

# Hepatitis de etiología no precisada en población pediátrica

## Hepatitis of unknown etiology in pediatric population

Aline Jorquera L., Jan Wilhelm B. y Natalia Conca R.

<sup>1</sup>Unidad de Infectología. Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

Sin conflictos de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 6 de junio de 2022 / Aceptado: 1 de agosto de 2022

### Resumen

En los últimos meses, se ha comunicado globalmente, un aumento de casos de hepatitis de etiología no precisada. La población más afectada son los niños bajo los 5 años, pero con un rango etario hasta los 16 años. Clínicamente, se presentan con una hepatitis colestásica con pródromos de síntomas digestivos (deposiciones alteradas, náuseas y vómitos) y en que en el estudio etiológico pareciera haber una asociación directa o indirecta con infección por adenovirus. En general, la evolución es benigna, pero cerca de 13% ha requerido ingreso a unidad de cuidados intensivos y 10%, trasplante hepático. Las hipótesis sobre su etiología son varias, la mayoría relacionadas con algún agente infeccioso, ya sea como gatillante o actor principal. No se ha evidenciado hasta ahora la presencia de algún tóxico común ni la inmunización contra SARS-CoV-2 como causa de enfermedad. Se presenta una revisión sobre los datos disponibles a la fecha y posibles hipótesis de la etiopatogenia.

**Palabras clave:** hepatitis de etiología no precisada; adenovirus; COVID-19; inmunidad; zonulina.

### Abstract

In recent months there has been an increase in cases reports of hepatitis of unknown origin. The most affected population are children under 5 years of age, but it has been described in adolescents up to 16 years of age. The clinical presentation consists of cholestatic hepatitis with a prodrome of diarrhea, nausea, and vomiting. Prognosis is generally benign but, on average, 13% of patients have required admission to an intensive care unit and 10% a liver transplant. Etiological studies have associated this entity to adenoviral infections, but hypotheses include other infectious agents, either as a triggering factor or as its main etiology, toxins, and even immunizations against SARS-CoV-2. In the following review we present the data available to date regarding the different pathogenesis theories.

**Keywords:** hepatitis of unknown origin; adenovirus; COVID-19; immunity; zonulin.

### Introducción

El 31 de marzo del presente año, el Servicio Nacional de Salud de Escocia alertó sobre cinco casos de hepatitis de etiología no precisada en niños entre 3 y 5 años de edad, en un período tres semanas, en el *Royal Hospital for Children*, en Glasgow, siendo que de forma habitual no se presentan más de cuatro casos por año. Al realizar un análisis retrospectivo se pesquisaron ocho casos más a partir de enero de 2022<sup>1</sup>. Esto alertó al Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y a la Organización Mundial de

la Salud (OMS), quienes conformaron rápidamente un grupo colaborativo e interdisciplinario de investigación. Al 8 de abril, en el Reino Unido solamente, ya se habían notificado 62 casos que cumplían con la definición de caso confirmado: niños de 10 años o menos, que a partir del 1 de enero de 2022 hubiesen presentado hepatitis aguda, con elevación de transaminasas AST/ALT y en quienes se hubiese descartado los virus de hepatitis A, B, C, D y E<sup>2</sup>.

El 25 de abril, el Reino Unido presentó el primer informe técnico de los casos de hepatitis de etiología no precisada notificados en Inglaterra, Escocia, Gales e Irlanda del Norte. La mayoría de los casos

#### Correspondencia a:

Aline Jorquera Larrañaga  
alinejorquera@gmail.com

se presentaron con ictericia, vómitos y acolia, precedidos por síntomas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. No se encontró vínculo epidemiológico entre los pacientes. Se realizó un cuestionario retrospectivo sobre los antecedentes demográficos, clínicos y epidemiológicos, sin encontrar alguna variable común. En relación con una etiología microbiana posible, en 40 de 53 casos en que se realizó búsqueda activa se detectó adenovirus en diferentes muestras clínicas. Se encontró evidencia de infección por SARS-CoV-2 en 10 de 60 casos estudiados al ingreso (16,6%), sin embargo, sin mencionar la técnica de estudio utilizada. Siete de 111 casos reportados requirieron trasplante hepático. Este primer informe sugirió una asociación entre una infección por adenovirus y la enfermedad<sup>3</sup>.

A nivel global, las hepatitis de etiología no precisada representan entre 40 y 50% de los casos de hepatitis. A partir de la semana 51 del 2021 se reportó un aumento sostenido en el número de casos notificados, más acentuado desde las semanas 12 y 13 de 2022. Actualmente, se ha observado una disminución en el reporte de casos en el Reino Unido, pero esto se debe interpretar de forma cuidadosa ya que puede haber un retraso en la notificación en espera de cumplir los criterios diagnósticos. Cabe mencionar que, al ser una entidad sin precedentes, los

protocolos de estudio y las definiciones de casos son variables, por lo que no todos los registros son comparables para un análisis detallado.

Al 19 de mayo, se habían reportado 614 casos en todo el mundo, con 14 niños fallecidos: Irlanda (n: 1), Indonesia (n: 6), México (n: 1), Palestina (n: 1), Estados Unidos (n: 5). En Latinoamérica, los países que habían reportado casos son: Argentina (n: 9), Brasil (n: 44), Costa Rica (n: 2), México (n: 21), Panamá (n: 2)<sup>4</sup>. En Chile, acorde al informe de seguimiento epidemiológico de hepatitis infantil de origen desconocido, publicado el 15 de julio del presente año, se reportan seis casos probables, todos niños bajo 5 años de edad (sin tener mayor caracterización de los pacientes).

