

HEPATITE AGUDA DE ORIGEM DESCONHECIDA EM IDADE PEDIÁTRICA

Contextualização

Em 31 de março de 2022, o Serviço Nacional de Saúde Escocês alertou para um aumento do número de casos de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida, em crianças com idade entre os 3 e os 5 anos, que se apresentaram no *Royal Hospital for Children* em Glasgow (5 casos em 3 semanas vs <4 casos por ano).¹ Apresentavam clínica de hepatite aguda com icterícia, precedida de vômitos nas semanas anteriores. As enzimas hepáticas estavam muito elevadas (>2000UI/L). Até dia 12 de abril tinham sido diagnosticados 13 casos. A idade mediana foi de 3,9 anos (AIQ 3,6-4,6 anos). A investigação para vírus da hepatite A-E foi negativa. Em 5 casos havia um teste SARS-CoV-2 positivo recente e em 5 foi identificado adenovírus por PCR.

Em 5 de abril de 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada dos casos ocorridos na Escócia.² Subsequentemente, foram reportados casos noutros países, não sendo claro se houve um aumento real de casos ou de deteção e notificação decorrentes deste alerta.³⁻¹¹

No boletim da OMS de 23 de abril de 2022,³ há registo de 169 casos em 12 países (11 na Europa), a maioria no Reino Unido, Espanha, Israel, Estados Unidos da América, Dinamarca, Irlanda, Holanda, Itália, Noruega, França, Roménia e Bélgica. As idades vão de 1 mês a 16 anos, tratando-se de crianças previamente saudáveis. Muitos casos apresentaram sintomas gastrointestinais (dor abdominal, vômitos, diarreia) a preceder o quadro de hepatite, com transaminases >500UI/L e icterícia. A maioria dos casos não tinha febre. Não foram identificados em nenhum caso os vírus que habitualmente causam hepatite (A-E) nem viagens internacionais ou *link* com outros casos. O transplante hepático foi necessário em 10% dos casos e há um óbito registado.

Nos casos reportados no Reino Unido, 65,4% tinha idade entre 3 e 5 anos, 74,1% tinha icterícia, 72,8% vômitos, 49,4% diarreia, 39,5% náuseas, 55,6% letargia, 29,6% febre e 19,8% sintomas respiratórios.¹²

Está a decorrer uma investigação extensa para identificar a etiologia desta hepatite, entre a qual se encontra a hipótese infecciosa. A deteção de adenovírus, documentada em vários casos, está a ser considerada como a mais provável (em particular o tipo 41F), embora possa refletir apenas a taxa de prevalência atual desta infeção, tal como para SARS-CoV-2, também identificado em algumas crianças.

Os sistemas de saúde dos países onde foram reportados casos, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e a OMS ativaram um plano de avaliação epidemiológica, contando com a colaboração de várias sociedades científicas europeias

e da rede de referência de doenças raras (ERN *Rare Liver*), que têm em curso um questionário com o objetivo de contribuir para melhor avaliar a extensão, distribuição geográfica e potencial etiologia do surto na Europa.

A DGS publicou uma notícia relativa a este alerta e um ponto de situação no dia 21 de abril,¹³ informando que continua a acompanhar esta situação, a participar em reuniões e a partilhar informação atualizada com os parceiros da saúde.

Até à data, não foram reportados casos em Portugal.

Definição de caso para fins de vigilância epidemiológica

Definição proposta pela OMS:³

- **Confirmado:** não aplicável
- **Provável:** pessoa com ≤ 16 anos com hepatite aguda (sem ser por vírus de hepatite A-E) com AST e/ou ALT > 500 UI/L, diagnosticada desde 01.10.2021
- **Link epidemiológico:** Pessoa com hepatite aguda (sem ser por vírus de hepatite A-E), de qualquer idade, que é contacto próximo de um caso confirmado desde 01.10.2021.

Investigação (Algoritmo de Investigação)

Critérios para definição de caso possível para investigação

Crianças que se apresentem com:

a) Manifestações clínicas sugestivas de hepatite aguda

- Icterícia, anorexia, náuseas, vômitos intermitentes, colúria e acolia;
- Pode ser precedido por vômitos e/ou diarreia, até 2 a 3 semanas antes da icterícia.

b) Manifestações clínicas inespecíficas (excluir hepatite aguda)

- Dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, com mais de 1 semana de evolução e prostração importante;
- Podem coexistir sintomas respiratórios e febre.

1. Investigação laboratorial inicial:

- I. Hemograma com leucograma;
- II. Estudo da coagulação (INR);
- III. Bioquímica: ureia, creatinina, ionograma, bilirrubina total e direta, glicemia, ALT, AST, LDH, FA, GGT, proteínas totais, albumina, proteína C reativa;
- IV. Hemocultura se febre;
- V. Guardar soro para eventual investigação microbiológica subsequente.

- Se: - AST e ALT 60 - 500UI/L → investigação segundo Tabela 1.
- AST e/ou ALT > 500UI/l → investigação segundo Tabela 1 e Tabela 2.

