

## Nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí

Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children

**RRA (Rapid Risk Assessment), 28. dubna 2022**

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>

### Souhrn

Velká Británie (UK) poprvé nahlásila dne 5. dubna 2022 do hlásicího systému podle Mezinárodních zdravotnických předpisů (IHR) Světové zdravotnické organizace nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dříve zdravých dětí, testování vyloučilo virovou hepatitidu typu A, B, C, D a E a další známé příčiny akutní hepatitidy. Po tomto varování nahlásily další suspektní případy onemocnění hepatitidou u dětí Spojené státy americké (USA) a několik zemí Evropské unie, Evropského hospodářského prostoru (EU/EHP) a další země.

Ke dni 20. dubna 2022 bylo hlášeno celkem 111 případů z UK a ke dni 27. dubna 2022 bylo hlášeno přibližně 55 pravděpodobných a potvrzených případů z 12 zemí EU/EHP. Dalších 12 případů bylo hlášeno USA, 12 z Izraele a jeden z Japonska.

Klinicky onemocnění probíhá jako těžká akutní hepatitida vyžadující hospitalizaci se žloutenkou a výrazně zvýšenými jaterními transaminázami. U většiny dosud hlášených případů předcházelo vzniku žloutenky onemocnění trávicího traktu se zvracením, průjmem a nevolností. Informace o výsledcích vyšetřování se stále shromažďují. Dosud se většina pacientů, o kterých jsou dostupné informace, uzdravila, ale u řady z nich došlo k progresi do akutního jaterního selhání a bylo nutno provést transplantaci jater. Stále probíhá podrobné epidemiologické šetření a laboratorní vyšetřování případů, aby bylo možné určit základní etiologii onemocnění.

Případy byly testovány na řadu různých infekčních agens a nejčastějšími nalezenými patogeny byly adenovirus a SARS-CoV-2. Pozitivně testováno na adenovirus bylo v Anglii a Skotsku 75,5 % a 50 % případů. Subtypizací 11 případů z UK se zjistilo, že se u všech jednalo o typ 41F, což je stejný subtyp, který byl identifikovaný i u několika případů hlášených z USA. V některých vzorcích u vyšetřovaných případů onemocnění byly v UK zjištěny také jiné typy adenovirů.

Informace o výsledcích testování v EU/EHP jsou neúplné, ale mezi hlášenými případy bylo 10 pozitivních na adenovirus. V UK bylo hlášeno významné statistické zvýšení výskytu virů v populaci v porovnání s pozitivními testy z předchozích let, včetně výrazného zvýšení detekce adenovirů ve vzorcích stolice u dětí ve věku 1–4 roky.

Časně epidemiologické šetření případů z UK na základě „trawling“ dotazníků nedokázalo identifikovat běžnou expozici (včetně potravin, léků nebo toxinů). V rámci šetření probíhá u případů onemocnění v UK toxikologická analýza odebraných vzorků. Ze Skotska byla hlášena u dvou párů případů onemocnění epidemiologická souvislost, ale nebyly dosud evidovány žádné klastry onemocnění. Ve všech sledovaných zemích nebyla zatím u většiny případů onemocnění hepatitidou zaznamenána žádná významná zdravotní anamnéza. Dne 5. dubna 2022 podalo Spojené království (UK) zprávu do

hlásícího systému IHR Světové zdravotnické organizace (WHO) o nárůstu případů akutní hepatitidy neznámé etiologie u dosud zdravých dětí ve věku do 10 let ze Skotska, u kterých byly vyloučeny virové hepatitidy typu A, B, C, D a E.

