

Hepatitis aguda de origen desconocido. Una serie de casos probables atendidos en un hospital pediátrico de referencia en Panamá

[Acute hepatitis of unknown origin. A series of probable cases seen in a pediatric referral hospital in Panama]

Carlos Nagore González¹, Raúl R. Esquivel Suman²

1) Programa de Residencia en Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España;

2) Servicio de Infectología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá.

Correspondencia: Dr. Carlos Nagore Gonzalez / Email: carlosnagore13@hotmail.com

Recibido: 26 de mayo de 2023

Aceptado: 13 de julio de 2023

Publicado: 31 de agosto de 2023

Palabras clave: hepatitis aguda, origen desconocido, adenovirus, pediatría, COVID-19.

Keywords: acute hepatitis, unknown origin, adenovirus, pediatrics, COVID-19.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito y que este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional eximiéndolo de consentimiento informado.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo asociado a este trabajo.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor correspondiente.

DOI:

10.37980/im.journal.rsp.20232194

Resumen

Introducción: Durante el año 2022 se objetivó un aumento de casos de hepatitis de origen desconocido en la población pediátrica. Su etiología a día de hoy todavía no ha sido esclarecida. Este estudio tiene como objetivo presentar la clínica y los resultados de los análisis de laboratorio de los pacientes con hepatitis atendidos en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel durante el año 2022. **Material y métodos:** Estudio descriptivo de 10 pacientes pediátricos con criterios de hepatitis aguda de origen desconocido atendidos en nuestro centro durante el año 2022. Se ha llevado a cabo un análisis de las principales variables clínicas, analíticas, demográficas, vacunales y serológicas. **Resultados:** Se encontraron 10 pacientes, con una media de edad de 2,8 años. La clínica predominante ha sido la de ictericia, fiebre y clínica gastrointestinal. Analíticamente se ha detectado un aumento de los niveles de transaminasas así como de bilirrubina. Tan sólo un paciente contaba con historia de vacunación para el SARS-CoV-2. El principal agente etiológico identificado ha sido el adenovirus, encontrándose en el 40% de los casos. **Conclusiones:** Los pediatras deben tener en cuenta el diagnóstico de hepatitis aguda de origen desconocido en pacientes con clínica de ictericia y fiebre, pudiendo asociar vómitos, diarrea, hepatomegalia, dolor abdominal y coluria, entre otros. La elevación de transaminasas (>500 U/L de AST o ALT) y bilirrubina debe aumentar el índice de sospecha. A pesar de que el principal agente etiológico parece guardar relación con el adenovirus, son necesarios más estudios para confirmar dicha hipótesis.

Abstract

Introduction: During the year 2022 an increase in cases of hepatitis of unknown origin was observed in the pediatric population. Its etiology has not yet been clarified. This study aims to present the clinical and laboratory results of patients with hepatitis treated at the Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel during the year 2022. **Material and methods:** Descriptive study of 10 pediatric patients with criteria of acute hepatitis of unknown origin seen in our center during the year 2022. An analysis of the main clinical, analytical, demographic, vaccination and serological variables was carried out. **Results:** The final sample consisted of 10 patients, with a mean age of 2.8 years. The predominant clinical manifestations were jaundice, fever and gastrointestinal symptoms. Laboratory tests showed increased levels of transaminases and bilirubin. Only one patient had a history of vaccination for SARS-CoV-2. The main etiological agent identified was adenovirus, found in 40% of the patients studied. **Conclusions:** Pediatricians should consider the diagnosis of acute hepatitis of unknown origin in patients with jaundice and fever, which may be associated with vomiting, diarrhea, hepatomegaly, abdominal pain and choluria, among others. Elevated transaminases (>500 U/L of AST or ALT) and bilirubin should increase the index of suspicion. Although the main etiological agent to date seems to be related to adenovirus, further studies are needed to confirm this hypothesis.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis es un cuadro clínico caracterizado por la inflamación del hígado, causando diversos problemas de salud e incluso, en ocasiones, la muerte. La etiología de la hepatitis puede ser variada, encontrándose implicados factores como el consumo excesivo de alcohol, enfermedades autoinmunes, la exposición a ciertas sustancias tóxicas y las infecciones virales, siendo estas últimas las más frecuentes en pediatría. Los principales virus implicados en dicha inflamación son los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Las hepatitis virales presentan una alta morbilidad y mortalidad, provocando alrededor de 1.1 millón de muertes al año a nivel mundial. Se estima que los virus de la hepatitis B y C estarían implicados en un 57% de los casos de cirrosis hepática y en un 78% de los casos de cáncer primario de hígado [1].

