



Gülşen Özkaya Şahin, MD PhD

Lund Üniversitesi, Klinik Mikrobiyoloji, Lund, İsveç

ESCMID Viral Hepatitler Çalışma Grubu Başkanı

Gizemli hepatitler

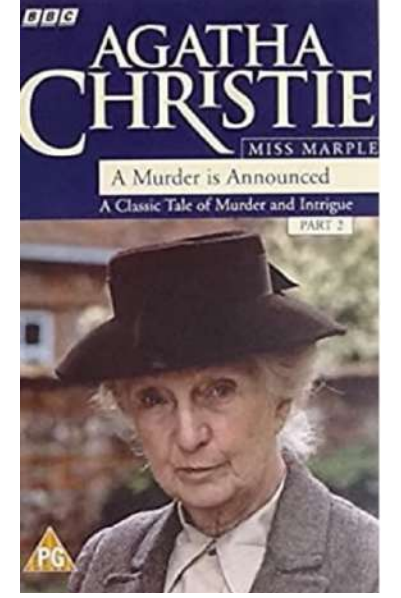




Gülşen Özkaya Şahin, MD PhD

Lund Üniversitesi, Klinik Mikrobiyoloji, Lund, İsveç

ESCMID Viral Hepatitler Çalışma Grubu Başkanı



Gizemli hepatitler

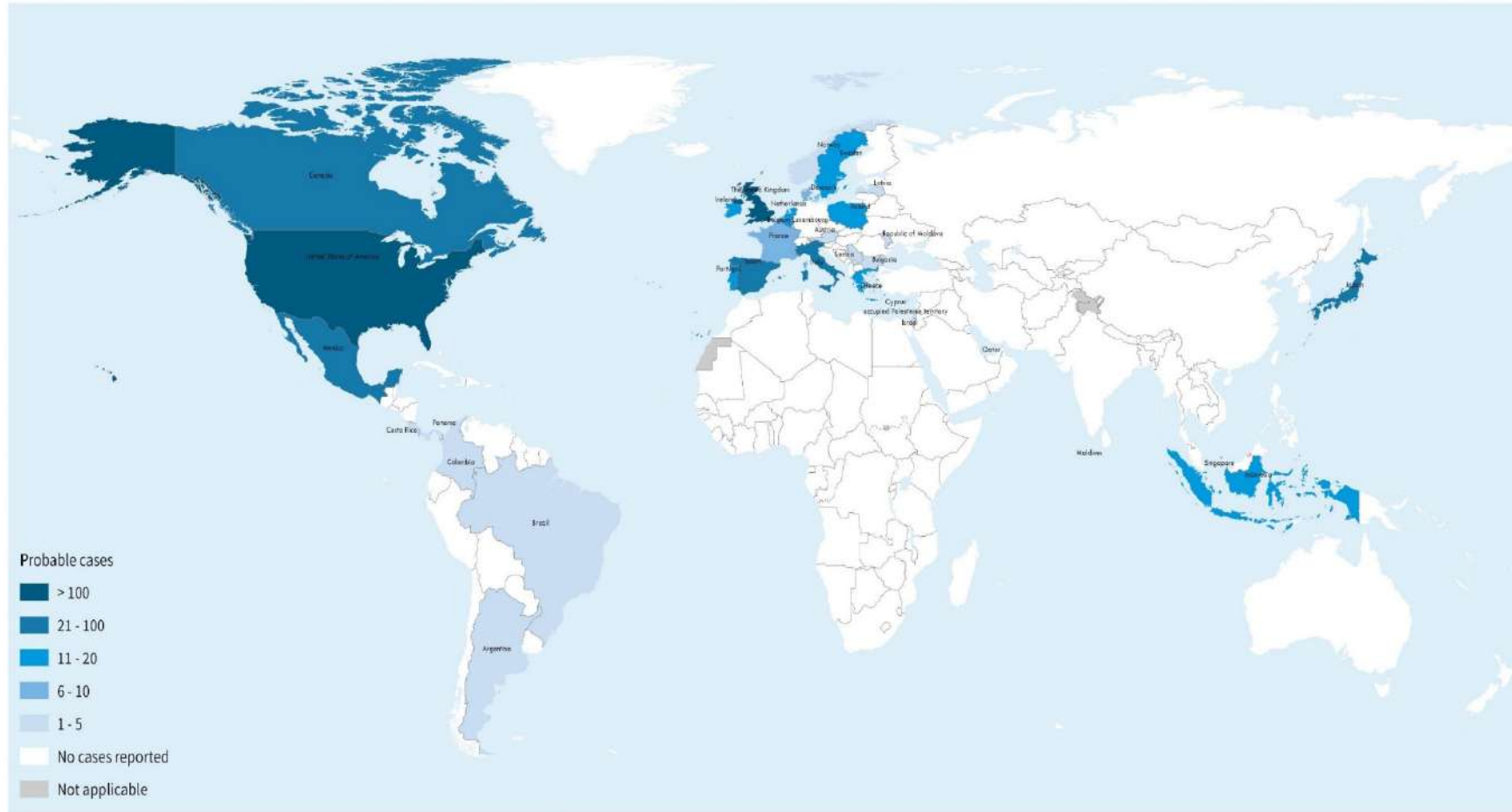




≤ 16 yaş, önceden sağlıklı, ALT/AST>500 IU/L, HepA-E negatif çocuklar

- Çoğu hastada GIS semptomları
- ~1 hafta sonra sarılık
- Olgular arasında epidemiyolojik bağlantı yok
- Seyahat öyküsü yok
- Çevresel bir etkene ortak maruz kalım öyküsü yok
- Sarılık (%70)
- Kusma (%58)
- Letarji (%48)
- İshal (%42)
- Açık renkli dışkı (%40)
- Karın ağrısı (%38)
- Bulantı (%26)
- Ateş (%23)
- Respiratuvar semptomlar (%18)

28 kasım 2022'ye kadar 1136 olgu bildirildi



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

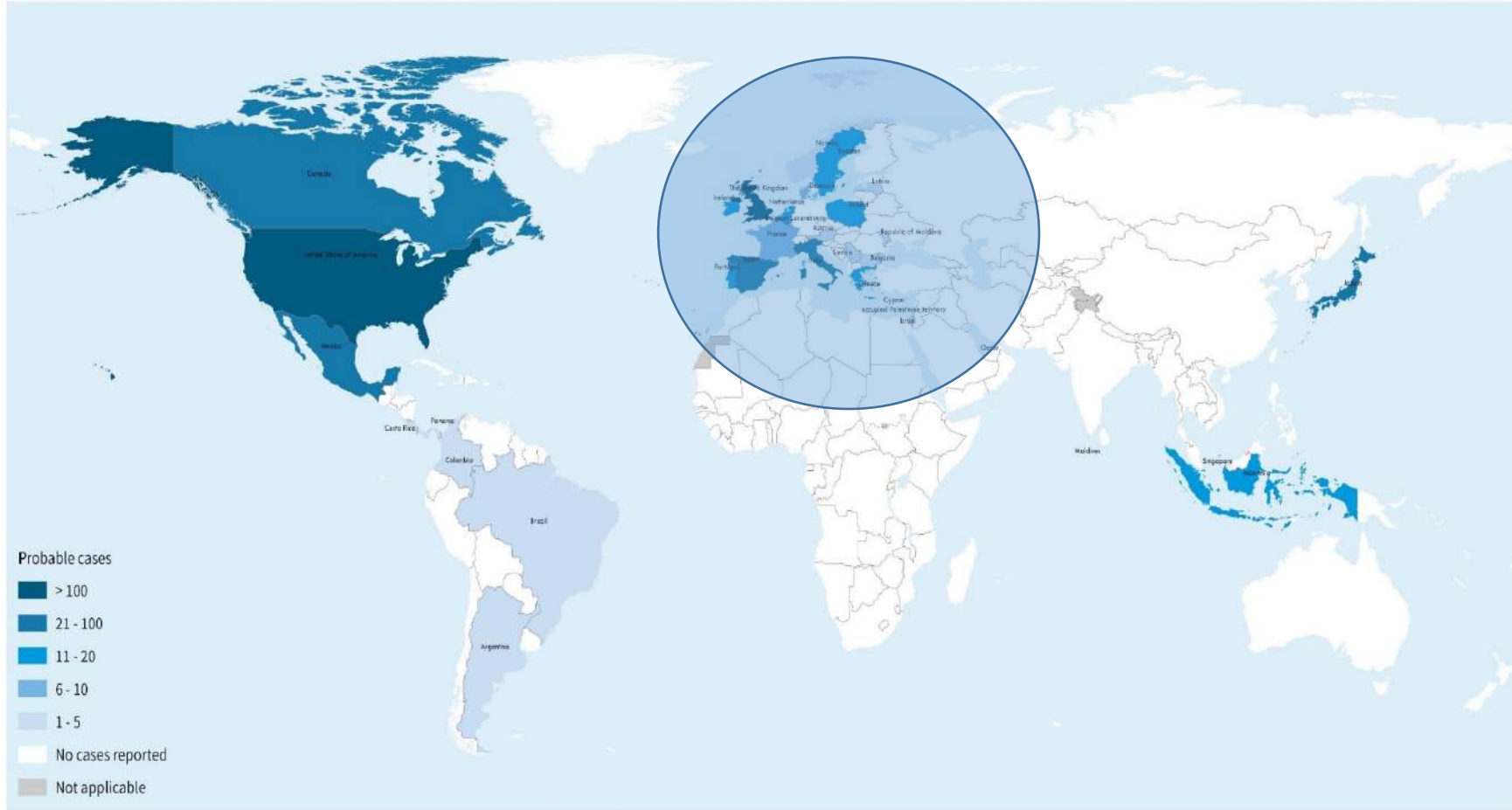
Data Source: World Health Organization
Map Production: WHO Health Emergencies Programme



© WHO 2022. All rights reserved.



Sadece Avrupa ve İsrail'deki olgular salgınla ilişkili!



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: WHO Health Emergencies Programme
Map Date: 12 July 2022



© WHO 2022. All rights reserved.

