

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

**FECHA DE REALIZACIÓN: 06 DE MARZO 2024**

**1. DATOS DEL PERITO**

| <b>DATOS</b>         | <b>INFORMACIÓN</b>                                                                                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NOMBRE COMPLETO      | LEONOR ALEXANDRA MONROY CORDOBA                                                                                   |
| DOCUMENTO:           | CC 40047808                                                                                                       |
| REGISTRO PROFESIONAL | Res 044/2004                                                                                                      |
| CORREO ELECTRÓNICO:  | <a href="mailto:amonroy044@gmail.com">amonroy044@gmail.com</a>                                                    |
| DIRECCIÓN            | Avenida Universitaria 41-50 apto 707                                                                              |
| CELULAR:             | 3229063436                                                                                                        |
| PROFESIÓN:           | Médico y cirujano, Especialista en Pediatría, Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico. |

**2. OBJETO DEL DICTAMEN**

Revisión del proceso de atención en Salud del menor: JAIDER CASTAÑEDA HERNANDEZ identificado con tarjeta de identidad No. 1006508982, iniciado el 16 de junio de 2006 en clínica Medilaser, con posteriores controles por consulta externa y de urgencias con ultimo control 10 de diciembre de 2011. Con el fin de evaluar la atención con accesibilidad, oportunidad, continuidad, pertinencia y seguridad. Acorde a lo establecido en el sistema obligatorio de garantía en la calidad de Salud a partir de los registros consignados en la historia clínica.

**DOCUMENTOS ANALIZADOS**

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

Esta información fue remitida por medio electrónico del correo:  
[MPOSORIOS@medilaser.com.co](mailto:MPOSORIOS@medilaser.com.co)

**DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE**

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
| NOMBRE         | JAIDER CASTAÑEDA HERNANDEZ |
| IDENTIFICACIÓN | TI 1006508982              |
| SEXO           | MASCULINO                  |
| PROCEDENCIA    | FLORENCIA – CAQUETA        |

**3. PRUEBAS Y METODOLOGÍA UTILIZADA**

Revisión, análisis e interpretación de la Historia Clínica suministrada en mención, con sus respectivos anexos y revisión de guías de manejo de las patologías del menor JAIDER CASTAÑEDA HERNANDEZ

**4. IDONEIDAD Y EXPERIENCIA DEL PERITO**

Médico Cirujano. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia 2002.  
Especialista en Pediatría, Universidad del Rosario, 2010. Subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo pediátrico 2016, Universidad del Rosario

**5. RESUMEN DE ATENCIONES**

1. **Sírvase realizar un resumen lo más completo de la Historia Clínica del Paciente.**

Resumen Historia clínica atenciones Clínica Medilaser

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

**16 junio 2006**

Paciente de 3 años quien ingresa remitido por dolor abdominal y fiebre de 1 mes de evolución, con paraclínicos IgG citomegalovirus y toxoplasma positivo IgM de citomegalovirus y toxoplasma negativos con HIV positivo

Antecedentes fruto de 4 gestación complicada con hematoma placentario

Al examen físico tinte icterico leve, adenopatías axilares <0.5 cm y hígado palpable 8 cm por debajo de reborde costal

Se hace diagnóstico de síndrome febril, síndrome hepato/esplénico, síndrome mononucleosico, infección por HIV.

Paraclínicos

Uronalisis normal, BUN 13 Cr 0.6 normal

TGO 153 (elevada) Bilirrubina total 0.49 directa 0.09 indirecta 0.4 (normal)

PT 14.4 normal PTT 46.4 prolongado 0.5 veces (no patológico)

Frotis Sangre Periférica trombocitopenia leve

Ecografía abdominal: hepatomegalia leve inespecífica

17 junio 2006 se realiza TAC de abdomen con evidencia de hepatoesplenomegalia moderada homogénea inespecífica

Hemograma normal con trombocitopenia leve en mejoría

20 junio 2006 ante síndrome febril prolongado se decide ampliar estudio con aspirado de medula ósea sin complicaciones sin reporte de patología

22 junio 2006 paraclínicos IgG e IgM de toxoplasma y CMV positivos, HIV negativo

Por lo que se decide inicio de manejo con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico  
Se solicita gota gruesa y Antígenos febriles negativos

Se da egreso para control por consulta externa con resultados de aspirado de medula ósea

**13 enero de 2009**

Atención por consulta externa paciente de 6 años con cardiopatía crónica desde los 3 años con orden de cateterismo en hospital de la misericordia (no lo ha realizado)

Al examen físico con cianosis central y periférica dedos en palillo de tambor,

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

esplenomegalia, soplo sistólico G II/IV

Se hace diagnóstico de cardiopatía congénita en estudio, esplenomegalia en estudio

Se solicita rx de tórax y control con resumen de historia del cateterismo cardiaco

**02 junio 2010**

Paciente de 7 años Asiste a control por consulta externa con diagnóstico de cardiopatía congénita a estudio, pendiente realización de cateterismo cardiaco para evaluar presencia de fistulas intrapulmonares

Ha presentado fiebre para lo cual le dan acetaminofén y antibiótico que no recuerda, examen físico con hallazgos de uñas en vidrio de reloj, cianosis central y periférica, hepatoesplenomegalia no dolorosa, se hace diagnóstico de síndrome hepatopulmonar a estudio

Se solicitan paraclínicos, control con resultado, y oxígeno suplementario

**23 junio 2010**

paraclínicos de control normales, con rx de tórax normal

**11 agosto 2010**

asiste a control por consulta externa, diagnostico enfermedad pulmonar crónica cianosante, hipertensión pulmonar, hipertensión portal sinusoidal, síndrome hepatopulmonar, insuficiencia tricúspidea leve.

Ante la persistencia de los hallazgos clínicos sin diagnostico establecido se decide remitir a cardiología para la realización de cateterismo el cual fue solicitado desde 15 de agosto de 2007 sin haberse realizado

se explica exhaustivamente a la madre el alto riesgo de morbi-mortalidad.

**05 enero 2011**

Consulta de urgencias: Paciente de 8 años Consulta por cuadro de 1 día de fiebre y síntomas respiratorios altos, eritema faríngeo, se indica analgésico antipirético y antibiótico de primera línea

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

**08 enero 2011**

Consulta de Urgencias:

Consulta por emesis postprandial sin tolerar la vía oral, en el curso de infección respiratoria en manejo 4 días de fiebre se ingresa para hidratación y paraclínicos Hemograma no anemia, plaquetas normales, no leucocitosis, PCR negativa, se hidrata, tolera la vía oral y se da egreso

**10 diciembre 2011**

Ingresa a urgencias por cuadro de 1 día de fiebre emesis y dolor abdominal, no signos de irritación peritoneal con historia de hepatomegalia que ha requerido manejos quirúrgicos en hospital de la misericordia y fundación cardio infantil.

Valorado en conjunto con cirugía descartándose abdomen agudo quirúrgico

Antecedentes: no trae epicrisis previa. Múltiples hospitalizaciones en hospital de la misericordia y fundación cardio infantil, con diagnósticos hipertensión pulmonar, hepatopatía no clara (se le realizó biopsia hepática). Recibió sildenafil, al momento sin tratamiento

Examen físico: aceptables condiciones generales, hidratado afebril, no aspecto toxico   Cardiopulmonar: sin alteraciones, abdomen. Sin masas hepatoesplenomegalia. Buena perfusión distal, neurológico sin déficit

Laboratorios: leve prolongación de tiempos de coagulación \_ no significativos. Leve aumento de aminotransferasas en el contexto de enfermedad hepática en estudio Hemograma sin riesgo de bacteriemia.

Plan: se inicia vía oral, adecuada tolerancia por lo que se da salida

**2. De conformidad con dicho resume de Historia Clínica cual o cuales fueron los diagnósticos que se le confirmaron al paciente.**

Síndrome febril prolongado

Hepatoesplenomegalia secundaria a infección por *Toxoplasma gondii*

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

Síndrome mononucleosico (CMV positivo)

Infección por VIH descartada

3. Cuales fueron las complicaciones que a lo largo de su corta vida tuvo el paciente.

Síndrome hepato/pulmonar, con sospecha de cardiopatía congénita en quien se aplazó por varios años la realización de cateterismo cardiaco que descartara la patología cardiaca

4. Cual fue la razón por la que al paciente se le realizó un TRASPLANTE HEPATICO.

Síndrome hepatopulmonar, Esta pregunta pertenece a la fundación Cardioinfantil

5. ¿Cuál fue la evolución del paciente después de ese trasplante hepático?

Esta pregunta pertenece a la fundación Cardioinfantil

6. ¿Cual fue la causa de Muerte del paciente?

Esta pregunta pertenece a la fundación Cardioinfantil

7. Durante su corta vida en paciente tuvo varias atenciones en CLINICA MEDILASER tanto en Hospitalización como en consulta externa. En relación con dichas atenciones sírvase explicar al despacho lo siguiente:

a. ¿Hubo demoras en la atención del paciente? ¿Si existieron explique cuáles?

No hubo ninguna demora en la atención en el primer ingreso y el más largo se realizaron todos los estudios necesarios correspondientes al nivel de atención encontrando una causa infecciosa que explicaba ampliamente la sintomatología del menor, se inició manejo específico con evolución adecuada por lo que se dio de alta luego de 7 días,

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

No hay control para evaluar reporte de aspirado de medula ósea.

Un segundo contacto con el menor por consulta de enero de 2009 sin resumen de historia, con orden de cateterismo de hospital de la misericordia de agosto del 2007 que aún no se había realizado, se solicita paraclínico y se cita a nuevo control

Nuevo control en junio de 2010 por consulta externa con hallazgos clínicos de hipoxemia crónica con sospecha de cardiopatía sin realización de estudios necesario, no se aporte resumen de historia, se solicitaron paraclínicos y en agosto de 2010 y ante la persistencia de los hallazgos clínicos sin diagnostico establecido se decide remitir a cardiología para la realización de cateterismo el cual fue solicitado desde 15 de agosto de 2007 sin haberse realizado.

En enero de 2011 consulta por urgencias por síndrome febril agudo, síntomas respiratorios y gastrointestinales, sin signos generales de peligro con paraclínicos de control normales, por lo que se dio egreso.

Y En diciembre de 2011 consulto por urgencias por cuadro agudo de 1 día de síntomas gastrointestinales, con antecedentes poco claros ya que no aportaron resultados de biopsia hepática o cateterismo cardiaco.

Se descarto patología quirúrgica abdominal por parte de cirugía, se indicó manejo sintomático con adecuada evolución y se dio egreso.

**b. Durante la internación en la sede Neiva, durante los días 16 a 23 de junio de 2006:**

**i. ¿El paciente fue atendido en el servicio pertinente y por las especialidades requeridas?**

Si, en el contexto de síndrome febril prolongado, los estudios de primera línea corresponden al médico pediatra, al no determinar la posible causa de la fiebre, el

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

estudio de segunda línea incluye el concurso de especialista en hemato oncología y otros estudios infeccioso, en donde se identificó toxoplasma y CMV como agentes etiológicos causales de síndrome febril prolongado, y hepatomegalia. Por lo que al identificar una causa cesa la realización de estudios adicionales y la necesidad de valoración por subespecialidades adicionales.

ii. ¿Se le trata conforme a los síntomas y signos presente al momento de su atención?

Si, recibe el manejo adecuado específico para los hallazgos de las pruebas infecciosas

iii. ¿Se tuvieron en cuenta todos los antecedentes patológicos del paciente a la hora de ordenar los tratamientos y procedimientos necesarios para su atención?

Si, paciente previamente sano, con un primer evento de enfermedad caracterizado por dolor abdominal, síndrome febril y hepatomegalia.

El manejo indicado pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico es el específico para el manejo de toxoplasmosis.

iv. ¿Hubo alguna complicación derivada de la atención brindada en clínica Medilaser?

No, ninguna identificada

v. ¿La atención brindada en esta oportunidad aporta datos pertinentes para la confirmación de los diagnósticos del paciente y para su tratamiento y controles posteriores?

Se solicito control con resultado de aspirado de medula ósea el cual no se realizó, el siguiente control a la primera hospitalización se realiza 2 años y medio después, sin aportar resúmenes de historia y con exámenes pendientes de realizar,

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

solicitados año y medio previo a este control.

En un tercer control por consulta y debido a la no claridad en la historia clínica y el estado del paciente se decidió remisión a cardiología pediátrica para realización de estudios

**vi. ¿Esta atención contribuyo al deterioro del paciente?**

No, las atenciones van encaminadas en aclarar y resolver los síntomas agudos del paciente, ya que estaba en seguimiento por cuarto nivel de atención con estudios incluyendo biopsia hepática de la cual no hay reporte

**vii. ¿Existe alguna relación causa efecto entre la atención brindada en esta oportunidad con la muerte del paciente, que ocurre seis años después?**

No, ingresa por una patología febril con hepatomegalia, y tal como lo describe la literatura el 90% de las causas de síndrome febril son identificables y el 50% de estas causas son infecciosas, lo que deja claro que el proceso de diagnóstico y tratamiento fue el más adecuado

**viii. Hubo algún Error en el diagnostico manejado en esta oportunidad en Clinica**

No, ningún error ni en la aproximación diagnóstica, ni en el manejo específico.

