

HEPATITIS AGUDA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE LA COVID-19

Carla Miró Vicedo – R2 Pediatría - Hospital General Universitario de Alicante
Adjunta de planta de hospitalización de pediatría: Dra. Concepción Ruiperez
Adjunto del servicio de Medicina Digestiva Pediátrica: Dr. Fernando Clemente

ÍNDICE

- Abreviaturas
- Caso clínico
- Infección por SARS-CoV-2
- Afectación hepática por SARS-CoV-2
- Patogenia de la afectación hepática por COVID-19
- Detección por PCR en heces de SARS-CoV-2
- Volviendo al caso clínico
- Revisión de casos similares descritos
- Cuestiones a plantearse
- Conclusiones
- Bibliografía


Abreviaturas

- GI: Gastro-intestinal
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa o *polymerase chain reaction* o proteína C reactiva
- RAMc: Reacciones Alérgicas Medicamentosas Conocidas
- ACP: Auscultación Cardio-Pulmonar
- TA: tensión arterial
- FC: frecuencia cardiaca
- Tª: temperatura
- HG: Hemograma
- CG: Coagulación
- Rx: radiografía
- VHA, VHB, VHC, VHE: Virus hepatitis tipo A, B, C y E
- CMV: citomegalovirus
- VEB: Virus Ebstein Barr
- VHS, VVZ: Virus Herpes Simple y Virus Varicela Zoster
- VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana
- PPCC: pruebas complementarias
- Dx: diagnóstico


Caso clínico:


- Urgencias Pediátricas: Niño de 10 años
- **Vómitos persistentes y dolor abdominal 24h**


 No medicamentos ni tóxicos. No RAMc

 Apendicetomizado, sin enfermedades previas

 Afebril

 Deposiciones y diuresis normales

 Sin otra clínica asociada

 Ambiente epidemiológico:

Padre y 2 primos enfermos de COVID-19



Caso clínico: Exploración física



Peso: 42kg, TA: 110/67mmHg FC: 86lpm, Tª 35,9°C



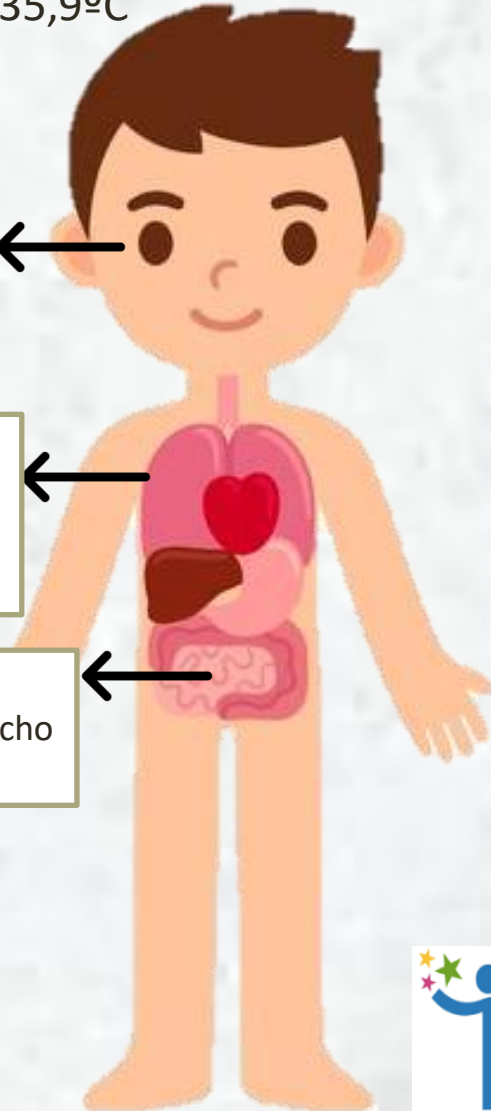
PIEL Y MUCOSAS:
Hidratado
No ictericia
Exantema en esclavina



ACP:
Rítmica
Buena entrada de aire
No ruidos patológicos

Abdomen

Dolor en epigastrio e hipocondrio derecho
Sin masas ni megalias



Caso clínico: Pruebas complementarias



- BIOQUÍMICA:

GOT 1068 U/L Bilirrubina 0,81 mg/dl

GPT 1730 U/L GGT 120 U/L

PCR 0,1

- HG, CG y Gasometría venosa: 



Hepatitis Aguda



- SEROLOGÍAS

VHA, VHB, VHC, VHE, Borrelia, Brucella, CMV, VEB, VHS, VVZ, VIH, Parvovirus B19 y Toxoplasma:

NEGATIVAS

- PCR

SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo y en heces: **POSITIVOS (alta carga viral ambos)**

Enterovirus en heces: **NEGATIVO**



- RX TÓRAX 

- ECOGRAFÍA ABDOMINAL 

Infección por SARS-CoV-2

Epidemiología

- La forma más frecuente e inicial
- Afectación GI (diarrea, vómitos, dolor abdominal o anorexia)(Hasta 50-70%)



Table 2

Incidence of specific gastrointestinal symptoms exhibited by COVID-19 patients in studies completed from China.

