

A case of acute hepatitis caused by adenovirus

 Hazal Ceren Tuğrul,¹  Ezgi Telli,²  Naz Güçlü,²  Gürkan Atay,¹  Enes Salı,³  Hüsniye İşcan,²
 Seher Erdoğan¹

¹Department of Pediatric Intensive Care, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

²Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

³Department of Pediatric Infectious Diseases, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Adenoviruses are highly contagious DNA viruses. Adenoviruses most commonly cause respiratory and gastrointestinal tract infections. Adenovirus can also affect conjunctiva, renal, cutaneous, neurologic, and cardiovascular systems. Hepatitis-associated adenovirus infection is usually seen in immunocompromised patients. An 18-month-old girl patient with no known disease, presented with fever, vomiting, cough, and somnolence that started 5 days ago. It was learned that her vaccinations were given according to her age, and she did not have a history of drug use. Laboratory work was normal except for alanine transaminase 3507 U/l, aspartate transaminase 1013 U/l, international normalized ratio 1.39, and D-Dimer >4400 ng/mL. Respiratory-viral-panel was positive for adenovirus. Symptomatic treatment and 3-day therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma were performed. The patient, whose clinical improvement was observed and laboratory parameters improved, was transferred to the service on the 6th day of hospitalization. In conclusion, although adenovirus can cause hepatitis in immunocompromised patients, we should not forget that adenovirus can also cause hepatitis in previously healthy children.

Keywords: Adenoviruses; hepatitis; respiratory-viral-panel; somnolence; therapeutic plasma exchange.

Cite this article as: Tuğrul HC, Telli E, Güçlü N, Atay G, Salı E, İşcan H, Erdoğan S. A case of acute hepatitis caused by adenovirus. Jour Umraniye PEDIATR 2023;3(2):127–129.

ORCID ID

H.C.T.: 0000-0003-4990-0408; E.T.: 0009-0002-2167-5376; N.G.: 0009-0006-8469-643X; G.A.: 0000-0002-0317-5872; E.S.: 0000-0002-8136-1240; H.İ.: 0000-0001-9474-2715; S.E.: 0000-0002-3393-3363

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru): 08.05.2023 **Revised (Revizyon):** 28.07.2023 **Accepted (Kabul):** 30.07.2023 **Online (Online yayınlanma):** 18.08.2023

Correspondence (İletişim): Dr. Ezgi Telli. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 507 353 37 08 **e-mail (e-posta):** ezgitll@gmail.com

© Copyright 2022 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Adenovirüsün neden olduğu akut hepatit olgusu

ÖZET

Adenovirüsler, oldukça bulaşıcı DNA virüsleridir. En sık gastrointestinal sistem ve respiratuvar sistemde akut enfeksiyon oluşturmalarına rağmen oftalmik, renal, kütanöz, nörolojik ve kardiyovasküler sistemde de hastalık tablosu ile karşımıza çıkabilir. Hepatit ilişkili adenovirüs enfeksiyonu genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda tanımlandı. Daha önce sağlıklı olan 18 aylık kız hasta beş gün önce başlayan ateş, kusma, öksürük ve uyku hali yakınmaları ile hastaneye başvurdu. Aşılarının yaşına uygun olarak yapıldığı, ilaç kullanım öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde; alanin aminotransferaz 3507 U/L, aspartat aminotransferaz 1013 U/L, d-Dimer >4400 ng/mL, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 1,39 idi. Solunum yolu viral panelinde adenovirüs pozitif saptandı. Hastaya semptomatik tedavi uygulandı, taze donmuş plazma ile üç gün terapötik plazma değişimi yapıldı. Kliniğinde iyileşme gözlenen ve laboratuvar parametreleri düzelen hasta yatışının altıncı gününde servise devredildi. Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış çocukların yanı sıra daha önce sağlıklı olan çocuklarda da nedeni bilinmeyen hepatit olgularında adenovirüsün bir etken olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adenovirüs; hepatit; uyku hali; solunum yolu viral paneli; terapötik plazma değişimi.

GİRİŞ

Adenovirüs enfeksiyonu, 60'tan fazla serotipi olan ve A'dan G'ye yedi alt grubu bulunan bir DNA virüsüdür. Pandemiler sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında görülür. Hastalık immün hastalarda destekleyici tedavi ile kendini sınırlarken immün sistemi baskılanmış hastalarda fatal enfeksiyonlarla seyredebilir. Genellikle solunum sistemi ve gastrointestinal sistem etkilenir. Nadiren hepatit, kolesistit, pankreatit, hemorajik sistit, miyokardit, menenjit ve ensefalite neden olur. Günümüzde adenovirüs enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkili bir antiviral ilaç ve aşı bulunmamaktadır (1).