**7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. M<sup>a</sup> Carolina Marí Silva<sup>a</sup>, José María Alonso Gordo<sup>b</sup> Persistent fever and liver alterations 2011 Rev Clin Med Fam vol.4 no.2 Barcelona jun. 2011
2. C. Sandoval; C. Pinochet. Síndrome febril prolongado: Un desafío para el infectólogo pediatra. Revista Chilena de infectología. 2014; 31 (1): 87-91

**DICTAMEN PERICIAL**  
**Dr. Leonor Alexandra Monroy Córdoba**  
**Médico y cirujano Especialista en Pediatría**  
**Subespecialista en medicina crítica y cuidado intensivo pediátrico**

3. J.W. Antoon; D.C. Peritz. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. Academia americana de pediatría. Marzo 2018.
4. Legarda Tamara M, Balmaseda Serrano EM. Déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina. Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:317-326A continuación, firma el profesional que realiza el presente dictamen:

| NOMBRE                          | FIRMA                                                                               |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Leonor Alexandra Monroy Córdoba |  |

**ANEXOS:** Historia clínica y hoja de vida con soportes del suscrito perito.

## Síndrome febril prolongado y alteraciones hepáticas

Ma Carolina Marí Silva<sup>a</sup>, José María Alonso Gordo<sup>b</sup>,  
Alejandro González Praetorius<sup>c</sup>, María del Carmen Sánchez González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Residente de Medicina de  
Familia y Comunitaria,  
Centro de Salud  
Guadalajara Sur, Guadalajara.

<sup>b</sup> Médico de Familia,  
Centro de Salud  
Guadalajara Sur, Guadalajara.

<sup>c</sup> Microbiólogo, Sección de  
Serología, Hospital Universitario  
de Guadalajara.

Correspondencia:  
Carolina Marí Silva,  
Centro de Salud  
Guadalajara-Sur,  
C/ Ferial nº 31, 1ª Pta.,  
Guadalajara, España.  
Telf.: 949226508, e-mail:  
carolina\_mari@hotmail.com.

Recibido el 9 de marzo de 2011.

Aceptado para su publicación el  
10 de abril de 2011.

### RESUMEN

La infección por citomegalovirus (CMV) debe ser investigada en pacientes sanos con cuadro pseudogripal consistente en fiebre, astenia, aumento inexplicado de los niveles de transaminasas y linfomonocitosis periférica. Es un cuadro relativamente frecuente, por lo que puede pasar totalmente desapercibido o con escasas manifestaciones clínicas, sobre todo en el paciente inmunocompetente. Los síntomas faríngeos y adenomegalias son menos frecuentes que en la infección mononucleósica por virus de Epstein-Barr.

Presentamos el caso de un paciente sin factores de riesgo que presenta un cuadro febril prolongado y alteraciones hepáticas, con evolución espontánea a la normalización y serología compatible con infección por CMV.

**Palabras clave.** Citomegalovirus, Hepatitis, Inmunocompetencia.

### ABSTRACT

#### Persistent fever and liver alterations

Cytomegalovirus (CMV) infection should be investigated in healthy patients who have flu-like symptoms consisting of fever, fatigue, unexplained increase of transaminases and peripheral lymphomonocytosis. These are relatively common symptoms so they may pass completely unnoticed or with few clinical manifestations, especially in immunocompetent patients. Pharyngeal symptoms and swollen lymph nodes are less frequent than in mononucleosis infection caused by Epstein-Barr virus.

We report a case of a patient with no risk factors who presented with persistent fever and liver alterations, which resolved spontaneously and with serological findings compatible with a recent CMV infection.

**Key words.** Cytomegalovirus, Hepatitis, Immunocompetence.

### INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus es un hecho relativamente frecuente y puede pasar desapercibida o con escasas manifestaciones clínicas, sobre todo en el paciente inmunocompetente. Los síntomas más habituales son, entre otros, fiebre, astenia, cefalea y mialgias, pudiendo acompañarse de moderadas alteraciones enzimáticas hepáticas y síndrome mononucleósico en sangre periférica (linfomonocitosis con linfocitos atípicos)<sup>1</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr (infección que aparece en pacientes muy jóvenes, con síntomas faríngeos más intensos y adenopatías cervicales más frecuentes)<sup>1,2</sup> y también con otras hepatitis agudas, si bien las alteraciones enzimáticas suelen ser más elevadas en éstas. La confirmación diagnóstica se efectúa mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el CMV. Presentamos el caso de un paciente joven inmunocompetente que presenta un cuadro febril prolongado y alteraciones enzimáticas hepáticas moderadas, con remisión espontánea, y serología compatible con infección por CMV.

### OBSERVACIONES CLÍNICAS

Paciente varón de 31 años de edad, trabajador informático, que consultó por cuadro febril de más de 38° C de 6 días de duración, faringodinia, tos leve

y quebrantamiento general. No refirió antecedentes profesionales ni personales de riesgo, no había realizado viajes recientes ni presentaba hábitos tóxicos. Tres años antes había presentado un cuadro neumónico con buena evolución. La exploración física inicial no mostró signos de focalidad. La auscultación pulmonar y la faringe estaban dentro de la normalidad. Con la sospecha de cuadro viral se indicó tratamiento sintomático y observación.

Cuatro días después persistía fiebre ves-pertina, cefalea y astenia. La exploración física seguía siendo normal y a la palpación presentaba una pequeña adenopatía axilar; no presentaba lesiones cutáneas, no se apreciaban alteraciones en fondo de ojo y no se detectaban visceromegalias. Se realizó radiografía de tórax, sistemático de orina y urocultivo, sin hallazgos específicos. En la analítica se detectaron alteraciones enzimáticas hepáticas y monocitosis relativa; se realizó prueba de Mantoux y ecografía abdominal con resultados dentro de la normalidad. Una nueva analítica con serologías víricas, y frotis de sangre periférica, confirmó síndrome mononucleósico. El paciente continuó con fiebre, por lo que acudió al servicio de urgencias hospitalario, sin nuevos hallazgos, permaneciendo con tratamiento sintomático y reposo relativo.

La evolución analítica aparece en las tablas 1 y 2. A los 30 días aproximadamente del inicio del cuadro el paciente comenzó a encontrarse afebril, desapareciendo la astenia. La exploración continuó normal y se normalizaron las alteraciones enzimáticas hepáticas.

## COMENTARIOS

El citomegalovirus, herpes virus de la misma familia que el virus de Epstein-Barr y que, como él, produce células características aumentadas de tamaño, es responsable del 10 al 20% de los síndromes mononucleósicos<sup>1</sup>. La infección suele contraerse por vía oral, requiriendo una exposición prolongada, por contacto sexual o por transfusión de hemoderivados<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas más graves de enfermedad por CMV suelen producirse en recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos, receptores de trasplantes y transfusiones y a veces en pacientes sanos; en estos casos puede dar lugar a enfermedad gastrointestinal, hematológica, afectación del sistema nervioso, retinitis o meningoencefalitis, neumonías, o afectación difusa grave y diseminada<sup>2,4</sup>. En los recién nacidos, por transmisión materna o perinatal, puede producir cuadros de

exantema, adenopatías, hepatitis, microcefalia, retraso mental, coriorretinitis o alteraciones sensoriales o psicomotoras posteriores<sup>4</sup>.

Aunque las formas graves o sintomáticas son muy escasas, la infección por CMV es muy frecuente y se estima una prevalencia entre el 40 y el 80%<sup>3,4</sup>. En los adultos sólo el 10% de los casos infectados suele dar manifestaciones clínicas<sup>1</sup>, siendo las más frecuentes<sup>3</sup> las que se recogen en la tabla 3. La fiebre en los pacientes con CMV está presente en un 98% de los casos; es prolongada, con una duración media de 18 días, y un 25% de los casos supera las 3 semanas de duración, a diferencia de la mononucleosis por VEB, donde la fiebre tiene una duración de 1-2 semanas<sup>2</sup>.

Otra de las manifestaciones más habituales en el adulto sano suele ser un síndrome mononucleósico con alteraciones hepáticas y anticuerpos heterófilos negativos, que tras una incubación de 20 a 60 días puede durar de 4 a 6 semanas<sup>1,5</sup>. En los cuadros con complicaciones la afectación más frecuente suele ser la del tracto digestivo, sistema nervioso, hematológico, pulmón y ocular<sup>4</sup>.

Las alteraciones hepáticas, presentes en más del 90% de los casos, ocurren entre 7 y 14 días después del inicio de la fiebre<sup>2</sup>. La afectación suele consistir en moderados aumentos de las cifras de transaminasas (hasta 4 - 6 veces el valor normal en un 10-15% de los casos) y de fosfatasa alcalina, con escasa o nula elevación de la bilirrubina<sup>1,2</sup>, aunque a veces se pueden producir casos graves y con complicaciones<sup>6</sup>. El sustrato anatomopatológico es una necrosis leve de los hepatocitos con predominio de células mononucleares, la formación de granulomas con afectación portal y periportal y a veces colestasis<sup>1,2</sup>.

La manera más sensible de identificar el virus es mediante la amplificación de DNA por reacción en cadena de polimerasa (PCR). El diagnóstico serológico suele realizarse por determinación positiva de IgM específica (indicadora de infección reciente o activa) o por conversión serológica (aumento en cuatro veces de los títulos de IgG)<sup>1,3</sup>, más específica pero más tardía. La IgM no suele estar presente hasta una semana después del inicio de los síntomas de la enfermedad, y puede permanecer positiva hasta un año después de la infección inicial<sup>1,3</sup>. También se ha desarrollado un test de avidéz, para diferenciar infección reciente (baja avidéz) de infección antigua (alta avidéz)<sup>3</sup>. Menos habitual, y normalmente innecesario, es

el aislamiento de virus en sangre, orina, exudado faríngeo o muestras de biopsia<sup>2</sup>.

La evolución suele ser hacia la resolución espontánea, permaneciendo los títulos de anticuerpos elevados, y pudiendo dar lugar a cuadros intermitentes de reactivación, espontánea o en periodos de inmunocompromiso<sup>3</sup>. No suele requerirse tratamiento, y únicamente se indicarían antivirales en los casos de pacientes inmunodeprimidos, trasplantados y/o con manifestaciones clínicas graves, aunque los resultados no son concluyentes<sup>4</sup>.

En nuestro caso la fiebre sin focalidad, de duración

intermedia, y el estado general conservado, en ausencia de riesgos, nos permitieron mantener una actitud conservadora y una estrategia diagnóstica y terapéutica posible y razonable en Atención Primaria. Ante la persistencia del cuadro febril se inició un primer estudio que detectó las alteraciones enzimáticas hepáticas y el síndrome mononucleósico con prueba de Paul Bunnell negativa. Una adecuada coordinación con el Servicio de Microbiología permitió la realización de las pruebas iniciales de sospecha de CMV y su posterior confirmación, a la vez que el cuadro clínico permanecía estable y posteriormente entraba en resolución.

|                          | Día 10               | Día 15               | Día 30               |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>ASAT</b>              | 96 U/l               | 354 U/l              | 40 U/l               |
| <b>ALAT</b>              | 239 U/l              | 609 U/l              | 100 U/l              |
| <b>GGT</b>               | 47 U/l               | 68 U/l               | 46 U/l               |
| <b>FA</b>                | 81 U/l               | 100 U/l              | 72 U/l               |
| <b>PCR</b>               | 44,9 mg/l            | -                    | 6,7 mg/l             |
| <b>Bilirrubina total</b> | 1 mg/dl              | 1 mg/dl              | 0,8 mg/dl            |
| <b>Leucocitos</b>        | 6,98 x 1000/ $\mu$ l | 9,90 x 1000/ $\mu$ l | 7,20 x 1000/ $\mu$ l |
| <b>Neutrófilos</b>       | 47,8%                | 31,6%                | 29,4%                |
| <b>Linfocitos</b>        | 35,8%                | 58,3%                | 60,2%                |
| <b>Monocitos</b>         | 13,9%                | 7,4%                 | 8,8%                 |

**Tabla 1.** Evolución analítica.

|                                  | Día 15                 | Día 30          |
|----------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>CMV (PCR)</b>                 | Positivo indeterminado | -               |
| <b>CMV IgM (Elisa indirecto)</b> | -                      | 1,03 (Positivo) |
| <b>CMV IgM (Elisa)</b>           | -                      | Positivo        |
| <b>Avidez IgG CMV (Elisa)</b>    | -                      | Baja            |
| <b>Epstein-Barr</b>              | Negativo               | Negativo        |

**Tabla 2.** Evolución de las serologías.

| Síntomas                       | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|
| <b>Fiebre</b>                  | 98         |
| <b>Mialgia</b>                 | 61         |
| <b>Astenia</b>                 | 55         |
| <b>Faringitis</b>              | 38         |
| <b>Cefalea</b>                 | 34         |
| <b>Exantema</b>                | 31         |
| <b>Esplenomegalia</b>          | 38         |
| <b>Adenomegalias</b>           | 28         |
| <b>Hepatomegalia</b>           | 25         |
| <b>Linfocitosis</b>            | 72         |
| <b>Linfocitos atípicos</b>     | 88         |
| <b>Elevación Transaminasas</b> | 91         |
| <b>Elevación F. Alcalina</b>   | 39         |
| <b>Elevación bilirrubina</b>   | 15         |

**Tabla 3.** Síntomas y signos más habituales en pacientes con síndrome mononucleósico por CMV<sup>2</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2006; 66:206-10.
2. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(2):100-14.
3. Gutierrez Salinas J, Cruz Tovar L. Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus a través de la concentración sérica de IgG en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Patol Clin*. 2008; 55(4):175-86.
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobotis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal*. 2008; 5:47.
5. Rodriguez Fernández JM, Meije Castillo Y. Varón de 27 años con fiebre de 3 semanas de evolución y malestar general. *Medicine*. 2010; 10(58):4019.
6. Izquierdo Rubio S, Taxonera Samsó C, Ladero Quesada JM, Almansa Menchero C, Díaz Rubio M. Infección diseminada y severa por citomegalovirus en paciente inmunocompetente. *An Med Interna (Madrid)*. 2002; 19(5):234-6.



