

30. Giugno

Ma l'epidemia di epatite pediatrica è reale?

*La realtà è quella cosa che,
anche se si smette di crederci,
non scompare.*
Philip K. Dick

Sono passati 3 mesi da quando il [Regno Unito](#) ha comunicato che un'epatite grave e inspiegabile mandava bambini piccoli agli ospedali in numero "insolito". Alla prima manciata di casi segnalati in Scozia il 31 marzo si sono presto aggiunti dozzine e poi centinaia di segnalazioni, principalmente da Europa, Stati Uniti e Regno Unito.

Al 24 giugno, secondo l'OMS il totale globale, comunicato da **33 paesi**, è aumentato era di **920** casi probabili

(Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country).

Lo stesso giorno i [Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie \(CDC\)](#) hanno riferito che i casi negli Stati Uniti fino al 15 giugno sono stati **296**

(Interim Analysis of Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children Aged <10 Years — United States, October 2021–June 2022)

Eppure, dopo settimane di intenso sforzo da parte degli scienziati, la causa dell'infiammazione acuta del fegato che ha ucciso 18 bambini in tutto il mondo e ha portato a trapianti di fegato in altri 41 rimane poco chiara. L'infezione da adenovirus, l'infezione da SARS-CoV-2 o una reazione ritardata ad essa, o una combinazione di entrambe, sono nell'elenco dei possibili colpevoli

Vedi Badeker

24. Aprile Long covid pediatrico può portare ad una epatite grave?

21. maggio L'epatite che continua ad essere "misteriosa"

Dati recenti sollevano dubbi sul fatto che questi casi costituiscano un vero focolaio. Un'indagine pubblicata a maggio dal [Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie](#) ha rilevato un numero elevato di casi in alcuni paesi

(Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years)

Contemporaneamente un'altra indagine condotta in Israele confuta questi dati

(Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022)

I [ricercatori del CDC](#) questo mese non hanno riportato alcun aumento, rispetto ai livelli pre-pandemici, nei trapianti di fegato pediatrici, nelle visite al pronto soccorso negli Stati Uniti o nei ricoveri per epatite pediatrica tra ottobre 2021 e marzo.

(Trends in Acute Hepatitis of Unspecified Etiology and Adenovirus Stool Testing Results in Children United States, 2017–2022)

Né hanno trovato più adenovirus nei campioni di feci dei bambini durante questo periodo, rispetto a prima della pandemia.

Per scoprire se si sta verificando un [vero focolaio](#), un team dell'OMS guidato da [Philippa Easterbrook](#) questa settimana ha proposto un'indagine tra gli epatologi delle unità epatiche

pediatriche e delle unità di terapia intensiva in tutto il mondo, chiedendo il *conteggio dei casi* e i dati dell'era pre pandemica e quelli degli ultimi mesi.



In una intervista di ieri (28 giugno) a Science ha dichiarato che :

La notizia positiva è che gli Stati Uniti, il Regno Unito e l'Europa sembrano avere una traiettoria discendente di nuovi casi clinici. ... questo è rassicurante.

Le ipotesi di lavoro [per cosa c'è dietro l'epidemia] sono più o meno le stesse [quelle] emerse all'inizio. ... L'adenovirus e l'infezione COVID-19 attuale o passata, che operano in modo indipendente o collaborano in qualche modo come cofattori.

Attualmente COVID-19 è rilevato in circa il 10% dei casi ... [che sono testati da] PCR [reazione a catena della polimerasi L'informazione che manca davvero è sull'infezione passata da COVID in questi bambini. ... [Questo è] difficile da ottenere e difficile da interpretare perché c'era così tanta trasmissione di COVID in corso tra la fine di dicembre 2021 e l'inizio del 2022.

Abbiamo sempre saputo che esiste questo fenomeno di epatite acuta di [causa] sconosciuta nei bambini. È davvero importante prendere in giro: è più o meno la stessa cosa e a causa di una maggiore consapevolezza e di una maggiore segnalazione stiamo solo vedendo di più? O c'è sicuramente qualcosa di nuovo, qualcosa al di sopra del tasso di background?

Spesso non ci sono buoni record in cui puoi facilmente estrarre questi casi che si verificano ogni anno. Speriamo di ottenere presto informazioni migliori con il sondaggio globale che lanceremo.

Un risultato chiave sarà da uno studio caso/controllo [nel Regno Unito] che esamina i tassi di infezione da adenovirus nei bambini ricoverati in ospedale con e senza epatite. ... Se vediamo gli stessi tassi in quelle popolazioni, [adenovirus] è solo un'infezione da passante; non è probabile che sia causale. Oppure potrebbe essere un cofattore, ma di per sé non sarebbe causale.