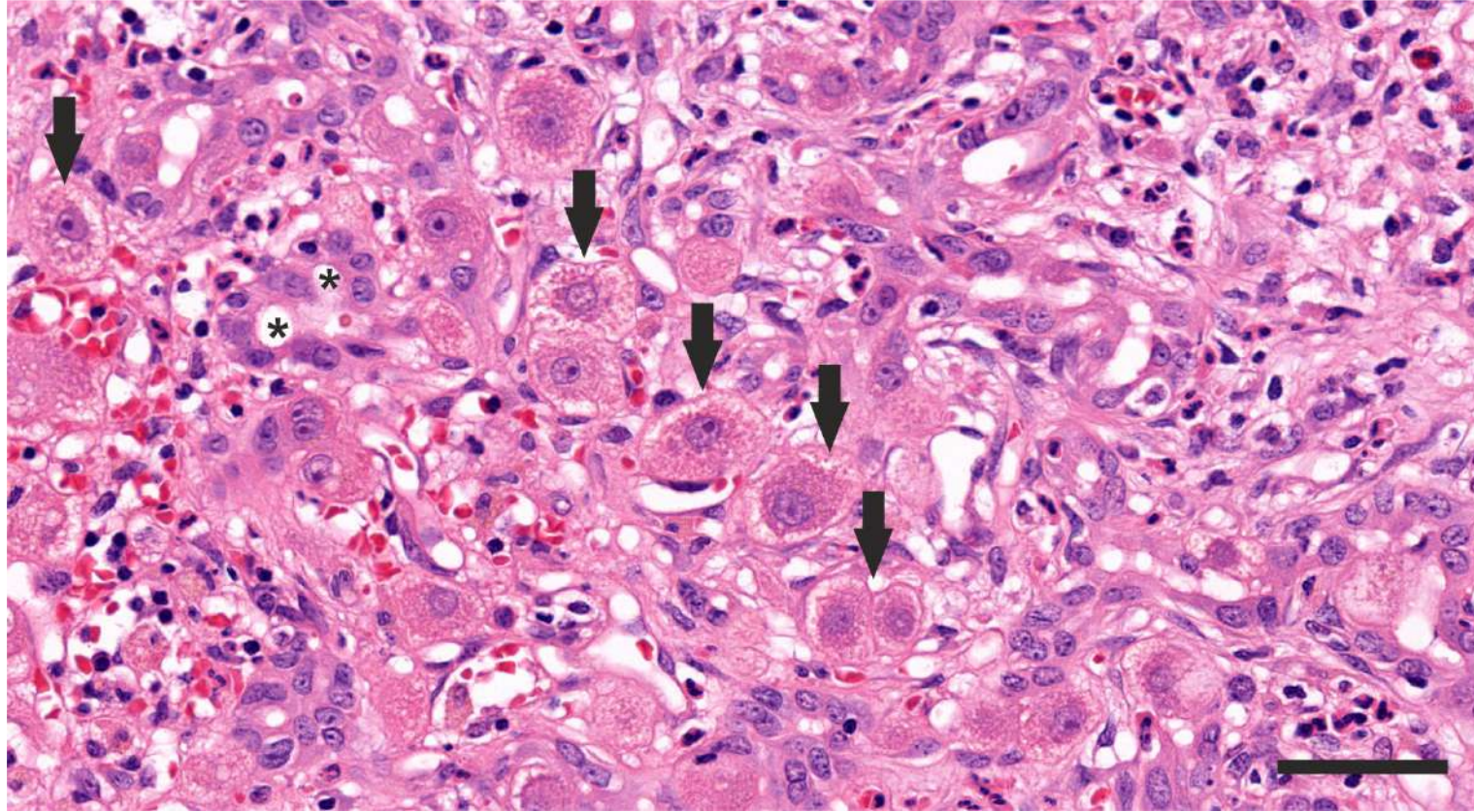


Avrupa ve İsrail'deki olguların özellikleri ve prognoz

Country name	Cases	Hospitalised	Intensive Care Unit	Transplanted
Austria	6	3	0	0
Belgium	14	0	1	0
Bulgaria	3	3	2	0
Cyprus	2	2	0	0
Denmark	8	0	0	0
Finland	1	1	1	0
France	10	9	2	0
Greece	21	18	1	0
Ireland	29	28	6	2
Israel	5	2	0	0
→ Italy	50	44	0	0
Latvia	1	1	0	0
Luxembourg	1	1	0	0
Republic of Moldova	1	1	1	0
Netherlands	16	13	1	4
Norway	6	6	1	0
Poland	23	23	3	0
Portugal	28	24	0	0
Serbia	1	1	0	0
→ Spain	54	34	9	3
Sweden	12	7	3	1
→ United Kingdom	280	198	69	14
Total	572	419	100	24

- Cinsiyet farkı yok
- Çoğunluğu beyaz ırk

Histopatolojik inceleme

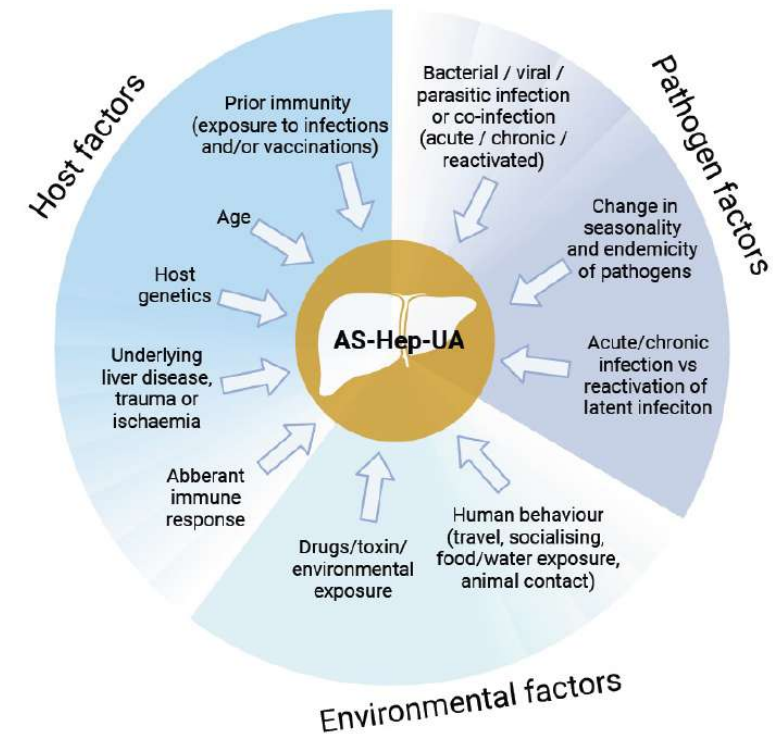


ESGVH olarak Dr Vanessa Herder'a (Council-University of Glasgow Centre for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow, UK) bu histopatolojik görüntüyü kullanmamıza izin verdiği için teşekkür ederiz.

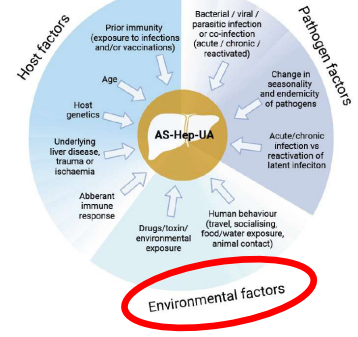
ESGVH olarak hipotezimiz

Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain?

Philippa C. Matthews^{1,2,3†}, Cori Campbell^{4†}, Oana Săndulescu⁵, Mojca Matičič⁶, Simona Maria Ruta⁷, Antonio Rivero-Juárez⁸, Berend Joost van Welzen⁹, Boun Kim Tan¹⁰, Federico Garcia¹¹, George Sebastian Gherlan¹², Güle Çınar¹³, İmran Hasanoğlu¹⁴, Ivana Gmizić¹⁵, Laura Ambra Nicolini¹⁶, Lurdes Santos¹⁷, Narina Sargsyants¹⁸, Petar Velikov¹⁹, Selma Habibović²⁰, Slim Fourati²¹, Snježana Židovec-Lepej²², Vanessa Herder²³, Susanne Dudman²⁴, Victor Daniel Miron²⁵, William Irving^{26†} and Gülşen Özkaya Şahin^{27,28*†}



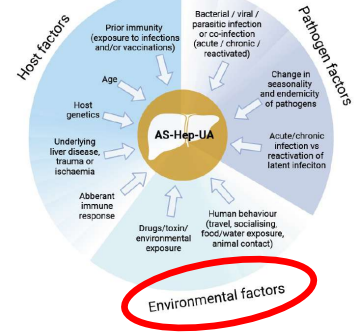
Çevresel faktörler



• İlaç/toksin/çevresel etkenlere maruz kalım

- İlaça bağlı karaciğer hasarı (İBKH), reçete edilen/edilmeyen ilaçların kullanımına ve bitkisel ürünlere (pirolizidin alkaloidler, vb) bağlı olaark gelişir.
- İBKH tanısı zor konur çünkü
 - Karaciğer hasarı ilaç kullanımından çok sonra ortaya çıkabilir
 - İlaç ve herbal ürün sayısı 1000'in üzerinde
 - İBKH tanısı yüksek şüphe gerektirir
- **Şu ana dek kontrol gruplarına kıyasla olgularda şüpheli hayvan teması, yiyecek, ilaç, toksin vb maruziyetinde anlamlı artış saptanmadı.**

Çevresel faktörler

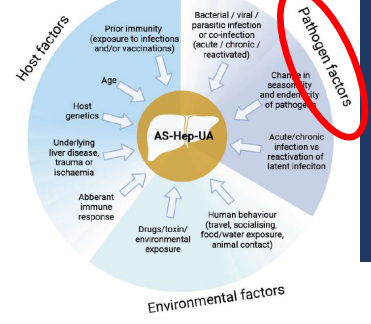


• İlaç/toksin/çevresel etkenlere maruz kalım

- İlaça bağlı karaciğer hasarı (İBKH), reçete edilen/edilmeyen ilaçların kullanımına ve bitkisel ürünlere (pirolizidin alkaloidler, vb) bağlı olarak gelişir.
- İBKH tanısı zor konur çünkü
 - Karaciğer hasarı ilaç kullanımından çok sonra ortaya çıkabilir
 - İlaç ve herbal ürün sayısı 1000'in üzerinde
 - İBKH tanısı yüksek şüphe gerektirir
- **Şu ana dek kontrol gruplarına kıyasla olgularda şüpheli hayvan teması, yiyecek, ilaç, toksin vb maruziyetinde anlamlı artış saptanmadı.**

• Kontamine yiyecek/su

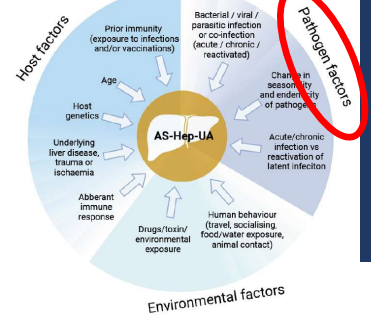
- Tüm yaş grupları etkilenmeliydi.
- Mikotoksinler (amatoksin, aflatoksin)?
 - Bazı klinik örneklerde mikotoksinler saptandı. Ama kontrol grubunda da görüldü.
- Coğrafik dağılım çok geniş ve olgular arasında coğrafik bağ yok
- **Kontamine yiyecek/su teorisi pek mümkün değil.**



