

Insuficiencia hepática aguda por adenovirus tratada con inmunoglobulina intravenosa

Adenovirus-related acute liver failure treated with intravenous immunoglobulin

Melissa Zavala-Rodríguez,¹ Marco Antonio Martínez-Triana,¹ María del Rocío Hernández-Morales,² Rubén Peña-Vélez³

¹ Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

² Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

³ Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

Correspondencia

Rubén Peña Vélez

rubenpevelez@hotmail.com

Recibido: 16-06-2023

Aprobado: 09-01-2024

Publicado: 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1275>

ORCID

Melissa Zavala Rodríguez

0009-0003-3979-5250

Marco Antonio Martínez Triana

0009-0005-1920-9749

María del Rocío Hernández Morales

0000-0002-5779-138X

Rubén Peña Vélez

0000-0002-0037-9204

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia hepática aguda en pacientes pediátricos es una enfermedad multisistémica grave, caracterizada por falla de la función de síntesis y detoxificación del hígado. Dentro de su origen debe investigarse alguna infección viral. El tratamiento es de soporte y algunos casos requieren trasplante hepático.

Informe de caso: Paciente pediátrica de 2 años, que ingresó al servicio médico por insuficiencia hepática aguda. El panel viral por PCR fue positivo para adenovirus 41 y anticuerpos IgG para SARS-CoV-2. Se inicio tratamiento de soporte sin reacción satisfactoria, por lo que se administró inmunoglobulina intravenosa, con resultados adecuados y curación de la insuficiencia hepática.

Conclusión: La inmunoglobulina tiene mecanismos inmunomoduladores en pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave de origen infeccioso, por lo que en algunos casos puede considerarse su administración como terapia adyuvante.

Palabras clave: Insuficiencia hepática aguda; Adenovirus; Inmunoglobulina.

Abstract

Background: Acute liver failure in pediatric age is a serious multisystem disease, characterized by a failure of the synthesis and detoxification function of the liver. Among the etiologies, viral infection should be investigated. Treatment is supportive and some cases require liver transplantation.

Case report: A 2-year-old girl was admitted for acute liver failure. The PCR viral panel was positive for Adenovirus 41 and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were also found. Supportive treatment was started without improvement, so intravenous immunoglobulin was administered, with resolution of the liver failure.

Conclusion: Immunoglobulin has immunomodulatory mechanisms in children with severe acute hepatitis of infectious etiology, so in some cases, its administration can be considered as adjuvant therapy.

Keywords: Acute liver failure, Hepatitis, Adenovirus, Immunoglobulin.

ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática aguda es un síndrome de disfunción grave de los hepatocitos. Es una enfermedad poco frecuente, potencialmente mortal, que aparece en niños previamente sanos y puede progresar rápidamente a encefalopatía hepática y otras complicaciones. Para determinar su origen debe considerarse la edad del paciente y región geográfica de procedencia; por tanto, se reconoce un origen metabólico, infeccioso, tóxico, autoinmune, vascular u oncológico. Las manifestaciones clínicas dependen de la etiología, pero habitualmente inicia con un episodio de hepatitis aguda, que en días o semanas tiene evolución desfavorable, apareciendo ictericia acompañada de afectación del estado general y coagulopatía. El tratamiento consiste en medidas generales que corrijan las alteraciones metabólicas, adecuado aporte nutricional, prevención y tratamiento de las complicaciones que se presentan en el curso de la insuficiencia hepática aguda. La hepatitis indeterminada es actualmente la causa más frecuente en el mundo. A pesar de los avances terapéuticos, los pacientes pediátricos con insuficiencia hepática aguda pueden requerir trasplante, y de no ser posible la tasa mortalidad es alta.¹⁻²

Los adenovirus son virus de ADN de doble cadena que causan distintas enfermedades en humanos, incluso algunos informes actuales señalan hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda asociada con adenovirus.³