Según un estudio de la OMS, en los países de ingresos bajos y medianos podrían evitarse unos 4.5 millones de muertes prematuras desde 2016 hasta 2030 mediante campañas de vacunación, pruebas diagnósticas, medicamentos y educación [2]. En Panamá, en el 2001 se inició la vacunación para hepatitis B en niños menores de un año y en el 2002 en recién nacidos, posteriormente, en 2007 se inició la vacunación frente a la hepatitis A, suponiendo un gran avance en la prevención de este grupo de patologías [3,4].

La clínica presente en las hepatitis de origen vírico es variada. A menudo, personas con hepatitis A, B, C, D o E sólo presentan síntomas leves o se encuentran asintomáticos. Los síntomas de las hepatitis A, B y C pueden incluir fiebre, malestar, pérdida de apetito, diarrea, náuseas, dolor abdominal, coluria e ictericia. En algunos casos, pue-

den desembocar en cirrosis o cáncer de hígado. El virus de la hepatitis D (VHD) sólo se encuentra en personas ya infectadas por la hepatitis B (VHB); sin embargo, la infección dual de VHB y VHD puede causar una infección más grave y peor evolución clínica, incluida la progresión acelerada a cirrosis. El desarrollo de hepatitis D crónica es poco frecuente. El virus de la hepatitis E (VHE) puede comenzar con fiebre leve, disminución del apetito, vómitos y síntomas abdominales. En algunos casos pueden asociar prurito, erupción cutánea o dolor articular. También pueden presentar ictericia, con orina oscura y heces acólicas, así como hepatomegalia, e incluso, en ocasiones, insuficiencia hepática aguda.

En abril de 2022, la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (UKHSA por sus siglas en inglés) alertó a la Organización Mundial de la Salud de un aumento significativo de casos de hepatitis aguda grave en niños menores de 10 años sin comorbilidades previas. No se identificó ningún agente etiológico claro, siendo negativas las pruebas de detección de virus A, B, C, D y E. Al no poderse establecer su etiología, a estos casos se les asignó el diagnóstico de "hepatitis aguda grave de etiología desconocida" [5]. Posteriormente, se notificaron casos adicionales en distintos países de la Unión Europea y en todo el mundo. La clínica que presentaron estos pacientes se caracterizaba por ser similar a la de los pacientes con diagnóstico de gastroenteritis, asociando además ictericia mucocutánea y relacionándose inicialmente con la detección de adenovirus en pruebas de laboratorio, más específicamente el tipo 41 F [6].

De acuerdo con los datos publicados por el European Centre for Disease Prevention

and Control (ECDC), un caso probable de hepatitis aguda de origen desconocido es aquel que se presenta en una persona con 16 años o menos con una hepatitis aguda, una vez descartados los virus de la hepatitis A, B, C, D y E, y con aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) superior a 500 UI/L [7]. La UK Health Security Agency presenta una definición similar, indicando que dicho caso sería confirmado en caso de presentarse en una persona con una edad menor o igual a 10 años [6].