### Definiciones de caso

No existe una definición única para esta nueva entidad nosológica. En Europa existen tres definiciones de caso que difieren en puntos importantes, a saber: período a considerar, grupo etario y diagnósticos a excluir (Tabla 1). Estas diferencias no sólo dificultan la identificación de casos y su posterior análisis, sino que puede llevar a un subdiagnóstico de casos.

**Tabla 1. Definición de caso confirmado, caso posible y epivinculado**

Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte <sup>5</sup>	Definición OMS / ECDC <sup>6</sup>	Escocia <sup>5</sup>
Caso confirmado Período 1 enero 2022 Elevación AST / ALT > 500 UI/L Exclusión de causas de hepatitis A-E, metabólicas, genéticas o heredadas, congénitas o mecánica ≤ 10 años edad	Caso confirmado No definido	Caso confirmado Período desde 1 enero 2022 Elevación AST / ALT > 500 UI/L Exclusión de hepatitis A-E, CMV y VEB ≤ 10 años edad o un contacto de cualquier edad de un caso confirmado
Caso posible Período desde el 1 enero 2022 AST / ALT > 500 UI/L Exclusión de causas de hepatitis A-E, metabólicas, genéticas o heredadas, congénitas o mecánica Edad 11-15 años	Caso posible Período desde 1 octubre 2021 Hepatitis aguda con elevación AST / ALT > 500 UI/L Exclusión de hepatitis A-E* ≤ 16 años	Caso posible
Epi vinculado Período desde 1 enero 2022 Hepatitis aguda (No A-E) Contacto estrecho con caso confirmado	Epi vinculado Período desde 1 octubre 2021 Hepatitis aguda (No A-E*) Cualquier edad Contacto estrecho con caso probable	
Descartado	Descartado Sujeto previamente clasificado como caso que tras estudios no cumple con criterios para definición de caso	Descartado

CMV (citomegalovirus), VEB (virus Epstein Barr). \*Casos de hepatitis con etiología conocida, como los que se deben a enfermedades infecciosas específicas, toxicidad por fármacos, trastornos metabólicos hereditarios o autoinmunes, no deben informarse según este protocolo. \*\*Si los resultados de serología de hepatitis A-E, están pendientes, pero se cumplen otros criterios, se clasifica como "clasificación pendiente". \*\*\*Una persona que está epi-vinculada, pero que también cumple con la definición de caso confirmado o posible se registrará como un caso confirmado o posible y su epi-vinculación se anotará en su registro. Esto evita el doble conteo de casos.

**Datos demográficos y epidemiológicos**

En relación con los datos disponibles hasta el 29 de julio entregados por ECDC y la oficina europea de la OMS<sup>6</sup>, se puede decir que no existe diferencias en incidencia por sexo, y se presenta mayoritariamente en niños bajo 5 años de edad (76,6%) con promedio de 3 años.

De los pacientes en que se ha estudiado adenovirus, ya sea en muestras respiratorias, suero, sangre o deposiciones, en 54,5 % se ha rescatado un resultado positivo, siendo principalmente desde muestras de sangre, con una positividad de 52,9 %.

En cuanto a SARS-CoV-2, de los pacientes estudiados, sólo 11,2% tuvieron reacción de polimerasa en cadena (RPC) positiva. El estudio serológico no fue realizado de forma rutinaria. El estatus de inmunización contra SARS-CoV-2 se obtuvo en menos de un tercio de los pacientes, de los cuales, 86,6% no estaba vacunado al momento de hospitalización. No se contó con datos de inmunización en < 5 años, grupo que corresponde a más de 75% de los casos.

De los datos disponibles, sólo en 66% del total de casos, la mayoría tuvo una evolución clínica favorable, requiriendo 27,8% de ingreso a UCIP y 8,1% un trasplante hepático.

Hasta la fecha de envío de este manuscrito, se han reportado tres muertes asociadas a esta enfermedad. No se ha identificado un vínculo epidemiológico ni caracte-

rísticas comunes de exposición (viajes, estructura familiar, ocupación de los padres, dieta, fuente de agua, exposición a potenciales tóxicos o inmunosupresión previa).

**Patógenos estudiados**

El 8 de abril, la Agencia de Seguridad y Salud de Reino Unido (UKHSA) dio una recomendación de estudio a realizar en pacientes con sospecha de hepatitis de etiología no precisada (previamente los exámenes dependían de la decisión clínica local)<sup>7</sup>. Teniendo esto en consideración, algunos de los agentes estudiados son: adenovirus, SARS-CoV-2, virus Epstein Barr, enterovirus, citomegalovirus, virus herpes 6, virus herpes 7, virus respiratorio sincicial, parvovirus B19, virus herpes simplex 1 y 2, virus varicela zoster, leptospirosis, virus influenza y VIH (Figura 1). A partir de entonces, todos los ingresos hospitalarios tienen pruebas para SARS-CoV-2. No en todos los estudios se especifica la técnica utilizada.

Acorde a los datos disponibles en el 3º Informe Técnico emitido por el Reino Unido, el principal patógeno detectado en diferentes muestras fue adenovirus, seguido por SARS-CoV-2, virus Epstein Barr, virus herpes 6, virus herpes 7 y enterovirus. De los casos positivos para SARS-CoV-2, cinco casos se clasificaron como VOC-22JAN-01 (Linaje BA.2).