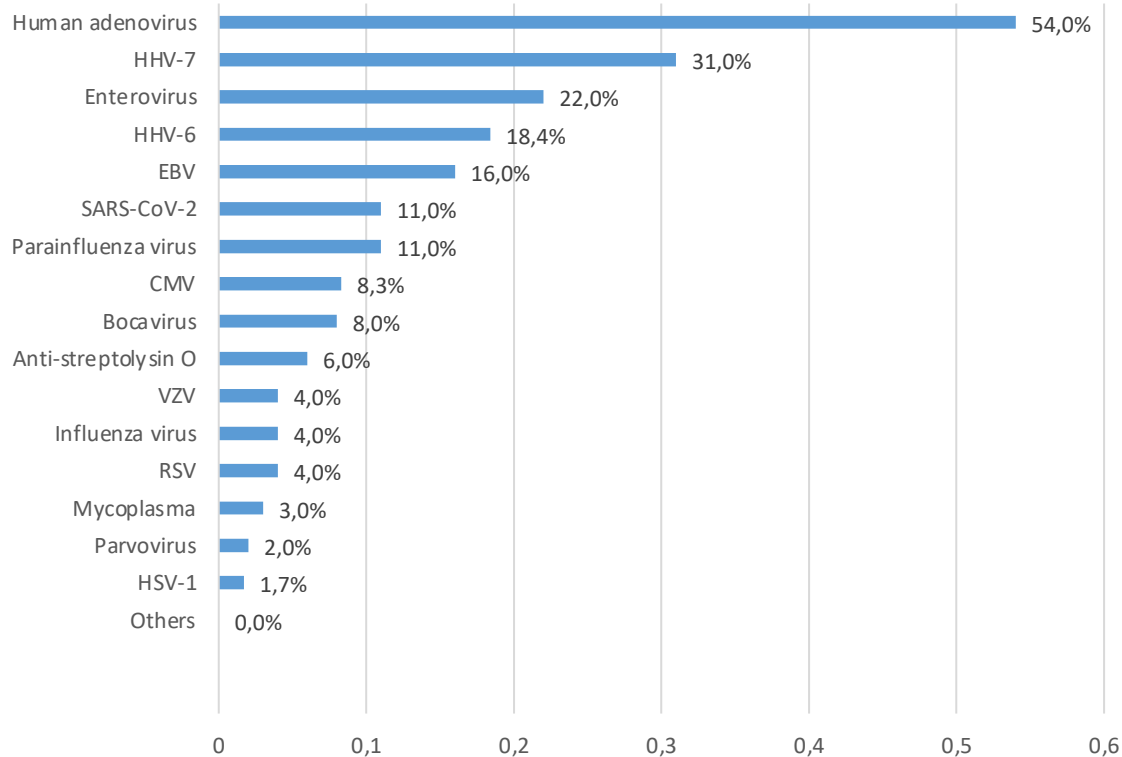
İnfeksiyöz ajanlar

- En olası etiyoloji bir veya çoklu ajanla infeksiyon
- Sürveyans ve epidemiyolojik araştırmalar hala devam ediyor
- Şu ana değin net bir epidemiyolojik ilişki veya tek bir ortak ajana maruz kalım gösterilemedi

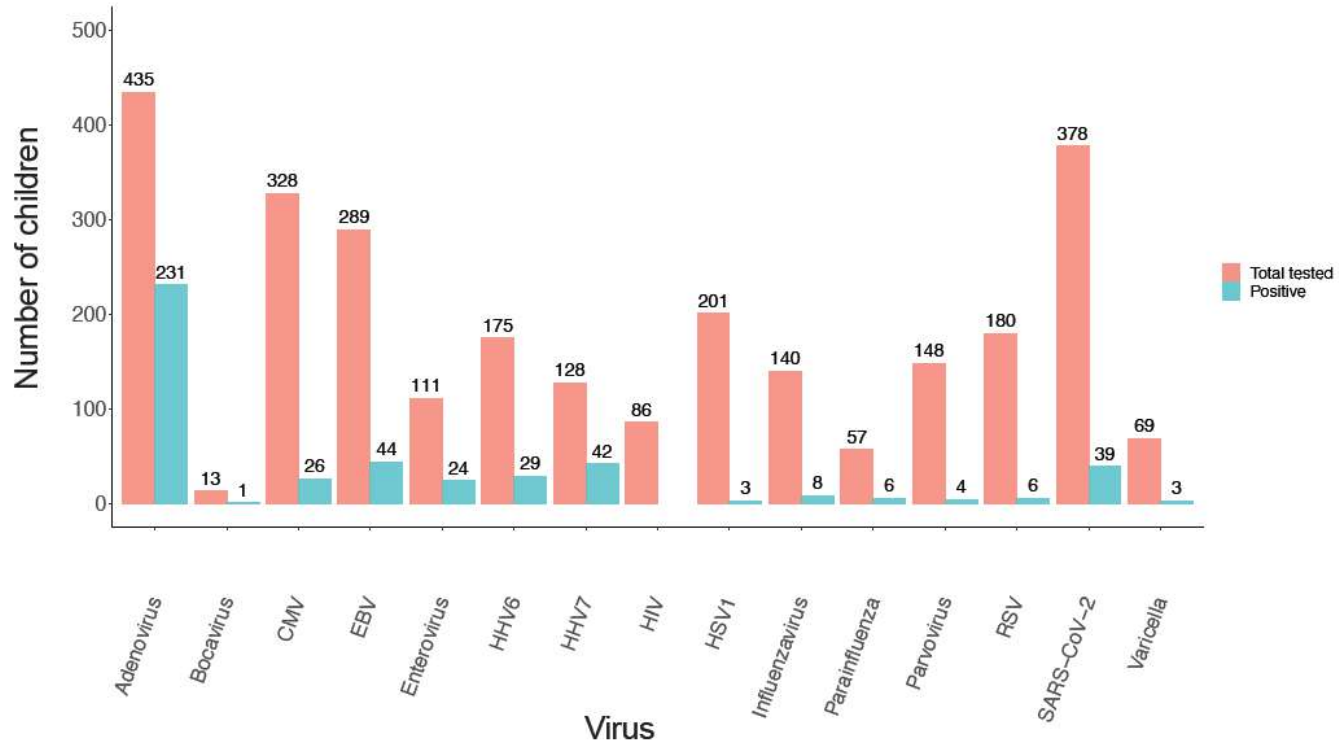
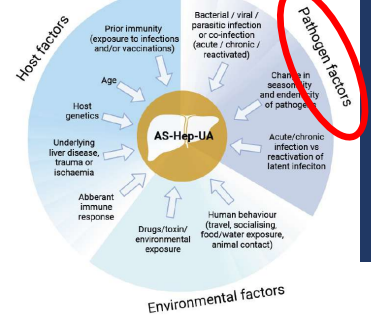
İnfeksiyöz ajanlar



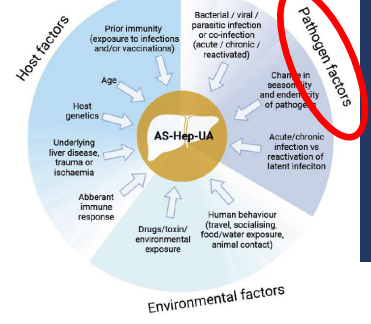
- En olası etiyoloji bir veya çoklu ajanla infeksiyon
- Sürveyans ve epidemiyolojik araştırmalar hala devam ediyor
- řu ana değin net bir epidemiyolojik ilişki veya tek bir ortak ajana maruz kalım gösterilemedi



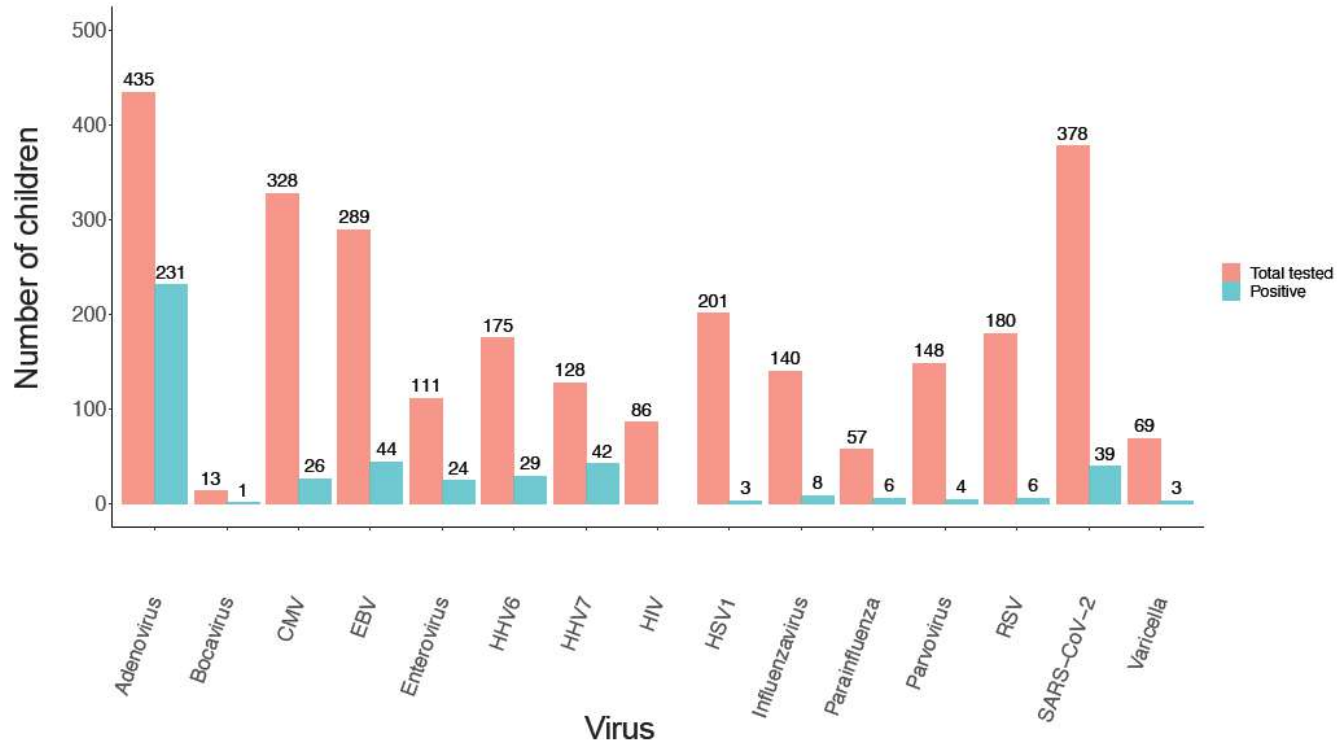
Adenovirus



Baskin alttip adenovirus 41F

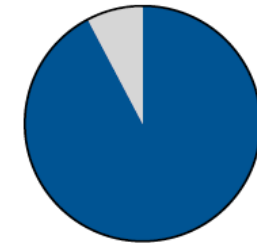


UKHSA clinical diagnostic data for England (July 2022)



