

21. maggio

L'epatite che continua ad essere "misteriosa"

L'uomo è l'oggetto più misterioso e sconcertante scoperto dalla scienza.

Angel Ganivet

Si sta rivelando immensamente difficile capire e cosa fare per la misteriosa epatite che ad oggi ha afflitto almeno **176 bambini** nel Regno Unito e più di **500 in** tutto il mondo.

Tolstoj sosteneva che sull'esito di un evento tuttora in corso si fanno sempre innumerevoli supposizioni; cosicché, comunque esso vada poi a finire, si trovano sempre persone disposte a dire: *"Io l'avevo asserito fin d'allora, che sarebbe andata così.* Ad oggi per questa epatite sono state formulate tre ipotesi.

Un'ipotesi suggerisce che il danno sia causato **dall'adenovirus**, un'infezione infantile comune che normalmente causa sintomi simili al raffreddore e potrebbe essere trattata con un farmaco antivirale.

Un'altra suggerisce che la causa sia una risposta immunitaria **"canaglia"** a una precedente infezione da SARS-CoV-2, che potrebbe essere gestita con immunosoppressori come gli steroidi.

Una terza ipotesi, proposta all'inizio di questa settimana, li riunisce suggerendo che l'infezione da **adenovirus** genera una **partnership distruttiva con SARS-CoV-2** che attiva l'azione lesiva del sistema immunitario sul fegato.

Anche se i casi rimangono rari, tuttavia alcuni bambini si ammalano gravemente: circa il **9%** dei **180** bambini colpiti negli Stati Uniti ha richiesto trapianti di fegato. Secondo i numeri diffusi oggi dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC);

L'agenzia ha precisato che cinque decessi sono ancora sotto inchiesta. Nel Regno Unito, al 3 maggio, **11** casi hanno richiesto il trapianto, senza tuttavia il riscontro di decessi

I medici affermano che la maggior parte dei casi può essere gestita con cure di supporto, ma esortano i genitori a rivolgersi immediatamente a un medico se il loro bambino mostra un ingiallimento della pelle e del "bianco negli occhi".

Organismi ufficiali tra cui **CDC** e **L'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito (UKHSA)** concordano che l'infezione sia da *adenovirus*.

Infatti una infezione da *adenovirus* può causare epatite nei *bambini immunosoppressi*, ma non è noto che lo faccia nei bambini sani. Il **CDC** afferma che l'adenovirus è stato trovato in quasi la metà dei casi negli Stati Uniti fino al 18 maggio.

L'allerta medica più recente della UKHSA nel report ***Updated Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology*** riporta che :

Un cluster di casi pediatrici di epatite senza un'etiologia apparente è stato identificato e segnalato al CDC nel novembre 2021. Una possibile associazione tra epatite pediatrica e infezione da adenovirus è allo studio dopo che test di laboratorio hanno identificato l'infezione da adenovirus in tutti e nove i pazienti nel cluster iniziale; i cinque campioni che potevano essere tipizzati erano tutti adenovirus di tipo 41. Gli investigatori continuano a esaminare il ruolo di altre possibili cause e identificare i fattori che contribuiscono.

Raccomandazioni per i clinici

I medici dovrebbero continuare a seguire la pratica standard per la valutazione e la gestione dei pazienti con epatite di eziologia nota e sconosciuta.

Si raccomanda ai medici di prendere in considerazione il test dell'adenovirus per i pazienti con epatite di eziologia sconosciuta e di segnalare tali casi alle autorità sanitarie pubbliche statali o giurisdizionali.

Poiché la potenziale relazione tra infezione da adenovirus ed epatite è ancora oggetto di studio, i medici dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di raccogliere i seguenti tipi di campioni, se disponibili, da pazienti pediatrici con epatite di causa sconosciuta per il rilevamento di adenovirus:

Campione di sangue raccolto in acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) (sangue intero, plasma o siero); il sangue intero è preferito al plasma e al siero)

Campione respiratorio (tampone nasofaringeo, espettorato o lavaggio bronchioalveolare [BAL])

Campione di feci o tampone rettale; un campione di feci è preferito a un tampone rettale

Tessuto epatico, se è stata clinicamente indicata una biopsia o se è disponibile tessuto da espunto di fegato nativo o autopsia:

Tessuto epatico fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE).