Na základě těchto zjištění byla vyslovena aktuální hypotéza předpokládající, že kofaktorem akutní hepatitidy postihující malé děti je adenovirová infekce, která by za normálních okolností vykazovala mírný průběh, zde však spouští závažnější onemocnění nebo imunitou zprostředkované poškození jater. Jiné etiologie (např. ostatní infekční nebo toxická agens) jsou stále předmětem výzkumu a nebyly vyloučeny, nicméně jsou považovány za méně pravděpodobné. Patogeneze onemocnění a cesty přenosu nákazy jsou rovněž stále neznámé. Nemoc je poměrně vzácná a důkazy o přenosu z člověka na člověka zůstávají nejasné; případy onemocnění v zemích EU/EHP jsou sporadické a s nejasným trendem. Riziko pro evropskou dětskou populaci proto nelze přesně vyhodnotit. Nicméně s ohledem na hlášené případy akutního selhání jater a u některých případech vyžadujících až transplantaci jater, je potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí považován za vysoký. Následky onemocnění může dále ovlivnit dostupnost vysoce specializované pediatrické intenzivní péče a transplantčních služeb. Vezmeme-li v úvahu rizikovou dětskou populaci, neznámou etiologii onemocnění a jeho případný závažný důsledek, můžeme říci, že situace v současnosti představuje událost vzbuzující obavy v oblasti veřejného zdraví.

Pro země EU/EHP je nezbytné co nejdříve zavést surveillance na národní úrovni, aby bylo možné shromažďovat podrobná epidemiologická, klinická, virologická data a ostatní informace o případech, včetně dat z toxikologických analýz. Sběr dalších údajů nutných pro testování hypotéz by měl probíhat v kontextu analytických studií sledujících další faktory a potenciální kofaktory, jako jsou nedávno prodělané infekce, osobní a environmentální determinanty. Specifické studie by měly být navrženy tak, aby identifikovaly rizikové faktory vzniku infekce a závažného průběhu onemocnění, odhalily cesty přenosu nákazy, popsaly spektrum všech klinických příznaků a zjistily, zda stejná etiologická agens mohou vyvolávat různé klinické projevy v závislosti na věku dítěte a zdravotním stavu. ECDC bude vydávat doporučení a koordinovat činnost členských států, které plánují provedení studií.

Další výzkumy budou zahrnovat posouzení a hodnocení úrovně akutních virových infekcí cirkulujících v komunitním prostředí, zejména adenovirů, v závislosti na věku osob; a vzhledem k obvyklým očekávaným výskytům v populaci.

Orgány ochrany veřejného zdraví by měly komunikovat s pediatry, praktickými lékaři a jinými lékaři a zdravotnickými specialisty v souvislosti s informacemi nutnými k aktivnímu vyhledávání případů/kontaktů a hlášení nových případů.

Odběr a testování vzorků, pocházejících od symptomatických dětí, na adenoviry a jiné viry, jež mohou způsobit hepatitidu, by mělo být prováděno brzy po nástupu klinických příznaků. ECDC doporučuje rozsáhlý panel testů, které pomohou identifikovat původce nákazy nebo kofaktory vyvolávající onemocnění.

Případy splňující definici případu onemocnění („case definition“) by měly být co nejdříve hlášeny do TESSy. Již vložené záznamy k případům lze aktualizovat, jakmile budou k dispozici další výsledky testů.

Protože etiologie onemocnění zůstává neznámá, nelze v této fázi definovat přesná a účinná kontrolní opatření. U malých dětí je u virů, jako jsou adenoviry, nejpravděpodobnější fekálně-orální expozice. Proto se doporučuje posílit obecné správné hygienické návyky a postupy (včetně pečlivé hygieny rukou, čištění a dezinfekce povrchů) v zařízeních navštěvovaných malými dětmi.

## Podrobně

Velká Británie (UK) poprvé nahlásila dne 5. dubna 2022 do oznamovacího systému podle Mezinárodních zdravotnických předpisů (IHR) Světové zdravotnické organizace nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dříve zdravých dětí, testování vyloučilo virovou hepatitidu typu A, B, C, D a E a další známé příčiny akutní hepatitidy.

Do 8. 4. 2022 bylo v UK zjištěno celkem 72 podobných případů, z nichž většina byla hlášena u dětí ve věku 2 – 5 let.

K 20. 4. 2022 bylo v UK hlášeno celkem 111 případů.

Případy hepatitid zaznamenané v UK se vyskytly u dříve zdravých dětí a klinicky se projevovaly těžkou akutní hepatitidou, včetně žloutenky, a zvýšenou hladinou jaterních enzymů AST a ALT nad 500 IU/l. U některých z nich se v předchozích týdnech vyskytly gastrointestinální příznaky jako např. bolesti břicha, průjem a zvracení. Horečka nebyla častá. Většina dětí byla hospitalizována a vyžadovala přijetí na specializovaná pracoviště. Některé děti podstoupily transplantaci jater.

