



## **Manifestaciones hepáticas asociadas a Covid persistente en niños**

**Referencia Original:** Cooper S, Tobar A, Konen O, Orenshtein N, Kropach N, Landau Y, Mozer-Glassberg Y, Bar-Lev MR, Shaoul R, Shamir R, Waisbourd-Zinman O. Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 doi: 10.1097/MPG.0000000000003521. Epub ahead of print.

### **Resumen:**

Este es un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Israel en el que se describen 5 casos de hepatitis aguda grave en niños con antecedentes recientes de infección por SARS-CoV2 (PCR positiva o anticuerpos IgG no vacunales) previo a la presentación de las manifestaciones hepáticas. Se describen dos patrones: fallo hepático con necesidad de trasplante y hepatitis aguda con colestasis. En la siguiente tabla se resumen las características clínicas y analíticas de los 5 casos.

Paciente	Edad	SARS-CoV2	ALT/AST UI/L	BR (directa) mg/dL	Sintomatología	Desenlace
1	3m	PCR+ al ingreso	2078 / 1440	18,5 (14,5)	Ictericia, Fiebre	Trasplante
2	5m	IgG+	2265 / 2219	7,7 (4,5)	Ictericia, orina oscura, heces acólicas y fiebre	Trasplante
3	8a	PCR+ 130 días antes	3561 / 3598	8,1 (5,1)	Ictericia, dolor abdominal y vómitos	Prednisona y recuperación
4	8a	PCR+ 94 días antes	2439 / 1551	10,3 (6,2)	Ictericia, fiebre, dolor abdominal, vómitos y diarrea	Esteroides y recuperación
5a	13a	PCR+ al ingreso	9376 / 2901	12 (8,8)	Debilidad, Diarrea, dolor abdominal, e Ictericia	Autolimitada
5b	13a	53d tras primer episodio	10560 / 8501	10,4 (6,6)	Ictericia	Esteroides y recuperación

Leyenda: bilirrubina (BR).

El paciente 2 desarrolló un síndrome hemofagocítico previo al trasplante y el paciente 4 anemia aplásica 2 meses tras resolución del evento, con posterior trasplante de médula. El estudio de agentes infecciosos en todos los pacientes incluyó virus hepatotropos (hepatitis de A a C), virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), varicela zoster y herpes simple (HSV), resultando todos negativos. Además, en tres pacientes (1, 2 y 4) se realizó cribado de adenovirus (HAdV), enterovirus y parvovirus, resultando todos ellos negativos.

El paciente 5 presentó dos episodios (registrados como 5a y 5b en la Tabla), con un intervalo de 53 días entre ellos. Mientras que el primero fue autolimitado, el segundo episodio necesitó tratamiento con esteroides, resolviéndose el aumento de transaminasas a los 4 meses.

En 4 pacientes (1 a 4) se realizó estudio histológico de órgano explantado (pacientes 1 y 2) o de biopsia hepática (pacientes 3 y 4). En todos ellos se observó infiltrado eosinofílico en el parénquima hepático junto a congestión



portal y sinusoidal y proliferación colangiolar. En ninguno de ellos se evidenció presencia de EBV, CMV, HAdV ni HSV.

### **Comentario:**

Este estudio muestra cinco casos de hepatitis aguda grave, dos de ellas fulminantes, en población pediátrica con antecedentes recientes de SARS-CoV2 y sin comorbilidades de interés. El desarrollo de hepatitis aguda grave como parte del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV2 (MIS-C) ha bien sido documentado en población pediátrica desde el inicio de la pandemia (Cantor *et al*, Hepatology 2020). Los autores hipotetizan que, debido a que en tres casos se resolvió el proceso con corticoides, el proceso estaría inmunomediado. Sin embargo, el perfil de estos pacientes no es compatible con MIS-C dado que ninguno de ellos presentó fallo multiorgánico y en dos de ellos no se reportó fiebre. Por ello, el posible efecto de SARS-CoV2 observado en este estudio debe tener otra patogenia.

En este sentido, en los últimos meses se ha registrado un aumento significativo del número de casos de hepatitis agudas graves en niños de diferentes países, siendo Reino Unido el territorio con mayor número de casos. La principal hipótesis sobre la etiología de estos casos es la infección por HAdV, concretamente el 41F, en el contexto de una infección reciente por SARS-CoV2. Es conocido que SARS-CoV2 forma reservorios en epitelio intestinal de niños de manera más eficiente y prolongada que en población adulta (Brodin, Immunity 2022). De este modo, se produce un estado inflamatorio crónico a nivel intestinal que desencadena una respuesta inmunológica exacerbada tras exposición

aguda a algún factor, como puede ser infección por HAdV41F (Brodin, Lancet Gastroenterol Hepatol 2022). Los autores de este trabajo concluyen que los casos podrían estar producidos por este mecanismo. Sin embargo, en ninguno de los casos reportados en este estudio se evidenció la presencia de HAdV ni en sangre ni en tejido hepático. Además, no hay evidencias de presencia de ARN de SARS-CoV2 en heces. Por ello, es más que probable que HAdV4 no sea el agente desencadenante en el desarrollo de hepatitis aguda en estos casos, debiendo existir otro cofactor infeccioso, ambiental o genético desconocido. Además, existen hasta un 35% de casos reportados de hepatitis aguda grave por los ECDC que no presentan evidencias de infección reciente por SARS-CoV-2 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin>). Este aspecto sugiere una etiología diferente a la planteada en esta hipótesis en un importante número de casos y, por lo tanto, necesita ser evaluada.

Hasta la fecha de redacción de este comentario, el mecanismo por el cual se está registrando un aumento de casos de hepatitis agudas graves en población pediátrica con antecedentes de infección por SARS-CoV2 es desconocido. Es necesario la realización de estudios específicos en esta población para identificar el agente viral o ambiental desencadenante, así como los posibles factores genéticos que puedan modular la susceptibilidad de padecer hepatitis aguda grave en pacientes con antecedentes de infección reciente por SARS-CoV2.



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS  
VIRICAS - SEIMC

**Dr. Antonio Rivero Juárez**

Virología Clínica y Zoonosis - Instituto Maimonides de Investigación Biomédica  
de Córdoba (IMIBIC).

Unidad de Enfermedades Infecciosas - Hospital Universitario Reina Sofía de  
Córdoba.

CIBERINFEC