Bu olgu sunumunda, dalgınlık, uykuya meyil, kusma yakınmaları ile başvuran, akut hepatit tanısı alan ve tetkiklerinde adenovirüs DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif saptanan hasta sunuldu. Özellikle son dönemlerde sayısı giderek artan nedeni bilinmeyen hepatit olgularında adenovirüslerin de etiolojide hatırlanması gerektiğine dikkati çekmek istedik.

OLGU SUNUMU

Daha önce sağlıklı olan 18 aylık kız hasta, ateş, iştahsızlık, kusma, öksürük, dalgınlık, uykuya meyil yakınmaları ile hastaneye başvurdu. Yakınmalarının beş gün önce başladığı, başvurduğu sağlık kuruluşu tarafından üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile semptomatik tedavi önerildiği, aşılarının yaşına uygun olarak yapıldığı, ilaç kullanım öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde uykuya meyilli ve halsiz görünümdeydi. Glasgow koma skalası 12, vücut ısısı 37,8 °C, kalp tepe atımı 170/dakika, solunum sayısı 35/dakika idi. Dinlemekle solunum sesleri kaba, ekspiryum uzun ve yaygın ralleri mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre 7600/mL, hemoglobin 8,2 g/dL, trombosit sayısı 246.000/mL, retikülosit %0,3, direkt Coombs negatif, hapto globulin 3,69, alanin aminotransferaz (ALT) 3507 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 1013 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 412 U/L, albümin 3,1 g/dL, total bilirubin 0,52 mg/dL, gama glutamil transferaz (GGT) 98 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) >2999 U/L, amonyak 64 µmol/L, C-reaktif protein (CRP) 79 mg/L, prokalsitonin >100 ng/mL, d-Dimer >4400 ng/mL, APTT 34 saniye,

PT 18 saniye, INR 1,39, ferritin 1486, elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal saptandı. Antinükleer antikor (ANA), antitüz kas antikor (ASMA) ve liver kidney mikrozomal (LKM) antikorları negatif sonuçlandı. Akciğer grafisi bilateral parakardiyak infiltrasyon olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisi normal, toraks ultrasonografisinde solda 11 mm pleval efüzyon saptandı. Hepatit A, hepatit B, hepatit C, hepatit B surface anti-jen, sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, parvovirüs B19, human herpes virüs 6, herpes simpleks virüs 1 ve herpes simpleks virüs 2, SARS-CoV-2 PCR negatif saptandı. Solunum yolu viral panelinde adenovirüs pozitif saptandı.

Hasta monitörize edilerek 1500 cc/m²/gün intravenöz mayi başlandı. K vitamini uygulandı ve tedaviye sefotaksim ve klindamisin eklendi. Sağ juguler vene geçici hemodiyaliz kateteri takıldı. Taze donmuş plazma ile üç gün terapötik plazma değişimi uygulandı. Tedavi sonrası tetkiklerinde; AST 52 U/L, ALT 86 U/L, INR 1,02, ferritin 68 ng/mL, prokalsitonin 1,02 ng/mL, LDH 378 U/L ile gerileme olduğu görüldü. Laboratuvar parametre değişiklikleri Tablo 1'de verildi. İzlemede kliniğinde ve laboratuvar tetkiklerinde düzelleme gözlenen hasta pediatri servisine devredildi.

TARTIŞMA

Adenovirüs oldukça bulaşıcı bir patojendir. Solunum yolu hastalıkları, konjunktivit, gastroenterit ve üriner sistem enfeksiyonları gibi çeşitli klinik semptomlara neden olabilir. Hepatit ilişkili adenovirüs enfeksiyonu genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda tanımlandı. Yapılan bir çalışmada 1960-2012 yılları arasında dünya çapında toplam 89 adenovirüs ile ilişkili hepatit olgusunun bildirildiği, bunların %48'inin karaciğer nakli, %21'inin kemik iliği nakli uygulanan hastalar olduğu, %12'sini ise malignansi nedeniyle kemoterapi almakta olan hastaların oluşturduğu belirtildi (2). Yapılan diğer bir çalışmada ise karaciğer nakli yapılan çocuk hastalarda adenovirüs ile ilişkili hepatit insidansının %2-4 olduğu yayımlandı (3). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı çocuklarda birkaç sporadik adenovirüs hepatiti bildirildi (4). Ağır akut hepatitli çocuk hastaların ayırıcı tanısında adenovirüs enfeksiyonu mutlaka düşünülmalıdır.