U dětí s hepatitidou bylo provedeno epidemiologické šetření založené na podrobném dotazníku, který se používá ke sběru údajů o konzumaci potravin a nápojů včetně osobních návyků. Na základě sběru dat ale u těchto případů nebyla identifikována žádná společná expozice.

Nebyla prokázána souvislost s očkováním proti covid-19, protože většina dětí nemohla být vzhledem k věku očkována.

Na základě klinických a epidemiologických nálezů u vyšetřovaných případů předpokládají odborníci v UK, že se s největší pravděpodobností příčinou jedná o infekční původ onemocnění, nicméně je nutné dále vyloučit i případnou toxikologickou příčinu hepatitid. Jsou prováděna podrobná šetření na přítomnost organických sloučenin, kovů, paracetamolu a aflatoxinu B1. Výsledky předběžných šetření neprokázaly žádné významné nálezy.

ECDC požádalo 8. 4. 2022 země EU/EHP, aby zintenzivnily vyhledávání případů a hlásily všechny potvrzené a možné případy podle definic případu z UK. V důsledku toho byly další případy hepatitid zjištěny ve 12 evropských zemích. Od 27. 4. 2022 bylo hlášeno přibližně 55 případů z celé EU/EHP, v Rakousku, Belgii, Dánsku, Francii, Německu, Itálii, Irsku, Norsku, Polsku, Rumunsku, Španělsku a Nizozemí.

Mimo Evropu bylo hlášeno devět případů akutní hepatitidy u dětí ve věku od jednoho do šesti let ve státě Alabama v USA. Dva z těchto případů vyžadovaly transplantaci jater. Některé děti měly pozitivní výsledek testu na adenovirus sérotyp 41. Další tři případy podezření na akutní hepatitidu u dětí do 10 let a s potenciální souvislostí s adenovirovou infekcí byly hlášeny ze státu Illinois dne 25. 4. 2022. Americké centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) pokračuje v šetření.

Izraelské ministerstvo zdravotnictví dne 19. 4. 2022 nahlásilo 12 případů akutní hepatitidy u malých dětí. Zatím nejsou dostupné další informace a tyto případy jsou dále šetřeny

Japonsko nahlásilo dne 25. 4. 2022 jeden případ. Jedná se o dítě mladší 16 let, které je hospitalizováno, ale zatím nevyžaduje transplantaci jater. Test na SARS-CoV-2 a adenovirus byl navíc negativní.

## Klinické příznaky

Gastrointestinální příznaky byly u mnoha případů hlášeny v období několika týdnů před nástupem žloutenky. U 81 případů z Anglie patřily k nejčastějším hlášeným příznakům: žloutenka (74 %), zvracení (73 %), světlá stolice (58 %), průjem (49 %) a nevolnost (39,5 %), letargie (55,6 %) a horečka (29,6 %). Respirační příznaky byly hlášeny pouze u jedné pětiny (19,8 %) všech případů. Tyto klinické nálezy jsou podobné jako nálezy u případů popisovaných ze Skotska, i když žádný ze skotských případů neměl horečku. Ačkoli všechny případy měly vysoké hladiny transamináz v souladu s definicí případu, u většiny dětí ze Skotska byly hodnoty transamináz nad 2000 IU/l.

K dnešnímu dni celkem sedm z 81 případů hepatitid z Anglie a jeden ze 13 hlášených případů ve Skotsku vyžadovalo transplantaci jater. Tento podíl je v souladu s poměrem mezi případy zjištěnými v zemích EU/EHP.

Histopatologická vyšetření případů z celé EU/EHP probíhají, ale výsledky zatím nejsou k dispozici.

## Epidemiologické šetření

Případy zjištěné v Anglii byly většinou děti ve věku od tří do pěti let (65,4 %), medián 3 roky, 54,4 % byly ženy. Podle dostupných informací se jednalo většinou o bělošskou populaci (87,5 %). Věk a pohlaví případů hlášených ze Skotska bylo podobné, u 13 případů byl medián 3,9 let a z toho sedm případů byly ženy, Všechny případy byly u bílé populace.