Incidence of Type of Gastrointestinal Symptoms exhibited in COVID-19 Patients						
Study	Number of Patients, N	Anorexia, N (%)	Nausea, N (%)	Vomiting, N (%)	Diarrhea, N (%)	Abdominal Pain, N (%)
Pan L, et al. [11]	103	81 (78.6 %)	NA	4 (3.9 %)	35 (34 %)	2 (2 %)
Jin X., et al. [7]	74	NA	13 (17.5 %)	14 (18.6 %)	5 (7.5 %)	NA
Fang D, et al. [16]	201	NA	59 (29.4 %)	32 (16 %)	44 (22 %)	12 (6 %)
Guan W, et al. [18]	1095	NA	55 (5 %)	55 (5 %)	42 (3.8 %)	NA
Zhang JJ, et al. [17]	139	17 (12.2 %)	24 (17.3 %)	7 (5 %)	18 (13 %)	8 (13 %)
Wang D, et al. [19]	138	55 (40 %)	14 (10 %)	5 (3.6 %)	14 (10 %)	3 (2.2 %)
Shi H, et al. [20]	81	1 (1%)	NA	4 (5 %)	3 (4 %)	NA
Zhou F, et al. [21]	191	NA	7 (4%)	7 (4 %)	9 (5 %)	NA
Mo P, et al. [22]	155	NA	3 (3.7 %)	3 (4 %)	7 (4.5 %)	3 (2 %)
Chen N, et al. [23]	99	NA	1 (1 %)	1 (1 %)	2 (2 %)	NA
Yang X. et al. [24]	52	NA	NA	2 (4 %)	NA	NA



COVID-19-coronavirus disease 2019, NA- not applicable.

- En algunos casos → 1º síntomas GI e incluso 3-17% de los pacientes solo manifestación GI

Infección por SARS-CoV-2

- Epidemiología

- ¿Niños?

→ Afectación de todas las edades:

Neonatos	7%
Menores de 12 meses	29%
12-24 meses	10%
2-5 años	11%
5-10 años	16%
10-18 años	34%

→ La menor prevalencia de COVID-19 en niños es multifactorial:

- Inmadurez edad-dependiente del receptor ACE-2 y su distribución diferente

→ 88% manifestación GI: antes, durante o después de la afectación respiratoria

→ La diarrea como síntoma más frecuente (2%-49,5%)

→ El vómito fue más común en niños que en adultos (6,5%-**66,7%** vs 3,6%-**15,9%**)

→ Las manifestaciones GI son más comunes en pacientes con enfermedad grave (17.1%) vs enfermedad leve o moderada (11.8%)

Infección por SARS-CoV-2

Resultados en las pruebas complementarias:

- La linfopenia y elevación de RFA es menor en niños que en adultos
- La trombopenia es posible
- Monitorización: contaje de linfocitos, niveles de PCR y PCT
- En infecciones graves: ascenso de IL-2, IL-7, IL-10, GCS-F, IFN- γ , TNF- α , D-dimero elevado, linfopenia progresiva, bilirrubina y enzimas hepáticas, alteraciones de la coagulación
- La inflamación intestinal se relaciona con ascenso de IL-6 y calprotectina fecal (de forma más marcada en pacientes con diarrea)



Afectación hepática por SARS-CoV-2

- Epidemiología

- Los datos dispares → 14-50% ↑ enzimas hepáticas, (citolisis > colestasis)
GOT o AST Bilirrubina
GPT o ALT GGT

K.P. Patel, et al.

Journal of Clinical Virology 128 (2020) 104386

Table 3

Percentage of COVID-19 patients exhibiting hepatobiliary laboratory abnormalities including AST, ALT, and total bilirubin in studies completed from China.

Hepatobiliary Laboratory Abnormalities seen in COVID-19 Patients				
Study	Number of Patients, N	AST, N (%)	ALT, N (%)	Total Bilirubin, N (%)
Pan L, et al. [11]	204	22 (11 %)	27 (13 %)	NA
Fang D, et al. [16]	304	24 (8 %)	19 (6 %)	6 (2 %)
Guan W, et al. [18]	741	168 (22 %)	158 (21 %)	76 (10 %)
Chen N, et al. [23]	99	35 (35 %)	28 (28 %)	18 (18 %)
Xu X, et al. [30]	62	10 (16 %)	26 (20–32) ⁺	NA
Huang C et al. [31]	41	15 (37 %)	32 (21–50) ⁺	11.7 (9.5–13.9) ⁺⁺
Zhou F, et al. [21]	189	NA	59 (31 %)	NA
Mo P, et al. [22]	155	32 (24–48) ⁺⁺	23 (16–38)	NA
Shi H, et al. [20]	81	43 (53 %)	NA	NA

COVID-19-coronavirus disease 2019, AST-Aspartate aminotransferase, ALT- Alanine aminotransferase, ++ median in mmol/L, + median in U/L, N- number.

Suelen ser leves... pero ¡proporción no despreciable!

¿Niños?

Los datos dispares → 15-53% ↑ enzimas hepáticas, (citolisis > colestasis)

En presencia de clínica GI la incidencia de daño hepático se duplica

Afectación hepática por SARS-CoV-2

Enfermedad grave	Enfermedad moderada / Asintomáticos
40-60% ↑ enzimas hepáticas	18-25% ↑ enzimas hepáticas

- Un ↑ enzimas hepáticas (GOT/GPT >500U/L) se han asociado con:

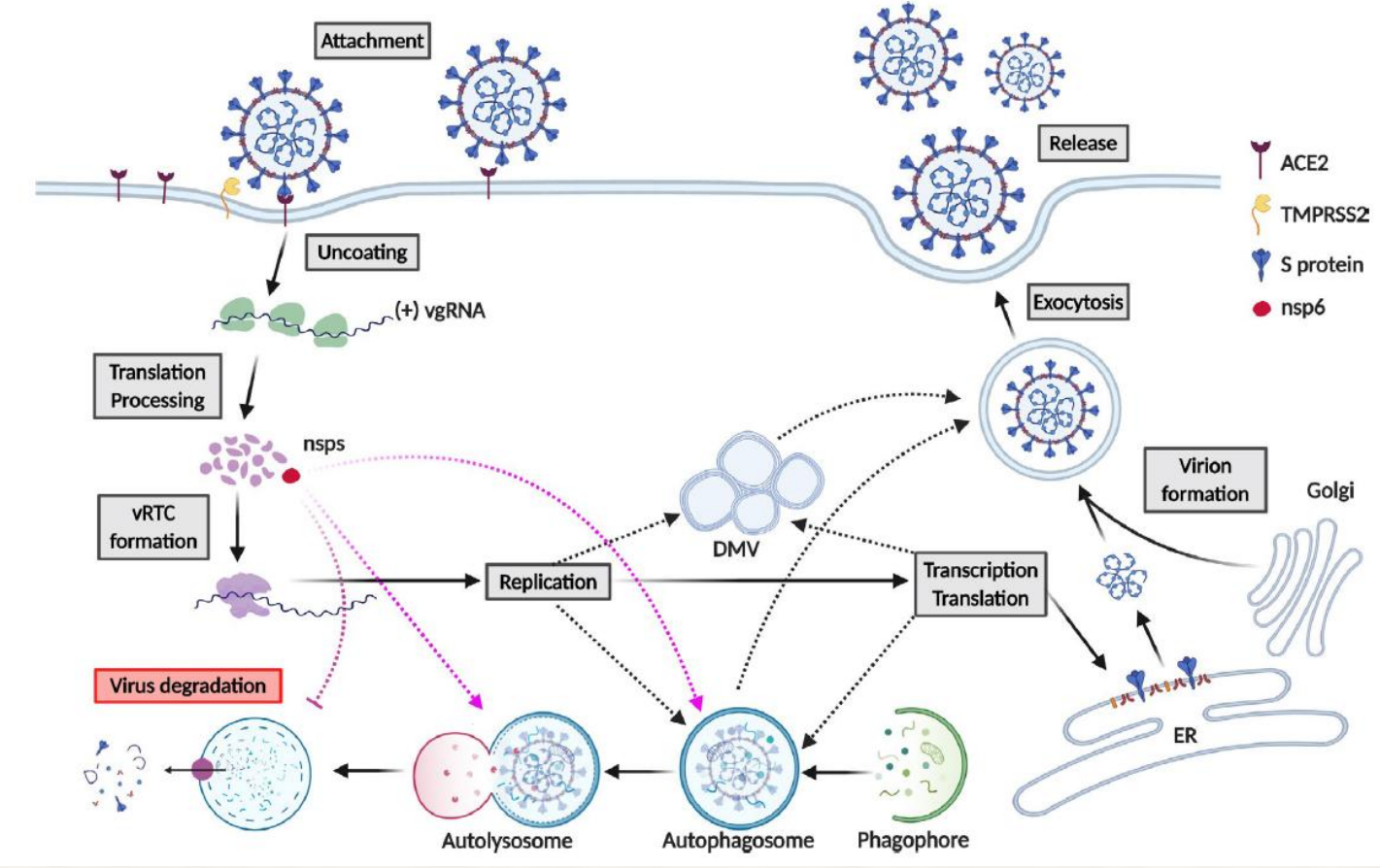
- Shock
- Necesidad de ingreso en UCI
- Ventilación mecánica
- Mayor mortalidad

Controversia

- Un metaanálisis reciente ha documentado que el 60% de pacientes con enfermedad hepática crónica tuvieron un curso de infección grave y la tasa de letalidad alcanzó el 18%

Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

1 Efecto citopático directo → se han encontrado ACE-2 a nivel GI y hepático



Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

- Se ha encontrado por hibridación in situ y microscopía electrónica el virus en biopsias hepáticas

