

Questa strana epatite dei bambini: fatti e misfatti

INTERVISTA AL PROF. GIUSEPPE MAGGIORE

Il professor Giuseppe Maggiore è, per univoco riconoscimento, un riferimento indiscusso dell'Epatologia pediatrica nazionale e sovranazionale. Attualmente è direttore della Epatogastroenterologia e responsabile medico del Programma di Trapianto di Fegato dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma. È a lui che abbiamo pensato di rivolgerci (attraverso poche domande) per avere un quadro preciso in termini epidemiologici e clinici relativi ai casi di epatite acuta grave nei bambini recentemente segnalati in particolar modo in Inghilterra e rispetto ai quali è stato da più parte lanciato un allarme anche ai pediatri italiani.

Allarme epatite nei bambini: puoi dirci in concreto di che cosa si tratta? Che cosa è successo di preciso?

Tutto è nato dall'osservazione clinica dei pediatri epatologi dei Centri terzo livello di Inghilterra e Scozia (UK) che i ricoveri per epatite acuta severa di causa sconosciuta avevano, nei primi tre mesi del 2022, già superato per numero i ricoveri annuali degli anni precedenti e che il numero dei trapianti di fegato in urgenza per questa stessa condizione, nella fascia di età < 10 anni, aveva già superato i precedenti conteggi annuali negli anni dal 2009 al 2019. Si tratta quindi dell'osservazione di una "esplosione" (*outbreak*) di casi di epatite acuta, in una specifica fascia dell'età pediatrica (età < 10 anni; età media di 3-5 anni), senza distinzione di genere, con una prevalenza (87%) nella popolazione caucasica, caratterizzata da severità clinica (coagulopatia), tale da dover ricorrere al trapianto di fegato in circa il 10% dei casi e con un decesso (nessun dettaglio fornito), in assenza di una causa certa identificabile. L'osservazione iniziale riguardava 74 casi in Inghilterra e 10 in Scozia; successivamente casi simili, circa 55, sono stati descritti anche in altri Paesi europei, per un totale di 148 casi, di cui 4 in Italia.

Al 3 maggio 2022 i casi segnalati in UK in individui di età < 16 anni erano circa 160 e per 11 di loro è stato necessario un trapianto di fegato; egualmente, in Europa, in 5 dei 55 casi è stato necessario un trapianto.

Qual è l'eziologia di questa epatite? Si tratta proprio di un'epatite più cattiva delle altre epatiti acute con cui abbiamo consuetudine?

Sembrerebbe, in effetti, un'epatite più "cattiva" delle altre per la frequente comparsa di disfunzione d'organo e per la già citata necessità, in una percentuale comunque non trascurabile, di un trapianto di fegato "salva vita". L'eziologia di questa epatite non è per adesso nota, e questo è un forte limite, così come non si conosce alcun bio-marcatore per questa condizione. Certamente l'ipotesi virale rimane la più suggestiva, d'altronde più della metà dei pazienti è risultata infetta da un adenovirus, in particolare il genotipo 41, abitualmente responsabile di gastroenterite acuta. L'ipotesi causale prevalente è, comunque, che un'infezione virale possa essere "amplificata", nel senso della severità di danno d'organo, da una condizione predisponente. Comunque non si sa ancora nulla di certo.

Nei casi di tua osservazione personale e in quelli di cui hai avuto notizia o esperienza indiretta erano presenti peculiarità cliniche, istologiche o di altro tipo che potrebbero indurci a definire queste forme di epatite come del tutto nuove e non inquadrabili con le conoscenze e le esperienze del passato?

Sono presenti solo alcune peculiarità che sembrerebbero identificare questa



forma, definibile come "epatite UK", quali l'epatocitolisi pura (senza gamma-GT) di entità rilevante (transaminasi con attività ben superiori alle 500 suggerite e dell'ordine di almeno 3-4000 UI) e la severità, la presenza cioè di una coagulopatia con un prolungamento del tempo di protrombina oggi sempre più espresso come l'INR (*International Normalized Ratio*). La clinica è quella di una epatite acuta "tipica" con sintomi aspecifici (vomito, astenia, disturbi gastrointestinali) che precedono la comparsa dell'ittero di 48-72 ore. Non sono disponibili dati sull'istologia epatica.