La positividad para la infección por SARS-CoV-2 entre enero y abril 2022 fue de 16% en niños de 2 a 6

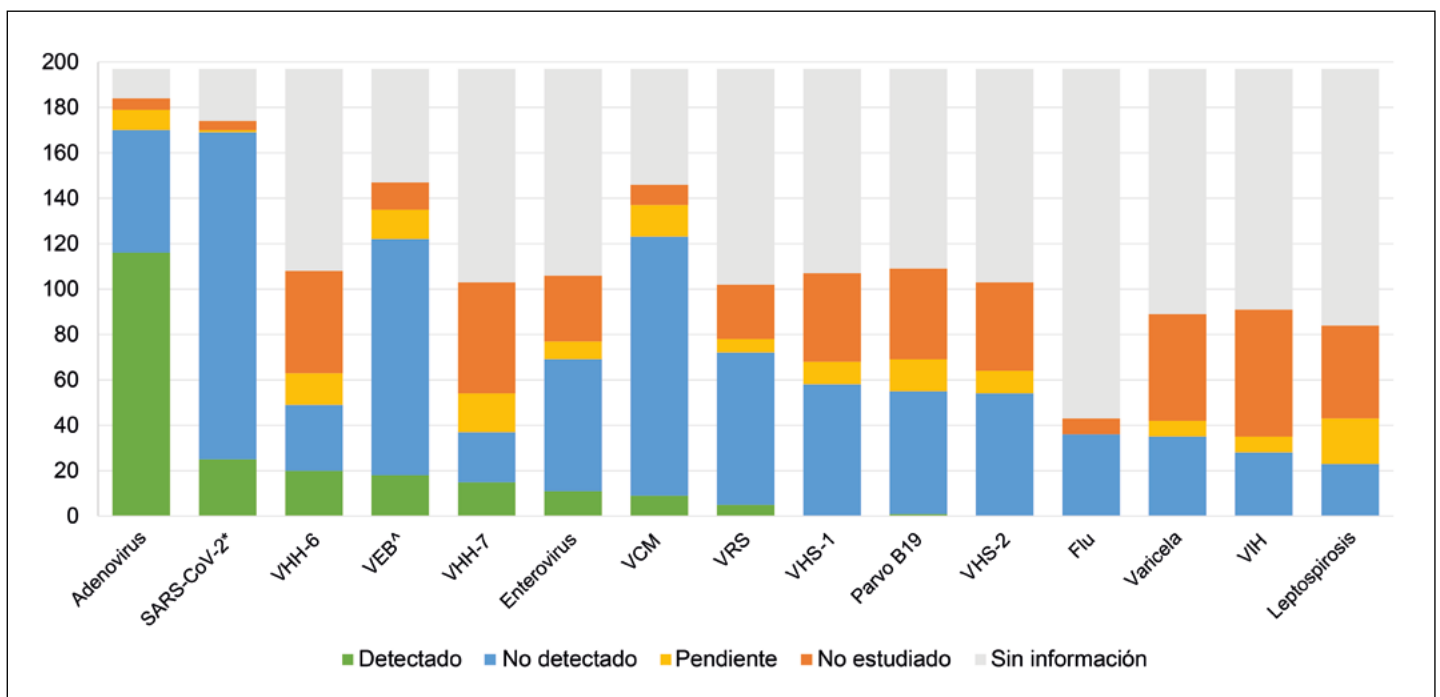


Figura 1. Patógenos testeados y resultados en casos del Reino Unido (Imagen extraída del 3º Informe técnico del Reino Unido sobre hepatitis de etiología desconocida)<sup>5</sup>.

años, comparado con 5 a 8 % para la población general, pero los estudios serológicos son difíciles de interpretar debido a la prevalencia acumulada. Considerando el momento epidemiológico, se intentó buscar un nexo entre la coinfección por adenovirus/SARS-CoV-2 y la nueva hepatitis. Se identificó coinfección en 4/116 pacientes con datos disponibles.

También se ha buscado una asociación temporal entre infección por COVID 19 y detección de adenovirus. A partir de diciembre 2021 se reportó un aumento en la detección de casos de infección por adenovirus en niños bajo 10 años de edad, previamente, durante o posterior a una infección por SARS-CoV-2. Estos datos son en población general menor a 10 años, no necesariamente con diagnóstico de hepatitis.

Del mismo modo, un análisis en pacientes bajo 10 años, entre octubre 2021 y abril 2022, detectó un aumento significativo de casos de coinfección de adenovirus con rinovirus y rino/enterovirus, lo cual no es sorprendente dada la estacionalidad de la circulación viral.

Estudios en muestras de sangre y tejido hepático, con técnicas de metagenómica, detectaron la presencia de un virus adeno-asociado tipo 2 (AAV-2) en grandes cantidades, pero de significado incierto. Los virus adeno-asociados son virus ADN monocatenarios sin envoltura que se replican sólo en presencia de un virus auxiliar que puede ser adenovirus o virus herpes simplex. El análisis debe ser cauteloso ya que las secuencias identificadas no comparten un ancestro común, pudiendo representar una reactivación de AAV-2 en el contexto de una infección aguda<sup>5</sup>.

### Presentación clínica, laboratorio y anatomía patológica

La presentación clínica de esta entidad es inespecífica. Puede estar precedida por dos semanas de dolor abdominal y deposiciones líquidas. Los síntomas y signos, en orden de frecuencia con que se presentan son: ictericia (71,4%), vómitos (62,7%), acolia (50%), letargo (50%), diarrea (44,9%), dolor abdominal (41,5%), náuseas (30,5%), fiebre (30,5%) y síntomas respiratorios (18,6%).

En cuanto a los exámenes de laboratorios, todos los pacientes, por definición de caso, tienen transaminasas elevadas (AST/ALT > 500 UI/L). Sin embargo, no hay datos disponibles sobre otras variables de analíticas sanguíneas.