## Síndrome febril prolongado: un desafío para el infectólogo pediatra

Carmen Sandoval, Constanza Pinochet, Anamaría Peña, Marcela Rabello, Alejandra Prado y Tamara Viviani

### Fever of unknown origin: a challenge for the pediatric infectious diseases specialist

**Introduction:** Prolonged febrile syndrome (PFS) is defined as fever 7-10 days, with initial study does not allow etiologic diagnosis. **Objective:** To describe the main causes of the PFS and its temporal behavior in Pediatric Infectious Diseases Unit Outpatient Care of Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR). **Patients and Methods:** A descriptive, prospective study between January 2007-December 2012, about 153 patients from 6 weeks to 14 years 11 months old, diagnosed with PFS, tab completing clinical and laboratory monitoring. **Results:** etiology was obtained in 67.9%, the causes were infection (88.4%), neoplasms (4.8%), rheumatological (4.8%) and Kawasaki disease (2.8%). The most important infectious causes were enteric fevers (typhoid and paratyphoid) (18.4%), urinary tract infection (11.9%), *Bartonella henselae* infections and adenovirus (8.7%) each one and Epstein Barr virus (7.6%). Ninety eight percent of patients had complete resolution, 60.7% did not require hospitalization and mortality was 0%. **Discussion:** As in previous pediatric clinical series the infections were the most frequent causes. Enteric fever persists as principal cause, however, the epidemiological evidence is oscillating in time endorsing the local statistics can count over the years to improve the diagnostic and therapeutic approach.

**Key words:** prolonged febrile syndrome, fever of unknown origin, typhoid fever.

**Palabras clave:** síndrome febril prolongado, fiebre de origen desconocido, fiebre tifoidea.

**Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.**

Sub-dirección Médica del Niño  
Unidad Ambulatoria de Infectología  
(CSC, MR).

**Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.**

Facultad de Medicina  
División de Pediatría (CP, AP, AP, TV).

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Estudio sin financiamiento.

Recibido: 5 de julio de 2013

Aceptado: 10 de diciembre de 2013

**Correspondencia a:**

Tamara Viviani Salgado  
tviviani@med.puc.cl

### Introducción

La definición clásica de síndrome febril prolongado (SFP) es la presencia de fiebre, controlada, de al menos tres semanas de duración, y una semana de estudio exhaustivo, sin llegar a diagnóstico etiológico<sup>1,2,3</sup>. Esta definición es la más utilizada en la evaluación de adultos; sin embargo, en pediatría los meta-análisis y las revisiones más recientes se refieren a SFP o fiebre de origen desconocido (FOD) como aquel episodio febril de al menos 7-10 días de duración en el cual a pesar del estudio inicial, incluidos anamnesis, examen físico completo y exámenes de laboratorio básicos, no se ha llegado a un diagnóstico definitivo<sup>4,5</sup>.

Es importante, al momento de decidir estudiar a un paciente con SFP, aclarar y certificar esta condición ya que, frecuentemente ocurre que el paciente presenta cuadros febriles consecutivos, autolimitados, benignos, intercurrentes, en un período de tiempo que pueden aparentar un síndrome febril continuo y que, en la realidad, no cumple los criterios de fiebre prolongada<sup>4</sup>.

Tanto el estudio como el manejo y diagnóstico etiológico del SFP representan un desafío médico considerando la falta de consenso en las definiciones de esta entidad, la variabilidad etiológica según el sitio geográfico y los escasos reportes en la literatura médica<sup>4,6</sup>.

Respecto a la etiología, a pesar de lo comentado anteriormente, la causa más frecuente de fiebre prolongada es la infecciosa, seguida de patologías reumato-inmunológicas, neoplásicas y otras. En todas las publicaciones hay un grupo de pacientes que concluye su enfermedad sin diagnóstico etiológico a pesar de haberse efectuado un acabado estudio<sup>5,7</sup>; habitualmente corresponden a cuadros prolongados, autolimitados y en general de buen pronóstico, especialmente si clínicamente hay mejoría y los exámenes de laboratorio van claramente a la normalización<sup>4</sup>. Es interesante destacar que siendo la causa infecciosa la más frecuente, ésta se constituye en fiebre prolongada de difícil diagnóstico, no por corresponder a un cuadro originado por un agente poco frecuente, sino más bien, porque siendo un agente común, tiene una presentación inhabitual<sup>1,8</sup>.

En algunos reportes se ha realizado el análisis de los pacientes con SFP por grupos de edad, destacando que éste sería un factor importante al momento de la orientación diagnóstica y es así como se publica que, en pacientes bajo dos años de edad, la causa más frecuente de SFP sería la infecciosa y a mayor edad tendrían más relevancia otras etiologías<sup>5</sup>.

En el año 2007, nuestro grupo de trabajo, publicó un estudio de SFP<sup>9</sup>, que analizó pacientes del mismo grupo etario y zona geográfica que el actual, pero con otro



panorama epidemiológico debido a la diferente temporalidad. En dicho estudio la causa más frecuente fue la infecciosa, destacando *Bartonella henselae*, infección del tracto urinario (ITU) y virus de Epstein Barr (VEB), llamando la atención la ausencia de infecciones sistémicas frecuentes en Chile como fiebre tifoidea y enfermedades neoplásicas, hallazgo explicado probablemente por el momento epidemiológico que abarcó el estudio y por el número de pacientes incluidos.

El presente reporte es un estudio prospectivo en población infantil que cumplió criterios de SFP, atendidos en la unidad ambulatoria de infectología de la Sub-dirección Médica del Niño (SDMN) del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR), en un periodo de tiempo de seis años.

El objetivo de la presente publicación fue describir las principales etiologías del SFP y su comportamiento temporal, en este centro asistencial, con el propósito de ordenar el estudio y manejo de este síndrome de acuerdo a nuestra realidad.

### Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo, prospectivo, de pacientes con edades entre 6 semanas y 14 años 11 meses, evaluados en la unidad ambulatoria de infectología de la SDMN del CASR entre enero de 2007 y diciembre de 2012, con diagnóstico de SFP. Se definió SFP como: fiebre  $\geq 7$  días en niños entre 6 semanas y 4 años y  $\geq 10$  días en niños  $> 4$  años, sin diagnóstico clínico ni de laboratorio previo al momento de su inclusión. Se excluyeron pacientes con el antecedente de: inmunodeficiencias, neoplasias, patología reumatológica e historia de síndromes febriles periódicos. Según fuesen la evolución clínica y la sospecha diagnóstica, se realizaron estudios y controles seriados hasta llegar a un diagnóstico definitivo y/o la resolución total de la fiebre, normalización de los exámenes y mejoría del paciente.

A todos los pacientes se les completó una ficha de seguimiento que incluyó: antecedentes médicos, examen físico y exámenes de laboratorio iniciales (hemograma, VHS, proteína C reactiva (PCR), perfil bioquímico, radiografía de tórax, hemocultivo, sedimento de orina y urocultivo), evolución clínica y exámenes de seguimiento según correspondiese (detección de virus respiratorios, coprocultivo, mielograma, mielocultivo, serologías [*Mycoplasma pneumoniae*, *B. henselae*, VEB, citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, *Toxoplasma gondii*, test de Widal-reacción de aglutinación, y otras], baciloscopias, PPD, estudio de imágenes (ecotomografía abdominal, ecografía cardíaca, cintigrama óseo, TAC de cavidades paranasales u otros, radiografía de huesos largos y calota).

### Definiciones

- *Enfermedad por arañazo de gato*: manifestaciones clínicas compatibles e IgG (+) para *B. henselae*  $\geq 1:256$  (mediante técnica de IFI, valor positivo  $\geq 1:256$ ; Laboratorio Pontificia Universidad Católica de Chile).
- *Enfermedad por Mycoplasma pneumoniae*: tos y sintomatología respiratoria persistente por más de una semana, con estudio de virus respiratorios negativo (panel respiratorio mediante IFI; Laboratorio Hospital Sótero del Río) y serología IgM (+) para *M. pneumoniae* (mediante técnica de ELISA, valor positivo  $> 1,1$ ; Laboratorio Pontificia Universidad Católica de Chile).
- *Enfermedad por VEB*: poliadenopatías, con faringo-amigdalitis exudativa y serología IgM (+) cualitativa para VEB (mediante técnica de ELISA, valor positivo  $> 1,1$ ; Laboratorio Pontificia Universidad Católica de Chile).
- *Fiebre tifoidea*: hemocultivo y/o mielocultivo y/o coprocultivo positivo(s) para *Salmonella* Typhi ó Paratyphi y/o test de Widal con títulos superiores a: anti-O  $\geq 1:160-200$  y/o anti-H  $\geq 1:160-200^{10}$ .
- *Enfermedad por CMV*: serología IgM (+) para CMV (mediante técnica de ELISA, valor positivo  $> 1,1$ ; Laboratorio Hospital Sótero del Río).
- *Toxoplasmosis*: serología IgM (+) para *T. gondii* (mediante técnica de ELISA, valor positivo  $> 1,1$ ; Laboratorio Hospital Sótero del Río).
- *Parvovirus*: serología IgM (+) para parvovirus B19 (mediante técnica de IFI, valor positivo  $\geq 1:16$ ; Laboratorio Pontificia Universidad Católica de Chile).

### Resultados

En el periodo de estudio se incluyeron en el protocolo 153 pacientes, con un promedio de edad de  $4,4 \pm 3,9$  años. Del total, 80/153 (52,3%) correspondieron al género masculino. Los días de fiebre al momento de ingresar al protocolo fueron en promedio  $13,5 \pm 8$  días. La duración total de la fiebre fue en promedio  $17,6 \pm 11$  días. La Tabla 1 muestra la descripción general de la población de estudio.

Se obtuvo diagnóstico etiológico en 67,9% (104/153) de los pacientes (Figura 1). Las causas más frecuentes fueron infecciones (92/104 casos; 88,4%), seguidas de neoplasias y reumatológicas (4,8% cada una) y finalmente la enfermedad de Kawasaki (2,8%). Cabe destacar que un paciente presentó dos diagnósticos, uno oncológico y otro infeccioso en forma simultánea (cáncer de colon y enfermedad por VEB).

Entre los 92 pacientes con una causa infecciosa identificada, las fiebres entéricas (tifoidea y paratifoidea) fueron las más frecuentes (17/92; 18,4%), seguida de ITU (11,9%), infecciones por *B. henselae* y adenovirus (ADV) en igual proporción (8,7%), enfermedad por VEB (7,6%), luego enfermedades causadas por *M. pneumoniae*, CMV,



gingivo-estomatitis herpética y sinusitis (5,4% cada una), neumonía y síndrome diarreico (4,3% cada una), infección por virus parainfluenza (3,2%) y otras infecciones (síndrome disintérico, síndrome mononucleósico (SMN) clínico, bacteriemia por *Leuconostoc* sp, bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, otitis media aguda, síndrome mano-pie-boca, adenitis por *S. aureus* y adenitis mesentérica (en total 10,9%).

La mayoría de las fiebres entéricas fueron diagnosticadas en épocas de primavera-verano y los pacientes tenían una edad promedio de 7,1 años; consultaron con un promedio de 12,3 días de fiebre (rango: 7-22) y 3/17 de ellos correspondieron a infección por *S. Paratyphi*; los pacientes restantes correspondieron a *S. Typhi*. El cuadro clínico fue, en general, típico. Siete de los 17 pacientes tuvieron hemocultivos positivos, 4 de ellos para *S. Typhi* y 3 para *S. Paratyphi*; un paciente tuvo coprocultivo positivo para *S. Typhi*, con hemocultivo negativo. En los restantes 9 pacientes, los títulos de antígeno anti-H o anti-O fueron  $^3$  1:160, destacando que en 7 de ellos los títulos alcanzaron a  $^3$  1:320. No se practicó mielocultivo ni se realizó curva serológica.

Entre los pacientes con enfermedades por *B. henselae*, la edad promedio fue de 7,7 años y consultaron con un promedio de 19,7 días de fiebre (rango: 8-60), 2/3 refirieron contacto con gatos, tres de ellos se presentaron como enfermedad por arañazo de gato diseminada (uno con espondilodiscitis y dos con granulomas esplénicos).

Los niños con enfermedad por ADV tuvieron una edad promedio de 1,7 años y consultaron con un promedio de 10,5 días de fiebre (rango: 8-21). En todos, la manifestación clínica fue una faringo-amigdalitis asociada a adenopatías cervicales; ninguno presentó un SMN clásico.

Los pacientes con enfermedad por VEB tuvieron una edad promedio de 3,9 años y consultaron con un promedio de 13,5 días de fiebre (rango: 10-20). Todos desarrollaron un SMN clásico.

Los casos con CMV tuvieron una edad promedio de 2,7 años y consultaron con un promedio de 16 días de fiebre (rango: 8-23). En ellos sólo destacó la fiebre como principal síntoma y no presentaron un SMN clásico.

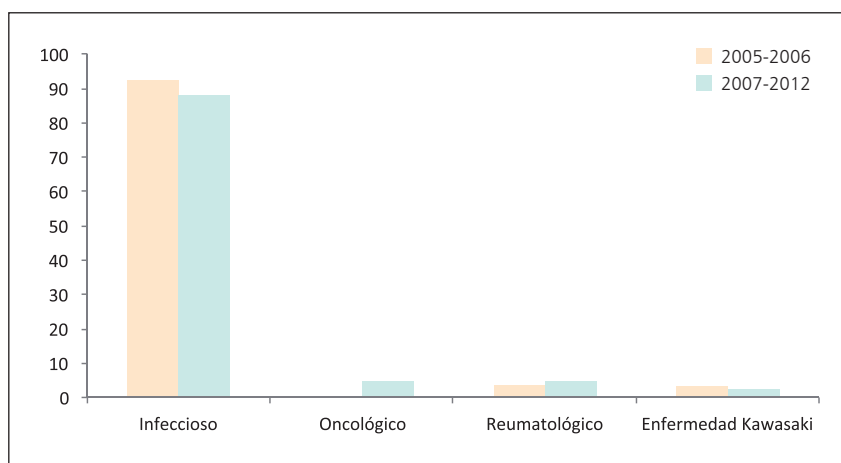
Por último, en los niños con infección por *M. pneumoniae* la edad promedio fue 5,8 años y consultaron con un promedio de 12,6 días de fiebre (rango: 7-22). La presentación clínica fue extremadamente variable, predominando la tos como síntoma principal.