Tessuto epatico fresco, congelato immediatamente o appena possibile su ghiaccio secco o azoto liquido e conservato a $\leq -70^{\circ}\text{C}$

Il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), come la reazione a catena della polimerasi (PCR), è preferito per il rilevamento di adenovirus (attualmente non disponibile per la biopsia epatica FFPE o l'espunto di fegato nativo). Il test del sangue intero mediante PCR è più sensibile ed è preferito rispetto al test del plasma mediante PCR.

Ove possibile, i campioni clinici devono essere testati localmente per garantire risultati tempestivi per la cura del paziente. Per qualsiasi esigenza di test diagnostici oltre la capacità locale, CDC raccomanda ai medici di contattare il loro laboratorio di salute pubblica statale.

La scorsa settimana l' **UKHSA**, in un annuncio che ha aggiornato i numeri dei casi ha affermato *"Le nostre indagini continuano a suggerire che esiste un'associazione con l'adenovirus". (Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation. La presenza in oltre il 70% dei casi suggerisce che deve avere un ruolo importante.*

Ma sono diversi gli epatologi che pensano che l'adenovirus sospetto potrebbe essere uno "spettatore innocente".

Isabella Eckerle, virologa *dell'Università di Ginevra*, si chiede quanto sia specifica la presenza del virus in "minime quantità" e se sia rintracciabile anche nei bambini sani ?

UKHSA prevede di pubblicare oggi (19 maggio) la metodologia per uno studio che confronterà la prevalenza di *adenovirus* nei bambini ricoverati in ospedale con la misteriosa epatite con quella nei bambini ricoverati in ospedale per altri motivi. Tuttavia "gli scettici" osservano che le biopsie epatiche dei bambini colpiti non sono riuscite a trovare cellule con adenovirus, un classico segno di epatite adenovirale.

Forse le agenzie stanno trascurando un colpevole più probabile: **SARS-COV-2**.

E' quanto sostiene in un twitter l'epatologo californiano **Farid Jalali**:

"È profondamente imbarazzante che i principali organismi scientifici negli Stati Uniti e nel Regno Unito stiano utilizzando prove circostanziali così deboli per distrarre il pubblico ... [dalla] probabile possibilità che la recente infezione da SARS-CoV-2 possa guidare l'aumento dei casi

Lui e altri suggeriscono che SARS-CoV-2 possa innescare un attacco immuno-mediato al fegato diverse settimane dopo, proprio come asserisce il CDC nel report **For Parents: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19** evidenziando che altri

organi possono essere colpiti diverse settimane dopo l'infezione da SARS-CoV-2 nella condizione chiamata **sindrome infiammatoria multisistemica** nei bambini (MIS -C).

Solo alcuni dei bambini con epatite sono attualmente infetti da SARS-CoV-2; nel Regno Unito, la cifra era del **18%**. Ma un recente studio del CDC ha stimato che il **75%** dei bambini statunitensi di età inferiore ai 12 anni è stato infettato, il **31%** tra dicembre 2021 e febbraio.

Una pubblicazione del **Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie** la scorsa settimana ha riportato prove di una precedente infezione da SARS-CoV-2 in **14** dei 19 bambini con epatite. Ha anche mostrato che la maggior parte dei casi in Europa si è verificata quest'anno durante una grande ondata di **Omicron**. Solo una piccola minoranza dei bambini colpiti è stata vaccinata contro SARS-CoV-2; i vaccini non sono disponibili per i bambini di età inferiore a 5 anni, la fascia di età in cui si verifica la maggior parte dei casi.

Jalali in un'intervista fa presente che se l'adenovirus sta danneggiando il fegato, il potente farmaco antivirale **cidofovir** potrebbe essere utilizzato in casi urgenti; se il danno epatico risulta da una reazione immunitaria prolungata, i farmaci immunosoppressori potrebbero salvare la vita. Se si presume erroneamente che qualche processo infettivo stia causando attivamente insufficienza epatica, non è possibile avvicinarsi a quel paziente con farmaci immunosoppressori perché possono ostacolare la capacità del corpo di combattere un'infezione virale attiva.