En los pocos casos en que se ha realizado estudio histopatológico no se ha encontrado un patrón específico de daño, con lesión hepatocelular leve a necrosis hepática masiva. En cuanto a inmunohistoquímica, se evidenció presencia de adenovirus en 9 de 14 muestras analizadas, con inmunorreactividad en el lumen sinusoidal pero no

en los hepatocitos, lo que pudiese estar en contexto de una viremia por adenovirus y no implicar daño directo de los hepatocitos<sup>5</sup>.

### Hipótesis

Las hipótesis planteadas hasta ahora están en relación con la elevada detección de adenovirus en diferentes muestras de los casos estudiados y a la asociación temporal con la pandemia de COVID -19. Es así, que las posibles hipótesis son:

- Infección por adenovirus, sumado a un co-factor que gatille infecciones más graves o desencadenen una inmunopatología. El cofactor puede ser:
  - Susceptibilidad o respuesta del hospedero alterada que permita que una infección por adenovirus cause hepatitis de forma directa o inmunomediada.
  - Una ola excepcionalmente grande de infecciones normales por ADV, lo que hace que una complicación muy inusual o poco reconocida se presente con mayor frecuencia.
  - Susceptibilidad o respuesta del hospedero alterada a una infección por adenovirus en niños con infección previa por SARS-CoV-2 (variante omicrón o no) u otra infección.
  - Susceptibilidad o respuesta del hospedero alterada a infección por adenovirus debido a coinfección con SARS-CoV-2 u otra infección, toxina, fármaco o exposición ambiental.
- Nueva variante de adenovirus con o sin cofactor asociado.
- Síndrome de SARS-CoV-2 post-infeccioso.
- Exposición a fármacos, toxinas o medioambiente.
- Un patógeno nuevo que actúa solo o como infección concomitante.
- Una nueva variante de SARS-CoV-2.

### Evidencia que apoya las diferentes teorías mencionadas

En base a las diferentes hipótesis planteadas, y teniendo como eje principal una posible infección por adenovirus como patógeno principal o asociado, se revisó la literatura científica disponible que sustente las teorías propuestas. Cabe recordar que en toda infección hay tres implicados: hospedero, agente y ambiente. Estos pueden estar comprometidos de forma singular o interactuar entre ellos para el desarrollo de una enfermedad. Es fundamental mantener una visión amplia de estas interrelaciones, sobre todo frente a una enfermedad que está en desarrollo y de la cual aún no hay una etiología clara.

### Infección por adenovirus

Corresponde a un virus ADN bicatenario con cápside icosaédrica, sin envoltura, que lo hace muy resistente al medio. Se han identificado más de 300 tipos, 100 con

afectación humana. Se clasifican de A a G, con infección latente para B y C. Su estructura capsular está conformada por capsómeros de hexonas y de pentonas, ambos con rol antigénico importante para la clasificación serológica. Desde la pentona se proyecta la fibra implicada en la adherencia a la célula hospedera. La base de la pentona se comporta como una toxina con rápido efecto citopático en la célula infectada<sup>8</sup>.

El adenovirus es capaz de evadir el sistema inmune mediante codificación de productos génicos que contrarrestan los mecanismos de defensa antiviral e inhiben la acción del interferón. Posee una región genéticamente divergente: la región E3, con un rol en el tropismo y la patogenicidad viral. Frente a una infección, el epitelio gastrointestinal expresa moléculas de histocompatibilidad no clásicas: MICA y MICB, relacionadas con la cadena clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (sigla en inglés MHC) y que actúan como señal para las células *natural killers* (NK). Una mutación en la región E3 puede evitar la expresión de las proteínas MICA, MICB y la citólisis. Estos mecanismos de adaptación del adenovirus pueden ser secundarios a la presión selectiva del mismo sistema inmune sobre adenovirus F40 y F41<sup>9,10</sup>.

Son muchos los síndromes clínicos que puede producir el adenovirus, siendo la fiebre faringo-conjuntival el más frecuente. En cuanto a la afectación del sistema gastrointestinal (GI), se puede presentar como gastroenteritis, dolor abdominal, linfadenitis mesentérica, entre otros, no siendo frecuente la manifestación como hepatitis. De los

serotipos implicados en la infección gastrointestinal, los más frecuentes son el 3, 5, 7, 31, 40 y 41.

Los adenovirus se pueden aislar en cultivos virales de tejido amigdalino y de deposiciones hasta un año después de la infección inicial. Se ha identificado presencia de ADN de adenovirus en células linfoides de la lámina propia intestinal, a raíz de lo cual se ha postulado al adenovirus como parte del microbioma intestinal<sup>11</sup>.

En los casos estudiados en el Reino Unido, coincide la detección de adenovirus con un período de alta prevalencia de infección por SARS-CoV-2. La positividad de las pruebas para adenovirus de cualquier sitio (digestivas y respiratorias), en niños de 1 a 4 años, fue más alta que en los cinco años anteriores, detectando entre 200 a 300 casos por semana comparado a los 50 a 150 casos detectados en período pre-pandemia. La positividad de ADV en niños < 5 años fue cercana a 12,5%, comparado con un 4% para el total de la población estudiada<sup>12</sup>.