All cases

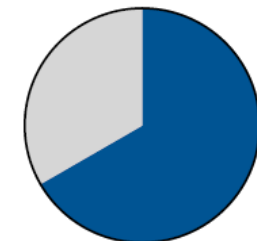
HAdV positive samples (n=52 that could be typed)



41F positive (92%)
41F negative (8%)

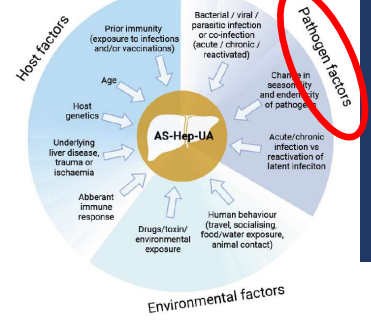
Transplant cases

HAdV positive samples (n=9 that could be typed)



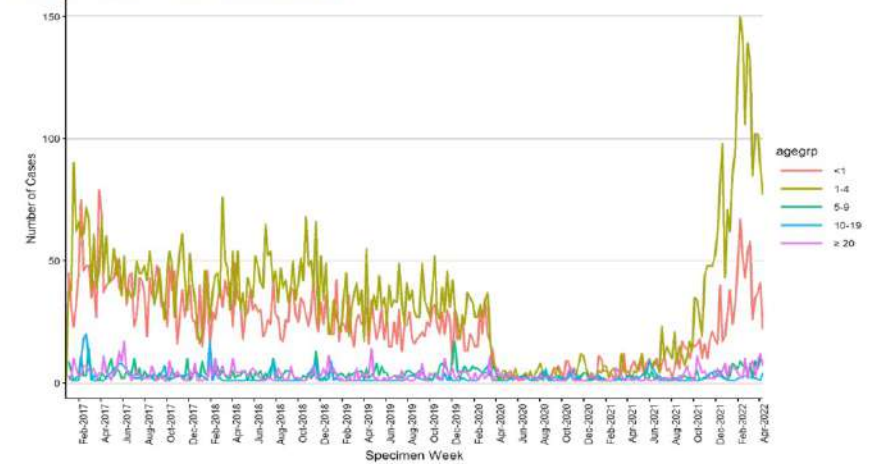
41F positive (67%)
41F negative (33%)

Etiyolojik ajan adenovirüs olabilir mi?



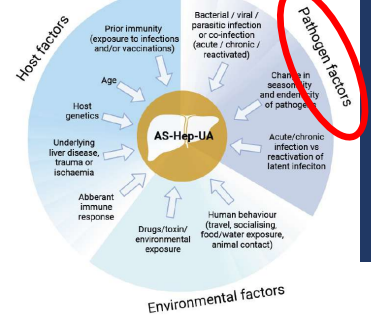
- HAdV 41F çocuklarda gastroenterite neden olduğu bilinen bir ajan ancak fulminan hepatit sadece SOT ve HOT yapılan hastalarda görülüyor.
- Yeni bir mutant olabilir mi? Genomik araştırmalar hastalık fenotipinde değişikliğe neden olabilecek bir mutasyon/rekombinant virüs gösteremedi.
- O halde bu salgındaki yüksek adenovirüs insidansını nasıl açıklayabiliriz?
 - Daha çok olgu-kontrol çalışmalarına ihtiyacımız var.
 - Neden COVID-19 'a bağlı kapanmaya ikincil artmış duyarlılık olabilir mi?
- Karaciğerde viral inklüzyon, viral protein, virüs partikülü görülmedi.

Figure 5. Adenovirus episodes from Faecal/GI samples by age and week of specimen, England 1 January 2017 to 17 April 2022*
Supplementary data is not available for this figure.



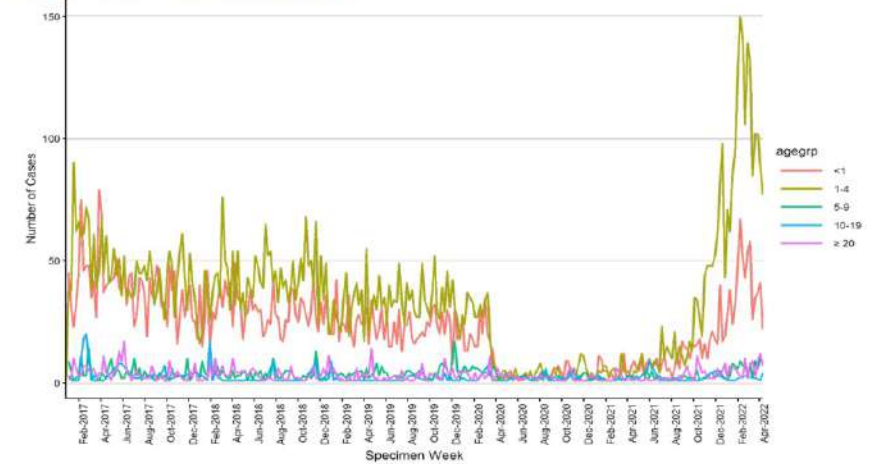
GOV.UK London, 2022: Investigation into acute hepatitis of unknown etiology in children in England: Case update

Etiyolojik ajan adenovirüs olabilir mi?



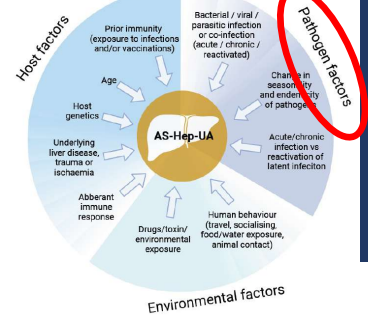
- HAdV 41F çocuklarda gastroenterite neden olduğu bilinen bir ajan ancak fulminan hepatit sadece SOT ve HOT yapılan hastalarda görülüyor.
- Yeni bir mutant olabilir mi? Genomik araştırmalar hastalık fenotipinde değişikliğe neden olabilecek bir mutasyon/rekombinant virüs gösteremedi.
- O halde bu salgındaki yüksek adenovirüs insidansını nasıl açıklayabiliriz?
 - Daha çok olgu-kontrol çalışmalarına ihtiyacımız var.
 - Neden COVID-19 'a bağlı kapanmaya ikincil artmış duyarlılık olabilir mi?
- Karaciğerde viral inklüzyon, viral protein, virüs partikülü görülmedi.
- Adenovirüs tek başına bir neden değil

Figure 5. Adenovirus episodes from Faecal/GI samples by age and week of specimen, England 1 January 2017 to 17 April 2022*
Supplementary data is not available for this figure.



GOV.UK London, 2022: Investigation into acute hepatitis of unknown etiology in children in England: Case update

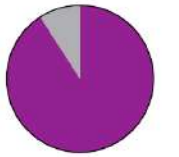
Adeno-associated virus-2



- AAV2, 9 Skotlandlı hastanın 9'unda saptandı. Kontrol grubunda negatifti (Ho et al. 2022)
- 16 İngiliz hasta (Morphopoulo et al. 2022)

AS-Hep-UA Cases

A Non-transplant cases (blood PCR) n=11



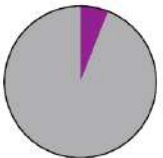
■ AAV-positive (91%)
■ AAV-negative (9%)

B Transplant cases (liver PCR) n=5



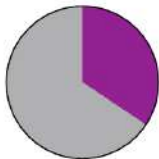
■ AAV-positive (100%)

C Immunocompetent group (blood PCR) n=100



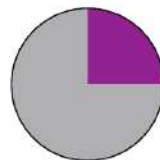
■ AAV-positive (6%)
■ AAV-negative (94%)

D Immunocompromised group (blood PCR) n=32



■ AAV-positive (34%)
■ AAV-negative (66%)

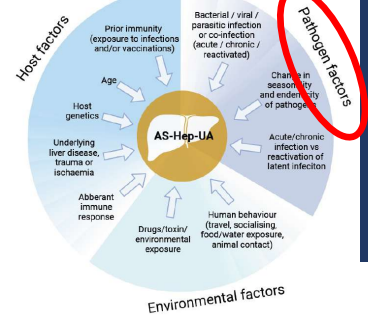
E Liver PCR n=4



■ AAV-positive (25%)
■ AAV-negative (75%)

Controls

Adeno-associated virus-2

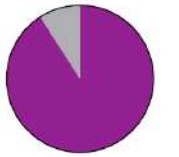


- AAV2, 9 Skotlandlı hastanın 9'unda saptandı. Kontrol grubunda negatifti (Ho et al. 2022)
- 16 İngiliz hasta (Morphopoulo et al. 2022)

- Dependoparvovirus
- İnsanda endemik
- Rutin tanıda yok
- AAV2 en sık rastlanan subtip
- Defektif bir ss-DNA virusü ve ancak adenovirüs (veya HHV6) yardımıyla replike olabilir.
- Nadiren hepatoselüler kanseri tetikleyebilir.

AS-Hep-UA Cases

A Non-transplant cases (blood PCR) n=11



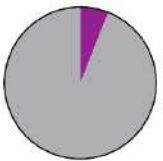
■ AAV-positive (91%)
■ AAV-negative (9%)

B Transplant cases (liver PCR) n=5



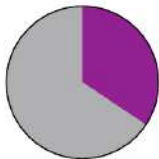
■ AAV-positive (100%)

C Immunocompetent group (blood PCR) n=100



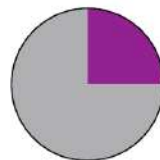
■ AAV-positive (6%)
■ AAV-negative (94%)

D Immunocompromised group (blood PCR) n=32



■ AAV-positive (34%)
■ AAV-negative (66%)

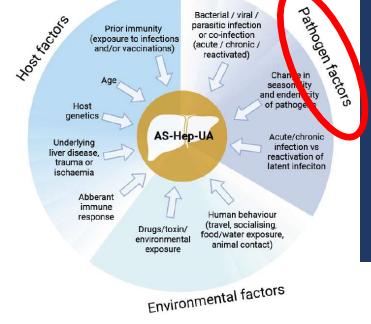
E Liver PCR n=4



■ AAV-positive (25%)
■ AAV-negative (75%)

Controls

Adeno-associated virus-2

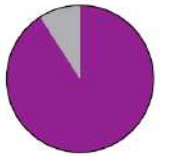


- AAV2, 9 Skotlandlı hastanın 9'unda saptandı. Kontrol grubunda negatifti (metagenomik/realtime PCR)
- 16 İngiliz hasta

- Dependoparvovirus
- İnsanda endemik
- Rutin tanıda yok
- AAV2 en sık rastlanan subtip
- Defektif bir ss-DNA virusü ve ancak adenovirüs (veya HHV6) yardımıyla replike olabilir.
- Nadiren hepatoselüler kanseri tetikleyebilir.