La Tabla 2 destaca las principales etiologías infecciosas y su comparación con la serie clínica antes publicada por Peredo y cols<sup>9</sup>. En esta Tabla se aprecia, como principal diferencia entre ambos períodos, el resurgimiento de la fiebre tifoidea como una causa importante de fiebre prolongada.

La Figura 2 muestra la variabilidad año a año de las principales etiologías infecciosas como causa de SFP, destacando el dinamismo de este síndrome.

**Tabla 1. Descripción general de la población de niños con síndrome febril prolongado. Complejo Asistencial Sótero del Río, años 2007-2012**

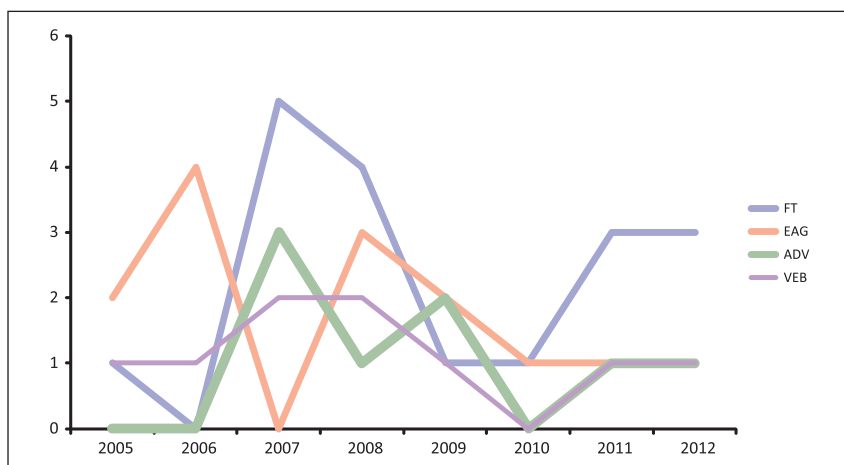
|                                                          |                                                              |      |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|
| Número de pacientes enrolados                            | 153                                                          |      |
| Edad (años)                                              | Promedio 4,4 $\pm$ 3,9<br>Mediana 2,6 años (3 meses-14 años) |      |
| Género                                                   | n                                                            | %    |
| Masculino                                                | 80                                                           | 52,3 |
| Femenino                                                 | 73                                                           | 47,7 |
| Duración de la fiebre al momento del enrolamiento (días) | Promedio 13,5 $\pm$ 8<br>Mediana 11 (7-60)                   |      |
| Duración total de la fiebre (días)                       | Promedio 17,6 $\pm$ 11<br>Mediana 14 (8-67)                  |      |



**Figura 1.** Comparación de las etiologías infecciosas, oncológicas y reumatológicas del síndrome febril prolongado en niños (6 semanas-14 años 11 meses) en dos períodos de estudio (2005-2006 y 2007-2012). Complejo Asistencial Sótero del Río.

**Tabla 2. Principales etiologías infecciosas del síndrome febril prolongado en niños en estudio 2005-2006 y estudio 2007-2012, Complejo Asistencial Sótero del Río**

| Etiologías infecciosas                     | Peredo y cols.<br>(2005-2006) | Sandoval y cols.<br>(2007-2012) |
|--------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Fiebre tifoidea                            | 1 (4,1%)                      | 17 (18,4%)                      |
| Infección por <i>Bartonella henselae</i>   | 6 (25%)                       | 8 (8,7%)                        |
| Infección por adenovirus                   | 0                             | 8 (8,7%)                        |
| Infección del tracto urinario              | 4 (16,6%)                     | 11 (11,9%)                      |
| Infección por virus de Epstein Barr        | 2 (8,3%)                      | 7 (7,6%)                        |
| Infección por citomegalovirus              | 0                             | 5 (5,4%)                        |
| Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1 (4,1%)                      | 5 (5,4%)                        |
| Gingivo-estomatitis herpética              | 0                             | 5 (5,4%)                        |
| Sinusitis aguda                            | 1 (4,1%)                      | 5 (5,4%)                        |
| Otras                                      | 9 (37,8%)                     | 21 (23%)                        |
| Total                                      | 24 (100%)                     | 92 (100%)                       |



**Figura 2.** Comportamiento temporal de las principales causas infecciosas de síndrome febril prolongado en niños. Complejo Asistencial Sótero del Río.

Los pacientes con artritis reumatoidea tuvieron una edad promedio de 10 años y se presentaron con un promedio de 10 días de fiebre (rango: 8-19). Un paciente cursó con efusión pericárdica y pleural; en el resto de los pacientes predominó la fiebre como principal sintomatología.

Los niños con diagnósticos onco-hematológicos tuvieron una edad promedio de 7,9 años y se presentaron en promedio con 20 días de fiebre (rango: 8-30); todos se presentaron con adenopatías asociadas a compromiso del estado general y sudoración nocturna. Los diagnósticos fueron leucemia linfoblástica aguda, linfoma y cáncer de colon.

En 49 pacientes (32%) no fue posible determinar una etiología; sin embargo, en 98% de ellos hubo una resolución completa del cuadro. En tres pacientes no hubo posibilidad de certificar la resolución clínica del SFP ya que no acudieron a control; no obstante, se aseguró en todos, por búsqueda de estadística del centro, que no tuviesen nuevas consultas ni hospitalizaciones por SFP al menos en los seis meses siguientes, del ingreso al presente protocolo. El 60,7% de los pacientes fue evaluado sólo en forma ambulatoria, seriada y sistemática. No hubo fallecidos mientras se llegó al diagnóstico causal del SFP o hasta la resolución de la fiebre.

## Discusión

En esta serie se corrobora que la etiología infecciosa es la causa más frecuente de SFP en pediatría, correspondiendo a más de la mitad de los casos y esto se mantuvo durante un período de ocho años en niños atendidos en un hospital público del área suroriente de Santiago. Chow y cols., en un meta-análisis publicado el 2011 que incluyó 1.638 niños, confirmó que la etiología infecciosa (51%)

era la causa que más comúnmente explicaba el SFP<sup>5</sup>. Generalmente corresponde a infecciones comunes cuyo diagnóstico se retrasa por varios motivos, entre otros, un estudio incompleto, su expresión clínica inhabitual o la falta de sospecha clínica por inexperiencia en el tema, del médico tratante.

En la casuística de este estudio, la causa infecciosa más frecuente fue la infección sistémica por *Salmonella* spp, seguida de ITU, bartonelosis y enfermedades causadas por ADV y VEB. Cabe destacar que la fiebre entérica, a pesar de haberse presentado en bajo porcentaje en el estudio publicado el año 2007, vuelve a adquirir relevancia en éste, delatando el patrón característico de esta enfermedad, es decir, su presentación oscilante a través del tiempo<sup>8,9,11</sup>. No hubo diferencias del porcentaje de patología infecciosa entre los niños bajo dos años versus el grupo etéreo  $\geq$  dos años, a diferencia de otras series<sup>5</sup>.

Las etiologías neoplásicas y reumatológicas se presentaron en la misma proporción, situación variable en los distintos reportes, incluidos los nuestros, probablemente relacionado con el número de pacientes analizados. Aunque constituyan una causa poco frecuente de fiebre prolongada, es importante recalcar que deben ser siempre considerados en el estudio del paciente con SFP por su implicancia clínica.

Los resultados de este estudio dan cuenta de una realidad algo distinta a reportes de países en vías de desarrollo, como India, donde muchas de las patologías que se presentan como SFP presentan gran morbilidad, e incluso mortalidad, que puede fluctuar entre 3 y 4%<sup>6</sup>; en general, en países con bajos niveles de desarrollo la mortalidad por cuadros infecciosos comunes y prevenibles aún tiene un peso importante. En nuestra serie, la ausencia de mortalidad puede explicarse, en parte, por el grado de desarrollo económico y social de nuestro país, que ha llevado a políticas sanitarias de alta calidad y con gran impacto en la morbi-mortalidad de patologías infecciosas comunes prevenibles.

En nuestro centro fue posible el seguimiento de la mayoría de los pacientes (dos tercios) en forma ambulatoria, realizando un control clínico y de exámenes seriados y reevaluación permanente, tomando la decisión de hospitalización cuando correspondía; esto permitió evitar el riesgo de complicaciones asociadas a la atención de salud por la internación.

En todo paciente con SFP es fundamental el seguimiento, ya que, en un porcentaje importante no es posible llegar a un diagnóstico específico. En este grupo en particular, debe observarse tanto la evolución clínica como de los exámenes de laboratorio hasta su normalización y tenerse presente que, si bien la mayoría de ellos tendrá una evolución favorable, uno de cada 10 pacientes puede presentar un diagnóstico final con pronóstico reservado (reumatológico y/o neoplásico). Todos los pacientes de



este estudio que quedaron sin diagnóstico etiológico (32%), resolvieron el cuadro febril y ninguno cursó con deterioro clínico ni de laboratorio. A todos estos pacientes (excepto en tres de ellos) se les realizó seguimiento adecuado verificando la resolución completa del cuadro.

La comparación de las dos series estudiadas por nuestro equipo, efectuadas sobre una misma población, pero en años distintos (2005-2006 la primera y 2007-2012 la segunda), refleja la variabilidad epidemiológica en el tiempo y en un mismo lugar de las patologías, resaltando la importancia de realizar estudios permanentes que faciliten la mejor orientación diagnóstica y el enfrentamiento del pediatra a este tipo de cuadros<sup>12</sup>. Los pacientes consultantes en nuestra institución representan una condición socio-económica en que co-existen las etiologías infecciosas clásicas propias de países en desarrollo y patologías propias de países desarrollados. Esta situación toma mayor importancia debido a que, en estudios japoneses la etiología infecciosa no es la más frecuente sino que predomina la etiología reumatológica, poniendo mucho más en énfasis el deber realizar estudios locales<sup>12</sup>.

Finalmente, pero no menos importante, es tener experiencia en este tema, lo que permite establecer una buena relación médico-paciente, de confianza, en el contexto que el SFP ocasiona incertidumbre tanto en el personal médico como en los padres<sup>13</sup>, tomando en cuenta además, que el paciente probablemente será sometido a varios estudios antes de tener un diagnóstico, mientras los padres observan que su hijo continúa enfermo, con fiebre, sin diagnóstico y sin tratamiento. Lo anterior nos lleva a destacar lo importante que es tener el concepto de que el SFP, tal como su nombre lo indica, es un síndrome clínico con variadas formas de presentación y múltiples etiologías, y que si bien la mayoría puede ser de causa infecciosa con evolución favorable, en un porcentaje el pronóstico pudiese ser ominoso, lo que exige de un compromiso del médico tratante con el paciente y su

familia hasta tener un diagnóstico final y su tratamiento o la resolución completa del cuadro.

*Agradecimiento.* A todos los Residentes de Pediatría y de Infectología Pediátrica, por su ayuda permanente en llenar la ficha de seguimiento clínico de cada uno de los pacientes incluidos en el protocolo.

## Resumen

*Introducción:* El síndrome febril prolongado (SFP) se define como fiebre entre 7-10 días, con estudio inicial que no permite un diagnóstico etiológico. *Objetivo:* Describir las principales etiologías del SFP y su comportamiento temporal en la unidad de infectología pediátrica ambulatoria del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR). *Pacientes y Método:* Estudio descriptivo, prospectivo, entre enero de 2007-diciembre de 2012. Análisis de 153 pacientes entre 6 semanas y 14 años 11 meses de edad, con diagnóstico de SFP, que completaron ficha de seguimiento clínico-laboratorial. *Resultados:* Se obtuvo diagnóstico etiológico en 67,9%, las causas fueron: infecciones (88,4%), neoplasias (4,8%), reumatológicas (4,8%) y enfermedad de Kawasaki (2,8%). Las causas infecciosas más importantes fueron: fiebres entéricas (tifoidea y paratifoidea) (18,4%), infección del tracto urinario (11,9%), enfermedades por *Bartonella henselae* y adenovirus (8,7%) cada uno y virus de Epstein Barr (7,6%). El 98% de los pacientes tuvo resolución completa, 60,7% no requirió hospitalización y no se registraron decesos. *Discusión:* Como en las series clínicas antes publicadas, las infecciones fueron la causa más frecuente de SFP. La fiebre entérica persiste como causa principal; sin embargo, se evidencia una situación epidemiológica oscilante en el tiempo justificando la necesidad de contar con estadísticas locales a lo largo de los años para mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico.

## Referencias bibliográficas

- Long S S. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes Approach of a Pediatric Infectious Diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52 (3): 811-35.
- Antoon J W, Bradford K K. Fever of unknown origin in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52 (1): 99-102.
- Seashore C J, Lohr J A. Fever of unknown origin in children. *Pediatr Ann* 2011; 40 (1): 26-30.
- Tolan R W Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49 (3): 207-13.
- Chow A, Robinson J L. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*, 2011; 7 (1): 5-10.
- Joshi N, Rajeshwari K, Dubey AP, Singh T, Kaur R. Clinical spectrum of fever of unknown origin among Indian children. *Ann Trop Paediatr* 2008; 28 (4): 261-6.
- Antoon J W, Knudson-Johnson M, Lister W M. Diagnostic approach to fever of unknown origin. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 51 (11): 1091-4.
- Moya F, Talesnik E, Larco R. Fiebre prolongada en preescolares y escolares. *Rev Chil Pediatr* 1980; 51 (3): 174-8.
- Peredo G M S, Viviani S T, Peña D A. Etiología del síndrome febril prolongado en niños. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (5): 472-6.
- Katime Zúñiga A E. Reacción de Widal- interpretación clínica. *Rev Panam Infectol* 2006; 8 (2): 40-4.
- Ruiz Goikoetxea M, Urabayen R, Herranz M, Moreno L, Gil FJ, Bernaola E. Imported infectious diseases in fever of unknown origin in migrant children: 2 cases. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35 (1): 149-53.
- Kasai K, Mori M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 2011; 53 (4): 421-5.
- Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003; 45 (5): 564-9.

# Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children

James W. Antoon, MD, PhD,<sup>a</sup> David C. Peritz, MD,<sup>b</sup> Michael R. Parsons, MD,<sup>c</sup> Asheley C. Skinner, PhD,<sup>d</sup> Jacob A. Lohr, MD<sup>e</sup>

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Fever of unknown origin (FUO) is a well-known pediatric presentation. The primary studies determining the causes of prolonged fever in children were performed 4 decades ago, before major advances in laboratory and diagnostic testing. Given that the distribution of diagnosed causes of adult FUO has changed in recent decades, we hypothesized that the etiology of FUO in children has concordantly changed and also may be impacted by a definition that includes a shorter required duration of fever.

**METHODS:** A single-center, retrospective review of patients 6 months to 18 years of age admitted to the North Carolina Children's Hospital from January 1, 2002, to December 21, 2012, with an *International Classification of Diseases, Ninth Revision* diagnosis of fever, a documented fever duration >7 days before admission, and a previous physician evaluation of each patient's illness.

**RESULTS:** A total of 1164 patients were identified, and of these, 102 met our inclusion criteria for FUO. Etiologic categories included "infectious" (42 out of 102 patients), "autoimmune" (28 out of 102 patients), "oncologic" (18 out of 102 patients), and "other" or "unknown" (14 out of 102 patients). Several clinical factors were statistically and significantly different between etiologic categories, including fever length, laboratory values, imaging performed, length of stay, and hospital costs.

**CONCLUSIONS:** Unlike adult studies, the categorical distribution of diagnoses for pediatric FUO has marginally shifted compared to previously reported pediatric studies. Patients hospitalized with FUO undergo prolonged hospital stays and have high hospital costs. Additional study is needed to improve the recognition, treatment, and expense of diagnosis of prolonged fever in children.



<sup>a</sup>Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Children's Hospital, University of Illinois Hospital & Health Sciences System, Chicago, Illinois; <sup>b</sup>Division of Cardiovascular Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; and <sup>e</sup>Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine and North Carolina Children's Hospital, Chapel Hill, North Carolina

www.hospitalpediatrics.org

DOI: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0098>

Copyright © 2018 by the American Academy of Pediatrics

Address correspondence to James W. Antoon, MD, PhD, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Children's Hospital, University of Illinois Hospital & Health Sciences System, 840 S Wood St, Chicago, IL 60612. E-mail: [jantoon@uic.edu](mailto:jantoon@uic.edu)

HOSPITAL PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 2154-1663; Online, 2154-1671).

**FINANCIAL DISCLOSURE:** The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**FUNDING:** No external funding.

**POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST:** The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

Dr Antoon conceptualized and designed the study, interpreted the results, and drafted the initial manuscript; Drs Peritz and Parson collected and analyzed data; Dr Skinner analyzed the data and interpreted the results; Dr Lohr designed the data collection, performed the data analyses, reviewed and revised the manuscript; and all authors approved the final manuscript as submitted.

Fever of unknown origin (FUO) is a well-known pediatric presentation. FUO remains a dilemma for pediatricians because of the difficulty in differentiating between benign and life-threatening causes. The causes of FUO are broad, and common etiologies include infectious, collagen-inflammatory (autoimmune), oncologic, neurologic, genetic or congenital, pharmacologic, miscellaneous, and iatrogenic diseases.<sup>1</sup> Although the etiologies of FUO have been extensively studied in adults, there is limited literature on FUO in children.<sup>1,2</sup>

Authors of recent studies in adults demonstrate the dynamic nature of FUO over time. In the past 30 years, the most common identifiable FUO etiologies in adults changed from infectious to inflammatory diseases. Notably, however, the most common final diagnosis for FUO in adults is now “unknown” or “no diagnosis.”<sup>2-4</sup> In pediatric studies, authors have demonstrated relative differences in FUO etiologies compared with adults and there are limited data to determine if etiologic categories of FUO have similarly changed in children.<sup>5-7</sup>

We performed a large retrospective FUO etiology study on children hospitalized in a single center in the United States, similar to the 3 seminal FUO studies performed in the 1970s. The primary objectives of this study were to (1) determine the current etiology of pediatric FUO and (2) characterize the demographic epidemiology of FUO in an inpatient pediatric population to determine if the causes of FUO have changed over time.

## METHODS

### Study Design

A comprehensive retrospective chart review was performed on hospitalized pediatric patients 6 months to 18 years of age admitted to the North Carolina Children's Hospital from January 1, 2002, to December 21, 2012. For study purposes, FUO was defined as fever of 38.0°C or greater for >7-days duration without an identifiable source on presentation to the hospital.<sup>1</sup> Inclusion criteria were defined as an *International Classification of Diseases, Ninth Revision* diagnosis of fever (780.60 or 780.61). A chart review was then performed to evaluate for additional inclusion criteria

including fever defined as FUO above and an evaluation by a medical provider during the period of fever. Exclusion criteria included known or presumed source of fever at the time of presentation to the hospital. The study was approved by the University of North Carolina Institutional Review Board (IRB#13-1110).

### Data Collection

Patients were identified by using the Carolina Data Warehouse, which collects information on all patients admitted to the University of North Carolina health care system. On identification of potential patients, a retrospective chart review was performed on each patient to determine eligibility and collect information on study variables. Available historical and physical examination data, demographics, laboratory studies, imaging studies, pathology studies, hospital costs (defined as hospital charges), and billing information were reviewed for each patient.

### Patient Population

After chart review, patients were subdivided into cohorts on the basis of duration of fever and etiologic category. Duration of fever cohorts included the following 3 groups: 8 to 14 days, 15 to 21 days, and >21 days. The duration cohorts were chosen on the basis of previously published definitions of FUO in children, which have defined FUO as >7,<sup>1</sup> 14,<sup>7,8</sup> or 21<sup>5,6,9</sup> days of fever. Category cohorts in this study included the following: autoimmune, infectious, oncologic, and other or unknown. The cohort categories chosen were similar to those in previously published studies.<sup>1,5-7,9</sup> Cohorting patients by duration of fever and etiologic category allowed us to determine if duration of fever in the definition of FUO was associated with changes in underlying FUO categories.

### Statistical Analysis

We used  $\chi^2$  tests (for categorical variables) and F tests (for continuous variables) to describe differences in demographics, diagnostic testing conducted, and laboratory values, by length of fever and etiology. Finally, we examined length of stay (LOS) and hospital cost by length of fever and etiology. All analyses were conducted by using Stata 14.0 (StataCorp, College Station, TX).

## RESULTS

### Study Demographics

We identified 1164 patients who met initial inclusion criteria during the study period. Of these, 102 (mean of 9.3 cases per year) patients met our inclusion definition for FUO and previous evaluation by a medical provider. Nineteen qualifying patients were missing information on race, 6 were missing information for age, 5 were missing information for sex, and 2 were missing admission temperatures in the administrative database. Mean age on admission was 6.5 years; 56.9% were boys (Table 1). There were no significant differences in age, sex, or race when compared by fever duration and FUO category.

### Initial Presentation and Fever

Although all patients had a documented fever for >7 days before hospitalization, a majority of children (65.0%) did not have fever at any time during their emergency department visit. However, 82.2% of children

**TABLE 1** Patient Demographics and Duration of Fever on Admission

| Demographic                | Total n (%) |
|----------------------------|-------------|
| <i>N</i>                   | 102 (100)   |
| Age, y                     |             |
| 0–5                        | 57 (55.9)   |
| 6–10                       | 14 (13.7)   |
| >10                        | 26 (25.5)   |
| Unknown                    | 5 (4.9)     |
| Mean age, y                | 6.5         |
| Sex                        |             |
| Boys                       | 58 (56.9)   |
| Race and/or ethnicity      |             |
| White                      | 41 (40.2)   |
| African American           | 24 (23.5)   |
| Hispanic                   | 13 (12.8)   |
| Other ethnicity            | 2 (2.0)     |
| Unknown ethnicity          | 22 (21.6)   |
| Fever on admission         | 37 (36.2)   |
| Fever during hospital stay | 84 (82.4)   |
| Complex chronic condition  | 26 (25.5)   |
| Final etiologic category   |             |
| Autoimmune                 | 28 (27.5)   |
| Infectious                 | 42 (41.2)   |
| Oncologic                  | 18 (17.7)   |
| Other or unknown           | 14 (13.7)   |

**TABLE 2** Categorization of Pediatric FUO Etiologies

| Infectious ( <i>n</i> = 42)       | Autoimmune ( <i>n</i> = 28)                  | Oncologic ( <i>n</i> = 18) | Other or Unknown ( <i>n</i> = 4/10) |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Acute bacterial sinusitis         | Autoimmune disorder of unknown etiology      | Acute lymphoid leukemia    | Drug fever                          |
| Aseptic meningitis                | Atypical Kawasaki                            | Hepatocellular carcinoma   | Autonomic instability               |
| Bartonella meningitis             | Bechet's disease                             |                            | Hemophagocytic lymphohistiocytosis  |
| Bartonella osteomyelitis          | Bechet's disease with Hughes-Stovin syndrome |                            | Macrophage activating syndrome      |
| Diskitis                          | Crohn's disease                              |                            | Unknown                             |
| <i>C difficile</i> colitis        | Dermatomyositis                              |                            |                                     |
| <i>Candida albicans</i> infection | Erythema multiforme                          |                            |                                     |
| Cytomegalovirus                   | Juvenile idiopathic arthritis                |                            |                                     |
| Epstein-Barr virus infection      | Kawasaki disease                             |                            |                                     |
| Empyema                           | Periodic fever syndrome (unspecified)        |                            |                                     |
| Endocarditis                      | Vasculitis of unknown etiology               |                            |                                     |
| Enterovirus infection             | Systemic lupus erythematosus                 |                            |                                     |
| Ehrlichiosis meningitis           |                                              |                            |                                     |
| Gluteal abscess                   |                                              |                            |                                     |
| Fungemia                          |                                              |                            |                                     |
| Herpes stomatitis                 |                                              |                            |                                     |
| Infected brachial cleft cyst      |                                              |                            |                                     |
| Intraabdominal abscess            |                                              |                            |                                     |
| Meningitis                        |                                              |                            |                                     |
| Metapneumovirus infection         |                                              |                            |                                     |
| Parapneumonic effusions           |                                              |                            |                                     |
| Pneumonia                         |                                              |                            |                                     |
| Pyelophlebitis                    |                                              |                            |                                     |
| Septic joint (knee)               |                                              |                            |                                     |
| <i>Staphylococcus</i> infection   |                                              |                            |                                     |
| Tracheitis                        |                                              |                            |                                     |
| Viral illness                     |                                              |                            |                                     |

had at least 1 documented febrile episode during their hospital stay. Children without fever on admission were more likely to have a longer reported duration of fever ( $P < .05$ ).

### FUO Etiology and Categorization

The identified etiologies of FUO by category are listed in Table 2. Overall, the most common FUO category was infectious (41.2%, 42 out of 102 patients), followed by autoimmune (27.5%, 28 out of 102 patients), oncologic (17.7%, 18 out of 102 patients), and unknown or other (13.7%, 14 out of 102 patients). The most common underlying cause of FUO in all fever duration subgroups were infectious (Table 3). Autoimmune etiologies were more common with early FUO (36.6% of those with 8–14 days of fever) and had the lowest prevalence in those with 15 to 21 days of fever (15.8%). Children with an autoimmune etiology of FUO were

younger than those with other etiologies ( $P < .05$ ). Unlike the patients in other categories, the patients ultimately diagnosed with unknown or other diagnosis were more likely to fall into the group with >21 days of fever (Table 3).

### Diagnostic Evaluation of FUO

Every patient received at least 1 culture and 1 imaging study within the first 24 hours of admission. Specimens for bacterial culture

were frequently obtained, with blood (80.4%) and urine (46.1%) cultures being most commonly performed. Although every patient received at least 1 bacterial culture, not a single culture result was reported as positive. Viral studies were performed in 43.1% of patients and results were positive in 8.8% of patients. The most common imaging studies were radiographs, performed in 70.6% of patients, followed by ultrasounds (47.1%), MRI (9.8%),

**TABLE 3** Etiologic Category and Duration of Fever ( $P < .05$ )

|                    | Fever Duration |             |          | Total, % |
|--------------------|----------------|-------------|----------|----------|
|                    | >8–14 d, %     | >15–21 d, % | >21 d, % |          |
| Infectious disease | 40.0           | 63.2        | 34.2     | 42.2     |
| Autoimmune         | 33.3           | 15.8        | 21.1     | 25.5     |
| Oncologic          | 20.0           | 15.8        | 15.8     | 17.7     |
| Other or unknown   | 6.7            | 5.3         | 29.0     | 14.7     |

computerized tomographies (7.8%), and bone scans (5.9%). Imaging directly contributed to the diagnoses in 20 out of 102 patients (19.6%). In all patients in which imaging contributed to the diagnoses, there were focal signs or symptoms leading the physician to order the image.

There were several differences in the workup of patient with FUO, both by fever duration and by category (Table 4). Children with longer fever duration (>21 days) were more likely to receive a bone scan (15.79%) than those with shorter durations of fever ( $P < .01$ ). Bone scans were more commonly obtained in children with longer fever duration and those with unknown or other when compared with other categories ( $P < .01$ ). Those with final diagnoses of autoimmune and oncologic causes were more likely to undergo ultrasonography (64.3%,  $P < .05$  and 61.1%,  $P < .01$ , respectively). Radiographs were most frequently performed in those with an ultimate oncologic diagnosis (94.4%,  $P < .05$ ).

The laboratory tests obtained, with values organized by length of fever and FUO category, can be found in Supplemental Table 5. Every patient had at least 1 laboratory test performed. A complete blood cell count was the most frequent laboratory test (90.1%), followed by basic metabolic panel (77.5%), liver function tests (62.7%), inflammatory markers (57.8%),

lactate dehydrogenase (43.1%), uric acid (37.3%), and ferritin (34.4%). There were no statistically significant differences in laboratory values by length of fever duration; however, there were differences when compared by category. The mean leukocyte count was significantly different based on category, with the highest white blood cell counts in the autoimmune group (21.7 mg/dL) and lowest in the other or unknown group (8.4 mg/dL). Transaminases (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) were elevated in all categories. The inflammatory markers erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and ferritin, but not platelets, were elevated in all categories. There was no difference in CRP values between categories; however, a statistically significant elevation in ESR was noted in the autoimmune and infectious categories when compared with oncologic and other or unknown categories.

