi sono stati classificati come probabili e nessuno come correlato epidemiologicamente. La distribuzione dei casi segnalati da 16 paesi è la seguente: Austria (2), Belgio (14), Cipro (2), Danimarca (7), Grecia (3), Irlanda (6), Italia (27), Paesi Bassi (14), Norvegia (5), Polonia (1), Portogallo (11), Repubblica di Moldavia (1), Serbia (1), Spagna (29), Svezia (9) e UK (144). Dei 276 casi probabili, per 162 casi è stata riportata l'informazione riguardo gli esiti; di questi 138 sono stati ricoverati, mentre 23 rimangono in cura. 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, come da ultimo aggiornamento della sorveglianza TESSy, sono stati riportati in totale 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

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. Altri patogeni sono stati rilevati in un numero ridotto dei casi inglesi e scozzesi. I dati delle indagini in UK 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.

Dal punto di vista epidemiologico, i casi dell'UK, avevano un'età mediana di tre anni (65,4% con età compresa tra i 3 e i 5 anni), il 54,4% dei casi era di sesso femminile. Anche i casi della Scozia presentavano una distribuzione di età e genere simile.

Ai 60 casi in Inghilterra e ai 13 della Scozia sono stati somministrati questionari con indagini ad ampio spettro (dati demografici, anamnesi dei casi e dei contatti, esposizione ad alimenti, acqua, animali,

sostanze tossiche e viaggi) che tuttavia non hanno evidenziato particolari caratteristiche comuni né esposizioni a comuni fattori di rischio né pregresso stato di immunosoppressione. Non sono stati identificati cluster familiari, mentre tra i casi della Scozia, due bambini hanno presentato un link epidemiologico con altri due casi noti.

Nei primi mesi del 2022, in Inghilterra si è osservato un eccesso, oltre la soglia, di patogeni isolati dai laboratori di sanità pubblica, che hanno riguardato adenovirus, enterovirus, human metapneumovirus, rhinovirus e norovirus, nelle classi d'età sotto i 10 anni dalla fine del 2021, e virus respiratorio sinciziale dalla fine dell'estate del 2021.

Le autorità sanitarie inglesi stanno conducendo indagini tossicologiche dettagliate riguardo a composti organici e metalli su alcuni casi e controlli sani. Le indagini preliminari non hanno evidenziato alcun risultato significativo e non è stata trovata evidenza di tossicità da paracetamolo o aflatossina B1.

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. La 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 non viene intrapresa una sorveglianza sistematica. 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. Ulteriori indagini epidemiologiche e di laboratorio e una raccolta strutturata di dati nel quadro di una sorveglianza ad hoc sono necessarie per consentire una valutazione accurata del fenomeno.

Esami di laboratorio

Oltre alla ricerca dei casi, 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.

Nel caso in cui la diagnostica non è disponibile a livello locale, i campioni devono essere inviati ai laboratori regionali e/o nazionali di riferimento, anche per la tipizzazione e la caratterizzazione del patogeno.

I campioni per la potenziale analisi possono includere sangue e biopsie di fegato disponibili, ma possono essere estesi a qualsiasi campione rilevante.

Poiché l'eziologia rimane sconosciuta, dove possibile, dovrebbero essere considerati anche studi tossicologici e ambientali attinenti. Al fine di escludere altre cause non infettive, è raccomandato lo screening di laboratorio per le malattie metaboliche e autoimmuni.

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, Bartnonella 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

Si raccomanda altresì di prevedere in ogni caso la conservazione dei campioni biologici per consentire ogni altro eventuale accertamento ritenuto necessario, inclusa la tipizzazione dell'agente infettivo rilevato, ove evidenze scientifiche aggiornate lo richiedessero.

