

HEPATITIS AGUDA DE ORIGEN DESCONOCIDO: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Zulybell Molina Ovalles (1), Lucía Cristina Romero Angarita (2), Nilce Tibisay Salgar Sánchez (3), Eberth Daniel Rosales Betancourt (4)

Recibido: 10-03-2023
Aceptado: 20-06-2023

RESUMEN

Desde octubre del año 2021, las autoridades sanitarias anuncian el incremento de casos de hepatitis aguda de origen desconocido (HAOD) en menores de 10 años previamente sanos, y en quienes no se han detectado los virus hepatotropos clásicos. Se plantean etiologías como la coinfección entre adenovirus y SARS-CoV-2; o bien una disregulación de la respuesta inmune desencadenada por SARS-CoV-2, que perpetúa en el tiempo la agresión inflamatoria; o incluso originada por la vacunación contra COVID-19; pero aún no se tiene certeza. Se presenta caso de escolar sano, en el que las manifestaciones incluyeron transaminasas elevadas, ictericia y afectación gastrointestinal; sin fiebre. Evoluciona a caso grave con encefalopatía hepática, sin evidencia paraclínica de virus con tropismo hepático ni autoinmunidad cuya terapéutica definitiva requeriría la realización de trasplante hepático, lo cual no fue posible. Todo esto muestra la necesidad de vigilancia epidemiológica de HAOD en Venezuela, considerando que no se han reportado casos previos en el país.

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 56 - 59

Palabra Clave: hepatitis aguda, falla hepática, autoinmunidad, niños.

ACUTE HEPATITIS OF UNKNOWN ORIGIN: CASE REPORT AND REVIEW.

SUMMARY

Since October 2021, world health authorities have announced the increase in cases of acute hepatitis of unknown origin (AHUO) in previously healthy children under 10 years of age, in whom no classic hepatotropic viruses have been detected. Etiologies such as co infection between adenovirus and SARS-CoV-2 are proposed, a dysregulation of the immune response triggered by SARS-CoV-2, which perpetuates the inflammatory aggression over time, or caused by vaccination against COVID-19, although with no certainty heretofore. A case of a healthy schoolboy is presented, whom clinical manifestations included elevated transaminases, jaundice, gastrointestinal involvement and no fever. The patient progressed in severity with hepatic encephalopathy, no evidence of autoimmunity or a virus infection with hepatic tropism, for which definitive treatment would have required a liver transplant, which was not possible. All this evidences the need for epidemiological surveillance for AHUO in Venezuela, considering that no previous cases have been reported in the country.

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 56 - 59

Keywords: acute hepatitis, liver failure, autoimmunity, children.

INTRODUCCIÓN

La inflamación hepática habitualmente es causada por virus (1); pero, a veces la etiología es de difícil reconocimiento. La hepatitis aguda de origen desconocido (HAOD) es rara,

y aún no hay definición de caso confirmado. La OMS establece hasta ahora como: 1) Caso probable: Menor de 16 años con transaminasas séricas (TS) > 500U/L y pruebas para virus de hepatitis A hasta la E negativas. 2) Caso probable por adenovirus: Cumple con la definición de probable, en el que se detecta adenovirus y 3) Caso grave: caso probable con insuficiencia hepática (INR > 2,0) (2-5).

Los primeros casos se identificaron en octubre del 2021 en un hospital de niños de Alabama, Estados Unidos, donde cinco niños tuvieron HAOD, con resultados positivos en la prueba de adenovirus y serología negativa de hepatitis A, B y C (1).

Para abril de 2022, el Reino Unido anuncia el incremento de HAOD, en menores de 10 años previamente sanos (1,2). Los virus con tropismo hepático no se han detectado en estos casos; y la gravedad es variable, llegando a necesitar trasplante hepático (TH) (3,4). Para mayo de 2022, el Reino Unido alcanzó un total de 163 casos (6,7); en 85 de ellos se realizó pruebas para adenovirus, resultando 74 positivos, y se demostró la presencia de SARS-CoV-2 en 20 de los casos totales (3-7). Existen reportes de hepatitis causada por Adenovirus F41 en niños con compromiso inmunológico, pero es infrecuente en inmunocompetentes (3,4). Para

1. Médico Cirujano. Pediatra Puericultor, Residente II Año Postgrado de Terapia Intensiva y Medicina Crítica Mención Pediátrica. Universidad de los Andes. ORCID 0000-0003-2356-6851.
2. Médico Cirujano. Pediatra Puericultor, Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica Pediátrica. Adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Los Andes. ORCID 0000-0002-1904-333X.
3. Médico Cirujano. Pediatra Puericultor, Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica Pediátrica. Adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Los Andes. Profesor del Departamento de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ORCID 0000-0002-4839-2264.
4. Médico Cirujano. Pediatra Puericultor, Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica Pediátrica. Adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Los Andes. ORCID 0000-0002-5047-8710.