M. Pirisi, C. Rigamonti, S. D'Alfonso, M. Nebuloni, D. Fanni, et al

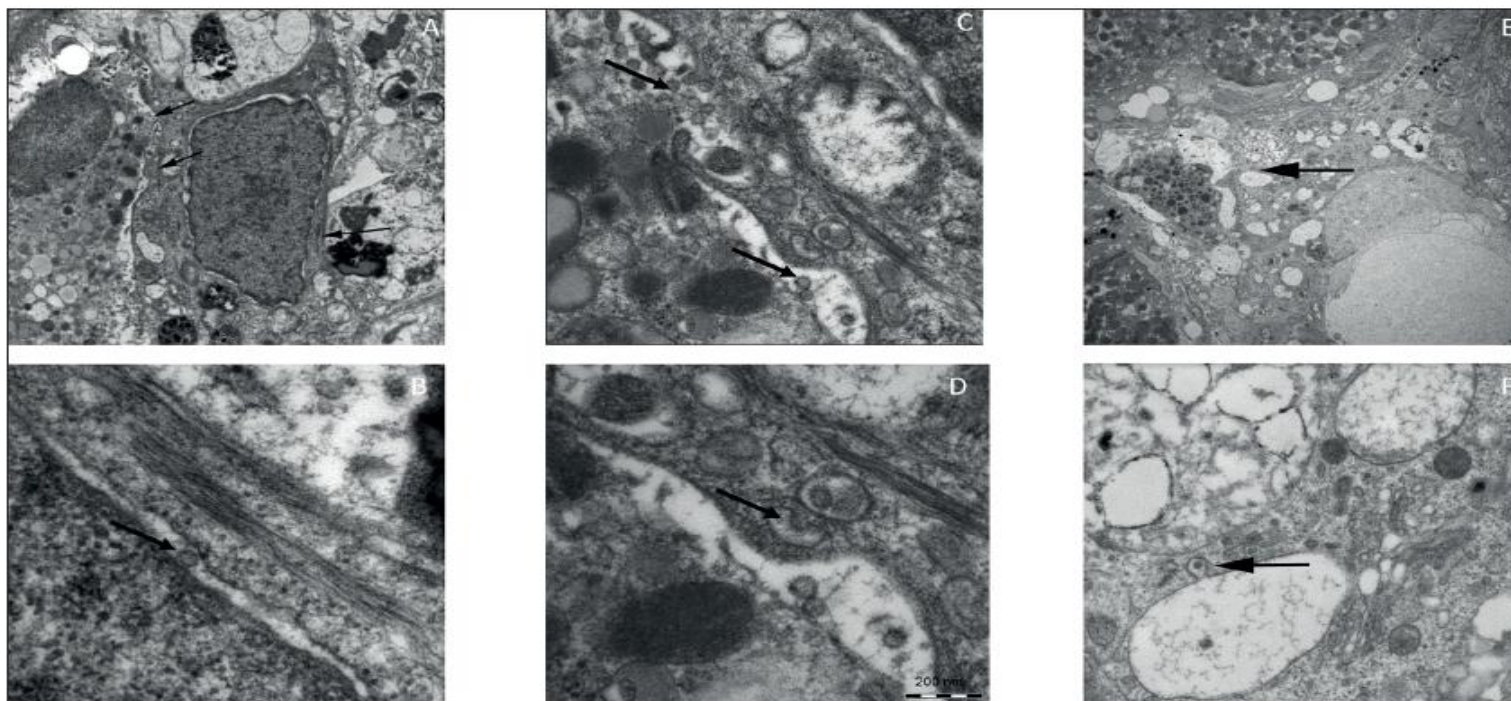
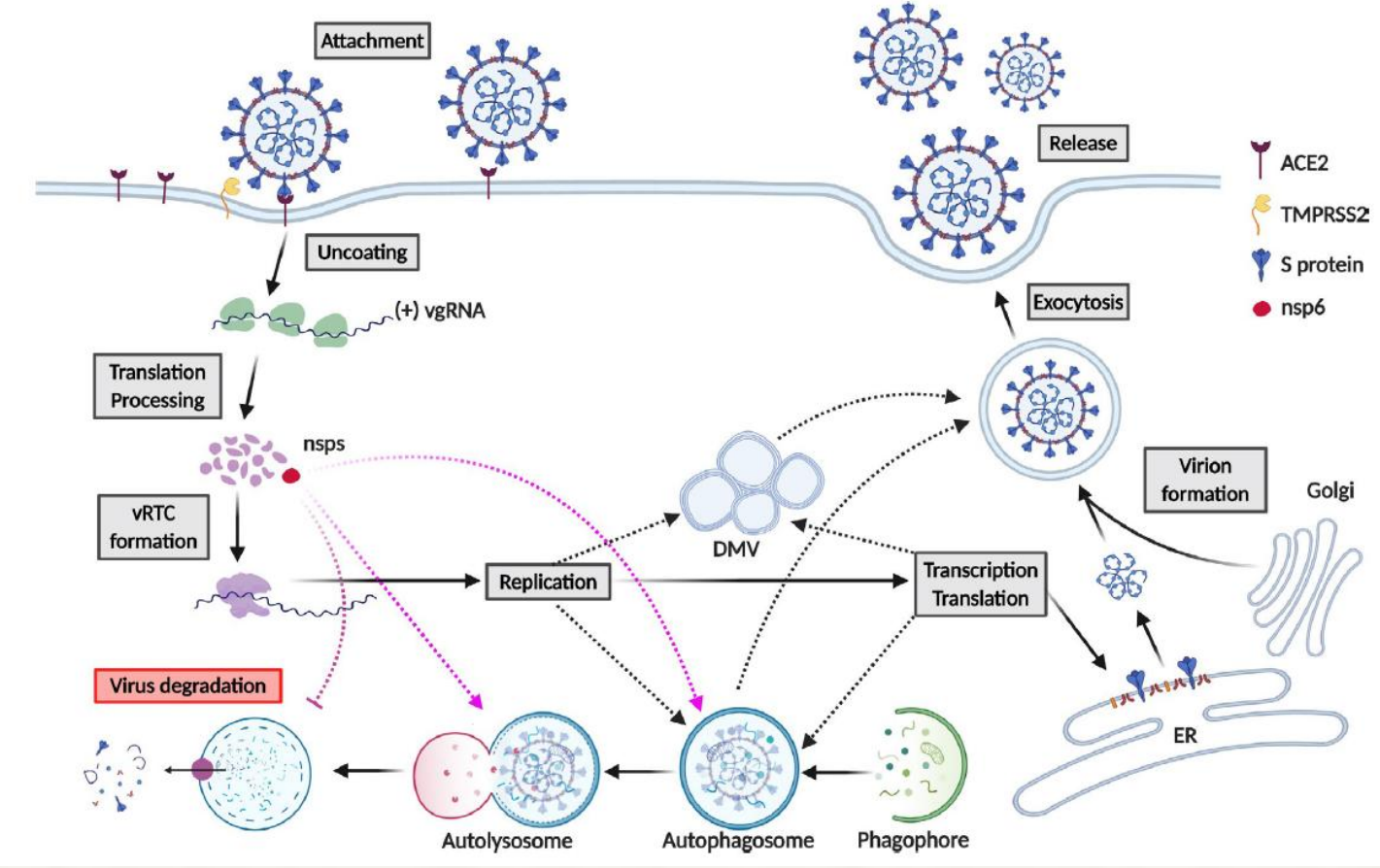


Figure 1. Electron microscopy evidence of SARS-CoV-2 infection in liver cells. **Case 1, A-D.** Cholangiocyte showing several virions within cytoplasmic vacuoles, lining the plasmalemma and within the biliary lumen (*arrows*). Virus-like particles were also observed within the perinuclear cisternae (*arrow, B*). The mature virions, about 60-85 nm in diameter, were composed of an inner and an outer part. The inner part was usually electron-lucent with variable amounts of peripheral granular electron-dense material, corresponding to the sections of the nucleocapsid. The outer part consisted of a lipidic envelope with club-like structures or “spikes” about 15-20 nm long. Note an image of budding (*arrow, D*). Original magnification: **A**, 7000 \times ; **B, D**, 85000 \times ; **C**, 50000 \times . **Case 2, E-F.** A virus-like particle of about 80 nm, with spikes, within a cisterna of rough endoplasmic reticulum, in an endothelial cell of hepatic sinusoids. Original magnification: **E**, 3000 \times ; **F**, 20000 \times .