L'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito prevede di pubblicare i risultati dello studio caso/controllo il 7 luglio. Badeker provvederà a comunicarti

OMS questo mese ha lanciato un set di dati **minimo**

(Suggested minimum variables for reporting cases of severe acute hepatitis of unknown etiology in children: line list, 17 June 2022)

per la segnalazione dei casi e una guida separata sulla raccolta di campioni per i test di laboratorio, che potrebbe essere utili ai colleghi epatologi

L'illusione più pericolosa per un ricercatore è che esista soltanto un'unica realtà. Si può trascorrere una vita intera a costruire un muro di certezze tra noi e la realtà (Chuck Palahniuk)



Liviah Widders, che ha ricevuto un trapianto di fegato a gennaio dopo aver contratto una misteriosa epatite, assume farmaci per prevenire il rigetto del suo nuovo fegato.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 30 giugno 2021

Varianti verso vaccini: sono disponibili i primi risultati

A chi legge: Questi sono i primi dati disponibili della risposta delle varianti ai vaccini. Devono essere interpretati con cautela poiché, in generale, sono stati ottenuti da piccoli studi o dall'analisi in vitro di anticorpi post-vaccino contro pseudovirioni, virus chimerici o cloni ricombinanti.

Il primo VOC descritto è stato quello britannico (VOC202012/01, N501Y.V1) che appartiene al ceppo B.1.1.7 e presenta la mutazione N501Y nel RBD. È stato descritto per la prima volta nel settembre 2020 nella parte meridionale del Regno Unito dove in poche settimane ha spiazzato i ceppi precedentemente circolanti, diventando in breve tempo il ceppo predominante a livello mondiale. La localizzazione della mutazione N501Y non sembra influenzare l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti diretti contro l'RBD (5) . I due vaccini a mRNA (mRNA-1273; Moderna e BNT162b2; Pfizer) sembrano essere in grado di neutralizzare e proteggere questo tipo di variante, con efficienze solo leggermente inferiori e con una sufficiente efficacia di popolazione (4,5,6,7). Inoltre, rispetto all'influenza, diminuzioni inferiori al 20% dei titoli non sembrano determinare una perdita significativa della sua efficacia di popolazione (1)

Anche il vaccino vettore ChAdOx1 (AstraZeneca) sembra mantenere la sua efficacia contro questa variante, sebbene uno studio mostri un'efficacia del 74% contro questa variante rispetto all' 84% contro i ceppi convenzionali (7). Perché sono i primi, i tre precedenti vaccini sono stati sviluppati dall'originale Wuhan-Hu-1 ceppo e la sua sequenza genetica, in cui questa variante non è inclusa (2,6).

Il subunità proteica NVX-CoV2373 (Novavax) ha mostrato un'efficacia dell'86% contro questa variante rispetto all'89% dei ceppi convenzionali (5,6) # Può essere utile rivedere : 04.02.21: La variante inglese 16.02.21: Perché le varianti mi preoccupano 17.02.21: Perché la "variante britannica linea B.1.1.7" genera panico? B.1.351 La variante sudafricana VOC (N501Y.V2) appartiene al ceppo B.1.351 ed è attualmente la causa principale del più grande focolaio, dove è stata descritta per la prima volta nell'ottobre 2020 (8) .

C'è una ragionevole preoccupazione, poiché presenta importanti cambiamenti nell'area RBD (mutazione di fuga E484K, N501Y e K417N), oltre a cambiamenti che interessano il dominio Nterminale di questo (altro bersaglio degli anticorpi neutralizzanti) (6,8) . # Può essere utile rivedere : 22.02.21:Una settimana sudafricana I vaccini mRNA mostrano una significativa riduzione della loro efficacia e capacità di neutralizzazione in vitro contro lo pseudovirus SARS-CoV-2 con queste mutazioni (1,2,3,4,5). Pertanto, i vaccini mRNA-1273 e BNT162b2 presentano un'efficacia 6 volte inferiore contro i ceppi di questa variante (8,9) sebbene la rilevanza clinica di questa diminuzione debba essere valutata in modo prospettico, poiché l'intensa risposta immunitaria che inducono determina una «riserva di capacità» che non influenzerebbe eccessivamente l'infezione (2,10) Il vaccino ChAdOx1 ha mostrato una bassa efficacia, vicina al 10-25%, contro questa variante e titoli circa 9 volte inferiori, tanto che alcuni paesi come il Sudafrica hanno annunciato che smetteranno di usarlo (8).

In uno studio è stato osservato come questo vaccino abbia ridotto l'efficacia della malattia da lieve a moderata, ma il suo significato è noto nella malattia grave causata da questa variante (5,6). Dal canto suo, il vaccino vettore Ad26.CO2.S (Janssen) ha mostrato solo il 57% di efficacia per la protezione contro la malattia moderata/grave rispetto al 66-72% nei paesi in cui questa variante non circola; sebbene mantenga un'efficacia dell'85% nelle forme gravi (3,4,5) Il vaccino NVX-CoV2373 ha anche riferito un'efficacia inferiore al 50% contro questa variante sudafricano rispetto al 89% con ceppi convenzionali. (5,6). Gli studi di Wang et al. (11) con sieri di pazienti infetti e vaccinati indicano che contro questa variante c'è una diminuzione di 10-13 volte della concentrazione di anticorpi neutralizzanti.