REPORTE DE CASO

Paciente pediátrica de 2 años y 6 meses, hija de padres jóvenes no consanguíneos, con inmunizaciones incompletas (no se le aplicó la vacuna BCG y las dosis para hepatitis B, rotavirus, influenza, difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis y *Haemophilus Influenzae* tipo b fueron incompletas), el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas de 6 elementos fue normal y no se informaron antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Inició con rinorrea hialina, cefalea y un día posterior manifestó ictericia generalizada, por lo que se decidió su admisión a la unidad médica. En la anamnesis dirigida, los padres no informaron fiebre ni síntomas gastrointestinales, sólo manifestó coluria y acolia. El examen físico no informó datos de encefalopatía hepática, alteraciones en el tórax y abdomen, ni datos de enfermedad hepática crónica; se encontró

hepatomegalia de 2 cm, por debajo del reborde costal; bordes hepáticos de consistencia normal, sin esplenomegalia; las extremidades sin alteraciones. A su ingreso, los exámenes de laboratorio demostraron alteración de las pruebas de función hepática: alanina aminotransferasa 942, aspartato aminotransferasa 913, gamma-glutamyl transferasa 45, bilirrubina total 18.1, bilirrubina directa 13.1, *International Normalized Ratio* (INR) 2.68. La citometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, electrolitos séricos, lactato y gases venosos fueron normales. Se inició tratamiento con vitamina K por intravenosa, sin normalización del INR, por lo que se integró el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda e inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico y lactulosa. El panel de hepatitis A, B y C fueron negativos, al igual que el perfil TORCH y virus Epstein Barr. La prueba de PCR para COVID-19 resultó negativa, pero se detectaron anticuerpos IgG para SARS-CoV-2. Se mantuvo a la paciente en vigilancia, sin mostrar datos de encefalopatía; no obstante, persistió con prolongación del INR, por lo que a partir del día 7 de su ingreso se administró una sola dosis de inmunoglobulina intravenosa, en dosis de 1 g/kg, con lo que se observó descenso gradual del INR (**Figura 1**) hasta su normalización. La PCR sérica evidenció la presencia de adenovirus serotipo 41, y resultó negativo a otros agentes (adenovirus 40, enterovirus, virus herpes 6); la búsqueda de adenovirus y calicivirus por PCR en heces fue negativa, y el exudado faríngeo por PCR fue negativo para adenovirus, coronavirus, SARS-CoV-2, metapneumovirus, enterovirus, influenza A y

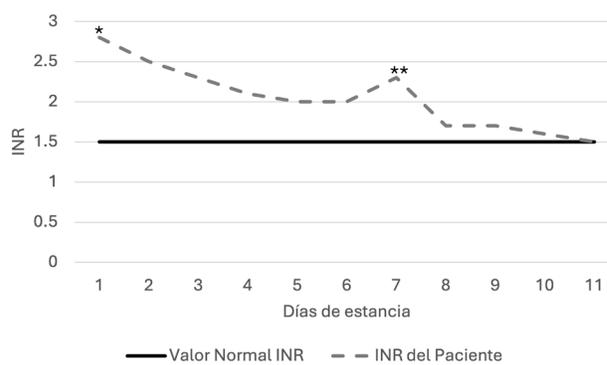


Figura 1. Evolución del INR en la paciente con insuficiencia hepática aguda por adenovirus 41, posterior a la administración de vitamina K e inmunoglobulina intravenosa.

INR: International Normalized Ratio; *Administración de vitamina K intravenosa. **Administración de inmunoglobulina intravenosa.

B, Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio, *Bordetella pertussis* y *parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

DISCUSIÓN

En mayo de 2022 se inició la vigilancia epidemiológica estrecha por la OMS de hepatitis aguda grave de origen desconocido.⁴ Dentro de los agentes etiológicos se identificó al adenovirus 41.⁵ Los adenovirus en humanos causan diversas enfermedades, por ejemplo: infección de vías respiratorias superiores, neumonía, gastroenteritis y conjuntivitis. En la actualidad se reconocen 51 serotipos de adenovirus en humanos, y más de 85 genotipos. Los diferentes tipos de adenovirus tienen diversos tropismos tisulares, es decir, un tipo específico puede causar una enfermedad más focal al generar afinidad a determinados órganos o sistemas.³ Los adenovirus suelen causar infecciones autolimitadas en sujetos sanos e infecciones graves, incluida la hepatitis en niños inmunocomprometidos. Sin embargo, recientemente se informó el adenovirus 41 como causa de hepatitis aguda en niños sanos.^{6,7} La paciente aquí referida evidenció anticuerpos para SARS-CoV-2; dentro de las teorías propuestas para padecer hepatitis grave se encuentra la coexistencia de superantígenos, y se ha informado planteado que la hepatitis puede ser consecuencia de la infección por adenovirus con tropismo intestinal en niños previamente infectados por SARS-CoV-2 y portadores de reservorios virales.⁸