AS-Hep-UA Cases

A Non-transplant cases (blood PCR) n=11



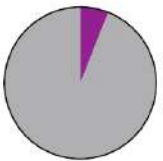
■ AAV-positive (91%)
■ AAV-negative (9%)

B Transplant cases (liver PCR) n=5



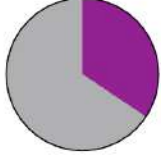
■ AAV-positive (100%)

C Immunocompetent group (blood PCR) n=100



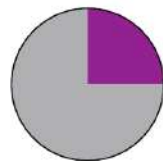
■ AAV-positive (6%)
■ AAV-negative (94%)

D Immunocompromised group (blood PCR) n=32



■ AAV-positive (34%)
■ AAV-negative (66%)

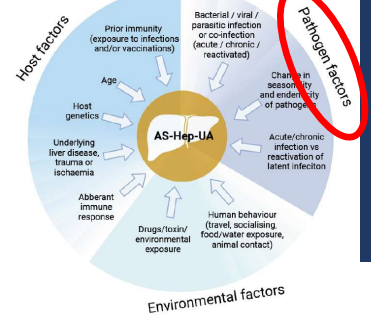
E Liver PCR n=4



■ AAV-positive (25%)
■ AAV-negative (75%)

Controls

Adeno-associated virus-2

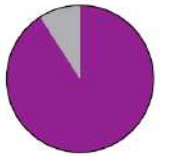


- AAV2, 9 Skotlandlı hastanın 9'unda saptandı. Kontrol grubunda negatifti (metagenomik/realtime PCR)
- 16 İngiliz hasta

- Dependoparvovirus
- İnsanda endemik
- Rutin tanıda yok
- AAV2 en sık rastlanan subtip
- Defektif bir ss-DNA virusü ve ancak adenovirüs (veya HHV6) yardımıyla replike olabilir.
- Nadiren hepatoselüler kanseri tetikleyebilir.

AS-Hep-UA Cases

A Non-transplant cases (blood PCR) n=11



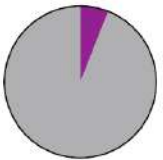
■ AAV-positive (91%)
■ AAV-negative (9%)

B Transplant cases (liver PCR) n=5



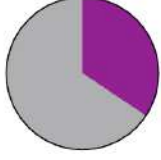
■ AAV-positive (100%)

C Immunocompetent group (blood PCR) n=100



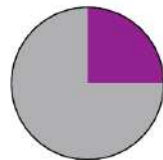
■ AAV-positive (6%)
■ AAV-negative (94%)

D Immunocompromised group (blood PCR) n=32



■ AAV-positive (34%)
■ AAV-negative (66%)

E Liver PCR n=4



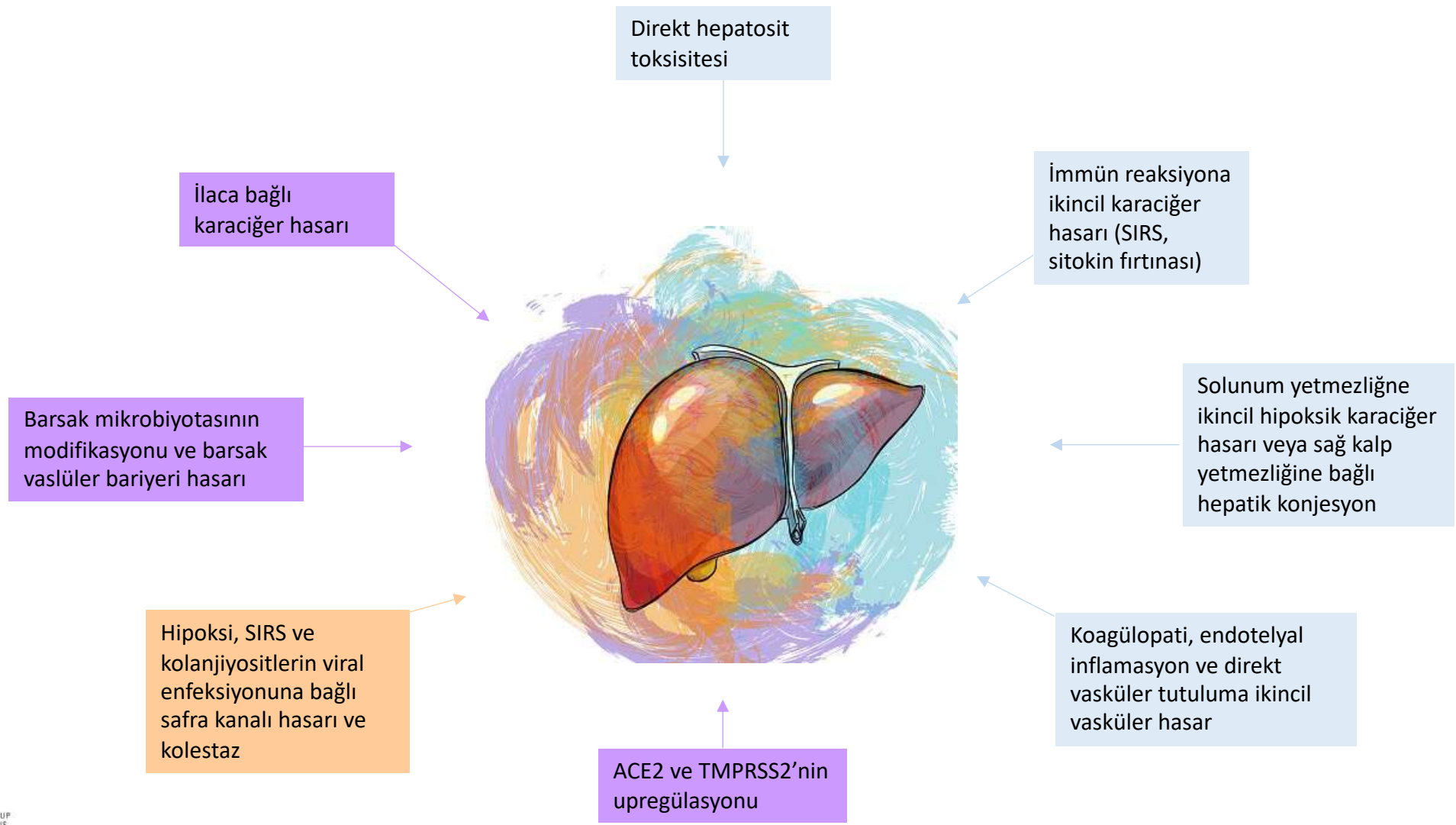
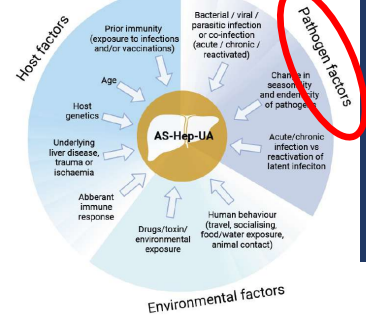
■ AAV-positive (25%)
■ AAV-negative (75%)

Controls

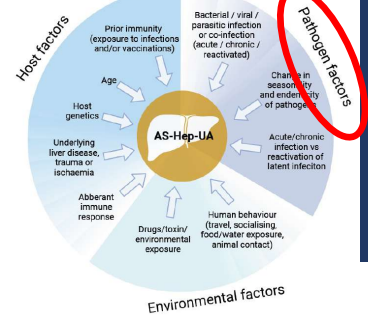
- AAV gen terapisinde vektör olarak kullanılıyor
- Yüksek dozda immün yanıtı tetikleyerek karaciğer hasarına neden olabilir.

AAV tek başına bir neden değil

1° SARS-CoV-2 enfeksiyonu karaciğer disfonksiyonuna neden olabilir

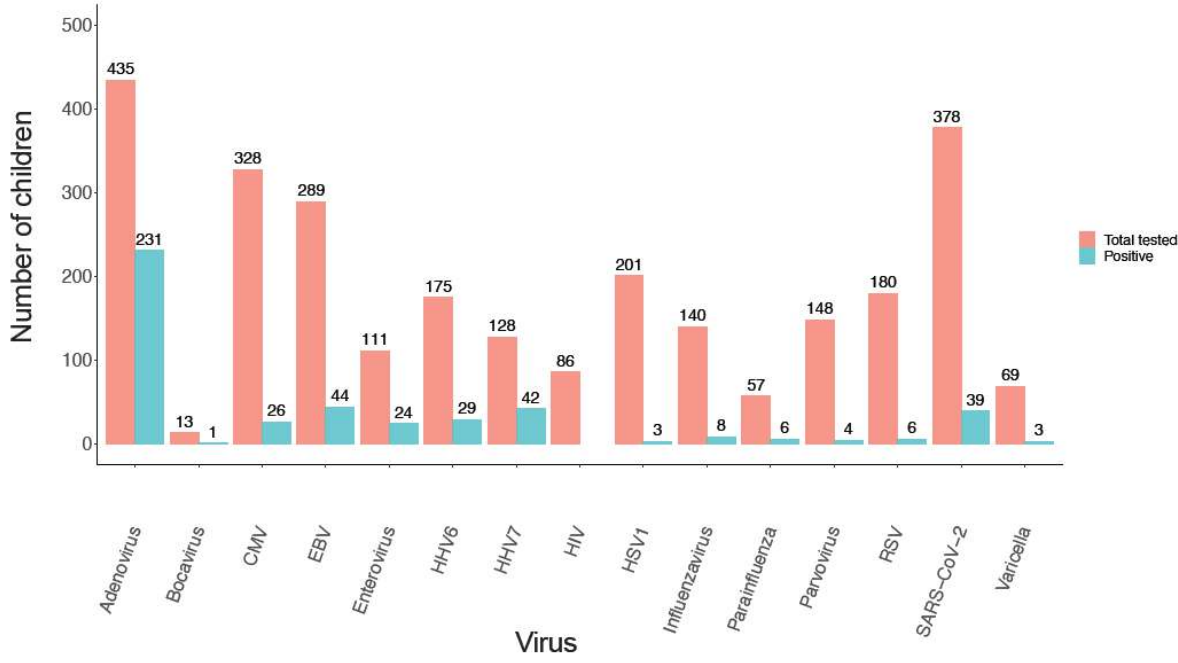
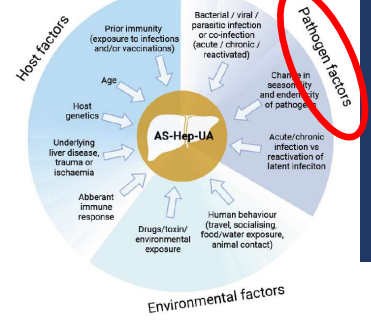


