

Hepatitis aguda grave en niños de etiología no precisada y lo que es conocido, mayo 2022

Belsy Acosta-Herrera* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6860-8985>

Viceministerio de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

email: bacosta@infomed.sld.cu

Carta al editor

Hepatitis aguda es el término empleado para describir una variedad de condiciones patológicas caracterizadas por la inflamación aguda del parénquima hepático que evoluciona a la normalización de las pruebas funcionales hepáticas en un período menor a seis meses. Puede variar en el rango de leve y autolimitada a enfermedad severa que requiere trasplante hepático. Etiológicamente, puede ser ocasionada por agentes tóxicos, drogas, factores ambientales, procesos autoinmunes o agentes infecciosos (bacterias, hongos, parásitos y virus). Los virus son considerados los agentes etiológicos más comunes de la hepatitis aguda. Los virus de la hepatitis A, B, C, D y E son reconocidos como los causantes de hepatitis viral y difieren entre ellos en modos de transmisión, severidad de la enfermedad, distribución geográfica y métodos de prevención. Otros agentes virales pueden causar una hepatitis aguda: virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes simplex, coxsackievirus, virus dengue, coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés).⁽¹⁾

El 5 de abril de 2022, el Punto Focal Nacional del Reglamento Sanitario Internacional de Escocia Central notificó al Reino Unido un aumento significativo e inesperado de casos (10) de hepatitis aguda grave en niños menores de 10 años, previamente sanos, en los que no se identificó asociación conocida con los viajes. En nueve de los casos, el inicio de los síntomas fue en marzo de 2022 y en uno, en enero de 2022. Los 10 casos detectados fueron hospitalizados. Como resultado de una investigación a nivel nacional, el 8 de abril de 2022, en el Reino Unido se habían identificado un total de 74 casos, estableciendo como definición de caso confirmado toda persona que hubiera presentado una hepatitis aguda (resultado negativo a los virus de hepatitis A a la E) con transaminasas séricas >500 UI/L (Aspartato Transaminasa-AST o Alanina Transaminasa -ALT), con 10 años de edad o menos, desde el 1 de enero de 2022.⁽²⁾

Un reporte técnico para 81 casos identificados en Inglaterra describe que el síndrome clínico característico se presenta como hepatitis aguda con transaminasas muy elevadas (>500 UI/L), frecuentemente con ictericia en más del 74% de los casos, seguido por vómitos (72,8%), heces pálidas (58,0%), otros síntomas gastrointestinales comunes como diarrea (49,4%) y náuseas (39,5%), letargo (55,6%), fiebre (29,6%) y con menos frecuencia, síntomas respiratorios (19,8%). Algunos casos requirieron traslado a unidades pediátricas especializadas y seis niños necesitaron trasplante hepático. Según los informes ningún niño había fallecido.⁽³⁾

Posterior a la notificación del Reino Unido, en Alabama, Estados Unidos se identificaron nueve pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave y una infección por adenovirus (detectada mediante PCR en tiempo real en muestras de sangre total) al ingreso, entre octubre de 2021 y febrero del 2022. Estos pacientes procedían de diferentes zonas geográficas y no poseían vínculos epidemiológicos entre ellos. La mediana de la edad al ingreso fue de 2 años, 11 meses. Todos los pacientes eran inmunocompetentes sin comorbilidades médicas significativas. Al ingreso, el 88% de los pacientes tenían ictericia escleral, 77% hepatomegalia y uno, encefalopatía. Tres pacientes desarrollaron fallo hepático agudo y dos de ellos necesitaron trasplante hepático. La secuenciación nucleotídica de la región hipervariable del gen del hexón de los adenovirus se realizó en muestras de cinco pacientes, detectándose adenovirus tipo 41 en todas. En los nueve casos los resultados del laboratorio evidenciaron ser negativos a los virus de hepatitis A a la E y no se detectó ninguna otra causa conocida de hepatitis.⁽⁴⁾

* Médico Especialista II Grado en Microbiología, DrC Médicas, Investigador y Profesor titular. Médico Especialista Superior para la Microbiología. Viceministerio de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