Autor correspondiente:

Lucía Cristina Romero Angarita. Teléfono +58424-7742227.
Correo electrónico: lucristiped@gmail.com

mayo de 2022, hubo 746 casos de HAOD en 36 países (incluyendo USA, México, Costa Rica, Panamá, Brasil y Argentina) (5); y hasta julio de 2022, se alcanza los 1.010 casos en 35 países, según la OMS (6).

Se presenta a escolar previamente sano, que evolucionó a caso grave con encefalopatía hepática (EH), en el que se descartó la existencia de virus habituales. Esto abre el abanico para la vigilancia epidemiológica de HAOD en Venezuela, considerando que para el momento, no se han registrado casos previos en el país.

CASO CLÍNICO

Masculino de 7 años de edad, natural y procedente del Estado Zulia, aparentemente sano, quién en abril de 2022 inició enfermedad con dolor abdominal, cefalea y coluria, sin fiebre. Fue llevado a facultativo quién diagnosticó hepatitis [laboratorios: Aspartato aminotransferasa (AST) 2.600 U/L, alanino aminotransferasa (ALT) 2.800 U/L y bilirrubina total (BT) de 13,3 mg/dl con bilirrubina directa (BD) en 8,9 mg/dl]. Debido a deterioro clínico con incremento de transaminasas y bilirrubinas, fue referido a gastroenterología de la ciudad de Mérida, que decidió enviar a hospital de cuarto nivel, ingresando doce días después de iniciada la enfermedad.

La familia vive en finca, sin hacinamiento, con plaguicidas almacenados a los cuales no tenía acceso el paciente. No se describe consumo de medicamentos o sustancias tóxicas, lo cual fue corroborado por Servicio de Toxicología. Por otra parte, se informó de viaje al Sur del Lago de Maracaibo quince días antes del inicio de la clínica; siendo necesario resaltar que no cuenta con vacunación contra SARS-CoV-2. Por lo antes descrito, se realizó notificación epidemiológica a las autoridades de Salud Pública.

A su ingreso, presentaba estabilidad hemodinámica, ventilatoria y neurológica. Se encontró hepatomegalia y tinte icterico en piel y mucosas; al quinto día de su hospitalización, inició clínica de EWH (Escala West Haven - EWH- grado 2), con hipoglicemia y coagulopatía de consumo; ingresando a UCI. Durante los siguientes siete días hubo deterioro en EWH hasta grado 4, con posterior herniación cerebral y muerte a los dieciocho días de evolución intrahospitalaria.

En los exámenes paraclínicos, hubo ascenso de BT hasta 31 mg/dl a expensas de BD y TS que alcanzaron valores de 5124 U/L y 4026 U/L para AST y ALT respectivamente, con INR hasta 3,7. La ecografía no mostró coledolitiasis ni dilatación de conducto biliar común. El amonio osciló entre 782 a 1290 µg/dl.

El estudio infeccioso incluyó IgM para dengue, fiebre amarilla, detección de Rickettsia, IgM-IgG para *Erlichia*, *Anaplasma*, hepatitis E, hepatitis A, SARS-CoV-2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, virus Epstein Barr y virus Herpes simple, así como anti-

cuerpos contra hepatitis B y D, se investigó también VIH, VDRL y malaria resultando todos negativos.

Se realizaron antígenos febriles y PCR- RT para hepatitis C, *Leptospira*, SARS-CoV-2, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, adenovirus F, rotavirus A, norovirus 2, astrovirus y *Brucella sp*; siendo negativos. Sin embargo, se obtuvo resultado positivo de anticuerpos totales contra adenovirus en sangre.