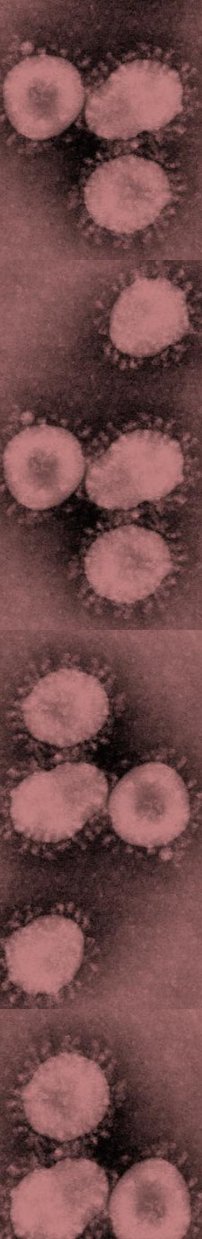
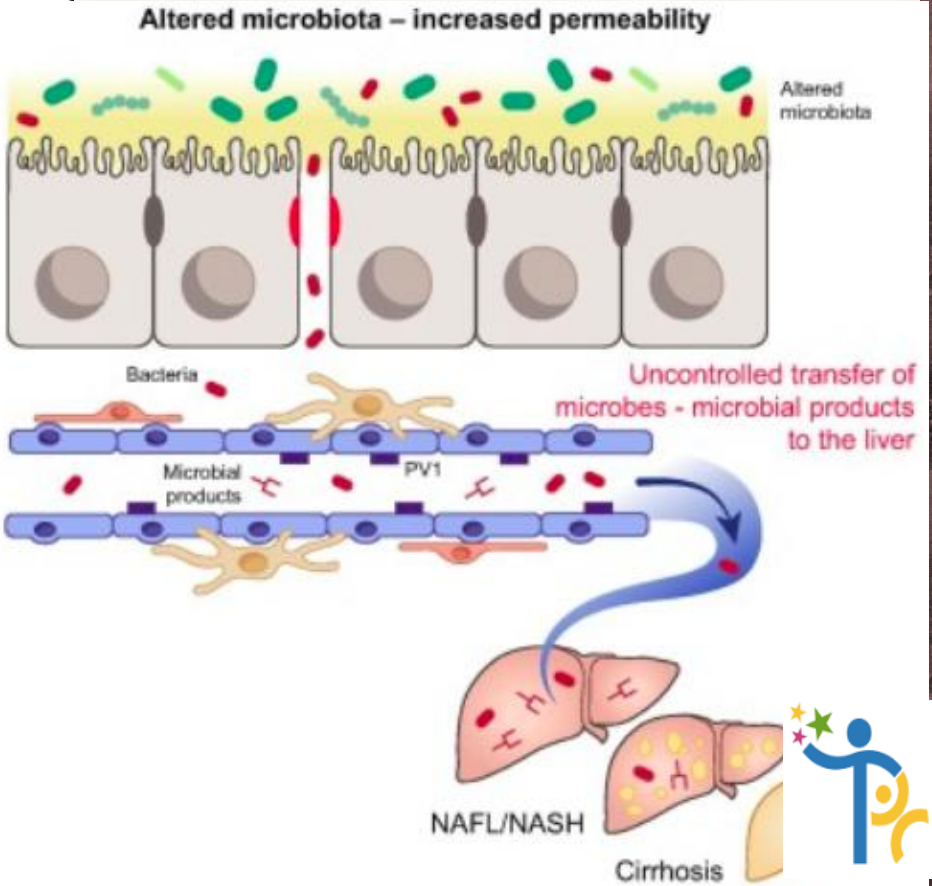
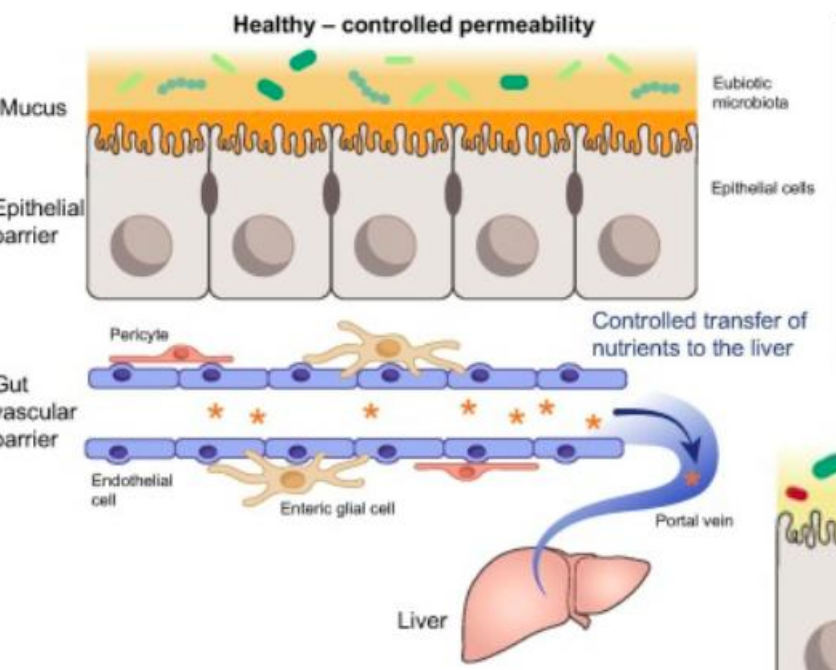
Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

1 Efecto citopático directo → se han encontrado ACE-2 a nivel GI y hepático



Hígado: Principalmente en colangiocitos > hepatocitos
¿Mecanismo desconocido?

