

## Hepatitis aguda grave de origen desconocido

José L. Pérez-Hernández,<sup>1\*</sup> Norma A. Salgado-Galicia<sup>2</sup> y Raúl Carrillo-Esper<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Hígado, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud; <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos; <sup>3</sup>Academia Nacional de Medicina de México. Ciudad de México, México

### Resumen

A inicios de 2022, en Reino Unido, y posteriormente en varios países europeos, se informó sobre un grupo de pacientes pediátricos que desarrollaron hepatitis aguda de origen desconocido hasta ahora. Los datos clínicos consisten en náusea, vómito, ictericia y falla hepática; algunos pacientes necesitan trasplante hepático. La población afectada es menor a los 10 años. El agente etiológico probable es el adenovirus genotipo F41 y se han descartado factores tóxicos, así como la relación con COVID-19. Existen varias teorías para explicar este fenómeno, las cuales se están investigando.

**PALABRAS CLAVE:** Falla hepática grave. Hepatitis aguda. Ictericia. Origen desconocido.

### Severe acute hepatitis of unknown origin

### Abstract

At the beginning of 2022, in the United Kingdom, and later in several European countries, a group of pediatric patients who developed acute hepatitis of so far unknown origin was reported. Clinical data include nausea, vomiting, jaundice, and liver failure; some patients require liver transplantation. The affected population is younger than 10 years of age. The probable etiological agent is adenovirus genotype F41, and toxic factors have been ruled out, as well as a relationship with COVID-19. There are several theories to explain this phenomenon, which are being investigated.

**KEYWORDS:** Acute hepatitis. Severe liver failure. Unknown origin. Jaundice.

## Introducción

El 15 de abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud publicó una alerta sobre un brote de hepatitis aguda de etiología desconocida; inicialmente se presentó en el Reino Unido e Irlanda del Norte y posteriormente se han informado nuevos casos en 11 países de Europa y América del Sur. La edad de los pacientes oscila entre un mes y 16 años, con una mayor prevalencia entre los dos y cinco años. Aproximadamente 10 % ha requerido trasplante de hígado y hasta ahora

se ha reportado al menos una muerte. La presentación clínica incluye síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, vómitos y finalmente se desarrolla hepatitis aguda grave, definida como un incremento de aminotransferasas (alanina aminotransferasa > 500 UI/L) e ictericia. La mayoría de los casos no presentó fiebre. El protocolo de estudio descartó la presencia de los virus comunes que causan hepatitis viral aguda (hepatotropos [virus de las hepatitis A, B, C y E]), pero 75.5 % de los casos en Inglaterra y 50 % de los de Escocia fueron positivos a adenovirus humanos (HAdV). En algunos casos se realizó subtipificación molecular: 18

### Correspondencia:

\*José L. Pérez-Hernández

E-mail: josluiperez@hotmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-05-2022

Fecha de aceptación: 02-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000179

Gac Med Mex. 2022;158:339-342

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

niños resultaron positivos a adenovirus fenotipo tipo 41. Sin embargo, se han detectado otros tipos de HAdV en muestras sanguíneas y no sanguíneas (secreción bronquial, heces, etcétera), pero los bajos niveles de adenovirus presentes en las muestras de sangre dificultan la recuperación de genomas de alta calidad. También se detectó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en 20 niños, 19 de los cuales tenían coinfección por HAdV y SARS-CoV-2. Los datos sobre las variantes del SARS-CoV-2 involucradas son limitados en este momento.<sup>1,2</sup>

La insuficiencia hepática aguda es una presentación rara y a menudo heterogénea de disfunción hepática grave en un paciente sin enfermedad hepática preexistente. Aunque la morbilidad y mortalidad son altas, la supervivencia general ha mejorado con los cuidados intensivos y los avances en el trasplante hepático de emergencia. Un alto índice de sospecha, la derivación temprana a un centro especializado en trasplante hepático y las medidas de apoyo adecuadas siguen siendo la piedra angular para el manejo de la falla hepática aguda grave, la cual se define como el desarrollo de lesión hepática aguda grave con encefalopatía y alteración de la función sintética (INR de 1.5 o superior) en un paciente sin cirrosis o enfermedad hepática preexistente y con una enfermedad de menos de 26 semanas de evolución.<sup>3,4</sup>

Uno de los principales agentes causales de los que se sospecha es el adenovirus F41, ya que en un porcentaje elevado de los casos estudiados se detectó infección por adenovirus y en aquellos en los cuales se dispuso de estudios moleculares se identificó el subtipo F41.<sup>5</sup> Los adenovirus (AdV) constituyen una familia de patógenos muy contagiosos que infectan tanto a humanos como animales; en el humano son muy comunes y pueden causar infecciones en vías respiratorias, ojos, intestinos, tracto urinario y adenoides. Recientemente ya se habían señalado algunos adenovirus como posible causa de falla hepática en niños<sup>1</sup> y, aunque es una asociación rara, se han reportado en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. El HAdV se transmite de una persona a otra con facilidad, a través de secreciones y objetos contaminados. Puede ser a través del aire o por el agua, mediante contaminación fecal-oral. Hasta ahora, más de 100 tipos de adenovirus humanos (HAdV) han sido aislados, caracterizados y clasificados en siete especies (de A a G).