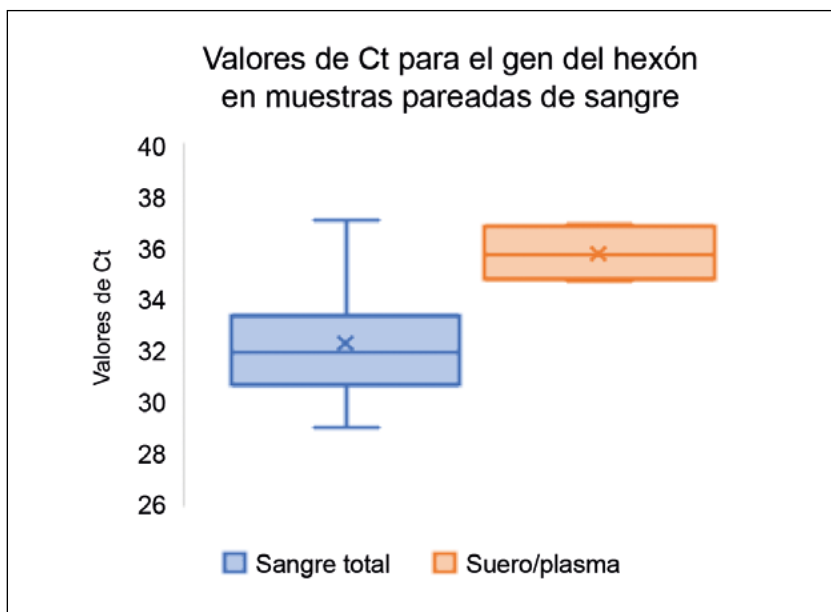
La búsqueda de adenovirus entéricos en sangre no ha ido acompañada de una búsqueda simultánea en deposiciones, salvo en unos pocos casos en que el adenovirus encontrado ha sido diferente, asumiéndose una posible infección mixta.

Como el adenovirus puede quedar en estado de latencia, su detección en deposiciones pudiese no necesariamente tener correlación con la infección actual. El aumento en la detección de casos está en línea con la estacionalidad del virus previo a la pandemia y con el aumento de la búsqueda activa.

La sangre pareciera ser la muestra apropiada para el estudio de hepatitis como manifestación de la infección por adenovirus. Un estudio realizado en el Reino Unido evidenció que la detección mediante RPC dirigido hacia el gen hexon de ADV en sangre, comparado con la búsqueda en muestras pareadas de suero/plasma, fue de 96 vs 17 % (Figura 2). No está claro si la presencia de viremia por adenovirus implica un mayor riesgo de daño hepático.

### Susceptibilidad y respuesta alterada del hospedero

Con el desarrollo de la pandemia se instauraron medidas no farmacológicas, como fueron el confinamiento, cierre de colegios, distanciamiento social, lavado de manos frecuente y uso de mascarilla, entre otros. Estas prácticas determinaron cambios en el estilo de vida, en la alimentación, en la relación con la comunidad y en la microbiota intestinal. Por otro lado, hubo una disminución en las enfermedades asociadas a la circulación de otros patógenos virales y bacterianos, lo que pudiese haber afectado el entrenamiento del sistema inmune, especialmente en la población pediátrica. A consecuencia del confinamiento hubo una disminución en la asistencia a controles de salud e inmunizaciones. Se postula que estas variables pudieran haber generado una deuda inmunológica, con hospederos más susceptibles a infección<sup>13</sup>.



**Figura 2.** Comparación de diferentes muestras usando Hexon Gene PCR, Detección en casos (n = 24). (Figura extraída de 3º Informe Técnico de Reino Unido de hepatitis etiología desconocida).

### ¿Predisposición tras COVID 19?

La infección por COVID 19 pudiese afectar de varias formas al tracto gastrointestinal: puede haber daño directo por SARS-CoV-2 tras su unión al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) presente en los enterocitos; por otro lado, pudiese haber mecanismos de daño indirecto mediados por una alteración de la regulación inmunológica tras una infección respiratoria por SARS-CoV-2 (antígeno *spike* con acción de superantígeno, alteración de la permeabilidad intestinal con translocación bacteriana, cambios en la microbiota intestinal, etc.).

Ya en 1979, John Bienenstock planteó el concepto de un “sistema inmunitario común de las mucosas como un “órgano” que podía interactuar con otros tejidos. Un estudio posterior realizado en adultos (Jian Wang, 2014), en relación a daño inmune intestinal tras una infección por virus influenza, demostró que los linfocitos T CD4+ de la mucosa respiratoria podían migrar de forma específica a la mucosa intestinal y generar un daño en la microbiota mediado por inflamación dependiente de linfocitos Th17, aumento de IL-17A y mayor reclutamiento de neutrófilos<sup>14</sup>.

Los linfocitos T CD4+ efectoros son fundamentales en la inmunidad de mucosas. A nivel intestinal, el ingreso de los linfocitos T CD4+ efectoros al intestino delgado requieren la presencia de un receptor de quimioquina C-C tipo 9 (CCR9). El intestino delgado es capaz de expresar una quimioquina denominada CCL25 que promueve el reclutamiento de células T CCR9+CD4+ en el intestino delgado. La activación de este eje de quimioquinas CCL25-CCR9 podría verse favorecido tras la infección respiratoria por SARS-CoV-2, en que se evidenció que las células T CCR9+CD4+ derivadas desde el pulmón aumentaban después de la infección viral (Qing Ye, 2020), polarizando las células Th17.

Por otro lado, la unión de SARS-CoV-2 con ACE2 en los enterocitos determina una disminución en la expresión de péptidos antimicrobianos que, sumado a la activación del eje quimioquinas CCL25-CCR9, permite la transferencia de microbiota intestinal mediante vía porta al hígado, con aumento de citoquinas inflamatorias y daño hepático secundario<sup>15</sup>. Estos estudios están realizados en adultos y no explican la razón de que la población pediátrica es la más afectada.