Bylo provedeno dotazníkové šetření u 60 případů z Anglie a 13 případů ze Skotska a obsahovalo otázky zahrnující demografii, symptomy onemocnění, anamnézu včetně užívání léků, rodinnou strukturu, nedávné nemoci členů domácnosti/úzkého kontaktu, povolání rodičů, konzumaci jídla a nápojů, využívání zdravotních služeb, cestování, expozici zvířatům a potenciální expozici toxickým látkám. Do dnešního dne podle dotazníků z Anglie nebyly zjištěny žádné významné nálezy nebo expozice (včetně léků nebo toxinů) a nebyla zjištěna žádná souvislost s předchozí imunosupresí. Rovněž nebyly identifikovány žádné rodinné clustery onemocnění. Ve Skotsku byla hlášena epidemiologická souvislost u dvou případů, které byly v kontaktu s dalšími dvěma případy. Žádný z případů neměl významnou anamnézu včetně imunosuprese. Pouze u jednoho případu bylo popsáno chronické onemocnění, nicméně před onemocněním hepatitidou byl v dobrém zdravotním stavu.

Data ze specializovaných dětských jednotek v Anglii ukazují, že počet dětí přijatých pro akutní hepatitidu neznámé etiologie k 25. 4. 2022 je stejný nebo vyšší než celkový počet ročních příjmů v předchozích letech. Kromě toho počet urgentních transplantací jater pro akutní selhání jater v důsledku neznámé příčiny u dětí do 10 let během prvního čtvrtletí roku 2022 je vyšší než průměr v letech 2009 až 2019. U starších dětí tato situace není pozorována.

Dalším signálem může být také zvýšený počet případů pozorovaný u dětí ve věku 1-4 roky hospitalizovaných pro non-A-E hepatitidu v Anglii mezi únorem a březnem 2022 (14 a 15 příjmů, ve srovnání s 0 a 8 příjmy mezi listopadem 2020 a lednem 2021. V rámci syndromické surveillace nebylo zvýšení hepatitid zaznamenáno.

Počet pozitivních testů na adenoviry u 1-4letých dětí je vyšší ve srovnání s předchozími pěti lety; od listopadu 2021 do března 2022 bylo hlášeno 200 - 300 případů týdně, ve srovnání s 50 - 150 případy za týden v období před pandemií a méně než 50 případy za týden mezi březnem 2020 a květen 2021. Tento nárůst u mladších věkových skupin začal v listopadu 2021.

Ve Skotsku se počty případů adenovirových infekcí během roku 2022 vrátily na úroveň před pandemií v letech 2020 - 2021 byl hlášen menší počet případů. Významná cirkulace adenoviru byla pozorována během prvních měsíců roku 2022, zejména u dětí ve věkové skupině 1–4 roky.

Podle laboratorních údajů z prvních měsíců roku 2022 eviduje Anglie od konce roku 2021 u dětí do 10 let věku statistický nárůst nad běžně pozorované výskyty u následujících patogenů: adenoviry, enteroviry, lidský metapneumovirus, rhinovirus a norovirus, a od konce léta 2021 respirační syncytiální virus. Tyto změny byly připisovány změnám chování a populační vnímavosti po období nízkého výskytu během pandemie.

Analýza provedená v Dánsku ukazuje, že během 12. týdne roku 2022 došlo k výraznému vrcholu při detekci virů ve vzorcích dýchacích cest, zejména rhinoviru, SARS-CoV-2 a dalších koronavirů. Během prvních měsíců roku 2022 byla také pozorována vysoká cirkulace adenoviru v komunitě v Německu.