Este estudio tiene como objetivo presentar la clínica y los resultados de los análisis de laboratorio de los pacientes con hepatitis atendidos en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel durante el año 2022. La importancia de la publicación de dichos datos radica en la mejora del conocimiento que este cuadro clínico presenta, para mejorar su correcto diagnóstico y abordaje en la práctica clínica diaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo partir de datos obtenidos de los reportes de vigilancia epidemiológica de enfermedades de notificación obligatoria durante el año 2022. Como criterios de inclusión en este estudio se han analizado los datos pertenecientes a los pacientes pediátricos ingresados en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel durante el año 2022 con valores de transaminasas > 500 U/L (AST o ALT), así como estudio de virus hepatotropos negativos.

Se ha obtenido una muestra final compuesta por 10 pacientes. Como variables a estudio se han incluido la edad decimal, datos clínicos (fiebre, mialgias, cefalea, diarrea, vómitos, ictericia, dolor abdominal, coluria, síntomas respiratorios, encefalopatía, falla renal, falla hepática, conjuntivitis y presen-

cia de hepatomegalia), datos analíticos (leucocitosis, niveles de transaminasas y niveles de bilirrubina total, directa e indirecta), demográficos (viajes recientes dentro y fuera del país), vacunales y resultado de serologías realizadas. Entre estas últimas, se han realizado serologías para detectar citomegalovirus, hepatitis A, B, E y C, virus de Epstein Barr y adenovirus, añadiendo en algunos casos pruebas complementarias en el caso de que el cuadro clínico lo haya requerido.

Posteriormente, se ha llevado a cabo un estudio descriptivo de dichas variables, utilizando para dicho análisis el programa IBM Statistics versión 25.0.

RESULTADOS

La muestra final la componen 10 pacientes, con edades comprendidas entre los 2 meses y los 7 años (media 2.8 años).

Las variables clínicas se muestran en la tabla 1. Destaca la prevalencia de ictericia (90%) así como de fiebre (70%) y vómitos

Tabla 1. Prevalencia de las variables clínicas recogidas en pacientes con diagnóstico de hepatitis aguda de origen desconocido.

Manifestaciones Clínicas	Pacientes (%)
Ictericia	90
Fiebre	70
Vómitos	50
Diarrea	40
Hepatomegalia	40
Dolor Abdominal	30
Coluria	30
Mialgias	20
Síntomas Respiratorios	10
Conjuntivitis	10
Cefalea	10
Encefalopatía	0
Falla renal	0
Falla hepática	0

Fuente: Archivos clínicos. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

Tabla 2. Principales variables analíticas recogidas en pacientes con diagnóstico de hepatitis aguda de origen desconocido.

Variables Analíticas	Frec.	Media (DE*)
Edad decimal (años)	10	2.82 (2.24)
Leucocitos (mm ³)	8	8,137 (2,344)
AST (U/L)	10	2,219 (1,706)
ALT (U/L)	10	1,809 (1,495)
GGT (U/L)	7	207 (189)
Bilirrubina total (mg/dl)	10	7.17 (4.03)
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	10	1.75 (1.26)
Bilirrubina directa (mg/dl)	10	5.43 (3.30)

Frec: Frecuencia. *DE: desviación estándar. Fuente: Archivos clínicos. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

(50%). Por otro lado, ningún paciente ha presentado clínica de encefalopatía, falla renal ni falla hepática. Las variables analíticas se muestran en la tabla 2. La media del valor de leucocitos en analítica sanguínea obtenida de datos de 8 pacientes fue de 8.137.

Respecto al estudio de enzimas hepáticas, los valores medios de AST, ALT y GGT han sido de 5,548 U/L, 4,984 U/L y 616 U/L respectivamente.

En el análisis de los valores de bilirrubina, se ha encontrado un valor medio de bilirrubina total de 7.17, con una media de bilirrubina directa de 5.43 y una media de bilirrubina indirecta de 1.74.

Respecto al análisis de variables demográficas, se han obtenido datos de 6 pacientes, objetivando que 2 de ellos (20%) había realizado viajes frecuentes dentro del país, mientras que ninguno de ellos había realizado viajes fuera del mismo.