Nel dicembre 2020 è stato segnalato per la prima volta in Giappone un nuovo COV relativo a diversi casi provenienti dal Brasile. Questo paese dal canto suo ha anche successivamente riportato un'elevata circolazione di questa variante nella regione di Manaus (circa il 40% dei ceppi sequenziati) (12).

Questa variante brasiliana (P.1, N501Y.V3), che contiene anche, tra le altre, la mutazione E484K, sembra essere associata a reinfezioni; non ci sono ancora dati definitivi sull'efficacia dei vaccini attuali, ma uno studio a Manaus sembra indicare che sarebbe ridotto del 25-61% (2,3) # Può essere utile rivedere : 26.01.21: Tragedia brasiliana: cronaca di un genocidio annunciato Lo studio di Wang et al. (13) su persone inoculate con vaccini mRNA ha mostrato una significativa diminuzione del titolo anticorpale neutralizzante (tra 2,2 e 2,8 volte) contro questa variante, sebbene l'alto titolo ottenuto sembri contrastare questo effetto sul virus, non presentando lo stesso impatto contro la variante sud-africana. All'inizio di febbraio 2021, è stata descritta una nuova variante (CAL.20C, B.1.427 / B.1.429) nella città di Los Angeles (California) che comprende i lignaggi B.1.427 e B.1.429. La mutazione L452Y nell'area RBD è molto simile a N501Y, quindi il suo effetto sui vaccini sarebbe minimo e simile a quello britannico, sebbene non ci siano dati conclusivi pubblicati (3,4)

Non solo anticorpi La risposta immunitaria ai vaccini è ad ampio spettro e non vengono indotti solo anticorpi specifici ma anche un'intensa risposta cellulare specifica (cellule T helper e cellule T citotossiche killer) che può fornire globalmente la diminuzione del set di anticorpi neutralizzanti (4) # Può essere utile rivedere : 05.04.21:Per quanto tempo ? 06.04.21:La definizione di un titolo protettivo anticorpale per un vaccino anti Sars-cov2 Nelle persone convalescenti, l'immunità cellulare non è limitata solo agli epitopi della proteina S, ma agisce anche contro altre aree antigeniche come il nucleocapside; si deve quindi considerare che tale immunità cellulare rimane funzionale nei confronti delle nuove varianti (16) Le cellule T non prevengono l'infezione, ma prevengono l'infezione di altre cellule adiacenti.

Nell'infezione da SARS-CoV-2, le cellule T killer fanno la differenza tra un'infezione lieve/moderata e una grave che richiede il ricovero ospedaliero (16) Occorre anche fare riferimento ad uno studio che sembra indicare che la seconda dose di un vaccino mRNA o la prima in una persona già infetta determinerebbe una risposta immunitaria di grande entità (> 1.000 volte quella preesistente) che supporterebbe una capacità di riserva che potrebbe facilmente compensare la diminuzione dell'efficacia protettiva degli anticorpi indotta da questi vaccini (17)

Che fare ? Quali strategie potrebbero ridurre al minimo l'impatto di queste varianti sui vaccini? I 2 vaccini mRNA e il vaccino vettore ChAdOx1 richiedono 2 dosi per indurre la massima efficacia. Sebbene la presenza di anticorpi neutralizzanti possa essere rilevata dopo la prima dose, i titoli aumentano significativamente dopo la seconda dose. Pertanto, questi vaccini sono meno efficaci durante il periodo tra le dosi. Pertanto, nelle persone infette in questo periodo, SARS-CoV-2 potrebbe essere in grado di replicarsi poiché si trova in una situazione di protezione non ottimale, il che faciliterebbe la selezione delle "varianti di fuga" del vaccino. Pertanto, sarebbe opportuno non allungare inutilmente ed eccessivamente l'intervallo tra le dosi ed utilizzare vaccini che inducono un alto livello di anticorpi già nella prima dose (maggiore è il titolo basale, maggiore è la capacità di neutralizzazione) e confermare che questo processo di fuga non avviene in quelli che richiedono una sola dose, come l'Ad26. Vaccino vettore COV2 .S (18)

Allo stesso modo, è necessario stabilire nuovi correlati di protezione contro queste varianti in ciascuno dei diversi vaccini, in modo che la loro scelta sia determinata dalla loro circolazione in ciascun territorio o paese (5,6). Un'altra possibilità sarebbe quella di aggiornare e riformulare la composizione dei vaccini esistenti, utilizzando i ceppi con la maggior parte delle varianti che ne riducono l'efficacia. Le aziende farmaceutiche hanno indicato che stanno sviluppando sia vaccini mRNA che vaccini vettoriali di seconda generazione in preparazione alla diffusione mondiale di queste varianti.

Tuttavia, se in futuro sarà necessario rivaccinare la popolazione con vaccini aggiornati, bisognerà studiare la possibile implicazione del "peccato antigenico originale", già descritto nell'influenza, e che determina che in una nuova vaccinazione con ceppi antigenicamente diversi. Il sistema immunitario risponde sostanzialmente con gli anticorpi già presenti e in misura minore con quelli nuovi indotti dal nuovo vaccino, riducendo l'efficacia di questo secondo diverso vaccino

(Per continuare e per una lettura più armonica vai all'originale)