## Pracovní hypotézy o možné etiologii hepatitid

Na základě dosavadních šetření má UK několik pracovních hypotéz, které jsou seřazeny podle dostupných údajů a podle závažnosti. Hypotézy budou upravovány podle toho, jak se bude šetření dále vyvíjet:

1. Přítomnost kofaktoru postihujícího malé děti, který činí normální mírné adenovirové infekce závažnějšími, popř. způsobí, že spustí imunopatologii. Kofaktorem může být:

- vnímavost, například kvůli nedostatku předchozí expozice adenovirům během pandemie
- předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo jiná infekce, včetně varianty omicron
- koinfekce s virem SARS-CoV-2 nebo s jinou infekcí
- expozice toxinu, léku nebo environmentální expozice

2. Nová varianta adenoviru, s nebo bez přispění výše zmíněného kofaktoru.

3. Lék, toxin nebo environmentální expozice.

4. Nový patogen působící buď samostatně, nebo jako koinfekce.

5. Nová varianta SARS-CoV-2.

## Epidemiologická aktualizace v zemích EU/EHP a Velké Británii

Několik evropských zemí vydalo v posledních dnech výstrahy prostřednictvím klinických sítí a sítí veřejného zdraví a následně případy nahlásilo ECDC. Probíhá další zjišťování a šetření případů hepatitid u dětí.

K dnešnímu dni se dostupné klinické informace průběžně vyvíjí, ale pokračují snahy o standardizaci shromážděných informací. Případy onemocnění byly v časně fázi klasifikovány jako potvrzené a možné podle definice případu (case definice) používané ve Velké Británii:

- **Potvrzený případ onemocnění:** Osoba s akutní hepatitidou (non hep A-E\*) s hladinou sérových transamináz >500 IU/l (aspartáttransamináza-AST nebo alanintransamináza-ALT), které je od 1. ledna 2022 méně než 10 let.
- **Možný případ onemocnění:** Osoba s akutní hepatitidou (non hep A-E\*) s hladinou sérových transamináz >500 IU/l (AST nebo ALT), která je ve věku 11 až 16 let, od 1. ledna 2022.

- **Případ v epidemiologické souvislosti:** Osoba s akutní hepatitidou (non hepatitida A-E\*) jakéhokoli věku, která je v úzkém kontaktu s potvrzeným případem od 1. ledna 2022.

\* Případy hepatitidy se známou etiologií by neměly být hlášeny podle protokolu pro hlášení hepatitidy neznámého původu <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Hepatitis-of-unknown-origin-Reporting-Protocol.pdf>

Většina hlášených případů onemocnění byla ve věku 10 let nebo mladší a je možné, že země upřednostnily detekci onemocnění v této věkové skupině; další případy jsou proto v šetření. V EU/EHP bylo hlášeno cca 55 případů. Deset bylo pozitivně testováno na adenovirus a tři případy byly pozitivně testovány na SARS-CoV-2. U pěti dětí byla provedena transplantace jater.

#### **Přehled případů onemocnění těžkou akutní hepatitidou neznámé etiologie podle definice případu používané ve Velké Británii (UK), s nástupem symptomů od 1. ledna 2022, do 27. dubna 2022 (země EU/EHP) a do 20. dubna 2022 (UK)**

**Rakousko:** V Rakousku byly hlášeny dva případy těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie a to u dětí mladších 10 let. U obou dětí se symptomy vyskytovaly mezi únorem a dubnem, včetně gastrointestinálních příznaků týdnů před projevem akutní hepatitidy. Obě děti byly hospitalizovány a jejich stav je stabilizovaný.

**Belgie:** V Belgii byly hlášeny dva případy onemocnění u dětí ve věku do 10 let. V jednom případě byl ve vzorku stolice detekován adenovirus a ve druhém se stále čeká na výsledky. U obou byla hlášena předchozí infekce SAR-CoV-2.

**Dánsko:** Dánsko vykázalo od ledna 2022 pět případů onemocnění u dětí mladších 10 let a jeden případ starší jak 10 let. Všechny případy byly testovány s negativním výsledkem na adenovirus a na SARS-CoV-2. Jeden případ prodělal covid-19 dva měsíce před onemocněním hepatitidou. Jeden případ byl pozitivně testován na chřipku A. U žádného případu onemocnění nebyla nutná transplantace jater a ani nedošlo k úmrtí.

Sentinelové sledování nevykazuje žádné známky nárůstu adenovirových infekcí v zemi. To může být nad úroveň normálu, protože v Dánsku jsou ročně zjištěny přibližně dva případy akutního selhání jater neznámého původu u dětí do 18 let.