In particolare, i campioni di siero, sangue con EDTA, tampone nasofaringeo/gola, campione fecale o tampone rettale, urine dovrebbero essere conservati collocandoli prima possibile a temperatura ≤-20°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 è necessario standardizzare i protocolli esistenti sulle diverse tipologie di campioni.
In UK, le PCR di tipizzazione basate su protocolli esistenti sono state applicate in combinazione con il sequenziamento. Tuttavia, la standardizzazione dei protocolli per la tipizzazione di adenovirus dal sangue è ancora in corso e i laboratori che effettuano la tipizzazione dovrebbero essere consapevoli degli aspetti legati alla sensibilità e all'interpretazione dei risultati. In UK, la tipizzazione si è basata su una combinazione tra diagnosi di positività mediante PCR, tipizzazione con PCR e sequenziamento mirato.
Sebbene non sia stato ancora concordato un protocollo per il sequenziamento dell'intero genoma dell'Adenovirus direttamente dal sangue, l'ECDC incoraggia i paesi ad effettuare il sequenziamento dell'intero genoma di campioni di sangue positivi all'Adenovirus e a condividere le sequenze genomiche con l'ECDC o depositarle nei database internazionali (ad esempio ENA, GenBank).

Potenziali misure di controllo

Secondo l'ECDC 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'HAdV 41. Tuttavia, poiché al momento le evidenze scientifiche sull'eziologia e la trasmissione sono deboli, le misure raccomandate dovrebbero consistere in una buona pratica igienica generale. Un'accurata igiene delle mani e l'adesione alle pratiche di igiene respiratoria 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. 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 fomiti 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.

Pertanto, 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.

Si evidenzia che, in considerazione di nuove conoscenze ed evidenze scientifiche sui casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta che potrebbero rendersi disponibili, nonché in base allo scenario epidemiologico che verrà a configurarsi, la scheda di segnalazione predisposta potrà subire aggiornamenti.

Si raccomanda:

Alle Regioni/P.A. di:

- Individuare un Referente entro il 30/05/22 per l'invio delle segnalazioni e delle relative interlocuzioni e di comunicarne i riferimenti (nome, cognome, indirizzo e-mail, n. tel., servizio di appartenenza) ai seguenti indirizzi: malinf@sanita.it, epa2022@iss.it;
- dare massima diffusione tra i Pediatri di Libera Scelta (PLS), i Medici di Medicina Generale (MMG) e le strutture di assistenza ospedaliera e territoriale, in particolare le Unità gastroenterologiche ed epatologiche pediatriche, delle informazioni disponibili e aggiornate inerenti i suddetti casi in modo da sensibilizzare i medici su ogni potenziale caso sospetto, informarli sulla corrente definizione di caso e sul flusso informativo previsto per la segnalazione;

- raccogliere, per ogni caso probabile di epatite pediatrica ad eziologia non nota, informazioni di storia recente di sintomi gastrointestinali o ittero e infezione da SARS-CoV-2 tra i membri della famiglia e tra i compagni di classe dell'asilo nido o di scuola o altra comunità. Inoltre, si raccomanda di ricercare focolai di adenovirus (o altri virus) nella comunità da cui provengono i casi anche utilizzando dati di laboratorio o di sorveglianza disponibili per infezioni recenti.

Ai medici di:

- utilizzare per ogni caso da segnalare, la scheda di segnalazione predisposta (**Allegato 1**);
- raccogliere informazioni cliniche complete su ogni caso da segnalare;
- raccogliere campioni biologici (descritti in tabella 1) per la conferma di laboratorio dei casi sospetti al primo contatto con il paziente;
- 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.

DIREZIONE GENERALE
DELLA PREVENZOINE 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"*

SCHEDA DI SEGNALAZIONE EPATITE PEDIATRICA AD EZIOLOGIA IGNOTA

ID:	**REGIONE:**	
Medico segnalatore:	**e-mail:**	**tel.:**
Data segnalazione: / /	**ASL di segnalazione:**	

Sezione 1: Dati demografici del caso			
Cognome (iniziali)		Nome (iniziali)	
Data di nascita *(aaaa-mm-gg)*	/ /	Comune di Residenza (prov.):	
Genere	F ☐ M ☐ altro ☐ non noto ☐	Cittadinanza:	

Sezione 2: Classificazione del caso
Probabile ☐ Correlato epidemiologicamente ☐ Escluso ☐