En el área inmunológica se investigaron anticuerpos anti mitocondriales M2, anti antígeno nuclear SP100, anti microsomas de hígado y riñón, anti citosol hepático, antiglicoproteína-210, anti antígeno proteína centrómero B, contra membrana basal glomerular, anti antígeno soluble hepático, anti antígeno hepatopancreático, anti proteinasa 3 y anti mieloperoxidasa, todos resultaron negativos.

La terapéutica consistió en descontaminación hepática, soporte vital, tratamiento anti edema cerebral y corrección de factores de coagulación; sin embargo, ante la imposibilidad de realización de TH, la evolución fue desfavorable.

DISCUSIÓN

Las hepatitis virales tienen elevada morbimortalidad a nivel mundial con 1,1 millón de defunciones/ año (3,9). Hay virus con tropismo hepático; como los virus de la hepatitis A, B, C, D, E y G (10). Otros virus que afectan al hígado son: Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple, echovirus, coxsackie, adenovirus, rubéola, sarampión y varicela; en la Región de las Américas debe incluirse fiebre amarilla y malaria, por endemidad (3). En el caso se investigaron todos estos virus, y se amplió la búsqueda de infecciones causantes de afectación hepática debido al viaje reciente a zona endémica; con resultados negativos en todas las pruebas.

En junio de 2022, el Centro Europeo para Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) y la OMS analizaron 364 casos de HAOD; el 52,7 % resultó positivo para adenovirus (siendo la tasa más alta en las muestras de sangre total respecto a otras muestras); en 8 casos pudo identificarse el tipo de adenovirus (3). En el caso expuesto, la muestra para PCR-RT de adenovirus F fue en sangre total. De todos los pacientes, 322 fueron estudiados para PCR-RT SARS-CoV-2, resultando positivo el 10,9 %; sin embargo, la serología para SARS-CoV-2 se realizó en 61 casos, de los cuales 63,9 % fueron positivos; 85,8 % de los pacientes no estaban vacunados contra este virus (10 -12).

Estos hallazgos han permitido plantear algunas hipótesis:

La hepatitis por adenovirus se presenta principalmente en inmunodeprimidos; la coinfección puede ser una causa, ya que se ha informado infección por adenovirus en el 70% de los pacientes y por SARS-CoV-2 en el 20 % (siendo SARS-CoV-2 el factor inmunosupresor) (13,15). El paciente era inmunocompetente, con prueba para PCR-RT de adenovirus F, PCR-RT SARS-CoV-2 y serología SARS-CoV-2 negativa;

con detección de anticuerpos totales contra adenovirus en sangre positivos.

Según los criterios de Wisconsin (16), la infección por adenovirus confirmada se define por la presencia de inclusiones nucleares, cultivo de tejido positivo, prueba de PCR-RT en muestra de sitio estéril o por estudio inmunohistológico positivo con síntomas compatibles. Por consiguiente, en este paciente se hace improbable la infección aguda por adenovirus F o coinfección con SARS-CoV-2.

Medicamentos y patógenos, como SARS-CoV-2, pueden inducir hepatitis autoinmune (HAI) al propiciar una inflamación hepática inmunomediada. Por tanto, la HAI post infecciosa, por SARS-CoV-2 o por adenovirus, podrían explicar la HAOD, en cuyo caso la medición de autoanticuerpos es importante (13,15). En el paciente, se realizaron pruebas inmunológicas pertinentes; pero su reporte negativo niega esta opción.

Además, los fenómenos inflamatorios pudieran corresponder a autoinmunidad desencadenada por la vacuna contra COVID-19 (ya que los informes de vacunas de ARNm de COVID-19 han mostrado asociación con HAI) (13,15). Sin embargo, los estudios han demostrado que la mayoría de los casos no estaban vacunados; al igual que el paciente estudiado.

En Julio de 2022, una hipótesis plantea que el virus adenoasociado 2 (AAV2) puede ser causa directa de HAOD (este generalmente requiere un virus auxiliar co-infectante como adenovirus o virus herpes humano tipo 6 para replicarse) (6). Dado que en el protocolo de estudio del paciente con HAOD no se contempla la búsqueda sistemática de AAV2, en el presente caso no se estudió la existencia del mismo.