Petter Brodin, immunologo pediatrico e pediatra dell'*Imperial College London* e **Moshe Arditi**, medico pediatrico di malattie infettive presso il **Cedars-Sinai Medical Center**, la scorsa settimana hanno pubblicato su **Lancet** una ipotesi che unisce i due virus.

Sottolineano che fino ad oggi, tutti i 18 casi testati nel Regno Unito ospitavano **adenovirus-41**, un ceppo di adenovirus che infetta l'intestino, e che è stato scoperto che SARS-CoV-2 stabilisce significativi *serbatoi intestinali* che persistono dopo l'infezione acuta.

Brodin e **Arditi** hanno proposto che dopo che l'adenovirus ha infettato l'intestino, SARS-CoV-2 potrebbe agire come *co-cospiratore*. Una piccola sezione della proteina spike SARS-CoV-2 che ha dimostrato di indurre un'attivazione ampia e non specifica dei **linfociti T** potrebbe potenziare la risposta immunitaria all'adenovirus e la risposta immunitaria canalaglia potrebbe quindi attaccare il fegato. Un tale meccanismo, in cui un frammento della proteina spike del coronavirus innesca una reazione eccessiva immunitaria, è stato implicato nella grave infiammazione riscontrata in MIS-C. (Brodin P 2022)

Brodin esorta i medici che indagano sui bambini con l'epatite inspiegabile a raccogliere campioni di feci che potrebbero confermare i serbatoi intestinali di SARS-CoV-2 e testare un sistema immunitario iperattivato. Se l'ipotesi è confermata - e Brodin sottolinea che non lo è stata - afferma che la terapia immunosoppressiva sarebbe appropriata. "[Se] si tratta di un'attivazione fuori controllo del sistema immunitario, allora devi essere molto aggressivo nel fermare quella risposta immunitaria".

Jalali, da parte sua, è preoccupato per un preprint, non ancora sottoposto a revisione paritaria, pubblicato il 14 maggio dagli scienziati della **Case Western Reserve University**. Il documento suggerisce che i casi di epatite segnalati finora sono la punta di un iceberg di danno epatico nei bambini a seguito di infezioni da COVID-19. I ricercatori hanno confrontato i record elettronici di **246.000** bambini di età compresa tra 1 e 10 anni che hanno contratto il COVID-19 tra marzo 2020 e marzo 2022 con quelli di **551.00** bambini che hanno contratto altre infezioni respiratorie in quel periodo. Nei mesi successivi all'infezione, i bambini infetti da COVID-19 erano **2.5** volte più

probabili di avere elevati di **enzimi** che indicano danni al fegato e **3,3** volte più probabilità di avere **bilirubina elevata**, che può causare ittero. Livelli elevati possono essere un segno di compromissione della funzionalità epatica.

Clare Wenham, un'esperta di politica sanitaria globale presso la *London School of Economics* il cui figlio di 4 anni è stato ricoverato in ospedale per epatite all'inizio di questo mese e trattato con cure di supporto, ha seguito da vicino le teorie combattive della causalità. *"Non ci sono ancora dati sufficienti per trarre conclusioni definitive", i medici mi dicono Semplicemente non sappiamo... quale sarà l'evoluzione...*