En lo referente a vacunación, 7 de los 10

pacientes presentaban una pauta correcta de vacunación para el virus de la hepatitis B, de los 3 pacientes restantes, 1 sólo contaba con 1 vacunación al año de edad y de los otros 2 no se pudieron recoger datos con fiabilidad. Respecto a la vacunación frente al virus de la hepatitis A, 7 de los 10 pacientes estudiados presentaban una pauta vacunal adecuada para su edad, mientras que un paciente no la había iniciado al año de edad, otro solo contaba con 1 dosis a los 2,6 años y del último no se ha podido recoger dicha información.

En el análisis etiológico, no se ha logrado identificar un organismo causante del cuadro clínico en 5 pacientes (50%), mientras que en 4 de ellos (40%) se ha aislado el adenovirus por PCR en sangre EDTA, sin encontrarse antígeno en heces por inmunocromatografía, tipificando en 1 caso el serotipo 41F y en otro el serotipo B11. En un único caso ha identificado por serología el virus del dengue como agente causal. No se llevaron a cabo pruebas de hepatitis D por falta de disponibilidad de las mismas, sin embargo, todos los casos presentaron antígeno de superficie para HBV y anticuerpo anti HB core negativo, lo cual hace improbable la infección por hepatitis D.

Respecto al SARS-CoV-2, 7 casos presentaron antígenos negativos por técnica de inmunofluorescencia. En 2 casos no se obtuvo antígeno ni PCR, pero tenían anticuerpos IgG positivos con IgM por negativa. En 1 caso no se realizaron pruebas de COVID-19.

DISCUSIÓN

A pesar de los estudios realizados hasta la fecha, todavía se desconoce la causa del aumento de casos de hepatitis en la población pediátrica durante el año 2022.

En diversos estudios publicados, el princi-

pal agente etiológico identificado en pacientes pediátricos con criterios de hepatitis aguda de origen desconocido ha sido el adenovirus, predominando el subtipo 41F [6,8–11]. Nuestro estudio expone resultados en esta línea, ya que el adenovirus se ha aislado en un 40% de los pacientes, siendo el principal factor causal identificado. Además, en 1 paciente se ha aislado el subtipo 41F, que como ya se ha indicado previamente parece guardar relación con este cuadro clínico.

El adenovirus 41F se ha relacionado con afecciones gastrointestinales, encontrándose en el 1 al 20% de las muestras fecales de niños con gastroenteritis aguda [12], no obstante, no se tiene evidencia disponible de que el adenovirus tipo 41 cause hepatitis en niños previamente sanos [1]. También se ha propuesto una relación entre el SARS-CoV-2 y la hepatitis aguda de origen desconocido, considerando que el aumento de casos podría estar relacionado con una infección por adenovirus en niños infectados previamente por el SARS-CoV-2 [13]. La relación del SARS-CoV-2 con la afectación hepática se ha confirmado en adultos y, además, parece que la mayoría de casos de hepatitis aguda de origen desconocido se dan en pacientes no vacunados debido a su edad (<5 años), lo que se reforzaría la teoría de la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la hepatitis aguda de origen desconocido [5]. Otros factores que pueden estar asociados son la predisposición genética individual y los fenómenos de autoinmunidad.

Respecto a la clínica que han presentado nuestros pacientes, predomina la ictericia (90%) y la fiebre (70%), así como la clínica gastrointestinal (vómitos, diarrea y dolor abdominal) y la hepatomegalia. Afortunadamente, en nuestros pacientes no se han detectado cuadros clínicos de mayor grave-

dad como encefalopatía, falla renal o hepática. No obstante, estas complicaciones sí que se han reportado en otros estudios previos, llegando a precisar trasplante hepático [14].