Patogenia de la afectación hepática por COVID-19



Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

2 Hepatotoxicidad por fármacos utilizados en la infección por COVID-19.

Anirvan P *et al.* Liver injury in COVID-19

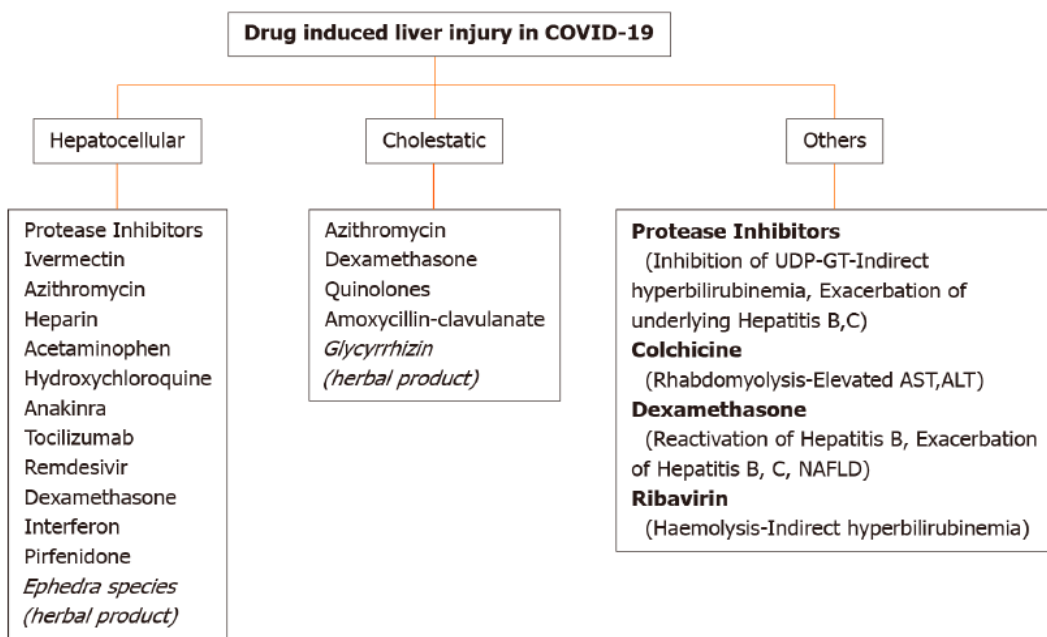
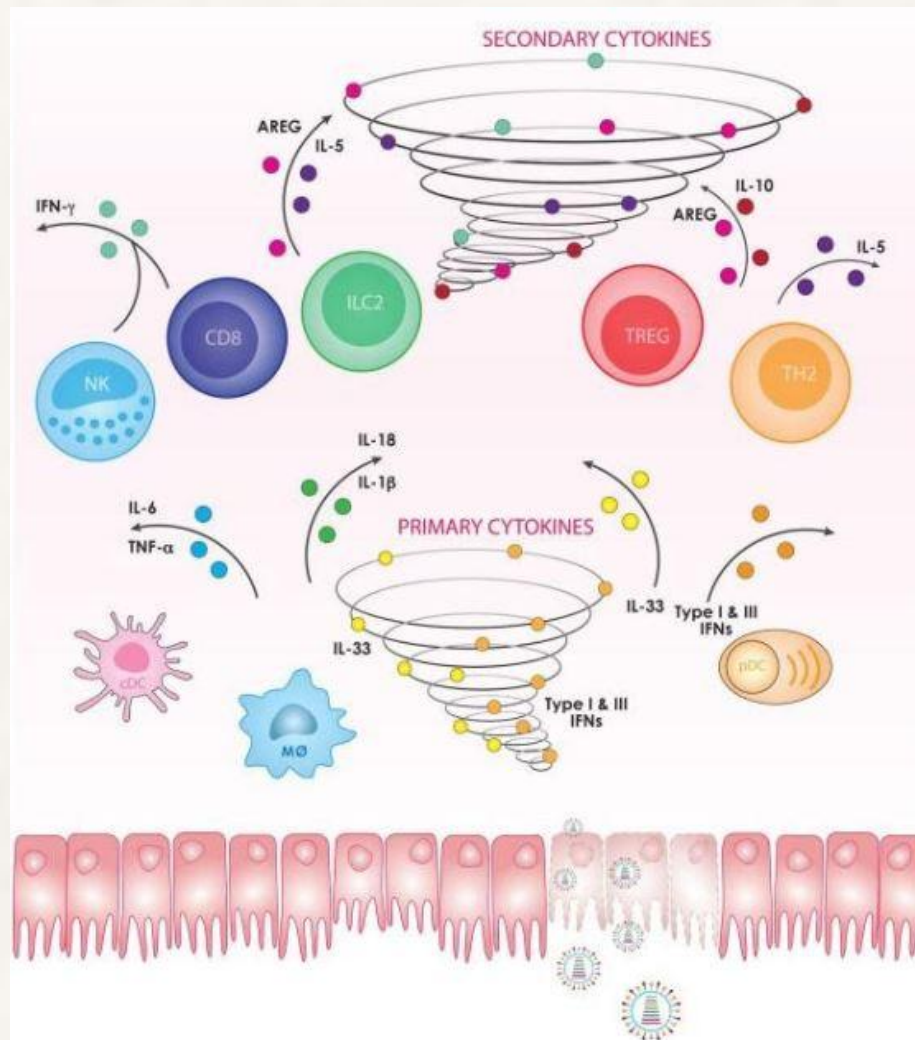


Figure 1 Spectrum of medications used in coronavirus disease 2019 likely to cause liver injury. COVID-19: Coronavirus disease 2019; UDP-GT: UDP-glucuronosyltransferase; NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease.

Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

- 3 Hiperactivación inmunitaria inflamatoria
- Tormenta de citoquinas.

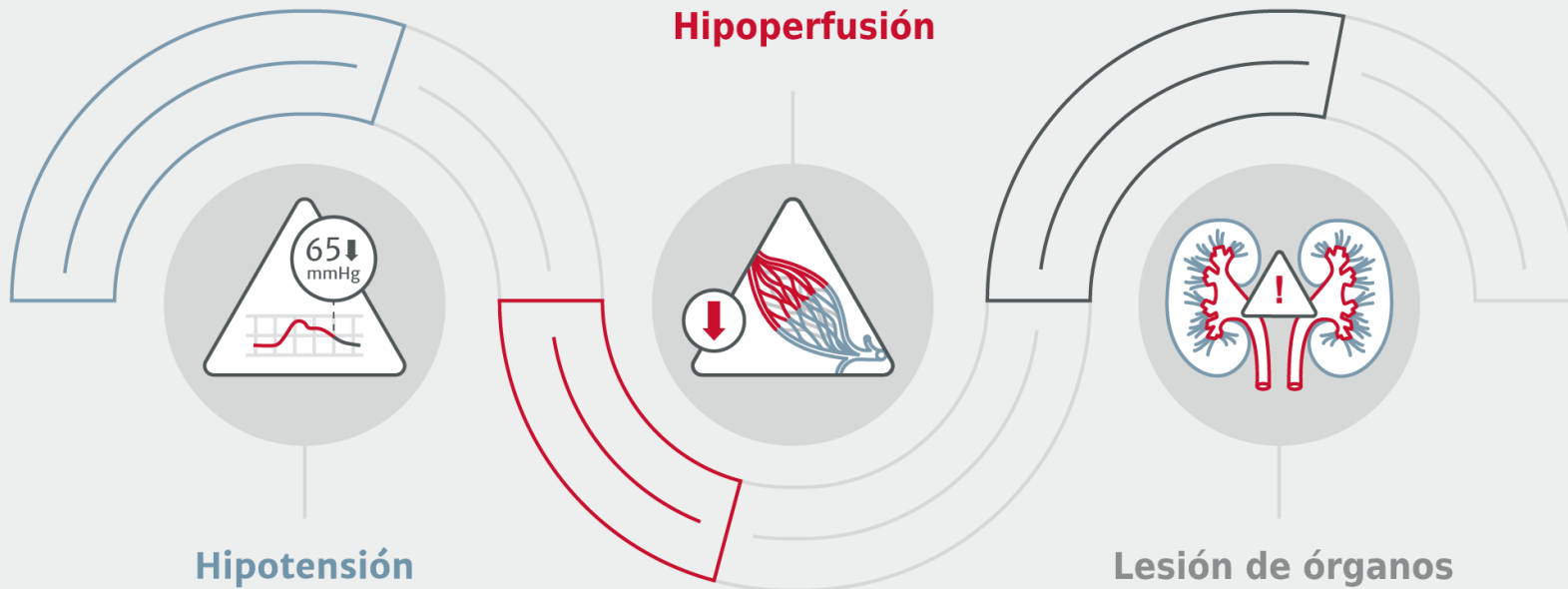


Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

4

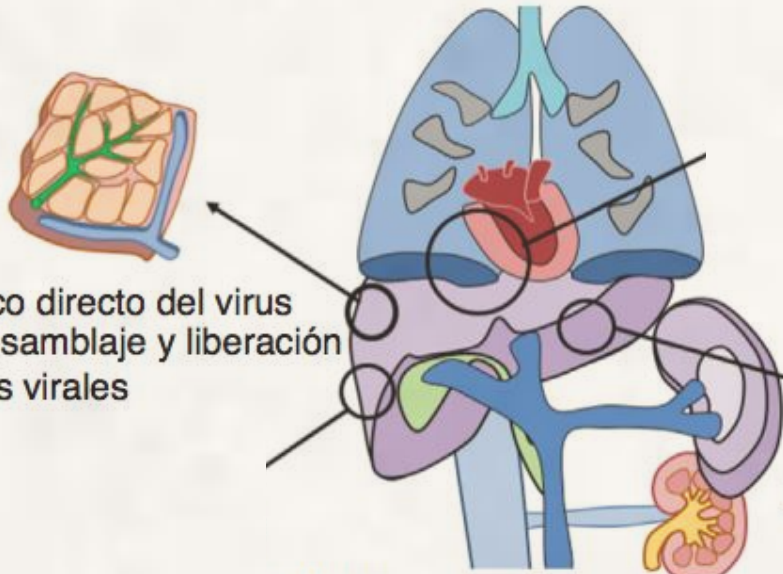
Secundaria a:

- Hipotensión /Shock → hipoperfusión → hipoxia tisular
(por un curso agudo y grave de la enfermedad COVID-19)



Patogenia de la afectación hepática por COVID-19

1



Detección por PCR de SARS-CoV-2 en heces

- Detección del virus en sangre, suero, orina y heces
- 53,42% de pacientes ingresados por COVID-19 → PCR + en heces
 - + en aquellos pacientes con diarrea (73%) que en los que únicamente tenían clínica respiratoria (14%)
- 11 días tras PCR negativa en mucosa respiratoria, la detección en heces persistía positiva → el tracto GI actúa como otro lugar de replicación
- Se ha encontrado virus viable en heces → la transmisión fecal-oral es posible y por tanto recomendable prevenirla



Volviendo al caso clínico:

EVOLUCIÓN



Asintomático a las 48h
Sin afectación respiratoria
ni sistémica



- Valores GPT y GOT máximos: 1823 y 1092U/L
que al alta (+6 días): 706 y 160U/L
- CG, bilirrubina y glucemias normales
- Anticuerpos IgG e IgM COVID-19: POSITIVOS