Varios países han notificado casos compatibles con la definición establecida a través de los mecanismos de la OMS y el Centro Europeo para el Control y Prevención de enfermedades. El 23 de abril la OMS publicó un documento que recomienda, a los Estados Miembros, identificar, investigar y notificar casos de hepatitis aguda grave en niños y refuerza la necesidad de investigar la etiología.⁽⁵⁾

Un análisis realizado hasta el 20 de mayo evidenció que el 75,4% de los casos fueron <5 años de edad. De 156 casos con información disponible del ingreso hospitalario, 22 (14,1%) requirieron atención en unidades de cuidados intensivos y de 117 de ellos para los que la información estuvo disponible, 14 (12%) recibieron un trasplante hepático. De la totalidad de los casos, en 181 se tomaron muestras para diagnóstico de adenovirus (exudado nasofaríngeo, suero, sangre total, orina, heces) y 110 (60,8%) resultaron positivas a este agente. La positividad resultó más alta en muestras de sangre total. Para el SARS-CoV-2, de 188 muestras procesadas por PCR, 23 (12,2%) resultaron positivas. La información sobre antecedentes de vacunación contra COVID-19 disponible en 63 casos evidenció que 53 (84,1%) no estaban vacunados.⁽⁶⁾

El reporte continuo de casos ha alcanzado la cifra de 650 casos notificados a la OMS desde 33 países en 5 regiones de la OMS, entre el 5 de abril y el 26 de mayo de 2022. La mayoría de los casos siguen notificándose como casos esporádicos no vinculados. La región más afectada es Europa con 374 casos (58%) en 22 países, le sigue el Reino Unido con 222 casos (34%). La región de las Américas notificó 240 casos (216 en EUA); la región del Pacífico occidental, 34; la del Sudeste asiático, 14 y la del Mediterráneo Oriental, cinco. A pesar de que los adenovirus han sido detectados en el 75% de los casos en el Reino Unido, la información de otros países sobre estos resultados es incompleta. La mayoría de dichas muestras han sido tipificadas como adenovirus 41F. El virus 2 asociado a adenovirus también se ha identificado en el Reino Unido mediante estudios de metagenómica en muestras de sangre total y de hígado.⁽⁷⁾

Los adenovirus son virus de ADN pertenecientes a la familia *Adenoviridae* que incluye cuatro géneros y más de 100 serotipos. Se conocen más de 50 serotipos de adenovirus que infectan humanos pertenecientes a las especies de la A a la G. En la especie F se encuentran los serotipos 40 y 41 productores de gastroenteritis viral. Suelen causar infecciones respiratorias agudas, pero dependiendo del serotipo, también pueden causar otras enfermedades como conjuntivitis, cistitis, neumonía, crup, miocarditis y encefalitis. Generalmente las infecciones en pacientes inmunocompetentes suelen ser leves y autolimitadas pero en inmunocomprometidos pueden presentarse infecciones graves.⁽³⁾ Hasta la actualidad no se conoce que el patrón de hepatitis aguda sea típico de una infección por adenovirus en niños inmunocompetentes.

La etiología de la hepatitis aguda grave en niños hasta el presente, sigue siendo desconocida. Varias hipótesis han sido propuestas; la publicación más reciente sobre este aspecto señala a los adenovirus como agente líder en la etiología de la hepatitis aguda grave en niños. Se proponen 6 hipótesis, sobre este aspecto se destaca que el incremento de casos con hepatitis aguda con resultados negativos a los virus de las hepatitis A a la E se produce debido a:

1. una infección normal por adenovirus que obedece a uno de los siguientes cofactores: la susceptibilidad o respuesta anormal del hospedero que determina que la infección por adenovirus leve progrese a hepatitis (por daño directo o inmunopatológico) que pudiera estar relacionada con una menor exposición a los adenovirus debido a medidas de aislamiento prolongadas durante la pandemia, una prolongada ola epidémica de infecciones comunes por adenovirus que excepcionalmente puede causar complicaciones poco frecuentes o no reconocidas, susceptibilidad o respuesta anormal del hospedero por una infección previa con SARS-CoV-2 (variante Omicron) u otra infección, susceptibilidad o respuesta anormal del hospedero a la infección por adenovirus debido a una coinfección con SARS-CoV-2 u otro agente y susceptibilidad o respuesta anormal del hospedero a la infección por adenovirus debido a toxina, droga o exposición ambiental.
2. una nueva variante de adenovirus, con o sin la contribución de un cofactor.
3. un síndrome pos infección por SARS-CoV-2.
4. una droga, toxina o exposición ambiental.