Tras la infección por SARS-CoV-2, el tiempo promedio de excreción viral desde el tracto respiratorio fue similar en niños y adultos, cercano a 14 días. A nivel intestinal, sin embargo, la excreción viral es cercana a 20 días en adultos y mayor a 35 días en la población pediátrica, lo que implica excreción viral más prolongada en el tracto intestinal. En general, los niños tienen una respuesta inmune innata en la vía aérea superior de mayor intensidad a la presentada en adultos<sup>16</sup>. Esto puede ser debido al

entrenamiento de su sistema inmune por una exposición repetida a otros patógenos, diferencias en su microbiota, inmunizaciones más recientes, u otros. Si consideramos las medidas no farmacológicas implementadas en los últimos años, pudiese haber una menor respuesta inmune con persistencia viral en las mucosas y, particularmente en la mucosa intestinal.

Por otro lado, en la edad pediátrica, frente a una infección existe una compensación de asignación de energía destinada a funciones de crecimiento por un lado y a inmunidad por el otro. Si el niño está en una etapa de alta demanda de energía para crecimiento, pudiese presentar una respuesta “tolerante” frente a infección para evitar gasto energético en montar una respuesta inflamatoria sistémica. Esta pudiese ser una de las razones por las que los niños presenten síntomas más leves tras una infección por SARS-CoV-2, con una posible menor activación de linfocitos T y mayor persistencia viral<sup>16</sup>.

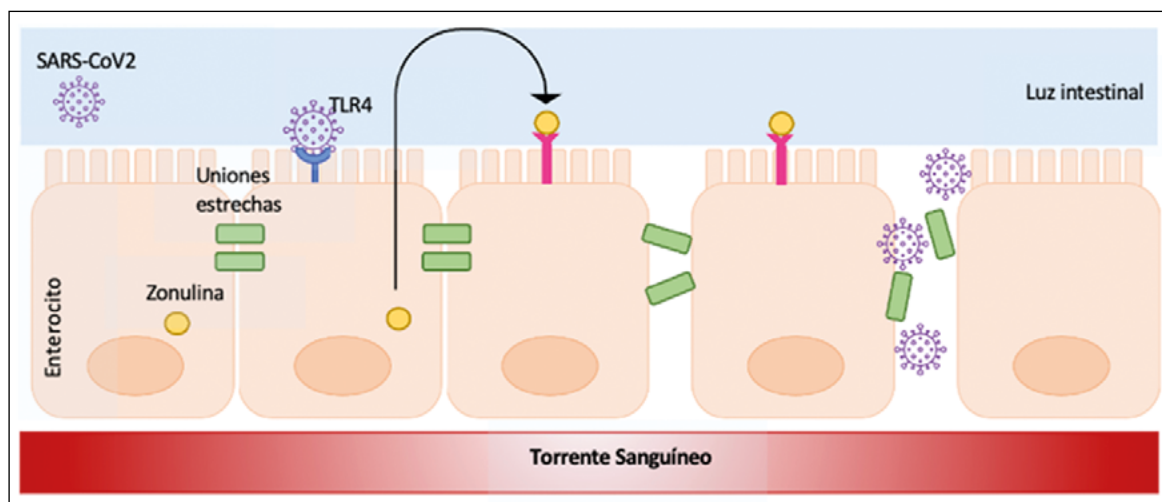
Yonker y cols. plantearon como posibilidad la presencia de un superantígeno en la etiopatogenia del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (sigla en inglés PIMS), determinado por la persistencia de SARS-CoV-2 en el lumen intestinal. Estudios recientes han mostrado una similitud estructural de la proteína *spike* del SARS-CoV-2 (específicamente S1) con la enterotoxina estafilocócica tipo B, sugiriendo que los reservorios virales de SARS-CoV-2 en el intestino pudiesen comportarse como superantígenos, con activación y amplificación de una respuesta inespecífica de linfocitos T<sup>17</sup>.

Ahora bien, es necesaria una alteración de la barrera intestinal para que el superantígeno pueda ser expuesto y gatillar respuesta inflamatoria. La permeabilidad del epitelio intestinal está controlada, en parte, por una proteína denominada zonulina. Esta proteína tiene un rol fundamental en mantener el equilibrio entre tolerancia y respuesta inmune, al modular la permeabilidad de las uniones estrechas. En pacientes con PIMS se han encontrado concentraciones elevadas de zonulina en el plasma comparado a controles, evidenciando pérdida de la barrera protectora<sup>18</sup>. El adenovirus, así como la alteración de la microbiota intestinal planteada previamente, pudiesen alterar el funcionamiento correcto de esta proteína, permitiendo el paso de moléculas de mayor tamaño al torrente sanguíneo (Figura 3).

### Síndrome SARS-CoV-2 post infeccioso

Si bien tras una infección por SARS-CoV-2 está bien documentada la aparición de un PIMS en la población infantil, no existen muchos reportes en la literatura médica de compromiso hepático como complicación post infecciosa.

Un estudio plantea la posibilidad de un cuadro de hepatitis infantil asociada a COVID-19 (CAH-H), de presentación y patogenia diferente a los cuadros de infla-



**Figura 3.** Aumento de la permeabilidad intestinal debido al incremento de zonulina gatillado por infección por SARS-CoV-2 (Elaboración propia).

mación multisistémica. Tras el aumento de los casos de COVID-19, en India reportaron un aumento de casos de hepatitis en un periodo de dos a seis semanas posteriores a la infección y que carecían de las características inflamatorias vistas en los casos de PIMS. Definieron los casos como “pacientes con COVID-19 reciente con “aparición repentina” de hepatitis, transaminasas elevadas, ictericia no obstructiva, sin antecedentes de enfermedad hepática subyacente u otras causas conocidas de hepatitis aguda o marcadores de respuestas inflamatorias”. Se analizaron datos de forma retrospectiva, identificando 36 pacientes con este diagnóstico posible, en los que destaca una edad de presentación promedio de 6,7 años, manifestación 23 días promedio tras padecer de COVID-19 y ningún paciente fallecido. En los exámenes de laboratorio se observó una elevación de transaminasas > 500 UI/L y bilirrubinemia total promedio de 5,4 mg/dL, pero marcadores de inflamación (proteína C reactiva, IL-6) bajos. Si bien son pocos los casos, es importante considerar la posibilidad de hepatitis como otra manifestación tras COVID-19, ya sea por daño directo (hepatocitos cuentan con receptores ACE2) o indirecto, mediado por una activación policlonal de linfocitos B y reacción cruzada en pacientes con exposición previa a otros coronavirus humanos<sup>19</sup>.