Overall, 95.1% of children received a subspecialty consult, with infectious disease being the most common subspecialty involved. There was not a statistically significant difference in frequency of consultation across fever duration or categories.

## LOS and Hospital Costs

The average LOS for all children admitted with FUO was 8.6 days with a total mean hospital cost of \$48 684.53 (Supplemental

Table 6). Children with other or unknown diagnoses had a mean LOS of 5.7 days and infectious diagnoses had mean hospital charges of \$40 317. Children with an oncologic diagnosis had increased mean LOS (12.6 days) and mean hospital costs (\$75 165) compared with other categories, although these trends did not meet statistical significance ( $P = .08$ ).

## DISCUSSION

In this retrospective analysis of a large cohort of children hospitalized with FUO, there are 3 main findings. First, unlike changes in adult FUO, the etiologic categorization of FUO has not markedly changed over the past 3 or 4 decades. Second, our study noted some limited differences in specific diagnoses compared with the 3 sentinel pediatric FUO studies. Third, the distribution of etiologic categories has not been altered substantially by a shortening of the required duration of fever used to define FUO (>7 vs >21 days).

The 3 seminal publications on pediatric FUO in the 1970s revealed the underlying cause of fever could be identified 68% to 88% of the time, and were categorized as 29% to 52% infectious, 11% to 20% autoimmune, 12% to 32% undiagnosed, and 6% to 13% oncologic.<sup>5-7</sup> Smaller studies performed in the 1990s had highly variable findings and noted that up to 67% of FUO remained

**TABLE 4** Diagnostic Testing by Length of Fever and Etiology

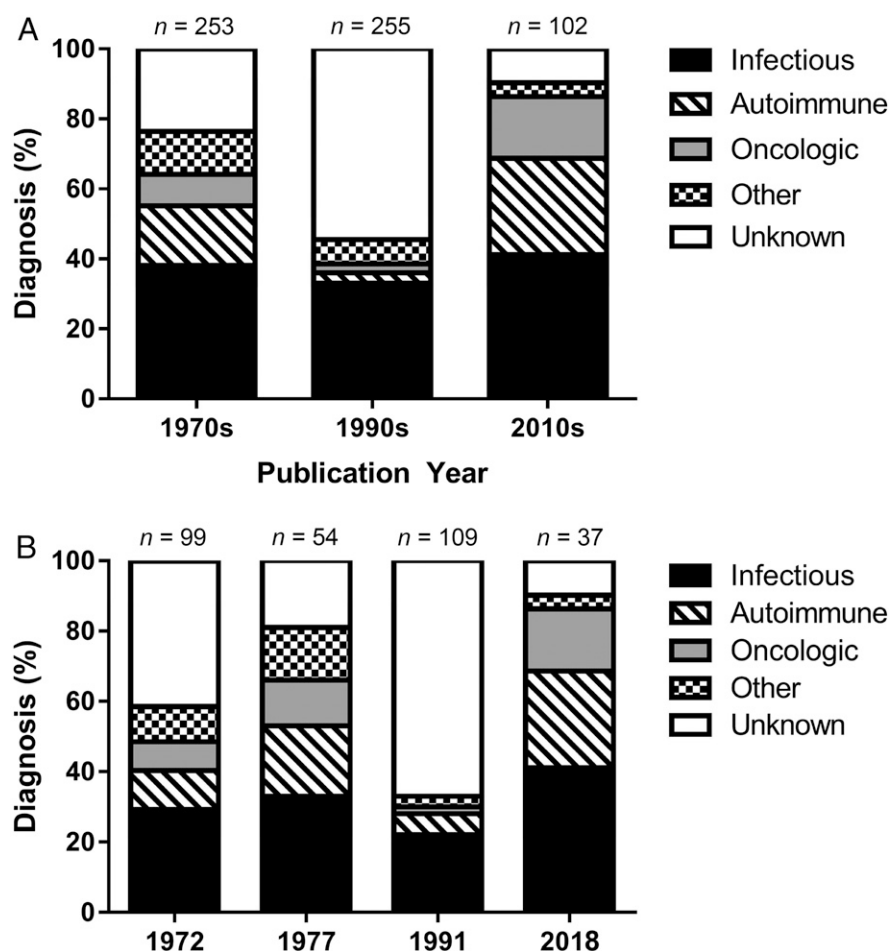
|                             | Length of Fever |         |          |       |          | Etiology   |            |          |                  |          |
|-----------------------------|-----------------|---------|----------|-------|----------|------------|------------|----------|------------------|----------|
|                             | Total           | >8–14 d | >15–21 d | >21 d | <i>P</i> | Infectious | Autoimmune | Oncology | Other or Unknown | <i>P</i> |
| Scans (%)                   |                 |         |          |       |          |            |            |          |                  |          |
| Radiograph                  | 70.59           | 66.67   | 57.89    | 81.58 | .134     | 59.52      | 75.00      | 94.44    | 64.29            | .047     |
| Ultrasound                  | 47.06           | 44.44   | 63.16    | 42.11 | .290     | 35.71      | 64.29      | 61.11    | 28.57            | .031     |
| CT                          | 7.84            | 4.44    | 5.26     | 13.16 | .304     | 11.90      | 3.57       | 0.00     | 14.29            | .261     |
| MRI                         | 9.80            | 8.89    | 5.26     | 13.16 | .616     | 9.52       | 10.71      | 0.00     | 21.43            | .248     |
| Bone scan                   | 5.88            | 0.00    | 0.00     | 15.79 | .005     | 2.38       | 0.00       | 5.56     | 28.57            | .001     |
| Cultures (%)                |                 |         |          |       |          |            |            |          |                  |          |
| Blood                       | 80.39           | 77.78   | 84.21    | 81.58 | .817     | 78.57      | 78.57      | 88.89    | 78.57            | .801     |
| Urine                       | 46.08           | 40.00   | 68.42    | 42.11 | .094     | 47.62      | 35.71      | 55.56    | 50.00            | .575     |
| CSF                         | 23.53           | 15.56   | 21.05    | 34.21 | .131     | 19.05      | 14.29      | 44.44    | 28.57            | .095     |
| Fluid culture               | 14.85           | 6.67    | 21.05    | 21.62 | .116     | 14.63      | 10.71      | 11.11    | 28.57            | .446     |
| Positive culture result (%) | 0.00            | 0.00    | 0.00     | 0.00  | —        | 0.00       | 0.00       | 0.00     | 0.00             | .000     |
| Viral panel (%)             | 43.14           | 51.11   | 36.84    | 36.84 | .352     | 38.10      | 57.14      | 38.89    | 35.71            | .373     |
| Positive viral panel (%)    | 8.82            | 8.89    | 5.26     | 10.53 | .804     | 11.90      | 7.14       | 5.56     | 7.14             | .830     |

CSF, cerebrospinal fluid; CT, computerized tomography; —, not applicable.

undiagnosed.<sup>8,9</sup> A comparison of categories based on publication year can be found in Fig 1A. Our study is consistent with the original pediatric studies in that an identifiable etiology was found in 86.4% of patients. Overall, the etiologies we identified were 41.2% infectious, 27.5% autoimmune, 17.7% oncologic, and 13.7% other or unknown. The reason for the modest increases in oncologic etiologies compared with previous studies is unclear. Similar to previous studies, we noted a wide variety of causes, with 46 distinct diagnoses in our 102 patients. Our study findings reveal that the underlying etiologies of pediatric FUO also have changed to a limited degree, unlike the changes seen with adult FUO.<sup>2-4</sup>

Although we did find marginal differences in the underlying causes of FUO compared with previous studies, it is worth noting the definition of FUO has changed over time. The original pediatric studies on FUO used a fever duration of 2<sup>7</sup> or 3<sup>5,6</sup> weeks as well as temperatures of 38.3°C,<sup>5</sup> 38.5°C,<sup>7</sup> or 38.9°C.<sup>6</sup> Over the past 3 decades, the fever length and height required for a diagnosis of FUO have changed.<sup>1</sup> Despite our study definition of FUO as a temperature of 38.0°C for >7 days, we did not find a large variation in the causes FUO compared with studies with a FUO duration of 2 or even 3 weeks (Fig 1). It is notable that the causes of FUO have not markedly shifted despite decreasing the required fever, height, and duration.

The diagnoses in our series that were not seen in the 1970s publications include Kawasaki disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome, diskitis, ehrlichiosis, metapneumovirus, and *Clostridium difficile* colitis. These diseases were undiscovered in the 1970s and their prevalence in our cohort reflects improved diagnosis of previously unknown entities. Furthermore, diseases such as tuberculosis and malaria that were found in the 1970 studies were not identified in our patients, likely reflecting decreasing incidence and improved early detection of these diseases in the United States. A significant portion of diagnoses (~24%) were benign in origin, either viral or unknown etiology that self-resolved. Given that a high proportion of FUO is self-limited, further study is needed on improving



**FIGURE 1** A, Evolving etiology of pediatric FUO.<sup>5-9</sup> FUO definitions are as follows: >38.9°C for >21 days (1972), >38.5°C for >14 days (1975), >38.3°C for >21 days (1977), >38.0°C for >21 days (1991), >38.0°C for >14 days (1998), and >38.0°C for >7 days (2017). B, Evolving etiology of FUO >3 weeks.<sup>5,6,9</sup> FUO definitions are as follows: >38.9°C for >21 days (1972), >38.3°C for >21 days (1977), >38.0°C for >21 days (1991), and >38.0°C for >7 days (2018).

the efficiency of FUO diagnostic workup to better predict serious versus benign etiologies. Several notable observations can be made from the laboratory and imaging studies performed. Although infection was the most common cause overall of FUO, and every patient received at least 1 culture, no culture results were reported as positive. There is a growing body of literature on the lack of utility of blood cultures in common inpatient pediatric diseases such as soft tissue infections, urinary tract infections, and pneumonia.<sup>10-12</sup> Our results call into question the utility of blood, urine, and cerebrospinal fluid cultures in this pediatric FUO population. Furthermore, although acute phase reactants, such as CRP and ferritin,

are commonly elevated above normal values, their utility in differentiating between etiologic categories remains limited. This finding may be because of the high sensitivity and low specificity associated with the mild to moderate elevations of either test and the fact that the underlying pathologic mechanisms of most causes of FUO involve activation of the inflammatory cascade.<sup>13-17</sup>

We also found that imaging studies were performed in 100% of cases but rarely led to the final diagnosis. The imaging studies that produced positive results were suggested by physical signs and symptoms rather than being used as screening techniques. Our results support those of Steele et al,<sup>9</sup> who found that imaging and

scanning procedures had positive findings in <25% of cases and did not frequently contribute to FUO diagnosis. Furthermore, although several laboratory studies were consistently abnormal compared with normal values, we found that most laboratory study results were not statistically significantly different between categories, thus not differentiating between FUO etiologic categories. Of note, leukocytes were notably higher in the autoimmune and infectious groups than in the oncology and other or unknown group, likely resulting from the increased inflammatory state involved in autoimmune and infectious disease processes.

FUO evaluation often results in expensive and exhaustive investigative testing. To our knowledge, this study is the first to compare hospital LOS and hospital costs between FUO categories and duration of fever. Hospital LOS was similar in the autoimmune, infectious, and other or unknown categories. The LOS in the oncology category was significantly longer than the other etiologic categories, most likely because of the complicated management and treatment course of this subgroup.

Furthermore, hospital costs were higher in the oncology category and the fever duration of 14 to 21 days subgroup. These results confirm the widespread belief that the evaluation of a child with FUO generates considerable expense. However, with our findings, we suggest that although significant resources are used in the diagnostic workup of FUO, there are no compelling data to support broad testing because few nonspecific laboratory studies are highly useful in distinguishing between FUO categories. Taken together, these results reveal that focused testing for FUO is a potential avenue for decreasing resource use and hospital costs.

We recognize there are limitations inherent to this type of retrospective study. First, this is a single-center study and our data may be influenced by local disease prevalence and geographic homogeneity, which may not be generalizable. Second, our study defined FUO as fever of as short a duration as >7 days, which may alter our findings compared with those who use a longer duration of fever. To minimize this effect, we analyzed our findings by 3 different durations of fever. Third, we identified eligible patients on the basis of an

admitting diagnosis of fever. It is possible that patients were admitted under a diagnosis other than fever and thus were not captured. Finally, our study is limited to hospitalized patients and may not be fully generalizable to outpatient FUO workups.

## CONCLUSIONS

In our study, performed 4 decades after the defining pediatric FUO studies, we demonstrate that the distribution of etiologic categories of FUO have not changed significantly over time. The distribution of etiologies within the categories has not been altered substantially by a shortening of the required duration of fever used to define FUO (>7 vs >21 days). Laboratory studies are commonly obtained but infrequently distinguish between FUO etiologic categories. Our findings call into the question the diagnostic utility of imaging and cultures because these studies did not contribute to the final diagnosis in our FUO population. Pediatric patients hospitalized with FUO undergo a prolonged LOS and generate high hospital costs.