Estable

RESUMEN

- Niño previamente sano
 - Sin antecedentes de riesgo o comorbilidad para enfermedad hepática
 - Sin ingesta de tóxicos ni medicación
 - Única clínica vómitos y dolor abdominal
 - Sin inestabilidad hemodinámica ni hipoxia tisular secundaria
 - Patrón de citolisis (↑ GOT y GPT)
 - Expuesto al SARS-CoV-2
 - PCR: positiva a SARS-CoV-2
- (resto de pruebas microbiológicas negativas)

PRIMERA SOSPECHA DIAGNÓSTICA:
Infección por SARS-CoV-2
como causa del daño hepático agudo

REVISIÓN DE CASOS SIMILARES DESCRITOS

CASOS CLÍNICO	The Pediatric Infectious Disease Journal: Grecia	The Pediatric Infectious Disease Journal: Italia	Hospital Alicante
Anamnesis	Varón de 5 Años, <u>Vómitos</u>	Varón de 10 meses <u>Fiebre + tos</u>	Varón de 10 años Vómitos + dolor abdominal
PPCC	<u>GPT/GOT: 1413/526</u> , FA:277, PCR 14,3, (GGT y bilirrubina normal) Resto estudio normal	<u>GPT/GOT: 1010/860</u> , Ferritina 780, LDH 1606, GGT 125, PCR 1,3 (Bilirrubina normal) Resto estudio normal	GPT/GOT: 1730/1068, GGT 120 (PCR y bilirrubina normal) Resto estudio normal
AMBIENTE	4 familiares diagnosticados de COVID-19	1 familiar diagnosticado de COVID-19	3 familiares diagnosticados de COVID-19
DX MICRO-BIOLÓGICO SARS-CoV-2	PCR en 2 muestras nasofaringe negativas, <u>IgG positiva</u> pero <u>no determinación fecal</u>	PCR en nasofaringe <u>positiva</u> . <u>No determinación fecal</u>	Determinación PCR en nasofaringe y heces: POSITIVA
EVOLUCIÓN	Buena (asintomáticos en unos días y descenso de enzimas sin afectación de la función hepática)		

TRANSIENT SEVERE LIVER INJURY: A UNIQUE PRESENTATION OF COVID-19 DISEASE IN A PEDIATRIC PATIENT

Vasiliki Sgouropoulou, MD, MSc, Euthymia Vargiami, MD, PhD, Maria Kyriazi, MD, PhD, Eleni Papadimitriou, MD, Charalambos Agakidis, MD, PhD, and Dimitrios Zafeiriou, MD, PhD

SARS-CoV-2 Infection May Present as Acute Hepatitis in Children

Margherita Ricci, MD
Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINO-GM), University of Genoa, Genoa, Italy

Isabella Buffoni, MD
Marta Romanengo, MD
Sub-Intensive Care Unit
IRCCS Istituto Giannina Gaslini
Genoa, Italy



Cuestiones a plantearse

1. ¿Infradiagnóstico en niños con clínica exclusiva o de predominio GI?
2. ¿Podría/debería implementarse la PCR en heces como prueba diagnóstica en casos con clínica exclusivamente GI?
3. ¿Implementarla de rutina para valorar replicación GI y riesgo de infección fecal-oral?
4. Las manifestaciones GI se presentan frecuentemente en el síndrome multinflamatorio sistémico asociado a la COVID-19 (MIS-C o SIMS-Ped), → diagnóstico diferencial

CONCLUSIONES:

- La presencia exclusiva de clínica gastrointestinal no descarta la infección por SARS-CoV-2
- La afectación hepática del paciente que se describe solo pudo ser explicada por la infección por SARS-CoV-2, lo cual obliga a replantear el estudio de la patogenia del daño hepático directo vinculado a la COVID-19
- En aquellos enfermos de COVID-19 que precisen ingreso o con valores de GOT o GPT $>500\text{U/L}$, debería considerarse la monitorización de la función hepática
- Debe valorarse la prevención de transmisión fecal-oral, principalmente en aquellos pacientes con clínica digestiva

Bibliografía

- Deep A, Verma K, Swaroop S, Kumar A, Rungta S. Novel coronavirus (COVID-19) and its potential G.I. manifestation: A review. *J Family Med Prim Care* 2020;9:5474-9.
- Téllez L, Martín-Mateos RM. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(8):472-480.
- Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1231-1240.
- Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104386.
- Villanueva ChM, Faundez HR, Godoy M. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Aug;91(4):623-630.
- Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatrics* 2020;57:533-5.
- Ma C, Cong Y, Zhang H. COVID-19 and the Digestive System. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jul;115(7):1003-1006.
- Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020;00:1-8.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021 Jan;41(1):20-32.
- Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, Thuluvath PJ, Singh SP, Satapathy SK. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome - what we know so far. *World J Hepatol.* 2020 Dec 27;12(12):1182-1197.
- Pirisi M, Rigamonti C, D'Alfonso S, Nebuloni M, Fanni D, Gerosa C, et al. Liver infection and COVID-19: the electron microscopy proof and revision of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Feb;25(4):2146-2151.
- Brisca G, Mallamaci M, Tardini G, Martino L, Chianucci B, Ricci M, et al. SARS-CoV-2 Infection May Present as Acute Hepatitis in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 May 1;40(5):e214-e215.
- Sgouropoulou V, Vargiami E, Kyriazi M, Papadimitriou E, Agakidis C, Zafeiriou D. Transient Severe Liver Injury: A Unique Presentation of COVID-19 Disease in a Pediatric Patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 May 1;40(5):e204-e205.

HEPATITIS AGUDA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE LA COVID-19

Carla Miró Vicedo

Correo-e: carla.mirovicedo@gmail.com