

Rinovirüsün Neden Olduğu Akut Respiratuvar Distress Sendromu

Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Rhinovirus

Gökhan Ceylan¹, Rana İşgüder¹, Ahu Kara², Gamze Gülfidan¹, Hasan Ağin¹, İlker Devrim²

1 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

2 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Ünitesi, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

The majority of cold and flu-like illnesses are caused by rhinoviruses . However rhinoviruses are also associated with more serious illness, such as exacerbation of asthma, wheezing, chronic obstructive pulmonary disease and fatal pneumonia in immunocompromised patients. Human rhinovirus is a major cause of acute viral respiratory tract infections in hospitalized children. In this article we present a 3-month-old girl who was admitted to our pediatric intensive care unit with complaints of difficulty in breathing and severe pneumonia. During her treatment for pneumonia caused by rhinovirus infection acute respiratory distress syndrome was onset so she was supported with mechanical ventilation for 18 days. After total treatment of three weeks, patient was discharged without any sequelae.

Keywords: Rhinovirus, Acute Respiratory Distress Syndrome, Bronchoalveolar Lavage, Severe Pneumonia, ARDS

ÖZET

Soğuk algınlığı ve grip benzeri hastalıkların çoğu rinovirüslerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte rinovirüsler, astım ataklarının alevlenmesi, hışıltı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda fatal pnömoni gibi daha ağır tablolar ile de ilişkilidir. Rinovirüsler, hastanede yatan çocuklarda akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Bu makalede nefes almakta zorluk şikayeti ile başvuran ve ağır pnömoni tanısıyla yatırılan üç aylık bir kız çocuğu sunulmaktadır. Hastada rinovirüse bağlı pnömoni tanısı ile izlenirken akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gelişti ve 18 gün süreyle mekanik ventilatörde izlendi. Toplam üç hafta süren tedavi sonrasında hasta sekelsiz olarak iyileşti.

Anahtar Kelimeler: Rinovirus, Akut Respiratuvar Distres Sendromu, Bronkoalveolar Lavaj, Ağır Pnömoni, ARDS

Rinovirüsler, uzun zamandan beri genel olarak çok sık görülen soğuk algınlığı etkeni olarak bilinmekte ve çoğunlukla hafif,ılımlı ve kendini sınırlandıran enfeksiyon tablosu ile karakterize olmaktadır. Ancak rinovirüslerin son yıllarda alt solunum yollarını da tuttuğu ve hem yetişkinlerde hem çocuklarda astım ataklarını indüklediği gösterilmiştir (1). Vietnamlı çocuklarda rinovirüse bağlı ağır pnömoni kaynaklı ölümlerin görülmesi, rinovirüslerin de ağır enfeksiyonlara nadir de olsa yol açabileceğini göstermektedir (2).

Bu makalede rinovirüse bağlı akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişen 3 aylık kız hasta sunulmaktadır

Olgu

Üç aylık kız hasta nefes almakta zorluk şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın bir hafta önce başlayan ateş, öksürük ve burun akıntısı olduğu ve giderek şikayetlerinin arttığı, sonrasında inlemeli solunumun gelişmesi üzerine hastanemize dış merkezden sevk edildiği öğrenildi. Hastanın bir haftadır azitromisin ve ampisilin tedavisi altında olduğu ve hastanın özgeçmişini sorgulandığında 1 ay önce çocuk enfeksiyon servisinde kızamık enfeksiyonu nedeni ile 8 gün yatırılarak tedavi edildiği öğrenildi. Olgunun yapılan ilk fizik muayenesinde genel durumu orta-kötü, bilinci açık, hidrasyonu yeterliydi. Vücut ağırlığı: 3500gr (<3p), Boy: 59 cm (25-50p), Başçevresi 38 cm (3-10p), hastanın nabızı 130 vuru/dakika, kan basıncı 105/55 mmHg, solunum sayısı 66/dakika idi. Hastada dinlemekle bilateral yaygın krepitan raller duyuluyordu ve buna eşlik eden takipnesi mevcuttu. Hastada inspeksiyonla bol miktarda seröz nazal akıntı tespit edildi. Hastaya yapılan kan sayımında Hemoglobin 11,6 gr/dl, hematokrit %36,7, beyaz küre 9700/mm³(%62 polimorfonüveli lökosit, %38 lenfosit), trombosit 738 bin, C-reaktif protein 0,32 mg/dl, prokalsitonin < 0,05 ng/ml idi. Hasta pnömoni ön tanısı ile Çocuk Yoğun Bakım Kliniğine alındı. Hastanın ilk çekilen akciğer filminde bilateral parakardiyak infiltrasyon saptandı ve hastaya seftriakson 100 mg/kg/gün intravenöz olarak 2 dozda başlandı. Hastanın yatışının ikinci günü solunum sıkıntısının artması ve bakılan kan gazında pO₂/FiO₂: 340 bulunması üzerine invazif olmayan ventilasyon (CPAP) uygulanmaya başlandı. Ancak hastanın genel durumu kötüleşmesi ve ARDS Berlin kriterlerini karşılması nedeni ile (son 1 hafta içinde başlayan solunum sıkıntısı, akciğer grafisinde effüzyon ya da atelektaziye bağlı olmayan opasiteler, akciğer ödeminin kardiyak kökenli olmadığı ekokardiyografi ile ispatı ve alınan arteriel kan gazında pO₂/FiO₂:104 bulunması) hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı(şekil-1). Hastanın almakta olduğu antibiyotik tedavisi vankomisin 60 mg/kg/gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün olacak şekilde değiştirildi. Hastadan alınan bronkoalveolar lavajdan (BAL) yapılan viral etkenlere yönelik multipleks PCR sonucu Rinovirus için pozitif saptanırken, bu yöntemle bakılan diğer olası etkenler olan İnfluenza A/B, Coronavirüs, Metapnömovirüs A/B, RSV A/B, Enterovirus, Parechovirüs, Bocavirüs, Adenovirüs, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenza ise negatif olarak bulundular. Bu dönemde alınan kan kültürleri ve minibal yöntemi ile alınan BAL kültürlerinde ise üreme saptanmadı. Spontan solunum denemeleri başarılı olan hasta, yatışının 19. gününde ekstübe edildi (Şekil-2). Antibiyotik tedavisi 21 güne tamamlanarak kesilen hasta şifa ile taburcu edildi. Hastanın bir aylık kontrollerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Tartışma