## REFERENCES

1. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric fever of unknown origin. *Pediatr Rev*. 2015;36(9):380–390; quiz 391
2. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med*. 2013;368(3):197–199
3. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):26–38
4. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1033–1041
5. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977;16(9):768–773
6. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child*. 1972;124(4):544–550
7. Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975;55(4):468–473
8. Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):80–84
9. Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr*. 1991;119(4):526–530
10. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, et al; Pediatric Research in Inpatient Settings Network. Utility of blood culture among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171013
11. Wathen D, Halloran DR. Blood culture associations in children with a diagnosis of cellulitis in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):103–107
12. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al; American Academy of Pediatrics Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126(6):1074–1083
13. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1227–1235
14. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers*. 2013;34(3):211–218
15. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med*. 1995;98(6):566–571
16. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatr*. 2012;12:140
17. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*. 2008;153(4):570–574

## Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children

James W. Antoon, David C. Peritz, Michael R. Parsons, Asheley C. Skinner and Jacob A. Lohr

*Hospital Pediatrics* 2018;8;135

DOI: 10.1542/hpeds.2017-0098 originally published online February 27, 2018;

### Updated Information & Services

including high resolution figures, can be found at:  
<http://hosppeds.aappublications.org/content/8/3/135>

### References

This article cites 17 articles, 5 of which you can access for free at:  
<http://hosppeds.aappublications.org/content/8/3/135#BIBL>

### Subspecialty Collections

This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s):  
**Hospital Medicine**  
[http://classic.hosppeds.aappublications.org/cgi/collection/hospital\\_medicine\\_sub](http://classic.hosppeds.aappublications.org/cgi/collection/hospital_medicine_sub)  
**Infectious Disease**  
[http://classic.hosppeds.aappublications.org/cgi/collection/infectious\\_diseases\\_sub](http://classic.hosppeds.aappublications.org/cgi/collection/infectious_diseases_sub)

### Permissions & Licensing

Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at:  
<http://classic.hosppeds.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml>

### Reprints

Information about ordering reprints can be found online:  
<http://classic.hosppeds.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml>

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



**Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children**

James W. Antoon, David C. Peritz, Michael R. Parsons, Asheley C. Skinner and Jacob A. Lohr

*Hospital Pediatrics* 2018;8;135

DOI: 10.1542/hpeds.2017-0098 originally published online February 27, 2018;

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hosppeds.aappublications.org/content/8/3/135>

Data Supplement at:

<http://hosppeds.aappublications.org/content/suppl/2018/02/20/hpeds.2017-0098.DCSupplemental>

Hospital Pediatrics is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1912. Hospital Pediatrics is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2018 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 2154-1663.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



# Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina

María Legarda Tamara<sup>(1)</sup>, Elena M<sup>a</sup> Balmaseda Serrano<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

<sup>(2)</sup>Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Legarda Tamara M, Balmaseda Serrano EM. Déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina.

Protoc diagn ter pediatri. 2023;1:317-326



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA,  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

## RESUMEN

El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina es una entidad relativamente frecuente y probablemente infra-diagnosticada. El alelo más frecuentemente asociado a enfermedad hepática y pulmonar es el PiZ. La enfermedad se presenta a nivel hepático en la infancia, aunque es más frecuente en adultos, y la enfermedad pulmonar se presenta solo en adultos como enfisema, siendo más frecuente y precoz en fumadores. La afectación hepática puede manifestarse como colestasis neonatal o enfermedad hemorrágica aguda del lactante, hepatitis crónica y cirrosis e hipertensión portal en el niño o adulto. También se asocia a carcinoma hepatocelular en el adulto y probablemente aumenta la susceptibilidad a desarrollar hepatopatía secundaria a otras causas, como el consumo de alcohol o la obesidad. La mayoría de niños con fenotipo PiZZ se encuentran asintomáticos, pero un 10-15% desarrolla enfermedad hepática y, de estos, una parte requerirá un trasplante hepático en la edad pediátrica.

Se puede sospechar esta entidad por la disminución de niveles de  $\alpha_1$ -antitripsina en suero, confirmandose con la identificación de los alelos patológicos mediante PCR o con la identificación de los fenotipos mediante electroforesis. El tratamiento de la enfermedad hepática es fundamentalmente de soporte, estando indicado el trasplante hepático en los casos de insuficiencia hepática terminal. Los adultos con enfisema pueden beneficiarse de la administración de  $\alpha_1$ -antitripsina intravenosa y del trasplante pulmonar en casos de insuficiencia pulmonar.

## 1. INTRODUCCIÓN

El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina es una entidad autosómica codominante presente en aproximada-

mente 1:2.000 a 1:5.000 individuos en su forma homocigota (PiZZ) y los alelos PiZ y PiS son las variantes patológicas más frecuentes. La mayoría de pacientes afectados son portadores del ale-

lo Z, sobre todo en su forma homocigota (PiZZ). La prevalencia varía según la localización geográfica, siendo mayor en los países nórdicos y caucásicos. La  $\alpha_1$ -antitripsina es una glucoproteína cuya función fundamental es inhibir las proteasas neutrofílicas, especialmente la elastasa leucocitaria. Sintetizada en el hígado principalmente, sus niveles plasmáticos se elevan de tres a cinco veces en situaciones de inflamación o daño tisular, comportándose como un reactante de fase aguda.

Los pacientes con déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina pueden tener afectación hepática y pulmonar. La afectación hepática, se produce cuando la sustitución de un aminoácido resulta en una proteína anormal que no puede ser secretada al plasma, siendo retenida en el retículo endoplásmico del hepatocito y causando la lesión hepática. El grado de afectación hepática es muy variable, estando influenciado por factores genéticos y ambientales. El daño pulmonar (enfisema) es consecuencia de la destrucción alveolar producida por la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos sobre el tejido conectivo, no inhibida por la presencia insuficiente de  $\alpha_1$ -antitripsina en suero y líquido pulmonar. La enfermedad hepática y pulmonar son independientes y tienen mecanismos patogénicos diferentes. El daño hepático se produce solo en aquellas mutaciones con polimerización anormal y acúmulo intrahepatocitario. Por otra parte, como la aparición de enfisema se relaciona con la disminución de la actividad antiproteolítica, aparecerá solo en las variantes deficientes y nulas.

Solo alrededor del 10-15% de los individuos con deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina y fenotipo PiZZ desarrollará enfermedad hepática significativa en la infancia. Sin embargo, es importante saber que constituye la causa genética más

frecuente de enfermedad hepática infantil y es indicación de trasplante hepático en niños.

## 2. VARIANTES Y FENOTIPOS DE $\alpha_1$ -ANTITRIPSINA

La  $\alpha_1$ -antitripsina es un inhibidor de proteasas (Pi, *protease inhibitor*) cuya producción está controlada por el gen *SERPINA 1* situado en el cromosoma 14. Se han identificado más de 100 variantes de esta proteína, aunque la mayoría no produce afectación hepática. Se hereda de forma codominante, ya que en heterocigotos se produce la expresión de ambos alelos. Las variantes fenotípicas se nombran en función de su movilidad electroforética, siendo las más importantes las que se describen a continuación (Tabla 1):

- La **variante PiM**. Es la variante fenotípica normal y más prevalente y asocia concentraciones séricas y actividad funcional normales.
- Las **variantes deficientes PiZ y PiS**. Se asocian a niveles bajos de  $\alpha_1$ -antitripsina. El alelo Z se encuentra con más frecuencia en poblaciones del norte de Europa y se asocia a enfermedad hepática y pulmonar. La variante PiS, más frecuente en el sur de Europa, se asocia a niveles bajos de  $\alpha_1$ -antitripsina. No produce acúmulo intrahepatocitario significativo por lo que no asocia enfermedad hepática.
- **Variantes nulas o PiNull**. Se producen por errores en la transcripción o traslación con interrupción de la síntesis proteica y cursan con niveles indetectables de  $\alpha_1$ -antitripsina en suero. Estas variantes no se asocian a enfermedad hepática, pero sí pulmonar.

**Tabla 1.** Fenotipos de  $\alpha_1$ -antitripsina, concentraciones séricas y manifestaciones clínicas asociadas

| Fenotipo (Pi) | Nivel plasmático según test estándar comercial (mg/dl) | Manifestaciones clínicas                                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| MM            | 150-350                                                | Ninguna (fenotipo normal)                                                            |
| MZ            | 90-120                                                 | Posible afectación hepática en la edad adulta. Bajo riesgo de enfermedad pulmonar    |
| MS            | 120-280                                                | No se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar |
| SS            | 100-140                                                | No afectación hepática y bajo riesgo de enfermedad pulmonar                          |
| SZ            | 75-120                                                 | Riesgo leve de enfisema y de afectación hepática en la edad adulta                   |
| ZZ            | 20-45                                                  | Riesgo de afectación hepática (10-15%) y pulmonar (80-100%)                          |
| Null          | 0                                                      | Alto riesgo de enfisema. No afectación hepática                                      |

- Algunas mutaciones muy raras (**M<sub>malton</sub>** y **M<sub>duarte</sub>**) producen proteínas anormales con fenotipo M en la electroforesis, pero con niveles muy bajos de  $\alpha_1$ -antitripsina en sangre y acúmulo intrahepatocitario. El diagnóstico en estos pacientes, que pueden presentar daño hepático y pulmonar, puede confirmarse mediante el estudio genético.

síndrome metabólico, obesidad o abuso del consumo de alcohol. El riesgo de afectación pulmonar es bajo.

- El **fenotipo SZ** asocia riesgo leve de enfisema y de enfermedad hepática en la edad adulta.
- El **fenotipo MS** no se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar.

## 2.1. Fenotipos

- El **fenotipo MM** se corresponde con la normalidad.
- El **fenotipo ZZ (homocigoto)** es el responsable del 95% de los casos de enfermedad hepática y pulmonar.
- El **fenotipo SS** no se asocia con enfermedad hepática y tiene bajo riesgo de enfermedad pulmonar.
- El **fenotipo MZ** parece asociarse con un aumento del riesgo de enfermedad hepática en la edad adulta, sobre todo si se asocia

## 3. CLÍNICA

### 3.1. Enfermedad hepática (Tabla 2)

Es la forma de presentación predominante en la edad pediátrica, mientras que la afectación pulmonar se presenta en la edad adulta.

Se produce fundamentalmente en homocigotos PiZZ, aunque también se ha descrito en heterocigotos portadores de un alelo Z (PiSZ, PiMZ), sobre todo si asocian otros factores de riesgo de hepatopatía y en portadores de las variantes **M<sub>malton</sub>** y **M<sub>duarte</sub>**.

Tabla 2. Presentación clínica

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neonato y lactante | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia colestásica</li> <li>• Hepatitis neonatal</li> <li>• Enfermedad hemorrágica tardía</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Niños y adultos    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalia asintomática</li> <li>• Elevación de transaminasas</li> <li>• Hepatopatía crónica</li> <li>• Cirrosis e hipertensión portal</li> </ul>                                                                                                                                                                                          |
| Adultos            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma grave</li> <li>• Enfisema &lt; 45 años en fumadores</li> <li>• Enfisema a cualquier edad en no fumadores</li> <li>• Enfisema con afectación predominante en bases pulmonares</li> <li>• Paniculitis necrotizante</li> <li>• Granulomatosis de Wegener (ANCA+)</li> <li>• Glomerulonefritis</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> </ul> |

La enfermedad hepática se puede manifestar como:

• **Colestasis del lactante o hepatitis neonatal.**

Es la forma de presentación más frecuente de los pacientes que desarrollan enfermedad hepática. Supone alrededor del 10 al 15% de las causas de colestasis y hepatitis en el periodo neonatal. Estos pacientes pueden presentar bajo peso al nacer, lo que puede hacer sospechar este diagnóstico frente a otras causas de hiperbilirrubinemia conjugada con hipocolia y acolia. En la analítica se aprecia una elevación leve o moderada de las transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transferasa (GGT) e hipercolesterolemia, y puede haber coagulopatía por déficit de vitamina K. Suele haber hepatomegalia. El curso de la enfermedad hepática del lactante es muy variable. Lo más frecuente es que la ictericia desaparezca en dos a cuatro semanas y evolucione hacia la resolución, pero un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar he-

patopatía crónica e incluso cirrosis e hipertensión portal. El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina es una entidad con una gran heterogeneidad clínica, haciendo difícil la predicción de la evolución aun en pacientes con el mismo fenotipo. Sin embargo, parece que la duración de la ictericia más allá de los primeros seis meses de vida, así como la presencia de fibrosis y proliferación ductal marcada en la biopsia hepática y los niveles altos de GGT al diagnóstico, se asocian a peor pronóstico.

Hasta un 16% de los niños con déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina y fenotipo PiZZ que presentan afectación hepática, evolucionará hacia la insuficiencia hepática terminal, precisando trasplante hepático generalmente antes de los cinco años.

• **Enfermedad hemorrágica tardía del lactante.**

Se da más frecuentemente en niños alimentados con lactancia materna exclusiva y que no recibieron profilaxis con vitamina K o la

recibieron por vía oral. La primera manifestación puede ser una hemorragia gastrointestinal, umbilical y/o púrpura equimótica. La coagulopatía mejora rápidamente tras la administración de vitamina K parenteral. Los siguientes hermanos de un caso de déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina deben recibir siempre profilaxis neonatal con vitamina K intramuscular.

- **Disfunción hepática leve en el niño.** Forma de presentación muy frecuente en niños en edad preescolar y más mayores, generalmente asintomáticos.
- **Fallo hepático e hipertensión portal.** Puede detectarse por primera vez en la infancia y edad adulta por distensión abdominal, hepatoesplenomegalia y/o ascitis o hemorragia digestiva alta por varices esofágicas.
- **Hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular del adulto.** El déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina debe ser también considerado en el diagnóstico diferencial del adulto con este tipo de afectación hepática.
- **Susceptibilidad a desarrollar daño hepático por otras causas.** Se cree que el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina aumenta el riesgo de desarrollar hepatopatía secundaria a otros factores, como el consumo de alcohol y la obesidad.

### 3.2. Enfermedad pulmonar

La prevalencia de enfermedad pulmonar en sujetos con deficiencia grave de  $\alpha_1$ -antitripsina (PiZZ) se ha estimado en el 75 al 85%, apareciendo en la edad adulta, generalmente a partir de los 30 años de edad. Los niños con fenotipo ZZ no desarrollan sintomatología clínica de enfisema ni presentan alteraciones significativas de la función

pulmonar, aunque aquellos con asma pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiperreactividad bronquial y tener una función pulmonar más reducida. El hallazgo de un déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina en un niño con patología pulmonar crónica no indica que esta sea la causa subyacente, pero puede presentar un factor de exacerbación de la enfermedad de base. Los niños con fenotipo ZZ deben ser referidos al neumólogo de adultos a los 18 años de edad, aunque no hayan presentado ningún síntoma respiratorio.