SARS-CoV-2 tek neden olamaz

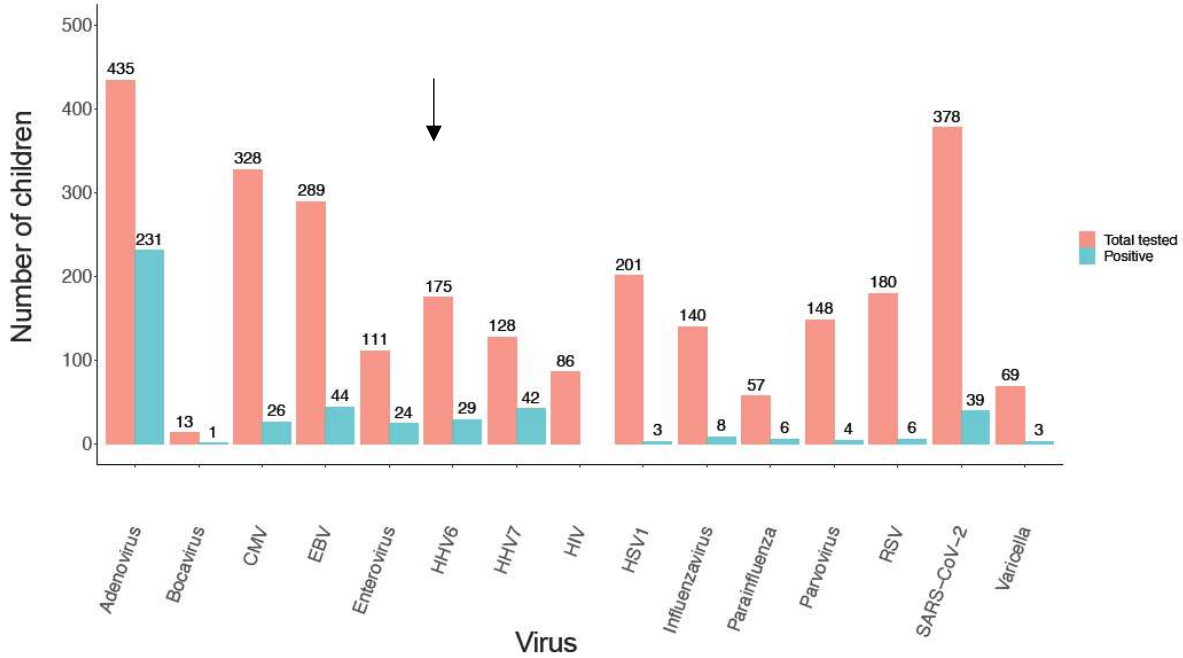
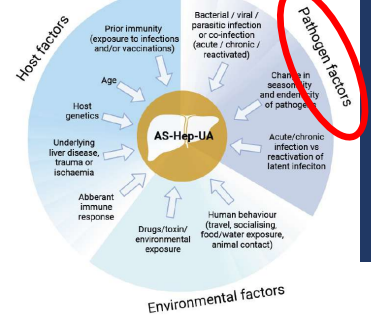


- SARS-CoV-2 nedeniyle yatırılan >5700 çocuk ve erişkin (Richardson S et al. JAMA, 2020): %58 olguda ↑AST ve % 39 olguda ↑ALT
- Komplike olmayan COVID-19 olgularında karaciğer enzimlerine rutin olarak bakılmıyor!
- Hepatit genellikle hafif-orta ve genellikle semptomatik tedaviyle iyileşiyor. Erişkinde daha sık.
- Bu salgın, pandeminin pik yaptığı dönemde değil, nispeten hafiflediği dönemde ortaya çıktı.
- SARS-CoV-2 prevalansı açısından olgularla kontrol grupları arasında fark yok.
- SARS-CoV-2 tek başına bir neden değil

Diğer virüsler?



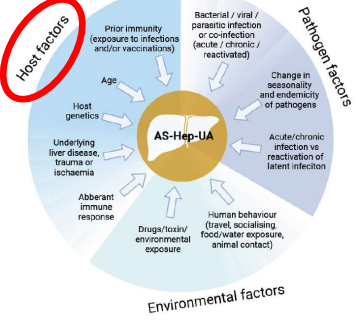
HHV-6 tek başına bir neden değil



• HHV-6

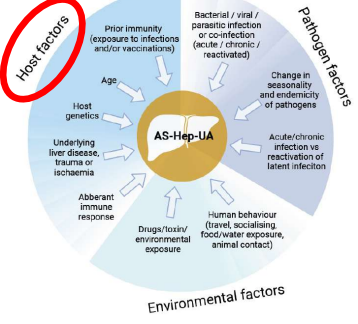
- Avrupadaki olguların %17'sinde HHV-6 saptandı
- Birleşik Krallık'taki 5 çocuğun karaciğer biyopsi incelemesinde tüm olgularda HHV-6 saptandı
- İnsanlarda yaygın, primer enfeksiyon erken çocukluk çağında geçirilir
- İmmünokompetan çocuklarda 1° HHV-6 enfeksiyonu sıklıkla hafif seyredir.
- Akut karaciğer yetmezliği nadir
- Literatürde HHV-6'ya bağlı fulminan hepatit gelişen az sayıda olgu bildirimi var.

HHV-6 tek başına bir neden değil



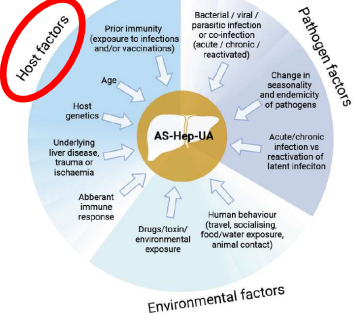
Konağın rolü?

- Yaş
- Cinsiyet
- SARS-CoV-2 aşısı
- Altta yatan karaciğer hastalığı
- Anormal immün yanıt



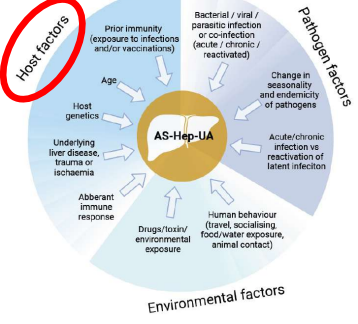
Konağın rolü?

- Yaş: *Küçük çocuklarda immatür immünite?*
- Cinsiyet
- SARS-CoV-2 aşısı
- Altta yatan karaciğer hastalığı
- Anormal immün yanıt



Konağın rolü?

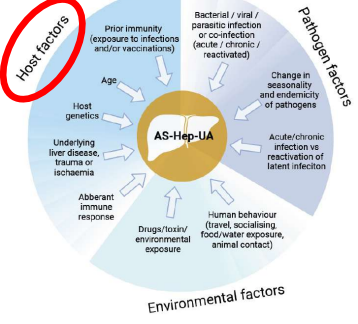
- Yaş: *Küçük çocuklarda immatür immünite?*
- Cinsiyet: *Bir faktör değil*
- SARS-CoV-2 aşısı: *Olguların çoğu <5 yaşında olduğundan aşı olmadı*
- Altta yatan karaciğer hastalığı: *Çocuklar önceden sağlıklıydı. Bir faktör değil*
- Anormal immün yanıt



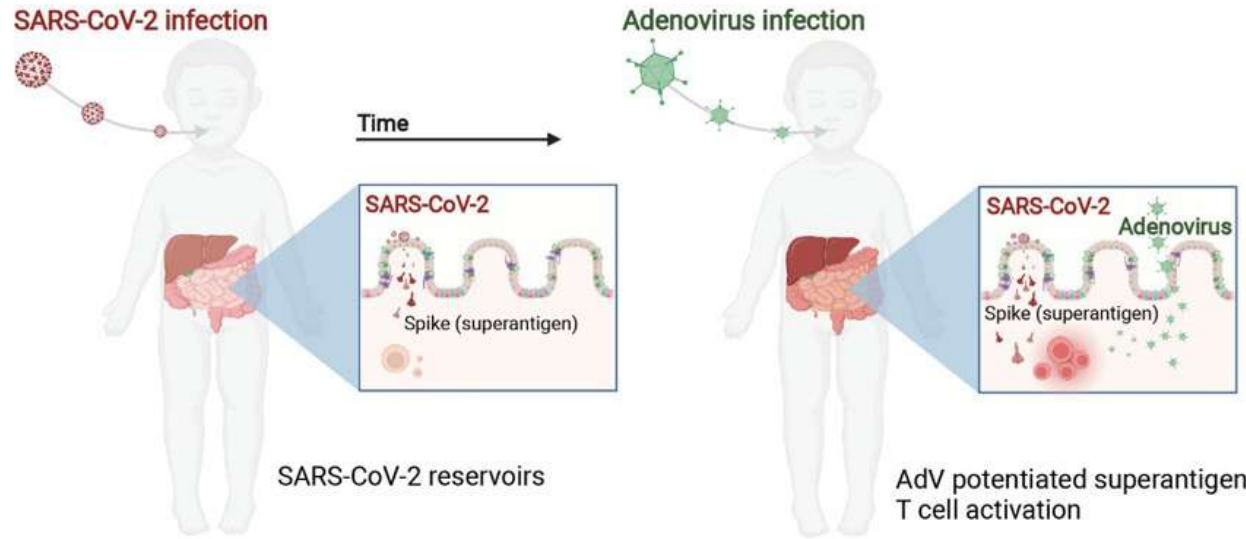
Konağın rolü?

- Yaş: *Küçük çocuklarda immatür immünite?*
- Cinsiyet: *Bir faktör değil*
- SARS-CoV-2 aşısı: *Olguların çoğu <5 yaşında olduğundan aşı olmadı*
- Altta yatan karaciğer hastalığı: *Çocuklar önceden sağlıklıydı. Bir faktör değil*
- **Anormal immün yanıt**

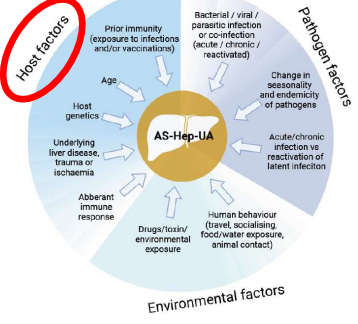
İmmünitenin rolü?



- Eşzamanlı ya da ardışık viral infeksiyonlar karaciğerde şiddetli hiperinflamatuvar yanıtı tetikleyebilir
- **SARS-CoV-2 ve adenovirus 41F**
 - Birleşik Krallık'taki çocukların %11'i SARS-CoV-2 PCR ve %60'ı da antikor pozitif.
 - COVID-19 -> GİS'de viral rezervuar oluşumu -> viral persistans -> bağırsak epitelinden spike proteini salınımı -> persistan immün aktivasyon



- Hem SARS-CoV-2 hem de adenovirus innate ve adaptif immünitenin potent indüktörü. SARS-CoV-2 persistansı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç var.