Sezione 3: Sintomatologia precedente (nelle 4 settimane precedenti l'esordio dell'epatite)		
Sintomo/Segno	**presente**	**data di esordio**
Anoressia	Si ☐ No ☐	/ /
Cefalea	Si ☐ No ☐	/ /
Congiuntivite	Si ☐ No ☐	/ /
Debolezza	Si ☐ No ☐	/ /
Diarrea	Si ☐ No ☐	/ /
Dolore addominale	Si ☐ No ☐	/ /
Epatomegalia	Si ☐ No ☐	/ /
Faringodinia	Si ☐ No ☐	/ /
Febbre	Si ☐ No ☐	/ /
Feci ipocromiche	Si ☐ No ☐	/ /
Irritabilità/confusione	Si ☐ No ☐	/ /
Ittero	Si ☐ No ☐	/ /
Nausea/vomito	Si ☐ No ☐	/ /
Rash	Si ☐ No ☐	/ /
Sangue nelle feci	Si ☐ No ☐	/ /
Sintomi respiratori	Si ☐ No ☐	/ /
Urine ipercromiche	Si ☐ No ☐	/ /
nessuno	Si ☐ No ☐	
non noti	Si ☐ No ☐	
altro	Si ☐ No ☐	/ /
Specificare:		

Sezione 4: Sintomatologia (dall'esordio dell'epatite)		
Sintomo/Segno	**presente**	**data di esordio**
Anoressia	Si ☐ No ☐	/ /
Cefalea	Si ☐ No ☐	/ /
Congiuntivite	Si ☐ No ☐	/ /
Debolezza	Si ☐ No ☐	/ /
Diarrea	Si ☐ No ☐	/ /
Dolore addominale	Si ☐ No ☐	/ /
Epatomegalia	Si ☐ No ☐	/ /
Faringodinia	Si ☐ No ☐	/ /
Febbre	Si ☐ No ☐	/ /
Feci ipocromiche	Si ☐ No ☐	/ /
Irritabilità/confusione	Si ☐ No ☐	/ /
Ittero	Si ☐ No ☐	/ /
Nausea/vomito	Si ☐ No ☐	/ /
Rash	Si ☐ No ☐	/ /
Sangue nelle feci	Si ☐ No ☐	/ /
Sintomi respiratori	Si ☐ No ☐	/ /
Urine ipercromiche	Si ☐ No ☐	/ /
non noti	Si ☐ No ☐	
altro	Si ☐ No ☐	/ /
Specificare:		

Sezione 5: Complicanze		
Complicanza	**presente**	**data di esordio**
Insufficienza epatica acuta	Si ☐ No ☐	/ /
Insufficienza midollare	Si ☐ No ☐	/ /
Insufficienza renale	Si ☐ No ☐	/ /
Emorragia	Si ☐ No ☐	/ /
Encefalopatia epatica	Si ☐ No ☐	/ /
Coma	Si ☐ No ☐	/ /
Sepsi	Si ☐ No ☐	/ /
altro	Si ☐ No ☐	/ /
Specificare:		

Sezione 6: Collocazione attuale		
Luogo di ricovero	**presente**	**data**
Ricoverato Area Medica	Si ☐ No ☐	/ /
Ricoverato Terapia Intensiva	Si ☐ No ☐	/ /
Ricoverato Unità Trapianti	Si ☐ No ☐	/ /
non noto	Si ☐ No ☐	/ /
altro	Si ☐ No ☐	/ /
Specificare:		

Sezione 7: Esito		
Esito	**presente**	**data**
Miglioramento/guarigione	Si ☐ No ☐	/ /
Ancora in trattamento	Si ☐ No ☐	/ /
In attesa di trapianto	Si ☐ No ☐	/ /
Decesso da epatite grave	Si ☐ No ☐	/ /
Decesso non da epatite	Si ☐ No ☐	/ /
Decesso da causa non nota	Si ☐ No ☐	/ /
non noto	Si ☐ No ☐	/ /