**Francie:** Francie hlásila dva případy onemocnění u osob mladších 10 let s nástupem příznaků v polovině března. Oba případy se projeví jako těžká akutní hepatitida, ale nebylo nutné přistoupit k transplantaci jater. Jeden případ byl pozitivně testován na adenovirus. U obou dětí je podezření na metabolickou poruchu a na základní genetické onemocnění jater. Vyšetřování probíhá. V současné době nebyl ze sítě hlášení dětských hepatologů zjištěn žádný signál o zvýšeném výskytu hepatitid neznámého původu. Ani na základě syndromické surveillance na jednotkách urgentního příjmu nebyl zaznamenán žádný signál nárůstu onemocnění a ani data transplantační agentury neprokázala nárůst transplantovaných případů nebo případů vyžadujících transplantaci jater.

**Irsko:** Irsko hlásilo méně než pět případů. Jeden případ byl pozitivně testován na adenovirus. Žádný z případů nebyl pozitivně testován na SARS-CoV-2. Mezi případy nebyly zjištěny žádné epidemiologické souvislosti. Počet případů hepatitidy neznámé etiologie v této věkové skupině je vyšší, než se očekávalo, a lékařům bylo proto zasláno varování. Probíhají šetření orgány ochrany veřejného zdraví.

**Itálie:** Itálie hlásila celkem 17 případů z různých italských regionů. Osm případů je klasifikováno jako pravděpodobné, zatímco devět čeká na klasifikaci. Věk nemocných osob nebyl potvrzen, ale všechny děti jsou mladší 16 let. Případy vykazovaly příznaky od začátku března. Celkem dva případy byly

pozitivní na adenovirus, zatímco další dva byly negativní. Údaje pro čtyři pacienty nebyly k dispozici. Infekce covid-19 byly zjištěna u jednoho pacienta, byl pozitivně testován na SARS-CoV-2 a vykazoval velmi nízkou virovou nálož, čtyři případy byly testovány negativně a údaje u tří pacientů nebyly k dispozici.

**Německo:** Německo oznámilo jeden případ, pětileté dítě, u kterého se rozvinuly příznaky akutní hepatitidy a které bylo hospitalizováno v lednu 2022. U dítěte se před onemocněním vyskytovaly gastrointestinálními příznaky. Případ byl pozitivně testován na adenovirus a negativně na SARS-CoV-2.

**Nizozemí:** Nizozemí oznámilo čtyři případy onemocnění ve věku od 11 měsíců do osmi let. Všechny čtyři případy se projevily jako akutní selhání jater a u tří z nich byla provedena transplantace jater. Dva případy byly pozitivní na adenovirus, z nichž jeden byl také pozitivní na SARS-CoV-2 a rotavirus. Případy žijí ve čtyřech různých regionech země a neexistuje mezi nimi jasná epidemiologická souvislost. Centrum, které transplantace provádělo, obvykle provádí tři až čtyři transplantace u dětí ročně, takže pozorovaný počet je považován za nadnormální.

**Norsko:** Norsko oznámilo dva případy onemocnění u dětí ve věku jednoho a pěti let. Oba případy vykazovaly příznaky v březnu a byly hospitalizovány v dubnu. Jedno dítě mělo předchozí infekci SARS-CoV-2 a při přijetí bylo pozitivní na adenovirus (PCR test). Obě děti měly těžkou hepatitidu bez akutního jaterního selhání a dobře se zotavují.

**Polsko:** Polsko oznámilo jeden případ, sedmiletého dítěte, které v dubnu zaznamenalo příznaky akutní hepatitidy a bylo hospitalizováno. Byly hlášeny příznaky únavy a zvracení v předchozích dnech. Dítě mělo v minulosti onemocnění covid-19 a při přijetí mělo negativní test na SARS-CoV-2. Další vyšetřování probíhají.

**Rumunsko:** Rumunsko ohlásilo jeden případ, u čtyřletého dítěte. U dítěte byly testy ze vzorků z dýchacích cest negativní na SARS-CoV-2, adenovirus a více než 15 dalších patogenů. Mělo pozitivní výsledek na anti-SARS-CoV-2 IgG protilátky.