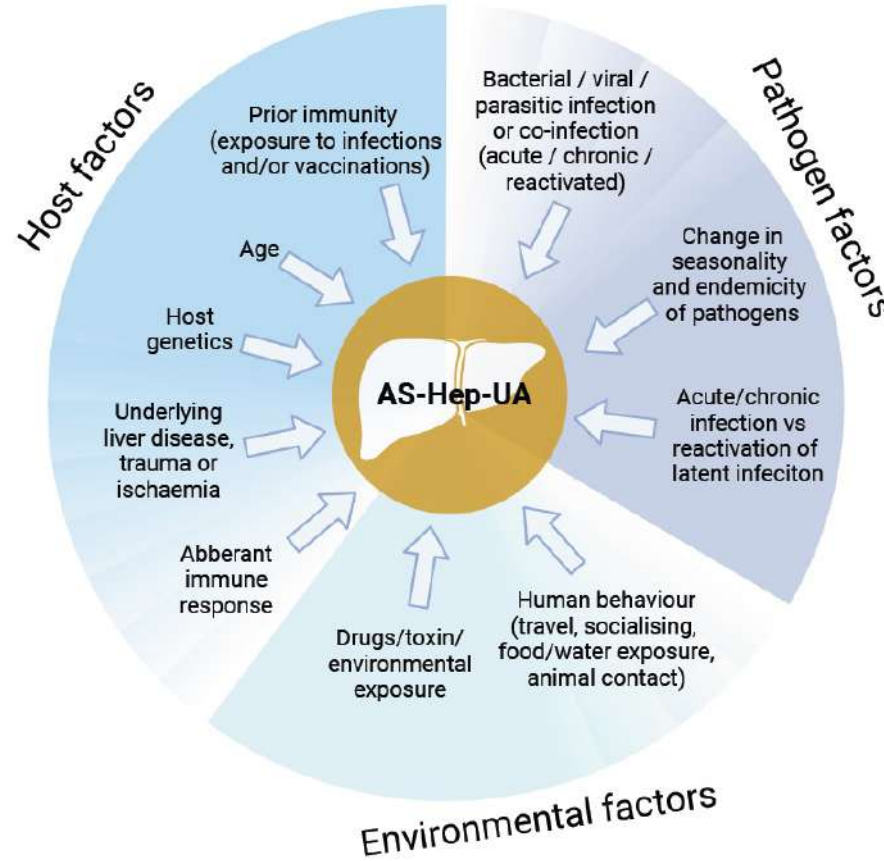


Genetik yatkınlık?

- Spesifik alleller hiperinflamatuvar yanıtı tetikleyebilir
- Karaciğer transplantasyonu yapılan 5 ingiliz çocuğun dördünde HLA DRB1*04:01 geni saptandı.
 - Bu 5 çocuğun 5'inde AAV2 ve HHV6 saptandı.
- İngiltere'deki sağlıklı çocuklarda bu allelin prevalansı % 10-13
- Bu allelin çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu biliniyor

COVID-19 sonrası dünyada konak ve patojen arasındaki etkileşim bu salgından sorumlu olabilir

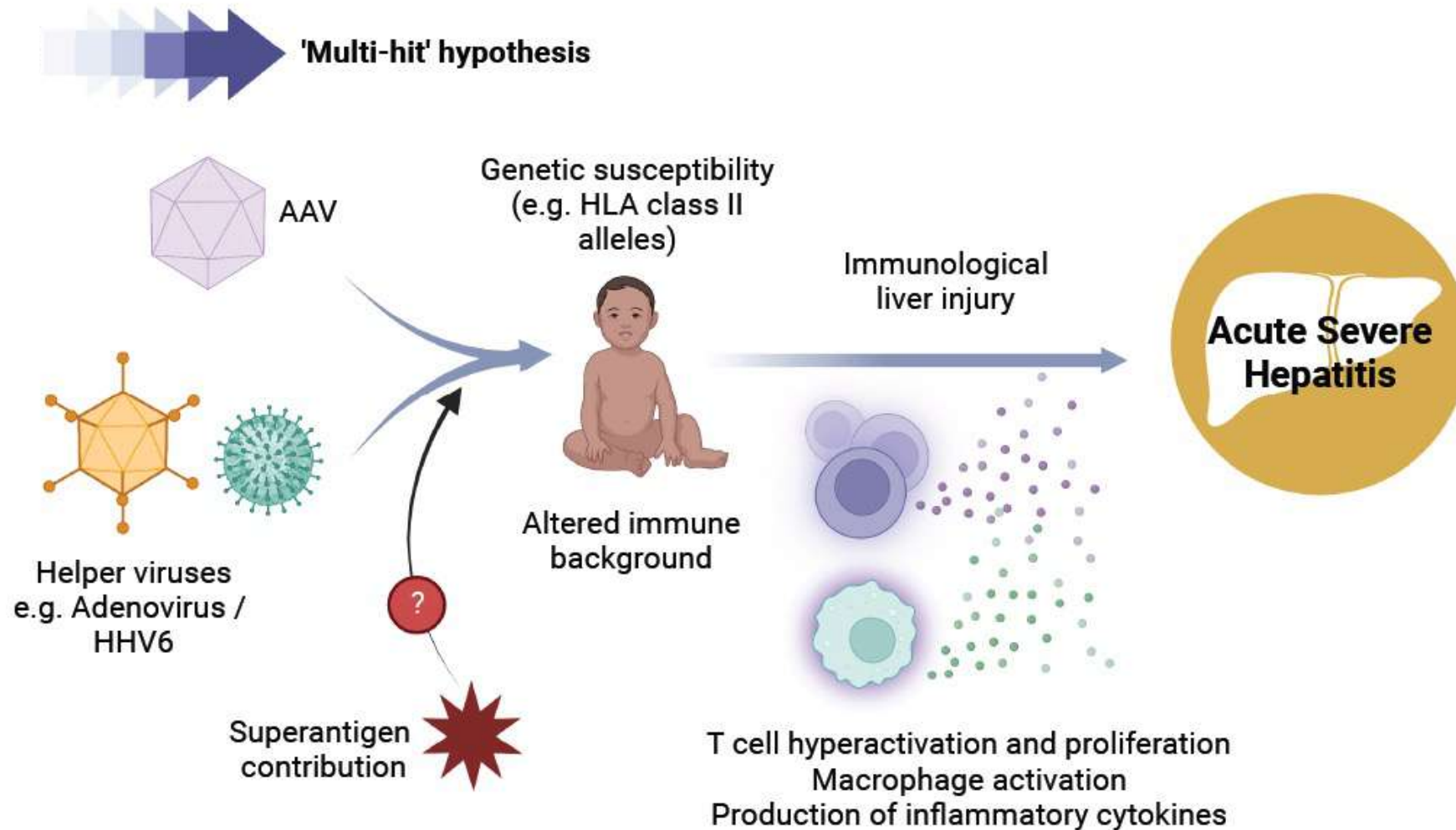
HLA DRB1*04:01



Kapanma?

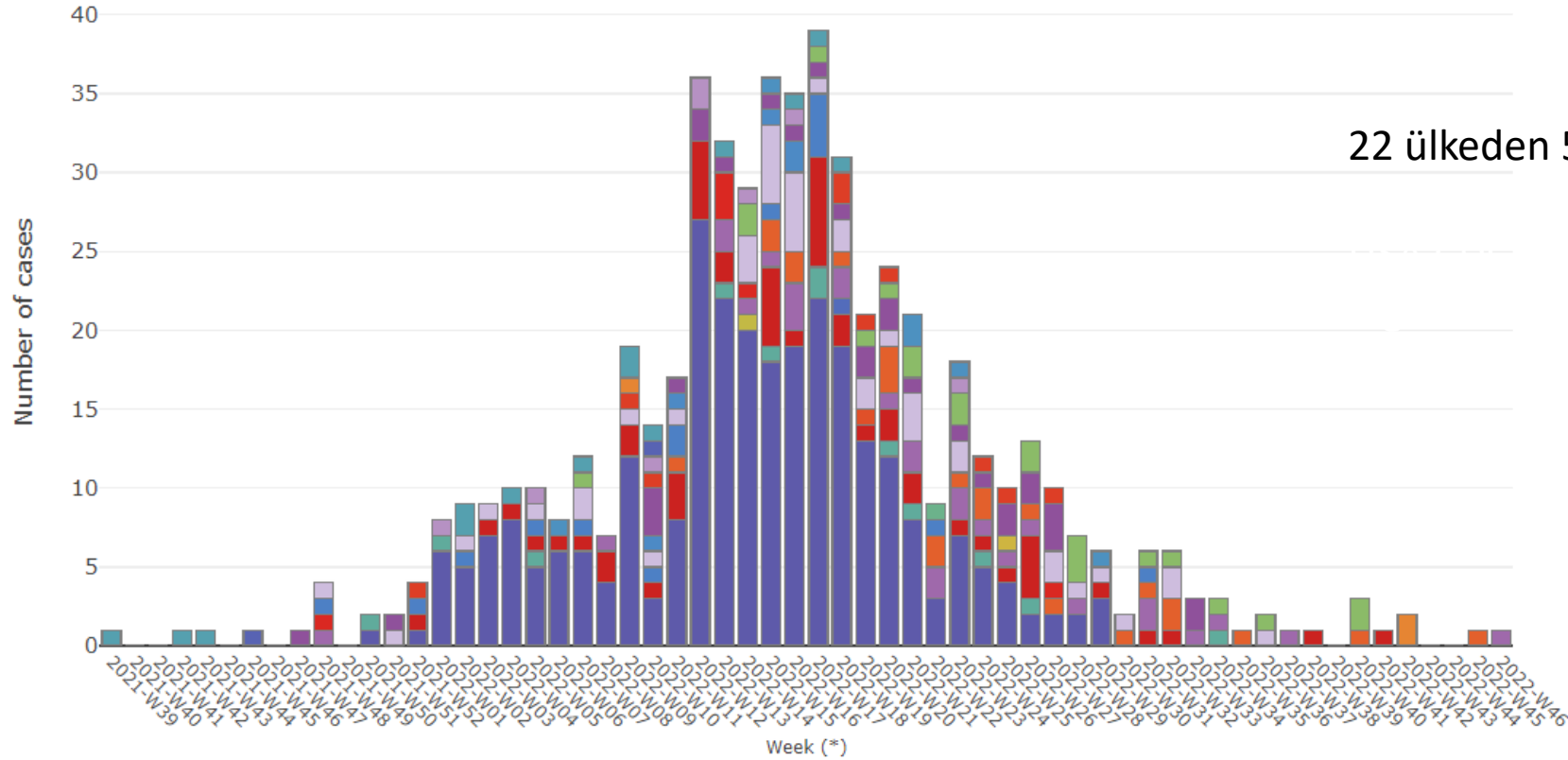
Ko-enfeksiyon/süperenfeksiyon
*SARS-CoV-2 + adenovirus 41F
*AAV + Adenovirus 41F
*AAV + HHV6

ESGVH olarak hipotezimiz



Şu anda durum nasıl?