Rinovirusler, genel olarak soğuk algınlığı etkeni olarak bilinmektedir. Genellikle de hafif, ılımlı ve kendini sınırlandıran enfeksiyon ile karakterizedirler. Rinovirus asıl olarak bronşial epitel hücrelerini enfekte eder (3). Daha önceki yıllarda yapılan bir çalışmada rinovirus enfeksiyonları araştırılmış ve en sık görülen prezentasyonun akut bronşiolit olduğu ancak Respiratuar Sinsiyal Virüs (RSV) ile karşılaştırıldığında daha az hastaneye yatışa neden olduğu gösterilmiştir (4). Geçirilmiş rinovirus enfeksiyonu hikayesi olan çocukların sonraki rinovirus enfeksiyonlarında interferon beta düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (5). Akciğerlerde immünitenin en önemli parçası olan alveolar makrofajlar rinovirus ile enfekte olduğunda TNF- α ve IL-8 üretiminde ciddi bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışın özellikle astım atağını tetikleyen mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (6).

Son yıllardaki yayınlarda rinovirus enfeksiyonlarının sanıldığı gibi sadece hafif bir tabloya yol açmadığı, bizim vakamızda olduğu gibi ARDS tablosuna da yol açabildiği gösterilmiştir. Vietnamdan bildirilen bir makalede Aralık 2007- Şubat 2008 tarihleri arasında ağır alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan 12 çocukta rinovirus tespit edilmesi, bizim vakamızı desteklemektedir. Ayrıca Vietnam'daki salgın sırasında mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen toplam ARDS geliştiren 12 çocuğun 7'sinin ölmesi; hastalığın ağır seyredebileceğini göstermektedir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nden 93 vakalık bir retrospektif çalışmada ağır alt solunum yolu bulguları olan ve rinovirus tespit edilen vakalar incelenmiş, ve %82 vakanın 12 aylıktan küçük olduğu bildirilmiştir (7). Benzer şekilde Vietnamdaki salgın sırasında hastaneye yatırılan vakaların hepsinin 2 ila 4 aylık çocuklar olması, vakamızın da yaşının küçük olması özellikle küçük çocukların risk altında olduğunu düşündürmüştür. Vietnam'daki salgın sırasında mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen ARDS geliştiren 12 çocuğun 7'sinin öldüğü bildirilmiştir. Bu vakaların en önemli özelliklerinden biri yetimhanede kalmaları ve 7 çocuğun da kilolarının düşük olmasıdır (2). Yine bizim vakamızda da ağırlık persentillerinin düşük olması, beslenme durumunun rinovirus enfeksiyonlarının ağır seyretmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Her ne kadar bizim vakamızda yapılan metabolik tetkiklerde ve immünolojik tetkiklerde anormallik saptanmamış olsa da bir ay önce geçirilen kızamık enfeksiyonunun T-hücre cevabını baskılayarak geçici immünsupresyona ve dolayısı ile rinovirüs enfeksiyonunun ağır geçirilmesine yol açtığı bu nedenle sonrasında ARDS gelişimine zemin hazırladığı düşünülmüştür (8). Yine aynı nedenle hastanın almakta olduğu antibiyotik tedavisi rinovirüsün etken olarak saptanmasından sonra da devam ettirilmiştir. ABD'de yapılan çalışmada rinovirusa bağlı ağır alt solunum enfeksiyonu geçiren çocukların %69'unun altta yatan hastalıklarının olması (prematurite; konjenital kalp hastalığı, reaktif hava yolu hastalığı) komorbiditenin önemini göstermektedir (7).

