

## Hepatitis aguda de origen desconocido en niños. ¿Cuál es la causa?

### Acute hepatitis of unknown origin in children. What is the cause?

Waldo García-Ferrera,<sup>1</sup> Isis Villafuerte-Tunaal,<sup>2</sup> Ana Laura Mexia-Arellano<sup>2</sup>

#### Resumen

La Organización Mundial de la Salud emitió un reporte sobre 228 casos de hepatitis aguda de causa desconocida en niños entre un mes y 16 años, el 10% de ellos requirió trasplante de hígado y 4 fallecieron (3 en Indonesia), otros 50 casos se encuentran bajo investigación. El adenovirus tipo 41 es uno de los agentes causantes de gastroenteritis aguda en niños, caracterizada por diarreas, vómitos y fiebre, con frecuencia acompañada de síntomas respiratorios. Se han documentado casos de hepatitis en niños inmunodeprimidos; sin embargo, no hay evidencia disponible que indique que el adenovirus tipo 41 pueda causar hepatitis en niños sanos. Si bien el adenovirus es actualmente una hipótesis como la causa subyacente, no explica completamente la gravedad del cuadro clínico. Ante esta nueva situación tenemos más preguntas que respuestas, los casos reportados no tenían factores de riesgo aparentes, la mayoría no había recibido la vacuna contra COVID-19. Se están evaluando varias hipótesis y al parecer la causa infecciosa goza de mayor solidez. Se analiza el posible papel de la infección previa por SARS-CoV-2 en los niños con hepatitis aguda.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis; adenovirus tipo 41; vacuna contra COVID-19; infección por SARS-CoV-2.

#### Abstract

The World Health Organization has issued a report on 228 cases of acute hepatitis of unknown cause in children between 1 month and 16 years, 10% of them required liver transplantation and 4 died (3 in Indonesia), another 50 cases are under investigation. The adenovirus type 41 is one of the causative agents of acute gastroenteritis in children, characterized by diarrhea, vomiting and fever, often accompanied by respiratory symptoms. Cases of hepatitis in immunocompromised children have been documented; however, there is no available evidence to indicate that adenovirus type 41 can cause hepatitis in healthy children. Although adenovirus is currently hypothesized as the underlying cause, it does not fully explain the severity of the clinical picture. Given this new situation, we have more questions than answers, the reported cases had no apparent risk factors, most had not received the COVID-19 vaccine. Several hypotheses are being evaluated and it seems that the infectious cause is more solid. The possible role of previous SARS-CoV-2 infection in children reported with acute hepatitis is analyzed.

**KEYWORDS:** Hepatitis; Adenovirus type 41; COVID-19 vaccine; SARS-CoV-2 infection.

<sup>1</sup> Gastroenterólogo asociado, Hospital Marina Mazatlán. Escuela de Medicina.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Durango, Mazatlán, México.

**Recibido:** 30 de mayo 2022

**Aceptado:** 2 de junio 2022

#### Correspondencia

Waldo García Ferrera  
garciaferrera63@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** García-Ferrera W, Villafuerte-Tunaal I, Mexia-Arellano AL. Hepatitis aguda de origen desconocido en niños. ¿Cuál es la causa? Med Int Méx 2022; 38 (6): 1263-1266.

## BREVE HISTORIA

El 31 de marzo de este año, la Junta de Salud de Escocia alertó sobre el caso de cinco niños de 3 a 5 años que habían manifestado episodios de hepatitis grave de causa desconocida en un periodo de tres semanas, cifra superior a lo esperado para un año en Escocia.<sup>1</sup> Un grupo de expertos reveló que los niños habían tenido vómitos previos, ictericia y concentraciones relativamente altas de alanina aminotransferasa (ALT) cuando se compararon con el patrón bioquímico de casos con hepatitis aguda causada por virus conocidos en niños de la misma edad. El 80% de los niños tuvo concentraciones de ALT superiores a 2000 unidades internacionales por litro (UI/L), el intervalo normal es de 10 a 40 UI/L.<sup>2</sup>

En octubre de 2021 se reportaron los primeros casos en Estados Unidos. Un hospital infantil de Alabama admitió cinco niños con hepatitis de origen desconocido, algunos con insuficiencia hepática aguda, posteriormente se identificaron cuatro casos adicionales que también fueron atendidos en el mismo centro.<sup>3,4</sup> Los nueve casos se sometieron a pruebas para los virus de hepatitis conocidos, siendo negativos; sin embargo, 5 de estos 9 niños tuvieron pruebas de adenovirus 41 positivas al someterse a análisis de sangre mediante reacción de la polimerasa en cadena (PCR).