Tablo 1. Laboratuvar parametre değişiklikleri

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
AST (0-32 U/L)	3507	1581	237	82	52
ALT (0-33 U/L)	1013	522	170	99	86
ALP (35-105 U/L)	422	172	96	85	100
GGT (6-42 U/L)	98	56	55	60	88
INR	1,39	1,21	1,4	1,17	1,02
Ferritin (ng/mL)	1468	668	234	92	68
Prokalsitonin (normal: <0,05 ng/mL)	>100	>100	15,06	2,59	1,02
LDH (135-214 U/L)	1524	>3999	1601	495	378

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; LDH: Laktat dehidrogenaz.

Nisan 2022 tarihinde 12 ülkeden en az 169 nedeni bilinmeyen hepatit olgusu bildirildi. Bu olguların 74'ünde adenovirüs, 20'sinde SARS-CoV-2 tespit edildi, 19 olguda da her iki virüsün birlikteliği saptandı (5). Tüm dünyada görülen ağır akut hepatit pandemisinden sorumlu patojen halen bilinmemektedir. Üzerinde durulan olası mekanizmalar; adenovirüsün oluşturduğu fırsatçı enfeksiyonların çocuklarda karaciğerde ağır inflamasyona neden olabileceği, persistan ya da daha önceden geçirilmiş SARS-CoV-2 ve adenovirüslerin otoimmün fenomen ya da süperantijen reaksiyonuna yol açabileceği, diğer patojenlerin yol açtığı enfeksiyon, toksin, ilaç ya da çevresel faktörlerin bu tabloya yol açmış olabileceği yönündedir (6–8).

Gutierrez Sanchez ve ark. (9) tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, akut hepatitli 15 çocuk hastanın altısında nedenin saptandığı ancak kalan dokuz hastada nedenin belirlenemediği bildirildi. Bu hastaların 8'inde (%89) adenovirüs testinin pozitif bulunduğu, ortalama yaşlarının 2 yaş ile 10 ay arasında olduğu, altısının karaciğer biyopsisinde hafif-orta aktif hepatit gösterildiği ve 3'ünün (%50) karaciğer dokusunda adenovirüs pozitifliği saptandığı belirtildi. İki hastaya karaciğer nakli uygulanırken, kalan hastalar destekleyici tedavi ile iyileşti. 2022 yılında İskoçya'dan bildirilen ve 13 hastayı içeren olgu serisinde, hastaların ortalama yaşının 3,9 yıl olduğu, sarılık, karın ağrısı, bulantı ve halsizlik yakınmaları ile başvurdukları, hastaların hepsinin daha önce sağlıklı olduğu, beşinde adenovirüs PCR pozitifliğinin bulunduğu, ikisinde başvurudan üç ay önce, üçünde başvuru dönemindeki 11 gün içinde SARS-CoV-2 pozitifliğinin saptandığı belirtildi (10).

Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış çocukların yanı sıra daha önce sağlıklı olan çocuklarda da nedeni bilinmeyen hepatit olgularında adenovirüsün bir etken olabileceği unutulmamalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Fikir – SE; Tasarım – SE; Denetleme – SE, GA, HCT, ET; Kaynaklar – SE, GA; Malzemeler – SE, GA, Hİ, HCT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – SE, GA, ES, HCT, ET, NG; Analiz ve/veya Yorum – SE, ET, NG, ES; Literatür Taraması – SE, ET; Yazıyı Yazan – SE, ET; Eleştirel İnceleme – SE, ET.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Authorship Contributions: Concept – SE; Design – SE; Supervision – SE, GA, HCT, ET; Fundings – SE, GA; Materials – SE, GA, Hİ, HCT; Data collection and/or processing – SE, GA, ES, HCT, ET, NG; Analysis and/or interpretation – SE, ET, NG, ES; Literature review – SE, ET; Writing – SE, ET; Critical review – SE, ET.

KAYNAKLAR

1. Mao NY, Zhu Z, Zhang Y, Xu WB. Current status of human adenovirus infection in China. *World J Pediatr* 2022;18:533–7.
2. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, De Petris G, Kusne S, Seville MT, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014;42:105–11.
3. Kojaoghlani T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* 2003;13:155–71.
4. Matoq A, Salahuddin A. Acute hepatitis and pancytopenia in healthy infant with adenovirus. *Case Rep Pediatr* 2016;2016:8648190.
5. Shan S, Jia JD. The relationship between adenovirus infection and severe acute hepatitis of unknown etiology. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Article in Chinese]* 2022;30:470–2.
6. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: Investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:594–5.
7. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children - Alabama, October 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638–40.
8. Zhu Z, Mao NY, Zhang Y, Xu WW. Consideration on the emerging acute severe hepatitis cases with unknown etiology in children of some countries. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Article in Chinese]* 2022;56:679–81.
9. Gutierrez Sanchez LH, Shiao H, Baker JM, Saaybi S, Buchfellner M, Britt W, et al. A case series of children with acute hepatitis and human adenovirus infection. *N Engl J Med* 2022;387:620–30.
10. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200318