**Španělsko:** Španělsko hlásilo od 1. ledna 2022 celkem 12 případů u dětí, jeden další případ s příznaky byl detekován koncem prosince 2021. Potvrzené případy (tři chlapci, pět dívek) byly ve věku 18 měsíců až sedm let a měly nástup symptomů mezi 2. lednem 2022 a 24. březnem 2022. Pravděpodobné případy (dva chlapci, dvě dívky a jeden neznámý) byly ve věku 12 až 16 let, nástup příznaků měly mezi 30. prosincem 2021 a 1. dubnem 2022. Transplantace jater byla provedena u jedné osoby ze všech případů onemocnění. Jeden případ měl v anamnéze infekci SARS-CoV-2 a jeden byl pozitivně testován na SARS-CoV-2. Jeden měl pozitivní vzorek na adenovirus. Jeden případ měl v anamnéze předchozí chemoterapii. Jeden případ měl v anamnéze cestování do Velké Británie. Očekávaný počet případů akutní hepatitidy neznámé příčiny v této věkové skupině ve Španělsku by se v tomto ročním období pohyboval kolem čtyř až 10 případů (na základě údajů z období 2016–2020). Zvýšená aktivita adenovirů v komunitě nebyla ve Španělsku dosud zaznamenána, ale orgány veřejného zdraví upravují registry surveillance pro změny ve výskytu adenovirových infekcí.

**Velká Británie:** Ve Velké Británii bylo od ledna 2022 do 20. dubna 2022 identifikováno celkem 111 případů onemocnění u dětí mladších 16 let. Z těchto případů je 81 v Anglii, 14 ve Skotsku, 11 ve Walesu a 5 v Severním Irsku. Všechny postižené děti se dostavily do zdravotnických zařízení mezi lednem 2022 a 18. dubnem 2022. Celkem 10 dětí podstoupilo transplantaci jater, přičemž 53 % (N=43) případů se uzdravilo. V Anglii čeká na klasifikaci 34 potenciálních případů. U 81 případů hlášených z Anglie, jde převážně o děti ve věku od tří do pěti let (medián tři roky), 54,4 % jsou ženy a 87,5 % jsou běloši.

## Doporučený postup k testování u pravděpodobných případy těžké akutní hepatitidy a u případů v epidemiologické souvislosti

| Sample type                 | Test type               | Pathogen   |
|-----------------------------|-------------------------|--|
| <b>Blood</b>                | Serology                | Hepatitis A, B, C, D*, E/ Cytomegalovirus (CMV)/Epstein-Barr virus (EBV), Varicella, HIV, SARS-CoV-2 anti-S, SARS-CoV-2 anti-N (only if locally available), Adenovirus**   |
|                             | Serology                | <i>Brucella</i> spp, <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (if epidemiologically appropriate)   |
|                             | Culture                 | If clinically indicated i.e. fever, as per routine procedures for bacterial pathogens  |
|                             | Culture                 | Adenovirus, CMV, EBV, HSV, influenza   |
|                             | PCR***                  | Adenovirus**, enteroviruses, CMV, EBV, HSV, HHV6 and 7, parechovirus, hepatitis A, C, E.   |
|                             | Toxicological screening | Liquid Chromatography / High Resolution Mass Spectrometry (LC/HRMS),<br>Gas Chromatography / Mass Spectrometry (GC/MS),<br>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICPMS), in a case control study                   |
| <b>Throat swab</b>          | PCR                     | Respiratory virus screening by multiplex assay (including influenza, adenovirus, parainfluenza, rhinovirus, respiratory syncytial virus, human bocavirus 1-3 etc), SARS-CoV-2, enteroviruses, human metapneumovirus (hMPV) |
|                             | Culture                 | Streptococcus group A  |
| <b>Stool or rectal swab</b> | PCR                     | Enteric viruses screening by multiplex assay (including, norovirus, enteroviruses, rotavirus, astrovirus, sapovirus)   |
|                             | PCR                     | Enteric bacterial pathogens (incl. <i>Salmonella</i> , if a screening panel is used)   |
|                             | Culture                 | <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E.coli</i> 0157  |
|                             | Culture                 | Adenovirus, Enteroviruses, Rotavirus   |
| <b>Urine</b>                | PCR                     | <i>Leptospira</i>  |
|                             | Culture                 | If clinically indicated, as per routine procedures for bacterial pathogens   |
|                             | Toxicological screening | Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICPMS)   |

\*Testování na hepatitidu D pouze v případech pozitivních na hepatitidu B.