Se ha sugerido un umbral sérico mínimo de 57 mg/dl (11  $\mu$ mol/L) por debajo del cual no hay suficiente  $\alpha_1$ -antitripsina para proteger el pulmón. Los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o alteraciones en la función pulmonar hasta los 60 o 70 años de edad. El tabaquismo acelera la aparición de enfisema, aumentando su gravedad, y por esto es muy importante advertir a estos pacientes de los efectos de la exposición activa o pasiva al humo del tabaco.

### 3.3. Otras manifestaciones

Otras manifestaciones descritas infrecuentemente en el adulto son la paniculitis necrotizante, las granulomatosis de Wegener [vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA+)] y la nefropatía.

## 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (Tabla 3)

### 4.1. Fracción de $\alpha_1$ -globulina

Dado que la  $\alpha_1$ -antitripsina constituye el 90% de la fracción  $\alpha_1$ -globulina circulante, se puede sospechar la deficiencia cuando existen niveles muy bajos de dicha fracción en el proteinograma obtenido en pacientes con enfermedad hepática.

**Tabla 3.** Diagnóstico de la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina

| Método                                                            | Observaciones                                                                                                            | Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disminución de la fracción $\alpha_1$ -globulina en proteinograma | La $\alpha_1$ -antitripsina constituye el 90% de la fracción $\alpha_1$ -globulina                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Niveles séricos de $\alpha_1$ -antitripsina                       | Valores normales: 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad)<br>Fenotipo ZZ: niveles séricos generalmente < 57 mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferencia de niveles entre distintas técnicas</li> <li>Inflamación hepática o infección puede elevar los niveles</li> <li>Niveles más bajos en lactantes pequeños</li> <li>Requiere siempre fenotipo/genotipo</li> </ul> |
| Fenotipo Pi (proteasa inhibidor)                                  | Mediante electroforesis en gel de acrilamida/bisacrilamida                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>La infección por CMV puede crear una banda Z espúrea</li> <li>En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ</li> </ul>                                                                |
| Genotipo                                                          | Mediante PCR<br>Diagnóstico específico de variantes fenotípicas específicas                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Histología e inmunohistoquímica hepática                          | Gránulos PAS+, diastasa resistentes en el hepatocito                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Solo obvios a partir de los 3 meses de edad</li> <li>Sensibilidad y especificidad para el fenotipo ZZ &lt; 100%</li> </ul>                                                                                                |

## 4.2. Cuantificación de $\alpha_1$ -antitripsina

Se utiliza como método de despistaje. Puede realizarse mediante diversas técnicas, siendo la más usada en la actualidad la nefelometría. Otras técnicas como la inmuno-difusión radial, electroinmunodifusión y ELISA están en desuso. Los valores normales generalmente se sitúan entre 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los seis meses de edad). En el fenotipo ZZ los niveles séricos son generalmente menores a 57 mg/dl (< 11  $\mu$ mol/L). La cuantificación de la  $\alpha_1$ -antitripsina proporciona solo un diagnóstico de sospecha por los siguientes motivos: 1) algunos de los estándares comerciales sobreestiman las concentraciones hasta en un 30-40%; 2) los niveles pueden estar más bajos en lactantes pequeños o en situaciones de insuficiencia hepática o enteropatía pierdeproteínas; y 3) los niveles pueden elevarse en situaciones de inflamación, infección

o enfermedades inflamatorias incluso hasta niveles normales en individuos ZZ. Es útil como test complementario para comparar el resultado del fenotipo con la concentración sérica (Tabla 1). Ello permite estimar el riesgo de enfermedad pulmonar y clarificar la presencia de alelos inusuales M-like ( $M_{\text{malton}}$  y  $M_{\text{duarte}}$ , entre otros) cuyos productos proteicos expresan fenotipo M, pero en los que los niveles séricos de  $\alpha_1$ -antitripsina son desproporcionadamente bajos.

## 4.3. Determinación de fenotipo sérico de la $\alpha_1$ -antitripsina

Constituye el *gold standard* de los test sanguíneos en la identificación de las variantes de  $\alpha_1$ -antitripsina, aunque desde la disponibilidad del genotipo es cada vez menos usado. Sigue siendo útil en la identificación de variantes raras. Se realiza mediante separación electroforé-

tica de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico, en un gel de acrilamida/bisacrilamida y en un gradiente de pH de 4,2-4,5. La designación de las proteínas de  $\alpha_1$ -antitripsina depende de la rapidez de migración: M migra en el medio, S migra lento (*slow*) manteniéndose cerca del cátodo, F migra rápido (*fast*) al ánodo, Z migra más lenta que S.

#### 4.4. Determinación de genotipo de $\alpha_1$ -antitripsina

El diagnóstico molecular es posible mediante test comerciales basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN y en polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), pudiendo realizar la determinación en una muestra de sangre (gota de sangre seca o sangre completa).

Están disponibles los primers para los alelos más comunes (M, S y Z), y nos permite establecer un diagnóstico definitivo de variaciones fenotípicas específicas.

La secuenciación completa del gen *SERPINA1* quedará relegada a aquellos casos en los que no se haya identificado ninguno de los alelos más comunes, que ocurre principalmente ante alelos nulos o variantes raras. Es especialmente útil en aquellas situaciones en que se sospecha la presencia de alelos inusuales, al no existir relación entre el fenotipo/genotipo y la concentración de  $\alpha_1$ -antitripsina. Es clave en la identificación de nuevas mutaciones.

#### 4.5. Biopsia hepática

La biopsia hepática no es imprescindible para establecer el diagnóstico. El hallazgo histológico característico es la presencia de glóbulos

en los hepatocitos: eosinofílicos en la tinción de hematoxilina-eosina y PAS positivos (PAS+), diastasa resistentes en las tinciones específicas. Son más frecuentes en los hepatocitos periporales, pudiendo también estar presentes en las células de Kupffer y ductales. Por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica se puede comprobar que dichos glóbulos corresponden a  $\alpha_1$ -antitripsina almacenada. La microscopía electrónica muestra depósitos amorfos de glicoproteína en el retículo endoplásmico rugoso. Los glóbulos PAS+ pueden ser difíciles de detectar en las biopsias realizadas en lactantes menores de tres meses, no estando presentes en todos los hepatocitos. Pueden estar presentes, aunque de manera menos abundante, en los heterocigotos MZ y SZ y en los homocigotos MM con hepatopatía crónica de otro origen cuando la actividad biosintética de  $\alpha_1$ -antitripsina es superior a la capacidad secretora del hepatocito. También están presentes en las variantes infrecuentes *M-like* ( $M_{\text{malton}}$  y  $M_{\text{duarte}}$ ). En conclusión, las inclusiones PAS+ diastasa resistentes no muestran una sensibilidad ni especificidad del 100% como marcadores del alelo Z, y no pueden reemplazar a la determinación del fenotipo/genotipo. Cuando se encuentran en la biopsia hepática deben alertar a la presencia de una variación genética del alelo Pi, sospechando en primer lugar el alelo PiZ, y si este es excluido, variantes infrecuentes *M-like*, PiS o PiM, en este orden. La cantidad o el tamaño de las inclusiones hepáticas no se correlacionan con la gravedad de la hepatopatía.

En los lactantes con hepatitis neonatal, los hallazgos incluyen colestasis intrahepática, varios grados de daño hepatocelular y fibrosis moderada con inflamación portal. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. Las biopsias iniciales pueden mostrar ocasio-

nalmente proliferación ductular marcada con tapones biliares sugerentes de atresia biliar. Puede existir también evidencia de destrucción de epitelio ductal con escasez de ductos biliares. Los hallazgos histológicos en la hepatopatía crónica incluyen grados variables de necrosis hepatocelular, infiltración inflamatoria, fibrosis periportal y cirrosis.

## 5. TRATAMIENTO

### 5.1. Enfermedad hepática

El manejo de los individuos con hepatopatía por deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina debe incluir la monitorización periódica (cada 6-12 meses) clínica y de la función hepática (perfil hepático y ecografía hepática). Se recomienda la vacunación frente a los virus A y B de la hepatitis. Debe realizarse el tratamiento médico y nutricional de la colestasis, así como la monitorización y prevención de las complicaciones (sangrado, ascitis, prurito, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles, infección y retraso del crecimiento). La mayoría de los niños con síntomas hepáticos precoces se recuperan espontáneamente y no desarrollan insuficiencia hepática. Algunos pacientes con daño hepático en grado significativo e incluso con cirrosis pueden permanecer estables por muchos años. La enfermedad hepática progresiva con fallo hepático es subsidiaria de trasplante, tras el cual el fenotipo que se expresa es el del donante y el receptor no presenta mayor riesgo de enfisema.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad hepática. Debido a que la hepatopatía no está producida por una falta de protección antielastasa, la infusión de  $\alpha_1$ -antitripsina exógena no mejora la enfermedad.

### 5.2. Enfermedad pulmonar

El principio más importante del manejo de la afectación pulmonar es desaconsejar el consumo de tabaco, puesto que acelera la progresión de la enfermedad destructiva pulmonar, reduciendo la mediana de supervivencia en 20 años en las personas deficientes. También se debe desaconsejar el tabaquismo pasivo y la exposición a tóxicos pulmonares ambientales.

En adultos el tratamiento de reemplazo de  $\alpha_1$ -antitripsina extraída de donantes y purificada (terapia aumentativa), administrada por vía intravenosa, puede enlentecer la progresión del daño alveolar. La administración semanal de 60 mg/kg aumenta los niveles de  $\alpha_1$ -antitripsina y mejora la capacidad antielastasa en los lavados broncoalveolares de los individuos deficientes, ejerciendo un efecto protector a largo plazo. La terapia aumentativa no está indicada en pediatría, porque el niño con déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina raramente va a desarrollar enfermedad pulmonar significativa en la infancia y no está demostrado un efecto preventivo.

Se conoce que la  $\alpha_1$ -antitripsina es inhibida por la oxidación, por lo que la administración de vitamina E a dosis que cubran las necesidades diarias puede ayudar a proteger del daño pulmonar.

En adultos con insuficiencia pulmonar se ha realizado el trasplante pulmonar con buenos resultados.

### 5.3. Opciones terapéuticas futuras

Actualmente se está investigando la eficacia de la  $\alpha_1$ -antitripsina recombinante intravenosa, encontrando resultados prometedores, que

abaratara costes y sin los riesgos de la utilización de hemoderivados, siendo el principal inconveniente su corta vida media (minutos).

Recientes estudios que evalúan la administración en aerosol, tanto de la  $\alpha_1$ -antitripsina recombinante como purificada, demuestran una normalización en la actividad antielastasa, con menos dosis y más seguridad que el uso intravenoso.

El objetivo terapéutico más lógico sería encontrar una vía de liberar la  $\alpha_1$ -antitripsina del retículo endoplásmico del hepatocito, donde causa daño hepático, al plasma. Se han usado moléculas que actúan como chaperones, tales como el fenilbutirato sódico, que ha mostrado buenos resultados en modelos animales, aunque no ha conseguido elevación de niveles de  $\alpha_1$ -antitripsina en humanos.

En los últimos 15 años se han realizado estudios *in vivo* en los que se ha conseguido transferir el gen normal de  $\alpha_1$ -antitripsina al epitelio respiratorio de pacientes deficientes, produciendo concentraciones terapéuticas locales de  $\alpha_1$ -antitripsina, pero con una expresión génica limitada.

La eficacia del trasplante de hepatocitos en esta entidad se encuentra en investigación, sin haberse demostrado aún beneficios clínicos evidentes.

## 6. ESTUDIO FAMILIAR Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se debe realizar estudio de fenotipo o genotipo en familiares de primer grado de individuos con deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina PiZZ. Ello per-

mite ofrecerles educación sanitaria y descartar la afectación hepática.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante estudio de la mutación por PCR en ADN fetal obtenido de biopsia corial o amniocitos. Sin embargo, no está claro qué consecuencias se derivan del mismo, ni qué consejo o recomendaciones ofrecer a los padres. Los estudios avalan que el 85% de los homocigotos con deficiencia PiZZ no presentarán enfermedad hepática significativa al menos hasta los 20 años, y los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o no presentar síntomas hasta los 60 o 70 años de edad.

## 7. CRIBADO NEONATAL

Los beneficios potenciales del cribado neonatal de la deficiencia homocigota de  $\alpha_1$ -antitripsina (PiZZ) son controvertidos, aunque podría reducir el tabaquismo y, por tanto, la enfermedad pulmonar en la edad adulta. Sin embargo, determinados aspectos como los referentes al empleo, acceso a sistema sanitario y consecuencias psicosociales en pacientes asintomáticos han limitado su aceptación en muchos países. No se recomienda en el momento actual despistaje neonatal universal.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 818-900.
- Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24: 629-33.

- Carrell RW, Lomas DA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002; 364: 45-53.
- Chu AS, Chopra KB, Perlmutter DH. Is severe progressive liver disease caused by alpha-1-antitrypsin deficiency more common in children or adults? *Liver Transpl*. 2016; 22: 886-94.
- Clark VC. Liver Transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Liver Dis*. 2017; 21: 355-65.
- Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: A review. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2136-41.
- Patel D, Teckman JH. Alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 643-55.
- Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 2-5.
- Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects. *Chest*. 2005; 128: 2076-81.
- Sveger T. The natural history of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 847-51.
- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1995; 22: 514-7.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 246.
- Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis*. 2007; 27: 274-81.
- Teckman JH. Emerging concepts and human trials in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Semin Liver Dis*. 2017; 37: 152-7.
- Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1-antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47: 877-85.