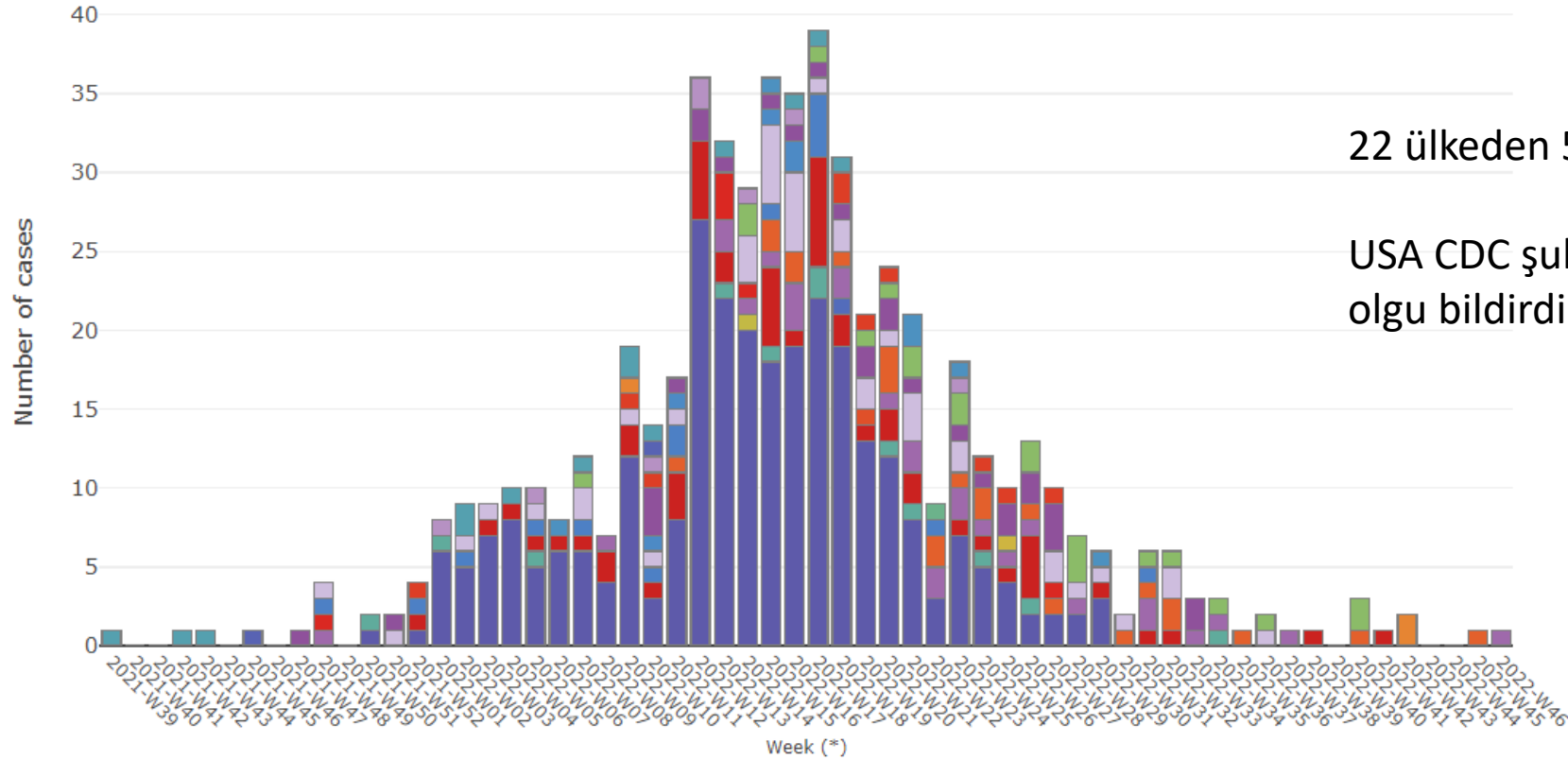
Number of cases per week by date of onset of illness or date of hospitalisation, and reporting country



- | | | | |
|------------|---------------------|----------|--------|
| Austria | Belgium | Bulgaria | Cyprus |
| Denmark | Finland | France | Greece |
| Ireland | Israel | Italy | Latvia |
| Luxembourg | Netherlands | Norway | Poland |
| Portugal | Republic of Moldova | Serbia | Spain |
| Sweden | United Kingdom | | |

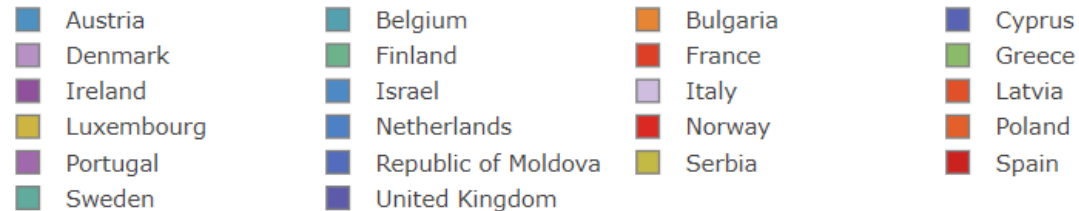
Şu anda durum nasıl?

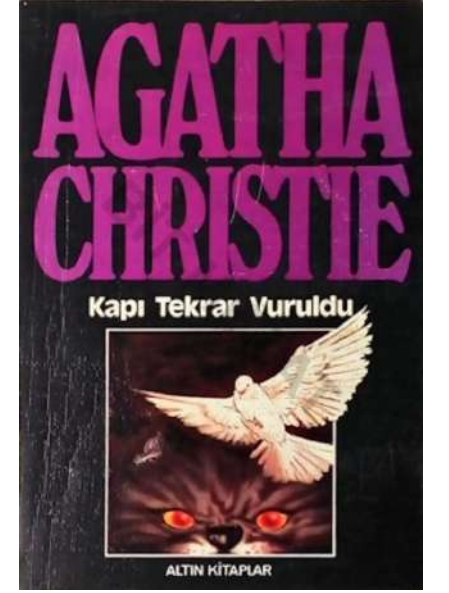
Number of cases per week by date of onset of illness or date of hospitalisation, and reporting country



22 ülkeden 572 olgu bildirildi

USA CDC şubat ayında 5 yeni olgu bildirdi.





Gizemli hepatitler hala gizemli

Teşekkürler!

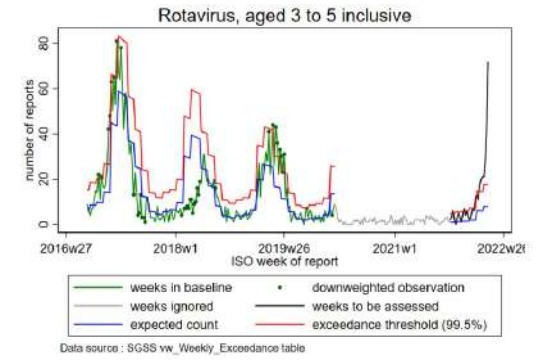
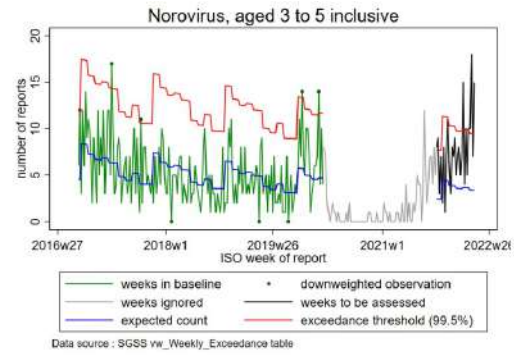
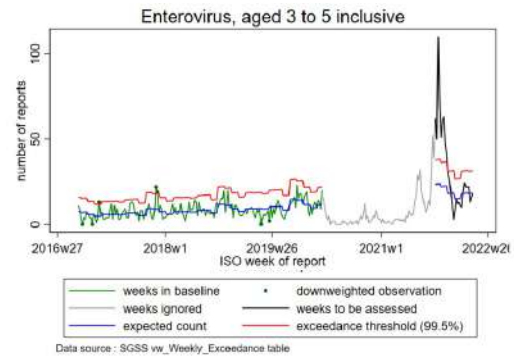
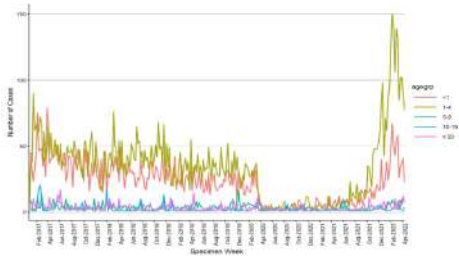
- İlginiz için teşekkürler!
- ESGVH'e teşekkür!
 - Adriana Vince, Agnese Comelli, Anca-Elena Duduveche, Andrew Ustianowski, Anna Söderlund-Strand, Anne-Marie Roque-Afonso, Antonio Riccardo Buonomo, Antonio Rivero-Juarez, Arjan Harxhi, Aybaniz Dadashova, Bart Rijnders, Benjamin Liu, Berend Joost van Welzen, Blaz Pecavar, Boun Kim Tan, Burcu Isler, Christian Kampmann, Christopher Lowe, Federico Garcia, George Sebastian Gherlan, Georgios Kazdaglis, Giampaolo Corti, Güle Çınar, İmran Hasanoglu, Ivana Gmizic, Kate Templeton, Laura Alagna, Laura Ambra Nicolini, Lurdes Santos, Malik Sallam, Manisha Gupta, Marianne Alanko, Mario Mondelli, Massimo Puoti, Mojca Maticic, Monique Andersson, Muhammed Bekçibaşı, Narina Sargsyants, Oana Sandulescu, Paul Otieno Yonga, Petar Velikov, Philippa Matthews, Rafael Usubillaga Narvaez, Robert Flisiak, Rohit Kumar, Simona Ruta, Slim Fourati, Snjezana Zidovec Lepej, Thijs Vandelaar, Tinatin Jomidava, Una Sutton-Fitzpatrick, William Irving, Zeinab Said.



- Gülsen Özkaya Sahin, Sweden (Chair)
- William Irving, UK
- Arjan Harxhi, Albania

ESGVH's working hypothesis

- Due to changes in population exposure and immunity as a result of periods of pandemic lockdown in 2020-21 children became vulnerable to viral agents.



- Children with susceptible