5. un nuevo patógeno actuando solo o como una coinfección.

6. una nueva variante del SARS-CoV-2.⁽⁸⁾

Sobre el posible papel del SARS-CoV-2, una hipótesis publicada está referida a que la presentación clínica de hepatitis aguda grave en niños puede ser consecuencia de infección por adenovirus con tropismo intestinal (41F) en niños previamente infectados con SARS-CoV-2. La persistencia viral del SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal puede conducir a la liberación repetida de proteínas virales que se comportan como superantígeno y que producen la activación del sistema inmune (células T) mantenida y dicha respuesta genera el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.⁽⁹⁾

Inicialmente se consideró entre las hipótesis la posible asociación entre los casos de hepatitis aguda grave en niños negativos a los virus de las hepatitis A a la E y la vacunación contra la COVID-19. Dicha hipótesis parece remota y puede ser rechazada al considerar que la mayoría de los casos ocurrieron en niños que no tienen el antecedente de esta vacunación.^(3,4) En la mayoría de las publicaciones, los casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida se describen en niños con 5 años o menos que no formaron parte de los grupos vacunados contra la COVID-19. Por esta razón, podría excluirse la posible relación de la vacunación contra la COVID-19 con esta enfermedad.^(3,4,5)

En conclusión, la etiología de la hepatitis aguda grave en niños de la que se han identificado casos en más de 30 países permanece desconocida. La principal hipótesis involucra una infección por adenovirus que comúnmente suele ser leve y autolimitada en niños inmunocompetentes, pero se propone que un cofactor es determinante para que dicha infección sea grave y que ocasione daño hepático directo o mediado por la respuesta inmune. La patogenia y las rutas de transmisión también son desconocidas hasta la actualidad. No existen evidencias claras sobre la transmisión de persona a persona. La evolución de algunos casos a insuficiencia hepática aguda que requieren trasplante de hígado y un número no despreciable de niños fallecidos, determina que el impacto para la población pediátrica afectada sea considerado alto. Otras etiologías relacionadas con diferentes agentes infecciosos, drogas, tóxicos, factores ambientales se mantienen bajo investigación sin resultados definitivos, pero los obtenidos se consideran poco estimables. Aunque la futura evolución del evento asociado a casos de hepatitis aguda grave en niños es impredecible y numerosas investigaciones para esclarecer su etiología están en curso, actualmente constituye un evento de salud pública de preocupación.

Letter to the Editor

Severe acute hepatitis in children of unspecified etiology and what is known, May 2022

Acute hepatitis is the term used to describe a wide variety of pathological conditions characterized by acute inflammation of the liver parenchyma that progresses to normalization of liver function tests in a period of less than six months. The severity can range from mild and self-limited to severe disease requiring liver transplantation. Etiologically, it can be caused by toxic agents, drugs, environmental factors, autoimmune processes or infectious agents (bacteria, fungi, parasites and viruses). Viruses are considered the most common etiologic agents of acute hepatitis. Hepatitis A (HAV), B, C, D, and E viruses are recognized as the cause of viral hepatitis and differ among themselves in modes of transmission, disease severity, geographic distribution, and prevention methods. Other viral agents can cause acute hepatitis: Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus, coxsackievirus, dengue virus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).⁽¹⁾

On 5 April 2022, the International Health Regulations National Focal Point for Central Scotland notified the United Kingdom a significant and unexpected increase in cases (10) of severe acute hepatitis in previously healthy young children (under 10 years of age) in which no known association with travel was identified. In nine of the cases, the onset of symptoms was in March 2022 and in one, in January 2022. The 10 cases were hospitalized. As a result of a nationwide investigation, April 8, 2022, a total of 74 cases had been identified in the United Kingdom based on a definition of confirmed case considering any person presenting with acute hepatitis (testing negative for viruses from

hepatitis A to E) with serum transaminases >500 IU/L (Aspartate Transaminase-AST or Alanine Transaminase-ALT), who is 10 years old or younger, since January 1, 2022.⁽²⁾