2. Investigação laboratorial subsequente se ALT e/ou AST > 500UI/L

Prosseguir com a investigação que consta nas Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1 - Investigação etiológica inicial

Produto biológico	Teste	Agente
Sangue	Serologia* *(deixar tubo de reserva para outras serologias)	Hepatite A, B, C, E CMV, EBV, adenovírus, parvovírus SARS-CoV-2 anti-S
Secreções nasofaríngeas (zaragatoa)	PCR	Painel de vírus respiratórios (incluindo Influenza, SARS-CoV-2 e enterovírus, adenovírus, se disponível)
Fezes (se diarreia)	Cultura	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter</i>
Sangue e urina	PCR (sangue e urina) e serologia	<i>Leptospira</i> (se icterícia)

Tabela 2 - Investigação etiológica a efetuar se ALT e/ou AST >500UI/L

Produto biológico	Teste	Agente
Sangue	PCR* * (se não estiver disponível, enviar a laboratório de referência)	Enterovírus, CMV, EBV, HSV, adenovírus, parvovírus, hepatite E, HHV6 e 7
	Tubo seco (soro), para enviar para o INSA para identificação e tipagem de adenovírus	
Secreções respiratórias	Tubo com meio de transporte vírico, para enviar para o INSA para identificação e tipagem de adenovírus	
Fezes	PCR	Teste múltiplo gastrointestinal (incluindo adenovírus, sapovírus, norovírus, enterovírus e <i>Samolnella</i> , se disponível)
	Contentor seco, para enviar para o INSA para identificação e tipagem de adenovírus	
Sangue (EDTA e soro), urina	Reservas (soro guardar a -20°C; EDTA guardar a +4°C; urina guardar a -20°C); investigação toxicológica de acordo com a história clínica	

Nota: As amostras a enviar ao INSA (fezes, secreções respiratórias e sangue) deverão ser guardadas e transportadas a 4°C. Na requisição deverá constar “**Vigilância e isolamento de Entero/Adenovírus**”.

Seguimento/referenciação

- Casos com **coagulopatia** não responsiva à vitamina K* devem ser discutidos com as unidades de Gastroenterologia e Hepatologia da área de referência.

*INR ≥ 2 ou TP $\geq 20''$ 15-24h após administração de 10 mg ev de fitomenadiona (1 mg/Kg < 10Kg)

- Situações de hepatite aguda, que não cumpram definição de caso e com boa evolução clínica, devem ser reavaliadas (com controlo analítico) em 5-7 dias em ambulatório.

Notificação

Enquanto a notificação no SINAVEmed não está disponível, os casos deverão ser notificados para o endereço de email sinave@dgs.min-saude.pt.

Referências

1. Marsh K, Tayler R, Pollock L, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Euro Surveill. 2022 Apr;27(15)
2. WHO Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
3. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children, WHO 23.04.2022, <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
4. UK Health Security Agency - Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation. <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>
5. Public Health Scotland - Cases of non A to E Hepatitis. <https://publichealthscotland.scot/news/2022/april/cases-of-non-a-to-e-hepatitis/>
6. Public Health Wales investigating hepatitis cases. <https://phw.nhs.wales/news/public-health-wales-investigating-hepatitis-cases/>
7. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/nyheter/2022/akutt-hepatitt-blant-barn-under-ti-ar-har-okt-i-mangeland/>
8. <https://www.gov.il/he/departments/news/19042022-01>
9. Alabama Public Health - Investigations of nine young children with adenovirus are Underway. <https://www.alabamapublichealth.gov/blog/2022/04/nr15.html>
10. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-acute-hepatitis-unknown-origin-among-children-united-kingdom>
11. UK Health Security Agency/ UKHSA Briefing Note 2022/034 Issued 06/04/2022, last updated 21 April 2022. <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>
12. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1071198/acute-hepatitis-technical-briefing-1_4 .pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1071198/acute-hepatitis-technical-briefing-1_4.pdf)
13. <https://www.dgs.pt/em-destaque/hepatite-aguda-de-origem-desconhecida-em-criancas-informacao.aspx>

Grupo de Trabalho Hepatite aguda de origem desconhecida em idade pediátrica da
Sociedade Portuguesa de Pediatria
26.04.2022

Algoritmo de Investigação

Sintomas específicos

- Icterícia, anorexia, náuseas, vômitos intermitentes, colúria e acolia;
- Pode ser precedido por vômitos e/ou diarreia, até 2 a 3 semanas antes da icterícia.

Sintomas inespecíficos

- Dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, com mais de 1 semana de evolução, e prostração importante;
- Podem coexistir sintomas respiratórios e febre.

Hemograma completo com leucograma

Estudo da coagulação (INR)

Bioquímica: ureia, creatinina, ionograma, glicemia, ALT, AST, GGT, LDH, FA, bilirrubina total e direta, proteínas totais, albumina, gasimetria, proteína C reativa

Hemocultura se febre.

Reservar tubo de soro para investigação subsequente

AST e ALT 60 - 500UI/L

AST e/ou ALT > 500UI/L

Investigação segundo Tabela 1

Repetir avaliação laboratorial em 5 - 7 dias / SOS

Investigação segundo Tabela 1 e Tabela 2