Sezione 8: Condizione pre-esistente	
Esito	**presente**
Nessuna	Si ☐ No ☐
Asma	Si ☐ No ☐
Asplenia	Si ☐ No ☐
Cardiopatia	Si ☐ No ☐
Diabete	Si ☐ No ☐
Disordine genetico	Si ☐ No ☐
Gravidanza	Si ☐ No ☐
Immunodeficienza/altro disordine immunitario	Si ☐ No ☐
Immunosoppressione	Si ☐ No ☐
Insufficienza midollare	Si ☐ No ☐
Ipertensione	Si ☐ No ☐
Malattia autoimmunitaria	Si ☐ No ☐
Malattia endocrina	Si ☐ No ☐
Malattia epatica	Si ☐ No ☐
Malattia gastrointestinale	Si ☐ No ☐
Malattia metabolica	Si ☐ No ☐
Malattia neuromuscolare	Si ☐ No ☐
Malattia polmonare	Si ☐ No ☐
Malattia renale	Si ☐ No ☐
Malattia reumatica	Si ☐ No ☐
Obesità	Si ☐ No ☐
Tubercolosi	Si ☐ No ☐
Tumore	Si ☐ No ☐
Non nota	Si ☐ No ☐
Altro	Si ☐ No ☐
Specificare:	

Sezione 9: Infezione da SARS-CoV-2	
Pregressa infezione da SARS-CoV-2	Si ☐ No ☐ Non noto ☐
Se sì, data della positività riscontrata:	/ /
Status vaccinale:	1 dose ☐ 2 dosi ☐ 3 dosi ☐ 4 dosi ☐ Numero non noto dosi ☐ Non vaccinato ☐ Status vaccinale non noto ☐
Data ultima dose vaccino	/ / Non nota ☐

Nome del vaccino somministrato come ultima dose	Non noto ☐

Sezione 10: Indagini diagnostiche

Esami ematologici	Indicare valore	Non valutato	Indeterminato	Data del test
ALT picco				/ /
AST picco				/ /
Fosfatasi alcalina picco				/ /
Bilirubina picco				/ /
INR picco				/ /

Agenti infettivi indagati[1]	Positivo	Negativo	Valutato ma risultato non disponibile	Non noto se valutato	Non valutato	Indeterminato	Data del test
HAV - PCR su sangue							/ /
HAV - PCR su feci							/ /
HAV: IgM							/ /
HAV: IgG							/ /
HEV: IgM							/ /
HEV: IgG							/ /
HEV - PCR su sangue							/ /
HEV - PCR su feci							/ /
HBV (HBsAg)							/ /
HBV: IgM anti-HBc							/ /
HCV (Ab)							/ /
HCV – PCR su sangue							/ /
HDV (Ab)							/ /
Adenovirus - PCR su campione respiratorio							/ /
Adenovirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Adenovirus - PCR su sangue							/ /
Adenovirus - PCR su urine							/ /
Adenovirus - PCR altro campione							/ /
Adenovirus - PCR altro campione specificare:							
Adenovirus - sierologia							/ /
Adenovirus - Risultato tipizzazione:							/ /
Adenovirus – Ct *cycle threshold* (valore)							
Adenovirus - data misurazione valore Ct più basso							/ /
Astrovirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Bartnonella henselae - sierologia							/ /
Batteri patogeni enterici (altri) - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Bocavirus - PCR su tampone faringeo							/ /
Borrelia burgdorferi - sierologia							/ /
Brucella Spp - sierologia							/ /
CMV - PCR su sangue							/ /
CMV - sierologia							/ /
EBV - PCR su sangue							/ /
EBV - sierologia							/ /

[1] *Gli agenti infettivi elencati sono condivisi con quelli indicati nei sistemi di sorveglianza europei*