A technical report of 81 cases identified in England describes cases of acute hepatitis with very high transaminases (>500 IU/L), frequently with jaundice in more than 74% of cases followed by vomiting (72.8%), pale stools (58.0%), common gastrointestinal symptoms including diarrhea (49.4%) and nausea (39.5%), lethargy (55.6%), fever (29.6%) and less frequently, respiratory symptoms (19.8%). Some cases required transfer to specialized pediatric units and six children required liver transplantation. No deaths were reported.⁽³⁾

Following notification from the United Kingdom, in Alabama, United States, nine pediatric patients with severe acute hepatitis and one adenovirus infection (detected by real-time PCR in whole blood samples) were identified on admission, between October 2021 and February 2022. These patients came from geographically different parts and there were no epidemiological links between them. The median age at admission was 2 years, 11 months. All patients were immunocompetent with no significant medical comorbidities. On admission, 88% of the patients had scleral jaundice, 77% had hepatomegaly, and one had encephalopathy. Three patients developed acute liver failure and two of them required liver transplantation. Nucleotide sequencing of the hypervariable region of the adenovirus hexon gene was performed on samples from five patients, adenovirus type 41 was detected in all them. In all nine cases, the laboratory results showed a negative result for hepatitis A to E viruses and no other known cause of hepatitis was detected.⁽⁴⁾

Several countries have reported cases compatible with the established definition through the mechanisms of the WHO and the European Center for Disease Control and Prevention. On April 23, the WHO published a document that recommends Member States to identify, investigate and report cases of severe acute hepatitis in children and reinforces the need for research to elucidate the etiology.⁽⁵⁾

An analysis carried out up to May 20 shows that 75.4% of cases are <5 years of age. Of 156 cases with available information on hospital admission, 22 (14.1%) required care in intensive care units and 14 (12%) of 117, received a liver transplant. Among all the cases, 181 samples were taken for adenovirus diagnosis in different types of samples (nasopharyngeal swab, serum, whole blood, urine, feces) and 110 (60.8%) were positive for this agent. Positivity was higher in whole blood samples. For SARS-CoV-2 of 188 samples processed by PCR, 23 (12.2%) were positive. The information on vaccination history for COVID-19 available in 63 cases showed that in 53 (84.1%) there was no history of it.⁽⁶⁾

Continued case reporting has reached 650 cases notified to WHO from 33 countries in 5 WHO regions between April 5 and May 26, 2022. Most cases continue to be reported as sporadic unrelated cases. The most affected region is Europe with 374 cases (58%) and 22 countries, followed by the United Kingdom with 222 cases (34%). The Region of the Americas reported 240 cases (216 from the USA); the Western Pacific Region, 34 cases; Southeast Asia, 14 and the Eastern Mediterranean Region, five. Although adenoviruses have been detected in 75% of cases in the United Kingdom, information from other countries is incomplete. Most of these samples have been typed as adenovirus 41F. Adenovirus-associated virus 2 has also been identified in the United Kingdom by metagenomics studies on whole blood and liver samples.⁽⁷⁾

Adenoviruses are double-stranded DNA viruses belonging to the *Adenoviridae* family that includes four genera and more than 100 serotypes. More than 50 adenovirus serotypes are known to infect humans and belong to species A to G. In species F are serotypes 40 and 41 that produce viral gastroenteritis. They usually cause acute respiratory infections, but depending on the type of adenovirus, they can also cause other diseases such as conjunctivitis, cystitis, pneumonia, croup, myocarditis and encephalitis. Infections in immunocompetent patients are generally mild and self-limiting, but in immunocompromised patients they can develop serious infections.⁽³⁾ To date, the pattern of acute hepatitis is not known to be typical of adenovirus infection in immunocompetent children.