Los adenovirus están integrados por una cápside externa, un núcleo proteico central que cubre el ADN bicatenario lineal y varias proteínas accesorias. La

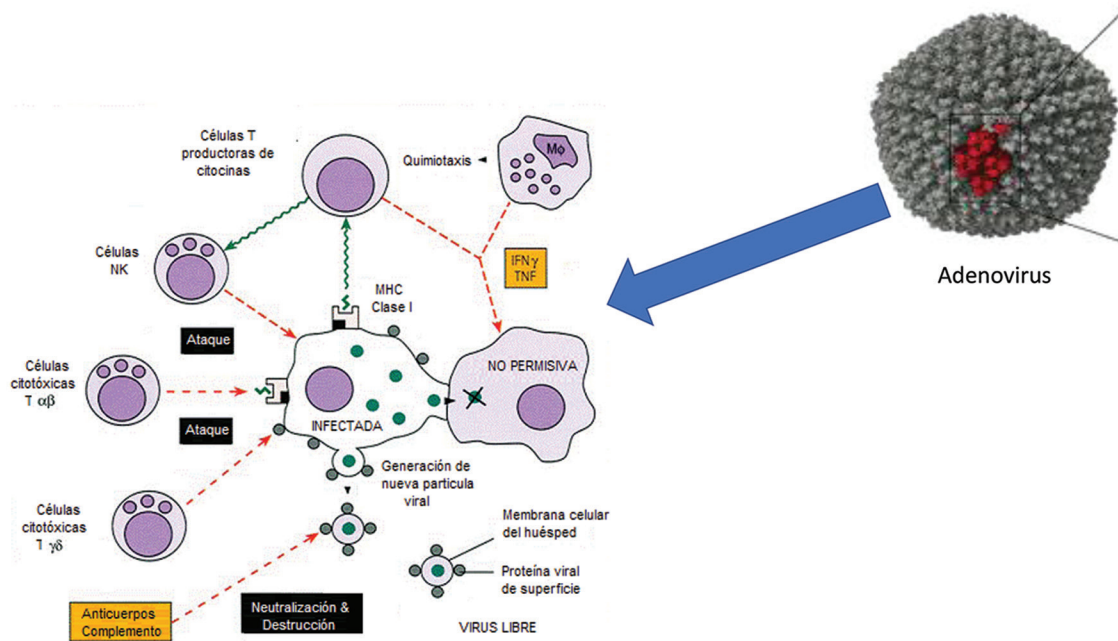
unión del virus a la superficie celular es efectuada mediante la interacción de la fracción globular *knob* de la proteína fibrilar del pentón con el receptor CAR (*coxsackie and adenovirus receptor*).<sup>6,7</sup>

Además de causar enfermedades en humanos, algunos adenovirus se han utilizado como vectores para el diseño de vacunas contra enfermedades infecciosas como COVID-19 (Oxford, AztraZeneca, Johnson & Johnson y Sputnik V), síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), enfermedad por el virus del Ébola, sida, fiebres de Lassa y del Zika. Las vacunas que emplean estos vectores son capaces de producir anticuerpos neutralizantes *in vivo* contra MERS y COVID-19, y aunque se ha sugerido la relación entre la vacunación contra COVID-19 y el origen de estas hepatitis, dicha teoría se ha descartado ya que los pacientes pediátricos con este tipo de hepatitis no habían sido vacunados.

Existen solamente dos miembros de especies de HAdV con un importante tropismo a células gastrointestinales, HAdV-70 y HAdV-71, los cuales causan diarrea que puede ocasionar la muerte de los niños con una frecuencia solamente inferior a la producida de *Shigella* y rotavirus. Por ahora, la hipótesis de un adenovirus es la más plausible y podría tratarse de una nueva variante con un perfil más hepatotrofo.<sup>8</sup>

Por otro lado, es importante considerar que la respuesta inmunitaria en la hepatitis viral aguda puede ser otro factor en la presentación de estos casos atípicos (Figura 1). Se conoce que existe una diferencia significativa en el comportamiento de las citoquinas secretadas por los linfocitos TH1 y TH2 en el desarrollo de insuficiencia hepática fulminante, en comparación con una hepatitis viral aguda no grave: la sobreexpresión de TH1 (IGN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ ) y Th2 (IL-10) en pacientes que desarrollaron insuficiencia hepática fulminante es bien conocida.<sup>9,10</sup>