In che misura sono coinvolti i bambini italiani? In che misura è giustificato l'allarme montato dai media e in qualche modo anche dalle Società scientifiche?

I bambini italiani non sembrano essere, a tutt'oggi, particolarmente coinvolti da questa condizione, anche se non possiamo escludere che un'onda lunga proveniente dal nord Europa possa interessarci nelle prossime settimane. Un'indagine SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica), tuttora in corso, ne ha identificato 20 casi, di cui 18 di età < 10 anni. Un paziente è stato trapiantato. Questa numerosità è tuttavia sovrapponibile a quella del precedente triennio. È vero che sotto la pressione mediatica, a Roma, all'Ospedale Bambino Gesù, ho avuto modo di osservare almeno due casi discretamente convincenti per affinità con i casi UK, uno dei due con viremia da adenovirus. Il clamore mediatico è stato rilevante forse a causa dell'attuale condizione pandemica; certamente il livello di attenzione è giustamente alto nei Centri che abitualmente si confrontano in Italia con epatiti gravi/fulminanti. Comunque, niente panico! Il sistema ha tutti i presupposti per reggere a un eventuale impatto simile a quello vissuto dai colleghi in UK.

C'è qualche cosa "in più" (e/o di diverso da prima) che il pediatra di famiglia e quello ospedaliero deve fare in questa situazione, o ritieni che debba semplicemente continuare a fare bene il medico come ha fatto finora valorizzando la clinica e approfondendo gli esami diagnostici solo davanti a segni di allarme.

Va fatto (bene) quello che si faceva prima, forse faremo qualche controllo in più di transaminasi, in caso di astenia protratta, magari dopo un Covid, ma certamente ogni paziente itterico va inviato al DEA per un prelievo per transaminasi, bilirubina totale e diretta e coagulazione.

Quali ritieni essere i possibili segni di allarme che giustificano un approfondimento diagnostico e il ricovero presso una struttura di alta specializzazione.

Il passaggio di cure a un Centro con potenziale maggiore capacità di intensità di cura deve essere fatto sulla base della comparsa di una coagulopatia (anormalità dell'INR). Il Centro in questione deve avere la possibilità di eseguire un trapianto di fegato e/o procedure di emofiltrazione adeguate che possano fungere da "ponte" per un trapianto in urgenza (attesa media circa 48 ore) o per una rigenerazione epatica che permetta una ripresa della funzione dell'organo e la sospensione del bambino dalla lista attiva di attesa di trapianto.

Fatti una domanda da solo per dare una risposta che ci tieni a dare

Mi domanderei: «È opportuno restringere i criteri di identificazione di questi pazienti rispetto a quelli (forse un po' troppo ampi) attualmente suggeriti (età 1-16 anni, transaminasi > 500 UI)

per rendere più omogeneo il campione di pazienti da studiare, evitando che altre forme di epatiti possano "confondere" la nostra ricerca e centralizzando quanto più possibile questi pazienti in Centri con capacità assistenziali e di ricerca adeguate?» E mi risponderei che questa potrebbe essere una strategia adeguata in particolare in caso di un'impennata di casi anche nel nostro Paese.

Qual è il tuo commento libero e il consiglio operativo che ritieni di dare a tutti i pediatri lettori di Medico e Bambino?

In un mondo globalizzato, le informazioni viaggiano "in tempo reale" e questo ci ha permesso di recepire l'allarme dei colleghi UK e di prepararci e attrezzarci per ogni evenienza attivando i monitoraggi per la sorveglianza epidemiologica del nostro territorio: questo è certamente bene. Meno bene, ma comprensibile, l'attenzione mediatica (forse un po' morbosa) sull'argomento, ancora meno bene, il moltiplicarsi delle interviste radio/TV anche a personaggi senza specifiche competenze sull'argomento.

Ai pediatri di *Medico e Bambino* suggerisco di fare sempre attenzione alle fonti delle informazioni e a fidarsi della propria rivista che è sempre una certezza!

Intervista a cura di Alessandro Ventura