## CONSIDERACIONES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

El promedio de edad al ingreso fue de 2 años, 11 meses y solo dos pacientes eran varones,<sup>4</sup> ninguno de los pacientes tenía enfermedades concomitantes importantes y eran inmunocompetentes. De los nueve pacientes, 7 habían tenido vómitos antes del ingreso, seis, diarreas y solo tres, síntomas respiratorios. Al momento del ingreso, ocho pacientes tenían ictericia, siete hepatomegalia y uno encefalopatía. Todos

los pacientes mostraron elevación de transaminasas (ALT entre 603-4696 U/L), el rango de la aspartato aminotransferasa (AST) fue de 447-4000 U/L; la bilirrubina total estuvo elevada en ocho pacientes (intervalo = 0.23-13.5 mg/dL). Se descartaron otras causas de hepatitis, como hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, infecciones bacterianas, así como infección por el SARS-CoV-2. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes demostrados de infección previa por SARS-CoV-2.<sup>4</sup> Un dato que ha llamado la atención de los investigadores es que en los brotes de hepatitis descritos no se ha demostrado transmisión entre los miembros de la familia del paciente.<sup>4</sup>

Las biopsias de hígado de seis niños demostraron daño tisular compatible con un proceso necroinflamatorio agudo del hígado; sin embargo, el estudio de microscopía electrónica y las técnicas de inmunohistoquímica no identificaron partículas virales.<sup>4</sup>

El adenovirus tipo 41 es uno de los agentes causantes de gastroenteritis aguda en niños, caracterizada por diarreas, vómitos y fiebre, con frecuencia acompañada de síntomas respiratorios.<sup>5</sup> Se han documentado casos de hepatitis en niños inmunodeprimidos;<sup>6</sup> sin embargo, no hay evidencia disponible que indique que el adenovirus de tipo 41 pueda causar hepatitis en niños sanos.<sup>7</sup>

Al momento de realizar este manuscrito se habían reportado más de 400 casos de hepatitis aguda de causa desconocida en niños entre un mes y 16 años, el 10% de los casos habían requerido trasplante de hígado y 4 habían fallecido (tres en Indonesia), otros 50 casos están bajo investigación.<sup>8,9</sup>

## MUCHAS PREGUNTAS POR RESPONDER

Ante esta nueva situación tenemos más preguntas que respuestas, los casos reportados no tienen

factores de riesgo aparentes, la mayoría no había recibido la vacuna contra COVID-19. ¿Las causas son tóxicas, infecciosas o multifactoriales? ¿Podría existir una combinación de circunstancias que “faciliten” un comportamiento atípico de los adenovirus después de más de dos años de aislamiento poblacional? ¿Cuál es el papel del SARS-CoV-2 en estos episodios si es que lo tiene? ¿Hemos subestimado a los adenovirus durante muchos años? ¿Las pruebas para diagnosticar adenovirus en la actualidad son poco sensibles?

En relación con las distintas hipótesis que se han manejado para explicar los casos de hepatitis aguda de causa desconocida en la población pediátrica en todo el mundo podemos resumir lo siguiente:

Las pruebas para el diagnóstico de los virus de hepatitis conocidos fueron negativas, por lo que podemos decir que los casos reportados corresponden a hepatitis no A, no B, no C, no D, no E, aunque la OMS los ha denominado hepatitis aguda de causa desconocida.<sup>8</sup>

La infección por adenovirus 41 no puede explicar todos los casos comunicados debido a que solo una proporción de los niños enfermos tuvo infección demostrada por este agente viral y no ha podido probarse la existencia del adenovirus 41 en tejido hepático.<sup>4</sup>