Otro aspecto importante en el desarrollo de la insuficiencia hepática aguda grave es el factor toxicológico; hasta ahora se han analizado muestras de todos los pacientes para compuestos orgánicos, compuestos volátiles y metales. Aunque se detectó paracetamol en algunos pacientes, a partir de la información disponible se determinó que su uso fue con fines terapéuticos y por debajo de los niveles tóxicos. Se han identificado otras sustancias, entre las cuales se investigó más estrechamente el uso terapéutico y los niveles del fluconazol, sin encontrar una relación significativa. También se investigó la posibilidad de que algunos metales fueran la causa, pero tampoco se han encontrado niveles altos de algún metal hepatotóxico. Respecto a los compuestos orgánicos, la



**Figura 1.** Activación de inmunidad hepática inducida por el adenovirus. Adaptada de: *Defensa del huésped contra la infección* [Internet].<sup>12</sup>

atención se ha centrado en las micotoxinas y si bien se han detectado algunas en las muestras, no se han documentado diferencias significativas en la comparación de los casos con los controles.

Respecto al aumento de las presentaciones de hepatitis pediátricas agudas no A, B, C ni E, las siguientes hipótesis están siendo probadas activamente en las investigaciones en curso:

1. Una infección normal por adenovirus.
  - a) Susceptibilidad anormal o respuesta atípica del huésped que permite que la infección por adenovirus progrese con mayor frecuencia a hepatitis, ya sea por lesión directa al hepatocito o por afección inmunopatológica, quizá porque el aislamiento durante la pandemia de COVID-19 limitó la exposición habitual de los niños a los diferentes adenovirus.
  - b) Incremento significativo y excepcionalmente superior de infecciones normales por adenovirus, que hace posible la presentación de una rara complicación poco reconocida.
  - c) Susceptibilidad anormal o respuesta del huésped al adenovirus debido a la infección por SARS-CoV-2 (incluida la restricción de ómicron) u otra infección.
  - d) Susceptibilidad anormal o respuesta del huésped al adenovirus debido a una coinfección con SARS-CoV-2 u otro virus.

2. Una nueva variante del adenovirus, con o sin contribución de un cofactor enumerado previamente.
3. Un síndrome de SARS-CoV-2 posinfeccioso (incluyendo un efecto restringido de ómicron).
4. Una exposición a drogas, toxinas o medio ambiente aún no documentado.
5. Un nuevo patógeno que actúa solo o en coinfección.
6. Una nueva variante de SARS-CoV-2.<sup>11</sup>

Hasta existen más preguntas que respuestas, pero se está en la ruta de investigación para determinar en el menor tiempo posible la causalidad de esta complicación hepática grave en población pediátrica. Por lo pronto, en México existe ya una alerta epidemiológica para estos casos y se ha publicado la definición de casos sospechosos y casos probables:

- Caso sospechoso: toda persona menor o igual a 16 años que presente hepatitis aguda con aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa mayor de 500 UI/L sin etiología conocida.
- Caso probable: todo caso sospechoso con resultado negativo a virus de la hepatitis A, B, C o E emitido por Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”.

## Conclusión

La hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños ha mostrado un incremento inusitado y no

esperado. Si bien el número de pacientes afectados aún es bajo, requiere una minuciosa investigación en todas las líneas para implementar medidas preventivas y curativas. Deberá realizarse todo el protocolo para descartar etiológicas conocidas a cualquier paciente que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y, si es necesario, derivarlo oportunamente a un centro especializado que cuente con programa de trasplante hepático.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. World Health Organization [internet]. Suiza. Multi-country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
2. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lahka 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;27:220318.
3. Ganger DR, Rule J, Rakela J, Bass N, Reuben A, Stravitz RTM, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1319-1328.
4. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047-1081.
5. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Suecia: Epidemiological update: hepatitis of unknown aetiology in children; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>
6. European Centre for Disease Control [internet]. Suecia: Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>
7. Mücke MM, Zeuzem S. The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin - what is known so far. *J Hepatol.* 2022;77:237-242.
8. Rafie K, Lenman A, Fuchs J, Rajan A, Arnberg N, Carlson LA. The structure of enteric human adenovirus 41 – A leading cause of diarrhea in children. *Sci Adv.* 2021;7:eabe0974.
9. Saravanabalaji S, Tripathy AS, Dhoot RR, Chadha MS, Kakrani AL, Arankalle VA. Carga viral, títulos de anticuerpos y marco de lectura abierto recombinante 2 citoquinas TH1/TH2 inducidas por proteínas y respuesta celular inmune en hepatitis E autolimitada y fulminante. *Inter-virologia.* 2009;52:78.85.
10. Tripathy AS, Das R, Rathod SB, Gurav YK, Arankalle VA. Células T periféricas reguladoras y citoquinas en la infección por hepatitis E. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:179-184.
11. Kenneillie, Janice Baldevarona, Renu Bindra et al. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: technical briefing. Reino Unido: GOV.UK; 2022.
12. Defensa del huésped contra la infección [Internet]. Inmunidad innata frente a los virus [2017 May 25]. Disponible en: [https://mibloggactintegradora.blogspot.com/2017\\_05\\_21\\_archive.html](https://mibloggactintegradora.blogspot.com/2017_05_21_archive.html)