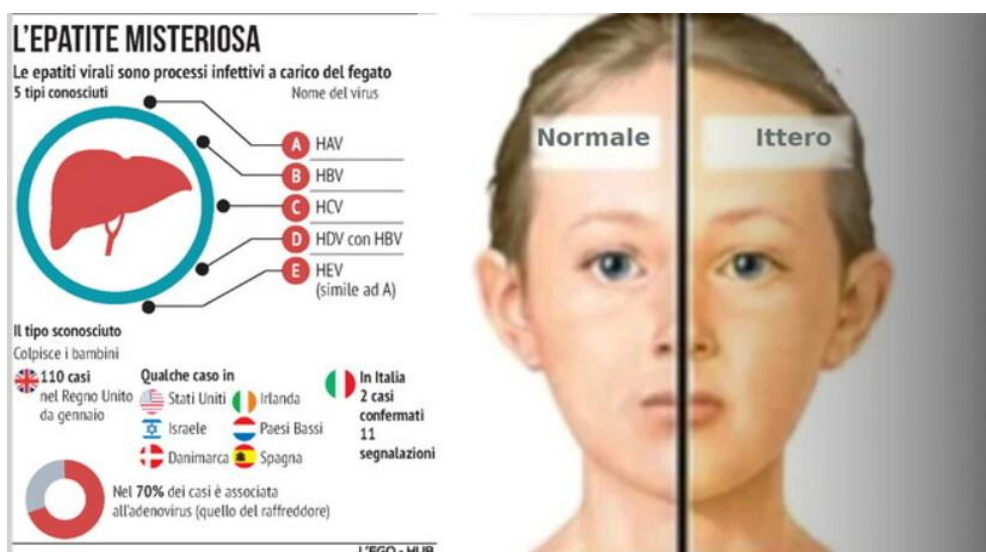
Il figlio di Clare, i cui sintomi si sono sviluppati diverse settimane dopo che lei e sua figlia avevano avuto il COVID-19, non è risultato positivo per SARS-CoV-2 ma era positivo per adenovirus. È stato dimesso a casa il 15 maggio. Ma i suoi enzimi epatici continuano a rimanere elevati...

Riferimenti

-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.

A chi legge

Le dichiarazioni degli esperti sono riportate da Meredith Wadman da Science insider del 19 maggio



Per gli Amici pediatri (e non solo)

Domenica **22 maggio** nello spazio **BIMBO-COVID** il report di *Ariel Levy*: *Mother Superior I bambini non hanno bisogno di istruzioni per svilupparsi. Se ci togliessimo di torno, imparerebbero a camminare, parlare, dormire ed interagire perfettamente ...*

Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 Maggio 2021

La seconda dose: esitazioni e preoccupazioni

La pratica vaccinale, attesa con ansia ed impazienza è stata, giustamente, celebrata ed enfatizzata ma anche, indecentemente strumentalizzata. Con i vaccini abbiamo tutti raggiunto la convinzione di avere un "domani migliore". Purtroppo il nostro inconscio sa che un "domani migliore" non dà mica la certezza di "un dopodomani ancora migliore", in realtà nessuno sa quanto tempo durerà l'effetto dei vaccini. In realtà

temiamo il domani solo perché non sappiamo cosa sta accadendo oggi e quando non sappiamo costruire il presente, ci illudiamo che saremo capaci di farlo domani, e così rimaniamo "fregati" perché domani finisce sempre per diventare oggi, perché nell'oggi cammina già il domani. (Samuel Taylor Coleridge) Tuttavia solo pochi mesi fa con l'arrivo dei vaccini, è diventato ben presto chiaro che per porre fine alla pandemia, avremmo dovuto affrontare un altro problema onnipresente: la diffusa esitazione a vaccinarsi e il timore di effetti collaterali dovuti alla somministrazione del vaccino ed in particolare di alcuni vaccini. Esitare va benissimo, se poi fai quello che devi fare (Bertolt Brecht).

Le cronache vaccinali in particolare hanno raccontato l'accettazione entusiastica ai vaccini da parte degli anziani e di come fossero felici quando finalmente venivano vaccinati in un clima di "grazie, prego, si accomodi, ci scusi per l'attesa, preferisce il sinistro o il destro già fatto, grazie ancora, si ricordi l'appuntamento per la seconda dose". Domenico Starnone dalle pagine dell'Internazionale riferisce di aver sentito anziani telefonare increduli ai parenti: mai sperimentata una tale accoglienza! e come a malincuore lasciavano il centro vaccinale che li aveva accolti e protetti. La gentilezza e la professionalità di tutti gli operatori dei centri vaccinali, i volontari in particolare, ci fa riflettere perché mai ogni possibile servizio di pubblica utilità non debba funzionare sempre con lo stesso garbo ed educazione. In queste ultime settimane la paura di possibili "side effects" si sta ripresentando avvicinandosi la seconda somministrazione, il "richiamo", a seguito di un "passa parola" su possibili effetti secondari multiformi, misteriosi e invalidanti differenti da quelli previsti nella prima somministrazione. Ironia della sorte, è proprio questa stessa paura ed il racconto che se ne fa che può amplificare e persino indurre effetti negativi.

