

Hepatitis aguda severa de causa desconocida en niños: lo que el pediatra debe saber

Severe Acute Hepatitis of unknown etiology in children: what the Pediatrician should know

Mabel Zacur¹ 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

En los primeros meses de este año, el mundo pediátrico y la sociedad en general se vio sacudida por la aparición de un brote de hepatitis aguda severa de causa desconocida, en niños previamente sanos, que en pocos días-semanas eran ingresados a unidades de terapia intensiva, en algunos casos con la necesidad de un trasplante hepático y en otros, incluso, con desenlace fatal⁽¹⁻⁴⁾.

No fueron pocos los pedidos de los medios de prensa que en ese momento buscaban respuestas, que no teníamos. Y es que desde hace algunos años los conocimientos se desarrollan a la vista de un público no médico, demandante, pero que difícilmente comprende las idas y venidas que ocurren cuando se investiga lo desconocido por primera vez. Esto, en ocasiones, ha generado en la comunidad dudas sobre las informaciones provenientes de la ciencia y ha dado lugar a suposiciones no fundadas diversas, que nos obligan a estar informados para poder aliviar, en la medida de lo posible, las ansiedades que se generan. Como ingrediente adicional nos encontrábamos en el contexto de una reciente y furiosa Pandemia de COVID -19 e iniciando la vacunación en niños para esta patología⁽⁵⁾.

Como es habitual, el mundo médico respondió a esta incertidumbre de la mejor manera posible; poniendo al servicio de los niños su mejor juicio clínico, investigando o buscando informaciones de los centros con capacidad de investigar^(2,3).

En este contexto es importante analizar que sabemos (y que no) de esta patología a la fecha y con que herramientas contamos (o no) para enfrentarla, en el supuesto de encontramos con pacientes de esta naturaleza.

Las hepatitis agudas severas de causa desconocida no son una novedad. Lo llamativo de este brote ha sido la aparición de casos agrupados en un mismo contexto temporal y la forma de evolución en niños sin patología previa⁽⁴⁾.

En general los pacientes afectados eran pequeños, en los primeros años de la vida, con un cuadro prodrómico de diarrea y vómitos; en quienes transcurridos pocos días o semanas se instalaba un cuadro inespecífico de hepatitis severa colestásica, con o sin insuficiencia hepática. En ellos, por definición, debían haberse descartado las causas habituales y conocidas de las hepatitis⁽¹⁻⁵⁾.

De las muchas posibles causas, la infecciosa y por Adenovirus parece, hasta hoy, la más probable; a pesar de ser este germen un viejo conocido y que, hasta aquí, con escasas excepciones, solo había sido señalado como causa de hepatitis severa en inmunocomprometidos^(2,4,5).

¿Es que hubo un cambio en la patogenicidad de los Adenovirus? ¿Se produjo un déficit inmunitario en los niños, por no exposición durante la pandemia de COVID-19? ¿Es que una ola de infecciones por

Correspondencia: Mabel Zacur **Correo:** mabel.zacur@gmail.com

Recibido: 10/11/2022 **Aceptado:** 23/11/2022

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.49032022001>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Adenovirus puso en evidencia una forma de presentación poco frecuente? ¿Hay en juego un nuevo Adenovirus? ¿O el adenovirus fue una causa no reconocida de hepatitis severa, no adecuadamente investigada en años previos? Todas estas y otras han sido preguntas puestas sobre el tapete^(4,6).

Por otro lado, ¿por qué el Adenovirus ha sido señalado como el principal sospechoso? Porque es el germen que ha presentado el mayor porcentaje de positividad de anticuerpos en los pacientes y porque los niveles de detección han sido más elevados en los niños más pequeños y con las formas más severas de la afección. Sin embargo, no han sido detectados en todos los casos y no se han encontrado inclusiones virales en el tejido hepático disponible, lo que genera dudas sobre su culpabilidad. También se mencionó como hipótesis para ésta forma de evolución la existencia de un cofactor, agregado al Adenovirus, y/o de factores propios del hésped que modularan la respuesta^(2,4-6).