Olgumuz Berlin kriterlerine göre rinovirus zemininde gelişen ARDS olarak değerlendirildi (9). Hastamızda düşük tidal volümlü ventilasyon (DTVV) (6ml/kg) tercih edildi. Çok merkezli bir çalışmada DTVV'un konvansiyonel mekanik ventilasyona göre hem mortalitede hem de ventilatörde kalış süresinde azalma sağladığı görülmüştür (10). Her ne kadar teorik olarak DTVV 'da dakika ventilasyonu sağlayabilmek için yüksek frekanslı solunum yaptırılmasının ekspiryumun tamamlanmasını engellemek suretiyle hava hapsi (oto-PEEP) oluşturabileceği (11) belirtilmişse de olgumuzda DTVV ile konvansiyonel ventilasyonu karşılaştıran çok merkezli ARMA çalışmasındaki sonuçlara uyumlu şekilde oto-PEEP gelişmemiştir (10). Yüksek PEEP stratejisi hem ventilasyon sırasındaki siklik atelektaziyi önlemekte hem de oksijenizasyonu düzeltmektedir (11). Alveoler aşırı gerilim ve siklik atelektazi ventilatör ilişkili akciğer hasarının ana sebepleridir (12). Yüksek PEEP uygulanan hastalarda alveoller kapanmadığından hem siklik atelektaziler olmamakta, hem de her tidal volüm (TV) açık olan tüm alveoller tarafından paylaşıldığı için alveoler aşırı gerilim önlenmektedir (12). 2010 yılında 2299 ARDS hastasının tarandığı bir metaanalizde yüksek PEEP kullanımının oksijenizasyonu düzelttiği, ventilatör bağımsız günleri arttırdığı ve prone pozisyon benzeri destek manevralarına olan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (13). Literatürdeki çalışmalara paralel şekilde DTVV ve yüksek PEEP uygulanan olgumuzda destek manevralarına ihtiyaç duyulmamış ve başarı ile ekstübe edilmiştir. Ülkemizden bildirilen bir olguda rinovirüse bağlı perikardial effüzyon gelişiminin hastanın solunum sıkıntısının uygun tedaviye rağmen gerilememesine sebep olduğu bildirildiğinden vakamız ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ancak herhangi bir patoloji saptanmamıştır (14).

Sonuç olarak insan rinovirus enfeksiyonlarının ağır alt solunumu yolu enfeksiyonlarına, ve hatta ARDS'na neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle küçük çocuklarda ve altta yatan hastalığı olan 12 aydan daha küçük çocuklarda rinovirus enfeksiyonlarının ağır seyredebileceği unutulmamalıdır.

Kaynakça

- 1) Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S217.
- 2) Le ThanhHai, Vu Thi Ngoc Bich, Le KienNgai, et al. Fatal Respiratory Infections Associated with Rhinovirus Outbreak, Vietnam *Emerg Infect Dis*. 2012 November; 18(11): 1886–1888.
- 3) Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, et al. Rhinoviruses infect the lowerairways. *J Infect Dis* 2000;181:1875–1884.
- 4) McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Macknight K, Rhinovirusinfection associated with serious illness among pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Apr;12(4):321-5.
- 5) Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*2005;201:937–47.
- 6) B Oliver, S Lim, P Wark, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages, *Thorax* 2008 63: 519-525
- 7) Kim JO, Hodinka RL, Serious respiratory illness associated with rhinovirus infection in a pediatric population. *ClinDiagnVirol*. 1998 May 1;10(1):57-65.
- 8) Griffin DE, Bellini WJ. Measlesvirus. In: *Fields' Virology*, Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. p.1267
- 9) The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533
- 10) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308
- 11) Durante G, Turco M, Rustichini L, et al. ARDS Net lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J RespirCrit Care Med* 2002; 165:1271.
- 12) Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J RespirCrit Care Med* 2010; 181:578.
- 13) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865.
- 14) Saliha Kanik-Yukse, Hasan Tezer, Pericardial Effusion Associated with Rhinovirus Infection in an Immunocompetent Infant, *Indian Pediatr* 2014;51:837-838



Şekil-1: ARDS tanısı anında çekilen PAAG (tüm akciğer alanlarında bilateral yaygın, kalp konturunu silen opasiteler izlenmekte)



Şekil-2:Ekstübasyon sonrası çekilen PAAG (ARDS sırasında görülen ve atelektaziye bağlı olmayan opasiteler kaybolmuş, kalp konturu yeniden belirgin hale gelmiş)