Recientemente, ha tomado vigor el mecanismo de super antígeno SARS-CoV-2 en un huésped sensibilizado con adenovirus-41F (17). Detectar la persistencia del SARS-CoV-2 en heces, la desviación del receptor de células T y la presencia de interferón podría proporcionar evidencia al respecto. En este caso la prueba de SARS-CoV-2 en heces fue negativa.

El paciente evolucionó a caso grave, coincidiendo con la definición del Consenso Europeo para falla hepática aguda pediátrica -PALF- (enfermedad aguda, con evidencia bioquímica de lesión hepática e INR > de 2 con o sin EH) (18, 19); incluso con criterios para TH, como: PALF no relacionada a paracetamol e INR > 2 (20); el TH no se realizó por limitaciones institucionales y severidad clínica.

Este es el primer caso de HAOD reportado en Venezuela; se sugiere la necesidad de vigilancia epidemiológica para permitir la detección de futuros pacientes. Las pautas enfatizan la necesidad de identificación de PALF, terapia de apoyo y monitoreo cuidadoso (19). El TH salva vidas, por lo cual debe considerarse necesaria la reapertura de programas públicos de trasplante en el país, que permitan dar soluciones terapéuticas definitivas.

REFERENCIAS

- 1) World Health Organization [Internet]. Geneva: OMS, April 23 2022. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. [consultada: 25 abril 2022]. 1 pantalla, disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
- 2) Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown etiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022; 27(15): 2200318. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318
- 3) Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud [Internet]. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. Washington, D.C. [Consultada: 25 Apr 2022]. 1 pantalla. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/nota-tecnica-hepatitis-aguda-grave-causa-desconocida-ninos-29-abril-2022>
- 4) United Kingdom Health Security Agency (UKHSA) [Internet]. Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation. London: UKHSA. [28 July 2022; consultado: 7 Mayo 2022]. 1 pantalla. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>
- 5) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. Stockholm: ECDC. Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. [Consultada 28 Abril 2022]. 1 pantalla. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>
- 6) Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Herder V, Davis C, et al., Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.07.19.22277425
- 7) Van Beek J, Fraaij P, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al., Acute hepatitis study group. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Euro Surveill.* 2022; 27(19): 2200370. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370.
- 8) United Kingdom Health Security Agency [Internet]. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. London: UKHSA. 8 abril 2022. [Consultado: 17 abril 2022]. 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>
- 9) Marugan J, Torres M. Hepatitis agudas. *Pediatr Integral.* 2015; XIX (3): 198-204. [Consultado: 17 abril 2022]. Disponible en: https://www.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix03/04/n3-198-204_Jose%20Marugan.pdf
- 10) Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuentes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(9): e53-e62. doi: 10.1016/j.eimc.2014.08.002
- 11) Méndez N, Pal S. Editorial: Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children. Is Autoimmunity at Play? *Med Sci Monit.* 2022; 28: e937371. doi:10.12659/MSM.937371.
- 12) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization (WHO) [Internet]. Stockholm: ECDC. Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance. Joint Epidemiological overview. [Consultado: 20 Mayo 2022]. 1 pantalla. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance>

- llance-bulletin
- 13) Lynch J, Kajon A. Adenovirus: Epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016; 37(4): 586-560. doi: 10.1055/s-0036-1584923.
- 14) Wang W, Wang H. Fulminant adenovirus hepatitis following bone marrow transplantation. A case report and brief review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(5): e246-48. doi: 10.5858/2003-127-e246-FAHFBM.
- 15) Cevik M, Rasmussen A, Bogoch I, Kindrachuk J. Acute hepatitis of unknown origin in children. *BMJ*. 2022; 377: o1197. doi: 10.1136/bmj.o1197.
- 16) Bordigoni P, Carret A, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of Adenovirus Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(9): 1290–1297. doi: 10.1086/319984.
- 17) Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(7): 594-595. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2.
- 18) Gao S, Gong M, Song H. Acute severe hepatitis of unknown origin in children: considerations from the perspective of immunology. *World J Pediatr*. 2022; 18: 529-532. doi: 10.1007/s12519-022-00580-y
- 19) Mishra R, Pallavi P. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr*. 2022; 59(4): 307-311. [Consultado: 20 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/apr2022/307.pdf>
- 20) Jagadisan B, Dhawan A. Emergencies in paediatric hepatology. *J. Hepatol*. 2022; 76(5): 1199-1214. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.027