#### ***Toxinas, drogas o exposición ambiental***

Hasta la fecha, no se ha identificado un tóxico que gatille esta entidad diagnóstica.

#### ***Estudios sugeridos a realizar***

Considerando que se trata de una patología sin etiología clara, las recomendaciones actuales están orientadas a tomar variadas muestras en determinados momentos de

evolución de la enfermedad: lo más cercano al inicio de síntomas, ingreso hospitalario, deterioro clínico, antes y después de cada intervención y tras la recuperación del paciente.

Los estudios a realizar consideran muestras de sangre total, plasma, muestras naso u orofaríngeas, orina, deposiciones y, cuando sea posible, biopsia hepática, con recomendación de almacenar muestra suficiente para eventuales estudios posteriores (Tabla 2).

En relación a estudio de adenovirus y en base a la posibilidad de detección de este agente, sangre total sería la muestra más apropiada.

Para estudio de SARS-CoV-2, testear para RPC y serología, lo más cercano posible al inicio del cuadro. El análisis posterior de la serología para nuestra realidad, debe ser cauteloso considerando que la edad promedio de presentación de hepatitis de etiología no precisada coincide con la edad de inicio de inmunización contra COVID-19.

Considerar que, dentro de los estudios infecciosos sugeridos a realizar, varios van a depender de la epidemiología local.

A pesar que no se ha encontrado un agente tóxico común a los casos presentados a la fecha, no se deben desestimar en el estudio inicial, así como tampoco el estudio orientado a trastorno autoinmunes, alteraciones congénitas y otras causas.

#### **Discusión**

Tras el inicio de la pandemia por COVID-19, nos hemos visto enfrentados a desafíos continuos que afectan diferentes aristas de la vida cotidiana: la forma en que nos relacionamos, las medidas de higiene, la alimentación, la

Tabla 2. Estudios sugeridos para hepatitis de etiología no precisada<sup>20</sup>

Tipo de muestra	Tipo de examen	Patógeno
Sangre	Serología	Hepatitis A, B, C, D y E, CMV, VEB, varicela, VIH, SARS-CoV-2 anti S y N, adenovirus
	Serología	<i>Brucella</i> spp, <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (si epidemiológicamente corresponde)
	Cultivo	Si clínicamente sugerente de etiología bacteriana
	RPC	Adenovirus, enterovirus, CMV, VEB, VHS, HHV6 y 7, parechovirus, hepatitis A, C y E
	Tamizaje toxicológico	Cromatografía líquida/espectrometría de masa de alta resolución (LC/HRMS), Cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS), Espectrometría de masas de plasma (ICPMS)
Frotis faríngeo	RPC	Virus respiratorios por ensayo múltiple (influenza, adenovirus, parainfluenza, rinovirus, virus respiratorio sincicial, bocavirus, SARS-CoV-2, enterovirus, metapneumovirus humano)
	Cultivo	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Hisopado rectal o deposiciones	RPC	Virus entéricos por ensayo múltiple (norovirus, enterovirus, rotavirus, astrovirus, sapovirus)
	RPC	Patógenos entéricos bacterianos
	Cultivo	<i>Campylobacter</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>E. coli</i> O157
	Cultivo	Adenovirus, enterovirus, rotavirus
Orina	RPC	<i>Leptospira</i> spp.
	Cultivo	Si clínicamente sugerente
	Tamizaje toxicológico	Espectrometría de masas de plasma (ICPMS)

\*Testeo de hepatitis D sólo en casos positivos para hepatitis B. \*\*Estudio de ADV preferentemente en sangre total y no en plasma. \*\*\*Proveer resultados de Ct (cycle threshold) cuando esté disponible. CMV: citomegalovirus. VEB: virus de Epstein Barr. VHS: virus herpes simplex. VHH6 y 7: virus herpes humano 6 y 7.

salud mental a toda edad, la calidad del sueño, cambios en sistemas de educación infantil y un sinnúmero de situaciones que, ya sea de forma directa o indirecta, se han visto afectadas tras la aparición de SARS-CoV-2.

En relación a salud-enfermedad, si bien inicialmente tras infección por SARS-CoV-2 los niños no se veían mayormente afectados, actualmente sabemos que tiempo después de presentada la enfermedad, es posible que desarrollen un cuadro inflamatorio multisistémico generalmente con compromiso cardíaco de evolución grave. Si bien los mecanismos involucrados no son del todo claro, pareciera ser un evento inmunomediado.

Hasta ahora, pareciera ser el adenovirus el agente principal involucrado en el desarrollo de esta nueva entidad clínica, aunque se debe considerar que las muestras analizadas no siempre corresponden a sangre total, las cargas virales detectadas han sido bajas (cuando se han medido) y que no se ha encontrado presencia de inclusiones virales en hígado. Esto hace pensar, qué tan específico será el encontrar adenovirus y qué otras causas, tal vez por falta de estudios en los momentos precisos, puedan estar involucrados.