Pertanto, dissipare esitazioni e paure fornire informazioni basate sulle evidenze cliniche (in realtà scarse e aneddotiche) potrebbe essere un primo passo per evidenziare l'infondatezza di molte preoccupazioni. Ciò è particolarmente rilevante per coloro che hanno subito effetti avversi in passato o hanno maggiori probabilità di esserne colpiti per loro eventuali allergie verso alcune componenti del vaccino. A tale riguardo può essere utile consultare la sezione di Allergologia curata da Guglielmo Scala con le relative raccomandazioni. Tuttavia, vale anche la pena sottolineare che la maggior parte delle persone non riferisce effetti collaterali o quelli avvertiti in forma lieve. È anche importante sottolineare che non tutti i sintomi che si verificano dopo la vaccinazione sono necessariamente causati dal vaccino. In effetti, il principale report che ha analizzato gli effetti collaterali correlati al vaccino Pfizer-BioNTech, che comprendeva più di 40000 persone, ha riportato tassi di affaticamento dopo la prima somministrazione nel gruppo placebo dal 23% al 33%, tassi di mal di testa dal 18% al 34% e dolore muscolari diffusi dall' 8% all'11%.

Presumibilmente queste percentuali si presenteranno amplificate anche nella seconda vaccinazione proprio come effetto di questo chiacchiericcio. È importante che i medici prendano il sopravvento sui media e su questo parlottio sanitario per creare fiducia e soffocare sul nascere azioni prima che inneschino un livello di paura che amplifichino una esperienza sicuramente non piacevole. La prima regola dell'informazione è la piena trasparenza sui potenziali effetti collaterali. Tuttavia, il modo in cui queste informazioni vengono presentate può influenzare profondamente il processo decisionale e la stessa percezione dei sintomi. Ad esempio, invece di dichiarare la probabilità di subire un particolare effetto negativo, possiamo fornire la probabilità di non subire questo effetto. Inoltre, invece di compilare una "laundry list" non esaustiva di tutti i possibili effetti avversi senza una valutazione percentuale delle possibilità che si verifichino, sarebbe utile dare informazioni più graduali sulla probabilità di subire un effetto avverso (ad esempio, da molto comune a molto raro). Infine, mentre gli effetti avversi gravi sono ovviamente motivo di preoccupazione e devono essere monitorati attentamente, anche forme lievi di febbre, dolore muscolare o affaticamento vanno spiegate come indicatori di un sistema immunitario che sta rispondendo in modo appropriato al vaccino e vanno pertanto considerati come effetti positivi.

Mentre le informazioni negative sulle vaccinazioni sono facili da trovare nel panorama infodemico le informazioni costruttive sono purtroppo notevolmente minoritarie. La disinformazione sulle conseguenze della vaccinazione può variare da mezze verità e speculazioni infondate a disinformazione mirata radicata nelle teorie del complotto. Per quanto possano essere lontani dalla nostra attuale comprensione scientifica, la disinformazione può plasmare le percezioni e il processo decisionale delle persone se lasciata

incontrastata e portare a un ciclo che si autoalimenta di notizie negative. Ad esempio le persone che sono esposte a informazioni negative sui farmaci attraverso i media riportano più eventi avversi, aumentando e convalidando le preoccupazioni degli altri.

Tuttavia, mai come in questo tempo pandemico, i medici devono essere consapevoli che potrebbero essere necessarie ulteriori azioni quando si interagisce con persone con livelli di ansia più elevati, perché fornire informazioni corrette non necessariamente diminuisce l'esitazione vaccinale. Le campagne di informazione sulle vaccinazioni sono adattate a coloro che sono riluttanti a vaccinare, cioè, a quelle persone che non hanno ancora deciso se i benefici superano i costi della vaccinazione, ma che sono aperti alle informazioni per prendere una loro decisione. L'esitazione di solito implica sfiducia nei benefici del vaccino, preoccupazioni per futuri effetti sconosciuti, preoccupazioni per il profitto commerciale o una preferenza per l'immunità naturale.

La ricerca sugli effetti placebo e nocebo ha dimostrato che...

(Per continuare vai al testo integrale)