En cuanto a los dos últimos planteamientos, recientemente dos estudios simultáneos e independientes del Reino Unido han detectado en sangre e hígado de la totalidad de un número pequeño de pacientes, la presencia de un virus ADN monocatenario (el AAV2), que requiere de la coinfección con Adenovirus u otros para replicarse; así como la presencia de un particular alelo del HLAII en el 89% de estos casos^(7,8).

Así las cosas, si bien se requiere de más estudios para confirmar los hallazgos, pareciera tratarse de una afección desencadenada por la infección con Adenovirus y AAV2, en pacientes con una cierta predisposición genética^(7,8).

¿Qué más debemos saber? Que no se han encontrado evidencias suficientes para relacionar estos cuadros al COVID-19; que la positividad de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 ha sido baja y los cuadros reportados de hepatitis en el curso de la Pandemia no han tenido un carácter evolutivo similar al de estos casos. Por otro lado, la inmensa mayoría de los pacientes no ha tenido edad suficiente para recibir la vacuna anti-COVID y por lo tanto no la han recibido^(4,5,9).

También sabemos que no existe, hasta aquí, un tratamiento específico y, un porcentaje importante de los pacientes sin falla hepática ha tenido remisión espontánea con medidas de soporte general. En aquellos niños con Falla hepática, los distintos centros han utilizado su protocolo standard; y entre el 10 y 14% de los pacientes ha requerido de trasplante hepático. El éxito en estos últimos ha estado relacionado a la capacidad de implementar dicho procedimiento en pocos días desde la indicación de su necesidad^(4,6).

La recomendación a los pediatras ha sido que aquellos niños con un cuadro gastrointestinal de diarrea y vómitos, que en pocos días-semanas desarrollasen hepatitis severa, sean referidos a centros especializados con capacidad de realizar trasplante hepático. Si bien no hemos tenido en Paraguay pacientes de este tipo, al menos en el espacio de tiempo del mencionado brote, esto nos trae a la realidad de la ausencia en el país de centros pediátricos especializados en afecciones hepáticas, con capacidad para realizar trasplante hepático, una de las asignaturas pendientes que a futuro deberíamos tratar de aprobar^(5,6,9).

REFERENCIAS

1. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022; 27(15):pii=2200318. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
2. Mücke MM, Zeuzem S. The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin - what is known so far. *Journal of Hepatology.* 2022; 77(1):237-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.001>

3. Cevik M, Rasmussen A L, Bogoch I, Kindrachuk J. Acute hepatitis of unknown origin in children. Many leads but few clear answers. *BMJ*. 2022; 377:o1197 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1197>
4. Zhu M, Chen L. Hepatitis of unknown etiology in children: What we know and what we can do? *Front. Microbiol.* 2022; 13:956887. doi: 10.3389/fmicb.2022.956887
5. The Lancet Infectious Diseases. Explaining the unexplained hepatitis in children. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(6):743. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00296-1
6. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL, Brant A, Patel M, Johansen L, et al. Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *N Engl J Med.* 2022; 387(7):611-619. doi: 10.1056/NEJMoa2206704.
7. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montaguth OE, Atkinson L, Guerra-Assunção JA, Storey N, et al. Genomic Investigations of Acute Hepatitis of Unknown Aetiology in Children. *medRxiv.* 2022; 07.28.22277963. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.28.22277963>
8. Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Tong L, Smollett K, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *medRxiv* 2022; 07.19.22277425. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.19.22277425>
9. Indolfi G, Czubkowski P, Fitzpatrick E, Gonzales E, Gupte G, Mancell S, et al. Acute Hepatitis of Unknown Aetiology Among Young Children: Research Agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 1;75(4):543-548. doi: 10.1097/MPG.0000000000003567. Epub ahead of print. PMID: 35848740.