Se ha postulado que debe existir aumento de la susceptibilidad a los adenovirus debido a la exposición a los mismos como consecuencia de los confinamientos recientes, pero esta hipótesis es muy controvertida debido a que una proporción de los casos de hepatitis aguda de causa desconocida corresponde a niños de más de 6 años que sí estuvieron expuestos a los adenovirus antes de la pandemia por COVID-19.<sup>4</sup>

Otras hipótesis incluyen la posibilidad de infección por una nueva variante de adenovirus, una

nueva variante del SARS-CoV-2, nuevos virus, exposición previa a fármacos como el paracetamol o toxinas.<sup>10</sup>

Recientemente un grupo de investigadores dieron a conocer una nueva hipótesis en la que los casos recientemente informados de hepatitis aguda grave en niños podrían ser una consecuencia de la infección por adenovirus con trofismo intestinal en niños previamente infectados por SARS-CoV-2 en los cuales se ha creado un reservorio viral.<sup>11</sup> Según esta hipótesis, la persistencia viral del SARS-CoV-2 en el aparato gastrointestinal puede conducir a la liberación repetida de proteínas virales a través del epitelio intestinal, lo que induce una activación inmunitaria mediante un superantígeno que se parece a la enterotoxina estafilocócica B, desencadenando, a su vez, una gran activación de los linfocitos T.<sup>11</sup> Esta activación estaría mediada por superantígenos, como sucede en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.<sup>12</sup> En esta controvertida hipótesis se argumenta que la infección por adenovirus en ratones produce un estado de sensibilización previo para después manifestar un estado de choque, lo que lleva a insuficiencia hepática y muerte por producción excesiva de INF-gamma y otras citocinas.<sup>13</sup> Por último, este grupo de investigadores sugiere que en todos los niños con hepatitis aguda de causa desconocida se investigue la existencia del SARS-CoV-2 en heces.<sup>11</sup>

Las investigaciones continúan y esperemos que pronto podamos determinar la causa de las hepatitis agudas no A, no B, no C, no D, no E que están amenazando a nuestros niños, solo así podrán tomarse medidas de prevención y control para resolver este problema de salud.

## REFERENCIAS

1. Braccio S, Irwin A, Riordan A, Shingadia D, Kelly DA, Bansal S, Ramsay M, Ladhani SN. Acute infectious hepatitis in hospitalised children: a British Paediatric Surveillance Unit

- study. Arch Dis Child 2017; 102 (7): 624-628. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311916>
2. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, Henderson D, Divala T, Curri S, Yirrel D, Rossi MK, Phin N. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Euro Surveill 2022; 27 (15). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318.
  3. US Centers for Disease Control (US-CDC). CDC alerts health care providers to cases of hepatitis of unknown origin. April 21, 2022. Available at: <https://bit.ly/3rV1n6R>.
  4. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children-Alabama, October 2021-February 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 638-640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>.
  5. Kang G. Viral diarrhea. In: Cambridge, MA: Elsevier; 2017: 360-7 <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780128037089/international-encyclopedia-of-public-health>.
  6. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 1992; 5 (3): 262-74. doi: 10.1128/CMR.5.3.262.
  7. Lynch JP 3<sup>rd</sup>, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment. Semin Respir Crit Care Med 2021; 42: 800-821. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733802>.
  8. World Health Organization. Disease Outbreak News; Multi-Country—Acute, Severe Hepatitis of Unknown Origin in Children. 23 April 2022. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> (accessed on 28 April 2022).
  9. European Centre for Disease Prevention and Control Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children-28 April 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>. Data accessed: May 12, 2022.
  10. Cevik M, Rasmussen A L, Bogoch II, Kindrachuck J. Acute hepatitis of unknown origin in children. BMJ 2022; 377: o1197. doi:10.1136/bmj.O1197.
  11. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2).
  12. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Chen MH, Yonker LM, Chandnani H, Lopez M, Simnica D, Schulttheib C, Santiskulvong C, Van Eyk J, McCormick JK, Fasano A, Bahar I, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 cells in multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Invest 2021; 131 (10): e146614. doi:10.1172/JCI146614.
  13. Yarovinsky TO, Mohning MP, Bradford MA, Monick MM, Hunninghake GW. Increased sensitivity to staphylococcal enterotoxin B following adenoviral infection. Infect Immun 2005; 73 (6): 3375-84. doi: 10.1128/IAI.73.6.3375-3384.2005.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.