Agenti infettivi indagati[1]	**Positivo**	**Negativo**	**Valutato ma risultato non disponibile**	**Non noto se valutato**	**Non valutato**	**Indeterminato**	**Data del test**
Enterovirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Enterovirus - PCR su sangue							/ /
Enterovirus - PCR su tampone faringeo							/ /
HHV6 - PCR su sangue							/ /
HHV7 - PCR su sangue							/ /
HSV-1 - PCR su sangue							/ /
HSV-2 - PCR su sangue							/ /
Influenza - PCR su tampone faringeo							/ /
Legionella - Ag su urine o PCR su sangue							/ /
Leptospirosi - PCR su urine							/ /
Metapneumovirus umano - PCR su tampone faringeo							/ /
Micoplasma - IgM o PCR su sangue							/ /
Norovirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Parainfluenza - PCR su tampone faringeo							/ /
Parechovirus - PCR sangue							/ /
Parvovirus - PCR sangue							/ /
Parvovirus - sierologia							/ /
Rhinovirus - PCR su tampone faringeo							/ /
Rotavirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Salmonella - PCR su feci o tampone rettale							/ /
Sapovirus - PCR su feci o tampone rettale							/ /
SARS-CoV-2 - PCR su tampone faringeo							/ /
SARS-CoV-2 - sierologia (anti N)							/ /
SARS-CoV-2 - sierologia (anti S)							/ /
SARS-CoV-2 - Risultato tipizzazione:							/ /
Titolo anti streptolisinico							/ /
Varicella - sierologia							/ /
Virus respiratorio sinciziale - PCR su sangue							/ /
Virus respiratorio sinciziale - PCR su tampone faringeo							/ /
Esame colturale feci o tampone rettale - ricerca virus (inclusi adenovirus, enterovirus, rotavirus)	Risultato:						/ /
Esame coltura feci o tampone rettale - ricerca batteri (inclusi campylobacter, salmonella, shigella, E. coli 0157)	Risultato:						/ /
Esame colturale del campione faringeo (incluso Streptococco gruppo A)	Risultato:						/ /
Esame colturale (batteri/miceti) su sangue	Risultato:						/ /
Esame colturale (virus: Adenovirus, CMV, EBV, HSV, influenza) su sangue	Risultato:						/ /
Esame colturale su urine (se indicato, per batteri patogeni)	Risultato:						/ /
Altro esame colturale (se sì, specificare):	Risultato:						/ /

[1] *Gli agenti infettivi elencati sono condivisi con quelli indicati nei sistemi di sorveglianza europei*

Tossicologia/farmaci
Tossicologia/farmaci

Assunzione di farmaci nell'ultimo mese	Si ☐ No ☐
Specificare:	

Tossicologia/farmaci	**Positivo**	**Negativo**	**Valutato ma risultato non disponibile**	**Non noto se valutato**	**Non valutato**	**Indeterminato**	**Data test**
Indagini eventuali su sangue in base ad anamnesi (es. piombo, arsenico, mercurio, ecc.)							/ /
Indagini eventuali su urine in base ad anamnesi (es. piombo, arsenico, mercurio, ecc.)							/ /
Concentrazione picco farmaci in base ad anamnesi (es. paracetamolo, salicilati, ecc.)							/ /

Indagini strumentali	**Effettuata**	**Sintesi referto**	**Data del test**
Esame radiologico	Si ☐ No ☐		/ /
Ecografia addominale	Si ☐ No ☐		/ /
TC	Si ☐ No ☐		/ /
Microscopia/Istologia	**Effettuata**	**Sintesi referto**	**Data del test**
Es. Istologici			
Biopsia epatica	Si ☐ No ☐		/ /
Immunoistochimica (adenovirus/CMV/EBV etc)	Si ☐ No ☐		

Sezione 11: Altre informazioni	
Ittero in famiglia (storia di ittero nei 2 mesi precedenti l'esordio sintomi del caso)	Si ☐ No ☐ Non noto ☐
Link epidemiologico ad altro caso:	Si ☐ No ☐ Non noto ☐
Se Sì, ID caso linkato:	
Viaggio nei 30 gg precedenti:	Si ☐ No ☐ Non noto ☐
Se Sì, luogo viaggio:	
SARS-CoV-2 in famiglia nei 2 mesi precedenti l'esordio sintomi del caso	Si ☐ No ☐ Non noto ☐
Altro:	