\*\* Pro testování adenovirů je lepší detekce z plné krve ve srovnání se sérem.

\*\*\*Uvedte prosím hodnoty Ct, pokud jsou k dispozici.

### Otázka hodnocení rizika

#### Jaké je riziko závažného průběhu akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí v zemích EU/EHP?

Hlášená incidence závažně probíhající akutní hepatitidy neznámého původu u dětí v zemích EU/EHP je obvykle velmi nízká, i když se v této oblasti žádná systematická surveillance neprovádí. Vzhledem k tomu, že etiologické agens u hlášených případů zůstává neznámé a v současnosti je teprve předmětem šetření, nelze riziko, jež toto onemocnění představuje pro evropskou dětskou populaci, spolehlivě posoudit.

Pravděpodobnost nárůstu vážných průběhů onemocnění akutní hepatitidou neznámého původu u dětí nelze kvantifikovat z důvodu nedostatku důkazů, pokud se jedná o etiologické agens, cesty přenosu nákazy (včetně potenciálních asymptomatických infekcí) a rizikové faktory. Aktuální hlavní hypotéza předpokládá, že kofaktorem akutní hepatitidy postihující malé děti je adenovirová infekce, která by, za normálních okolností, měla mírný průběh, zde však spouští závažnější infekci nebo



imunitně zprostředkované poškození jater. V UK byla u malých dětí pozorována zvýšená cirkulace adenoviru, jež je u nich ve shodě se zvýšeným výskytem vážných průběhů hepatitid. Pokud se prokáže, že adenovirus je původcem nebo přispívajícím agens této události, podobné zvýšení cirkulace adenoviru může vést k nárůstu těžkých forem hepatitidy u dětí i v jiných evropských zemích. Očekáváme, že se zavedením zesílené surveillance bude identifikováno a hlášeno více případů onemocnění.

Vzhledem k tomu, že některé z hlášených případů vyžadovaly transplantaci jater, je potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí považován za vysoký. Kapacity pro transplantaci a péči o dětské pacienty se selháním jater se mezi zeměmi EU/EHP značně liší. Následky onemocnění může dále ovlivnit dostupnost vysoce specializované pediatrické intenzivní péče a transplantačních služeb, zejména pokud by se počet případů onemocnění zvyšoval.

Aby bylo možné současnou situaci přesně vyhodnotit, je bezpodmínečně nutné provést další epidemiologická a laboratorní šetření a strukturovaný sběr dat v rámci ad hoc surveillance.

## Definice případů

Aktivní zjišťování případů akutní hepatitidy u dětí v EU/EHP by mělo pokračovat koordinovaným způsobem a podle navrhované definice případu ECDC-WHO, jak je uvedeno v Protokolu hlášení pro hepatitidu neznámého původu a jak je popsáno níže. Navrhovaná definice případu se liší od definice používané ve Velké Británii, protože zatím nezahrnuje potvrzené případy, vzhledem k nejasné etiologii. Používá také hranici 16 let jako společné kritérium zahrnující širší záběr případů.

Případy, které již byly ECDC nahlášeny jinými prostředky (EpiPulse, EWRS nebo e-mailem), by měly být rovněž hlášeno TESSy.

## Společná definice případu ECDC/WHO

**Potvrzený případ:** V současné době nelze aplikovat.

**Pravděpodobný případ:** Osoba s akutní hepatitidou (hepatitidy non A, B, C, D a E\*) s hladinou sérových transamináz >500 IU/l (AST nebo ALT), která je ve věku 16 let nebo mladší, od 1. října 2021

**Případ v epidemiologické souvislosti:** Osoba s akutní hepatitidou (hepatitidy non A, B, C, D a E\*) jakéhokoliv věku, která byla od 1. října 2021 v úzkém kontaktu s pravděpodobným případem.

\* Případy hepatitidy se známou etiologií by neměly být hlášeny podle Protokolu pro hlášení hepatitidy neznámého původu <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Hepatitis-of-unknown-origin-Reporting-Protocol.pdf>

Podle materiálu ECDC volně zpracovalo Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM, SZÚ.