Los datos analíticos muestran, como es lógico, niveles elevados de transaminasas, siendo mayor la elevación de la AST que la de la ALT. También se ha encontrado un aumento de los niveles de bilirrubina total, así como indirecta y, principalmente, bilirrubina directa. No se ha apreciado una elevación significativa de los valores de leucocitos (media de 8,137/mm³)

En general, el tratamiento de la hepatitis aguda de origen desconocido es de soporte. Algunos estudios han reportado el uso de corticosteroides en los casos de mayor afectación hepática, pero dado que no se conoce con exactitud la patogenia de esta patología, no se puede confirmar su utilidad [8,15,16]. Otra opción terapéutica podría ser el cidofovir, un inhibidor selectivo de las ADN polimerasas virales que ya se ha utilizado previamente para tratar a pacientes con infección grave por adenovirus [17].

Todavía quedan muchas incógnitas en torno a la hepatitis aguda de origen desconocido. La publicación de casos clínicos y futuras investigaciones en torno a ellos es necesaria para mejorar nuestro conocimiento, permitiendo el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más eficaces.

CONCLUSIONES

En este estudio se presenta una serie de 10 casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis aguda de origen desconocido ingresados en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, du-

rante el año 2022. Los especialistas en pediatría deben tener en cuenta dicho diagnóstico en su valoración de pacientes con clínica de ictericia y fiebre, pudiendo asociar vómitos, diarrea, hepatomegalia, dolor abdominal y coluria entre otros. Los resultados de una analítica con niveles de bilirrubina y de transaminasas elevados (>500 U/L de AST o ALT) deben aumentar el índice de sospecha. A pesar de que el principal agente etiológico hasta la fecha parece guardar relación con el adenovirus, son necesarios más estudios para confirmar dicha hipótesis. Las medidas de prevención e higiene deben ser una pauta a seguir en los lugares donde se detecten estos casos.

Agradecimientos

Al Servicio de Infectología y Epidemiología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, por su labor docente e implicación en la investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico con patología infecciosa.

REFERENCIAS

- [1] Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. Organ Panam la Salud [Internet]. 2022;2–4. Available from: www.paho.org
- [2] Organization WH. Health topics. Hepatitis. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1
- [3] Organización Panamericana de la Salud. MANUAL DE NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES. 2012;
- [4] Ministerio de Salud de Panamá. Hepatitis Virales B y C en Panamá Situación Epidemiológica al 2015 Situación Epidemiológica de las Hepatitis Virales B y C en Panamá. 2015;
- [5] Matthews PC, Campbell C, Săndulescu O, Matičič M, Ruta SM, Rivero-Juárez A, et al. Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Front Pharmacol.* 2022;13(November):1–20.
- [6] UKHSA. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing. Crown Copyr 2022 Version 10, Publ Ref GOV-12170. 2022;;2(May):49.
- [7] ECDC. Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>
- [8] Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children—Alabama, October 2021–February 2022. *Am J Transplant.* 2022;22(7):1919–21.
- [9] 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. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022;27(15):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
- [10] Informe conjunto ECDC y la oficina de OMS Europa para el boletín de la hepatitis aguda grave en niños. [Internet]. Available from: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/>
- [11] van Beek J, Fraaij PLA, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Eurosurveillance.* 2022;27(19):17–20.
- [12] Li L, Shimizu H, Doan LTP, Tung PG, Okitsu S, Nishio O, et al. Characterizations of adenovirus type 41 isolates from children with acute gastroenteritis in Japan, Vietnam, and Korea. *J Clin Microbiol.* 2004;42(9):4032–9.
- [13] Petter Brodin MA. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. 2020;(January):2020–2.

-
- [14] Alexander EC, Deep A. Characterization of a Hepatitis Outbreak in Children, 2021 to 2022. JAMA Netw Open. 2022;(October):E2237091.
 - [15] Gutierrez Sanchez LH, Shiao H, Baker JM, Saaybi S, Buchfellner M, Britt W, et al. A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. N Engl J Med. 2022;387(7):620–30.
 - [16] Ho A, Orton R, Herder V, Roy K, Marsh K, Lockhart M, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. 2023;
 - [17] Siew JX, Seah XFV, Chew YR, Thoon KC, Chong CY, Yung CF, et al. Epidemiology of adenovirus infections and outcomes of cidofovir treatment in severely ill children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(10):907–13.