The etiology of severe acute hepatitis in children to date, remains unknown. Several hypotheses have been proposed; the most recent publication on this aspect points to adenoviruses as the leading agent in the etiology of severe acute hepatitis in children. Six hypotheses are proposed, regarding this aspect, it is pointed out that the increase in cases with acute hepatitis and negative results for hepatitis A to E viruses occurs due to:

1. A normal adenovirus infection due to one of the following: abnormal host susceptibility or response causing mild adenovirus infection to progress to hepatitis (direct or immunopathologic damage) that may be related to decreased exposure to adenoviruses due to prolonged isolation measures during the pandemic, a prolonged epidemic wave of common adenovirus infections that may exceptionally cause rare or unrecognized complications, susceptibility or abnormal host response to a previous infection with SARS-CoV-2 (Omicron variant) or other infection, susceptibility or abnormal host response to adenovirus infection due to co-infection with SARS-CoV-2 or other agent, abnormal host susceptibility or response to adenovirus infection due to toxin, drug or environmental exposure.
2. A new variant of adenovirus, with or without the contribution of a cofactor.
3. A post-SARS-CoV-2 infection syndrome.
4. A drug, toxin, or environmental exposure.
5. A new pathogen acting alone or as a co-infection.
6. A new variant of SARS-CoV-2⁽⁸⁾

Regarding the possible role of SARS-CoV-2, a published hypothesis is that the clinical presentation of severe acute hepatitis in children may be a consequence of infection by adenovirus with intestinal tropism (41F) in children previously infected with SARS-CoV-2. The viral persistence of SARS-CoV-2 in the gastrointestinal tract can lead to the repeated release of viral proteins that behave as superantigens and that produce sustained activation of the immune system (T cells), and this response generates multisystem inflammatory syndrome in children.⁽⁹⁾

Initially, the possible association between cases of severe acute hepatitis in children negative for hepatitis A to E viruses and the effects attributable to vaccination against COVID-19 was considered among the hypotheses. This hypothesis seems remote and can be rejected when considering that most of the cases occurred in children who do not have a history of this vaccination.^(3,4) Most publications describe the predominance of cases of severe acute hepatitis of unknown cause in young children, with children aged 5 years and younger who were not part of the groups vaccinated globally for vaccination against COVID-19. For this reason, the possibility of an aetiological role of vaccination against COVID-19 in this disease could be excluded.^(3,4,5)

In conclusion, the etiology of severe acute hepatitis in children, of which cases have been identified in more than 30 countries, remains unknown. The main hypothesis involves an adenovirus infection that is usually mild and self-limiting in immunocompetent children, but it is proposed that a cofactor is decisive for the infection to be serious and cause liver damage directly or mediated by the immune response. The pathogenesis and transmission routes are also unknown to date. There is no clear evidence of person-to-person transmission. The evolution of some cases to acute liver failure, requiring liver transplantation, and a non-negligible number of dead children determines that the impact for the affected pediatric population is considered high. Other etiologies related to different infectious agents, drugs, toxins, environmental factors remain under investigation without definitive results, but those obtained are considered of little estimation. Although the future evolution of the event associated with cases of severe acute hepatitis in children is unpredictable and numerous investigations to clarify its etiology are ongoing, it is currently a public health event of concern.

Referencias

1. Schaefer TJ, John S. Acute Hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News: Acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland 15 April 2022. Geneva: WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreaknews/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-greatbritain-and-northern-ireland>. (Consultado en línea: 1 mayo 2022).
3. UK Health Security Agency (UKHSA). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: technical briefing, Version 1.0 25 April 2022 GOV-12076. London: UKHSA; 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technicalbriefing>. (Consultado en línea: 17 mayo 2022).
4. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(18): 638–40. doi: <https://10.15585/mmwr.mm7118e1>.

5. World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News: Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children 23 April 2022. Geneva: WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/multi-country-acutesevere-hepatitis-of-unknown-origin-in-children>. (Consultado en línea: 25 abril 2022).
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. Estocolmo: ECDC; 2022. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin>. (Consultado en línea: 30 mayo 2022).
7. World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News: Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country 27 May 2022. Geneva: WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389>. (Consultado en línea: 30 mayo 2022).
8. UK Health Security Agency (UKHSA). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: technical briefing, Version 3.0 19 May 2022 GOV-12076. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing>. (Consultado en línea: 30 mayo 2022).
9. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(7):594-5.doi: [https://10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://10.1016/S2468-1253(22)00166-2).

Recibido: 3 de junio de 2022

Aceptado: 20 de junio de 2022