

## Hepatitis de causa desconocida en niños y su posible relación con Adenovirus serotipos 40/41 y SARS-CoV-2

### Hepatitis of unknown cause in children and its possible relationship with Adenovirus serotypes 40/41 and SARS-CoV-2

Elba Wu Hupat<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

Desde fines del 2021, comienzos del 2022 se han reportado en 35 países del mundo casos de hepatitis aguda grave en niños y adolescentes menores de 16 años, siendo el 75% menores de 5 años. La particularidad de esta hepatitis, además que se presenta a una edad poco habitual, es su evolución más grave, con transaminasas marcadamente elevadas y riesgo de falla hepática. De los 1010 casos reportados a nivel mundial a Julio 2022, varios requirieron atención en unidades de cuidados intensivos, 5% necesitaron trasplantes de hígado y 2% fallecieron<sup>1</sup>.

Otra particularidad de este brote es la falta de detección de los virus de la hepatitis clásicos en el estudio etiológico (virus hepatitis A-E), asociándose, en algunos casos a adenovirus (ADV) serotipos 40/41 y en otros a SARS-CoV-2<sup>1-4</sup>. Según el informe de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Mayo 2022 y otros reportes, el 52-90% de los casos estudiados, han resultado positivos para ADV por Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP), con mayor positividad en sangre (70%). En casos en que se detectó ADV 40/41 se identificó además ADV 2<sup>2</sup>. Mientras que de los casos de hepatitis testeados con RCP para SARS-CoV2, 12,2%-16% tuvieron un resultado positivo<sup>1-4</sup>.

En Chile al 1 de julio de 2022 se identificaron 6 casos en niños de 4 años de edad o menos. En tres se detectó la presencia de ADV no tipificado, en un caso SARS-CoV-2, en otro Herpes Virus y en el sexto caso, no se identificó agente alguno<sup>5</sup>.

Como el SARS-CoV2 puede dar compromiso hepático, se pensó que pudiera ser la causa de estos casos de hepatitis de causa desconocida, pero la positividad encontrada en los estudios para este virus es igual a la positividad encontrada en personas sin hepatitis. Por lo que se planteó que etiología más probable son los ADV<sup>1-4,6</sup>.

Los ADV son virus icosaédricos desnudos con un ácido nucleído ADN. Pertenecen a la familia Adenoviridae, género Mastadenovirus. Existen al menos 57 serotipos de ADV humanos, algunos de los cuales pueden quedar latentes (serotipos 1, 2, 5 y 6). Están presentes en todo el mundo, durante todo el año. Se presentan a cualquier edad, pero especialmente en niños. De los serotipos del 1 al 7, los más importantes en niños son el 2, 3 y 5 y en adultos los 4 y 7. Los serotipos 3, 4, 7 y 21 producen enfermedad respiratoria aguda superior e inferior, los serotipos 3, 4 y 7 fiebre faringo-conjuntival, el serotipo 8 queratoconjuntivitis epidémica, el serotipo 37 y otros cistitis hemorrágica o gastroenteritis<sup>7</sup>.

Correspondencia:  
Elba Wu Hupat  
shuanwh@gmail.com

La mayoría de las enfermedades por ADV son leves, pero pueden ser graves; algunos serotipos, como los 3, 4, 7 y 14, pueden dar cuadros más graves con fallecimiento, particularmente por insuficiencia respiratoria o necrosis masiva hepática<sup>7,8</sup>.

Los serotipos 40/41 son causantes de gastroenteritis no estacional en niños, principalmente menores de 2 años, con una incidencia que varía entre 1,2% y 15%. Su evolución puede ser grave requiriendo hospitalización, siendo el ADV 41 el más frecuente y más letal. En el cuadro clínico, la diarrea generalmente es auto-limitada, pero puede persistir; además, pueden diseminarse y comprometer otros órganos como el hígado o causar enfermedades diseminadas sistémicas mortales en pacientes inmunocomprometidos<sup>7-11</sup>.

Los ADV 40/41 no se multiplican en células no permisivas, como lo serían las células hepáticas para estos ADV. Para poder hacerlo necesitan un virus “ayudan-

te” (‘helper’), virus que le aportaría lo que les falta para multiplicarse, por ejemplo, una enzima. En estos casos de hepatitis de origen desconocido, el ADV 2 ha sido pesquisado junto con el ADV 41, por lo que se plantea que actuaría como virus “ayudante” permitiendo que los ADV 40/41 se puedan multiplicar en el hígado, favoreciendo así una infección más severa<sup>2</sup>.

Si a un niño con diarrea se le detecta ADV 40/41 en un panel de deposiciones, se le deberá manejar como a toda diarrea viral, pero con una cuidadosa observación clínica por si aparecen manifestaciones clínicas de compromiso hepático.

Como hasta el momento se desconoce cuál es la etiología, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda aplicar medidas de prevención de infecciones respiratorias, incluido Covid 19, y medidas de prevención de infecciones de transmisión fecal-oral<sup>1</sup>.

## Referencias

1. OMS. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country. 12 July 2022 [Accedido 11.11.22] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>
2. UK Health Security Agency. Hepatitis (liver inflammation) cases in children- latest updates 28/07/2022 [Accedido 11.11.22] Disponible en <https://www.gov.uk/government/news/hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-latest-updates>.
3. Cates J, Baker JM, Almendares O, et al. Interim Analysis of Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children Aged < 10 Years - United States, October 2021-June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(26):852-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7126e1.
4. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL, et al. Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. N Engl J Med. 2022;387(7):611-9. doi: 10.1056/NEJMoa2206704.
5. MINSAL. Hepatitis de causa desconocida en niños. Situación epidemiológica. [Accedido 10.11.22] Disponible en: <http://epi.minsal.cl/hepatitis-ninos-situacion/>.
6. Gutierrez Sanchez LH, Shiao H, Baker JM, et al. A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. N Engl J Med. 2022;387(7):620-30. doi: 10.1056/NEJMoa2206294.
7. Larrañaga C. Adenovirus en Virología clínica, 2ª Ed, Avendaño LF, Ferrés M, Luchsinger V y Spencer E, Eds., Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile. 2018, pags. 143-6.
8. Bernal G, Luque W. Fisiopatología de las Infecciones por Adenovirus. Paediatrica. 2002; 4(2):41-7.
9. Karpen SJ. Acute Hepatitis in Children in 2022 - Human Adenovirus 41? N Engl J Med. 2022;387(7):656-7. doi: 10.1056/NEJMe2208409.
10. Ortega-Quiroz RJ. COVID-19 y enfermedad hepática: un panorama que está siendo aclarado. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;37(2):131-5.
11. INNST. Adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41), última puesta al día, 07/04/2022. [Accedido 14.11.22] Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/virus/adenovirus-ent%C3%A9ricos-serotipos-40-41>.