Si bien el SARS-CoV-2 no se ha asociado de forma directa en los casos analizados, es indudable pensar que, ya sea de forma directa o indirecta por las medidas no farmacológicas instauradas y sus consecuencias, tenga algún rol en la patogenia de esta enfermedad.

Teniendo presente que la mayoría de los casos estudiados hasta ahora corresponden a pacientes en el Reino Unido, hay reportes de casos en todo el mundo, incluyendo América Latina. Considerando la temporalidad de aparición de casos en el Reino Unido con el aumento de casos de SARS-CoV2 en especial tras la variante de interés omicrón BA.2, debiésemos esperar un aumento en las consultas por hepatitis de etiología no precisada en relación a la mayor positividad del testeo para COVID-19.

En consideración a que la mayor parte de la población afectada en países europeos no cuenta con vacunación contra SARS-CoV-2, descartándose como posible complicación relacionada a la inmunización, y considerando que la edad promedio de afectación es a los tres años, pudiésemos correr con una ventaja en Chile al tener a una gran proporción de la población pediátrica (sobre los tres años) inmunizada.

Hasta la fecha de este documento, el Ministerio de Salud de Chile ha reportado seis casos de hepatitis de etiología no precisada que cumplen con la definición de caso probable: “persona de 16 años o menos que presente una hepatitis aguda, en que se han descartado los virus de la hepatitis A, B, C y E, y que presente elevación de transaminasas séricas > 500 UI/L de AST/ALT”<sup>21</sup>.

Sin duda, son muchas las aristas que quedan por investigar para entender el mecanismo fisiopatológico detrás de esta enfermedad. El análisis colaborativo

internacional y el reporte de casos, es fundamental para contar con una base de datos diversa que permita estudio de variables involucradas. Por esto, se hace imprescindible contar con una definición de caso, que si bien puede ser dinámica en relación a los hallazgos, sea transversal a todo el mundo.

Es de esperar, que los avances en los métodos diagnósticos (como la metagenómica), el análisis multidisciplinario e internacional y la publicación de casos, nos permitan entender mejor la historia natural de esta enfermedad para así prevenir y tratar de forma precoz a nuestros pacientes pediátricos.

## Referencias bibliográficas

- 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. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>.
- 2.- World Health Organization (15 April 2022). Disease outbreak news; acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>.
- 3.- Acute hepatitis of unknown aetiology: technical briefing 1. UK Health Security Agency. 25 April, 2022. Disponible en: [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).
- 4.- Epidemiological update issued 19 May 2022: hepatitis of unknown aetiology in children. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. 19 May, 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-issued-19-may-2022-hepatitis-unknown-aetiology-children>.
- 5.- Acute hepatitis of unknown aetiology: technical briefing 3. UK Health Security Agency. 19 May, 2022. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf).
- 6.- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. Produced on 29 July 2022. Disponible en: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/>.
- 7.- UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. London: UK Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>.
- 8.- Upton D, Allen G, Gail J, Demmler, 210-Adenoviruses, Editor(s): Sarah S. Long, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition), Elsevier, 2012, Pages 1067-1071.e4.
- 9.- Elena Alegre. Moléculas de histocompatibilidad no clásicas: MICA. 17 Feb 2021. Histocompatibilidad. Disponible en: <https://www.rafer.es/innovacion-laboratorio-clinico/nosotros/>
- 10.- Oliveira ERA, Li L, Bouvier M. Intracellular sequestration of the NKG2D Ligand MIC B by species F adenovirus. *Viruses* 2021; 13: 1289. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13071289>.
- 11.- Roy S, Calcedo R, Medina-Jaszek A, Keough M, Peng H, Wilson J M, et al. Adenoviruses in lymphocytes of the human gastro-intestinal tract. *PLoS ONE* 2011; 6(9): e24859. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024859>.
- 12.- Acute hepatitis of unknown aetiology: technical briefing 2 UK Health Security Agency. 06 May, 2022. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf).
- 13.- Cohen R, Ashman M, Taha M K, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51(5): 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>.
- 14.- Wang J, Li F, Wei H, Lian Z X, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med.* 2014; 211(12): 2397-410. <https://doi.org/10.1084/jem.20140625>. Epub 2014 Nov 3. Erratum in: *J Exp Med.* 2014 Dec 15;211(13):2683. Erratum in: *J Exp Med.* 2014 Nov 17;211(12):2396-7.
- 15.- Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 319(2): G245-G252. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2020>.
- 16.- Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022; 55(2): 201-9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.014>.
- 17.- Brodin P, Arditì M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; S2468-1253(22)00166-2. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2).
- 18.- Yonker L M, Gilboa T A. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021; 131(14): e149633. <https://doi.org/10.1172/JCI149633>.
- 19.- Kanta Ratho R, Anand Asati A, Mishra N, Jain A, Rawar S K. COVID-19 associated hepatitis in children (CAH-C) during the second wave of SARS-CoV-2 infections in Central India: Is it a complication or transient phenomenon. *Med Rxiv* 2021.07.23.21260716; doi:<https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260716>.
- 20.- Technical Report: Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. European Center for Disease Prevention and Control. 25 May, 2022. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance\\_Testing\\_Hepatitis.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance_Testing_Hepatitis.pdf).
- 21.- Ord.B51 N° 1866. Alerta y acciones de refuerzo de la vigilancia de hepatitis virales y hepatitis aguda de origen desconocido, 22 de Abril, 2022. Subsecretaría de Salud Pública, Departamento de Epidemiología. Gobierno de Chile.