La administración de inmunoglobulina por vía intravenosa es un tratamiento conocido para diferentes enfermedades, con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en trastornos autoinmunes e infecciones. Dentro de los efectos antivirales se incluye: actividad para prevenir la penetración celular y activar el sistema inmunológico innato y las vías del complemento. Actualmente se indica en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades autoinmunes graves y con mala respuesta a otros tratamientos. Se ha encontrado una actividad significativa frente a distintos virus (citomegalovirus, virus varicela-zóster, virus del herpes simple, virus de la hepatitis A, virus sincitial respiratorio, virus Epstein-Barr, sarampión, paperas, rubéola, parvovirus B19 y poliovirus BK). La inmunoglobulina intravenosa también es eficaz en el tratamiento de infecciones graves o resistentes a

medicamentos por citomegalovirus, parvovirus B19 y poliovirus BK, indicada en pacientes postrasplante.⁹ Las inmunoglobulinas reconocen y se unen directamente a los antígenos de determinados agentes infecciosos, por lo que son eficaces en la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas en niños. Actualmente la inmunoglobulina se prescribe para diferentes enfermedades infecciosas y trastornos relacionados con infecciones (botulismo, CMV, hepatitis B, rabia, tétanos, entre otros).¹⁰

En la infección por SARS-CoV-2, la administración de inmunoglobulina intravenosa ha mostrado efectos de actividad antiviral, y se ha informado que los anticuerpos neutralizantes que se unen a la proteína espiga pueden prevenir la unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2, lo que inhibe la entrada del virus a la célula y, a su vez, la replicación viral, incluso para unirse y saturar los receptores Fcγ en los macrófagos. Por su parte, los anticuerpos anti-idiotípicos pueden unirse a anticuerpos antivirales y citocinas proinflamatorias, y muestran un efecto modulador de la cascada del complemento activada. Además, confiere acción antiinflamatoria a través de la inhibición de la activación de células B y células dendríticas, así como la producción de IL-2, incluso induce la producción de interleucinas moduladoras (IL-10).⁹

CONCLUSIÓN

Si bien no se recomienda la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa en pacientes con hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda,¹¹ existe evidencia de activación inmunitaria mediada por superantígenos, como en la paciente expuesta en este estudio, con hepatitis por adenovirus 41 e infección previa por SARS-CoV-2; por tanto, puede considerarse un tratamiento inmunomodulador en pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave o insuficiencia hepática aguda de posible etiología viral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Estudio autofinanciado.



REFERENCIAS

1. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, et al. Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46 (1): 52-70.
2. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74 (1): 138-58.
3. Gutierrez-Sanchez HH, Shiau H, Baker JM, Saaybi S, et al. A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. *N Engl J Med* 2022; 387 (7): 620-630. doi: 10.1056/NEJMoa2206294
4. Peña-Vélez R, Martínez-Vázquez AY, Pérez-Ricárdez L. Acute hepatitis of unknown etiology: a proposed diagnostic approach. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2022; 79 (4): 203-205.
5. Karpen SJ. Acute Hepatitis in Children in 2022 - Human Adenovirus 41? *N Engl J Med* 2022; 387 (7): 656-657.
6. Gao SH, Gong MC, Song HM. Acute severe hepatitis of unknown origin in children: considerations from the perspective of immunology. *World J Pediatr* 2022; 18 (8): 529-532.
7. Peña-Vélez R, López-Jáuregui O, Chávez-Aguilar LA, Calva R. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis aguda de causa desconocida en tres hospitales de Puebla, México. *Salud Publica Mex* 2023; 65 (3): 307-8.
8. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (7): 594-595.
9. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms* 2021; 9 (1): 121.
10. Moraga-Llop FA, María O. Inmunoglobulinas en la profilaxis de las enfermedades infecciosas. *An Pediatría Contin* 2011; 9 (3): 181-5.
11. Indolfi G, Czubkowski P, Fitzpatrick E, Gonzales E, et al. Acute Hepatitis of Unknown Etiology Among Young Children: Research Agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75 (4): 543-548.