

Vücut Dışı Yaşam Destek Tedavilerine Rağmen Ölümcül Seyreden Adenovirüs Pnömonisi

Fatal Adenovirus Pneumonia Despite Extracorporeal Life Support Treatments

Osman yeşilbaş¹, Esra Şevketoğlu¹, Hasan Serdar kıhtır¹, Mey Talip Petmezci¹, Ülkem Koçoğlu Barlas, Nihal Akçay¹, Nevin Hatipoğlu¹, Sevim Meşe²

1 İstanbul Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Adenovirüs alt solunum yolu enfeksiyonlarının tüm yaşlarda önemli bir etkenidir. Klinik ve laboratuvar olarak diğer virüs ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayrımı oldukça zordur. Akut solunum sıkıntısı sendromuna nadiren sebep olsa da diğer etkenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu makalede klinik ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel pnömoni ön tanısı alan ve hızlı bir şekilde akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyen çocuk hastada, vücut dışı destek tedavilerine rağmen ölümcül seyreden adenovirüs enfeksiyonundan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu; adenovirüs

ABSTRACT

Adenovirus is an important etiological agent of lower respiratory tract infections in all age groups. Its infections are very difficult to distinguish from other viruses and bacterial agents by clinical and laboratory findings. Although adenovirus rarely causes acute respiratory distress syndrome, it has higher morbidity and mortality compared to other viruses. In this manuscript, an adenovirus infection in a pediatric patient with preliminary diagnosis of bacterial pneumonia by clinical and laboratory findings has been presented. Pneumonia has rapidly progressed to acute respiratory distress syndrome and the patient died despite extracorporeal life support treatments.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; adenovirus

Giriş

Çocuklardaki solunum yolu enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunda sebep virüsler olup, hastalık ve ölüm oranları azımsanmayacak kadar yüksek olduğundan hızlı ve doğru tanı konulması oldukça önemlidir. Adenovirüs çocuk yaş grubunda tüm solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10'dan sorumludur. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olsa da pnömoni, bronşit ve bronşiyoliti içeren alt solunum yolu enfeksiyonlarının da tüm yaşlarda önemli bir etkenidir. Klinik ve laboratuvar olarak diğer virüs ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayrımı oldukça zordur (1). Tanıda virüsün izolasyonu, antijen ya da genomunun saptanması gibi direkt yöntemler kullanılabilir. Serolojik antikor araştırılmasının düşük duyarlılık ve özellikle immün yetmezliği olan hastalarda yetersiz antikor cevabı gibi olumsuz yönleri vardır. Altın standart tanı yöntemi hücre kültürü olmasına karşın zaman alıcı ve

oldukça zahmetlidir. Viral DNA'nın hızlı moleküler yöntemlerle saptanabilmesi nedeniyle son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi adenovirüs tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Altı ay-5 yaş arası çocuklarda görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'ye nadiren sebep olsa da diğer etkenlerle karşılaştırıldığında daha ölümcül seyrebilmektedir (1,2). Bu makalede klinik ve labarotavar bulguları ile bakteriyel pnömoni ön tanısı alan ve hızlı bir şekilde ARDS'ye ilerleyen çocuk hastada, vücut dışı destek tedavilerine rağmen ölümcül seyreden adenovirüs enfeksiyonundan bahsedilmiştir.

Olgu

Beş yaşında erkek hasta dört gündür olan ateş ile yeni gelişen hırıltı ve solunum sıkıntısı şikayeti ile çocuk acil servisimize getirildi. Fizik muayenesi ve tetkikleri sonucunda bronkopnömoni tanısı alıp çocuk servisine yatırıldı. Rezervuarlı geri solumasız maske ile oksijen desteği, damar içi idame sıvı, seftriakson, klaritromisin ve nebül tedavileri başlanan hasta solunum sıkıntısının artması, dolaşımının bozulması üzerine bir gün sonra Çocuk Yoğun Bakım Birimi (ÇYBB)'ne kabul edildi. Birinci derece kuzen evliği olan anne babanın ilk çocuğu olup, dört buçuk yıldır *Dravet* sendromu nedeniyle çocuk nörolojisinden takipli olduğu, epilepsi tedavisi olarak valproat, klobazam ile stiripentol tedavisi aldığı öğrenildi. Nöromotor gelişim geriliği olduğu, anne babası ile iletişim kurabildiği, tek kelime söyleyebildiği, cümle kuramadığı, emekleyebildiği, destekle yürüyebildiği belirtildi. Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri normal aralıktaydı. Genel durumu kötü, bilinci uykuya meyilli, Glasgow Koma Skoru (GKS) 11 idi. Takipneik (42/dk) ve taşikardik (154/dk) olan hastanın vücut ısısı 39,1°C, kan basıncı 103/63 (ortalama 78) mmHg olarak ölçüldü. Nabız oksijen doygunluk oranı (SpO₂) rezervuarlı geri solumasız maske ile % 90 seviyesindeydi. Oskültasyonunda yaygın inspiratuar ral ve ekspiratuar hışıltı mevcuttu. Kapiller kan gazında pH 7,17, pCO₂ 72 mmHg, HCO₃ 19 mEq/L, laktat 5,2 mmol/L (normal 0,5-2 mmol/L) idi. Lökosit sayısı 5440/mm³ (lenfosit 1220/mm³, nötrofil 3900/mm³), hemoglobin 11,3 g/dL, hematokrit %35,3, trombosit sayısı 88 000/mm³, C-reaktif protein (CRP) 11,5 mg/dL (normal: 0-0,5 mg/dL), prokalsitonin 1,09 ng/mL (normal<0,5 ng/mL), aspartat aminotransferaz (AST) 101 U/L (normali<32 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH) 677 U/L (normali 135-214 U/L) ve albumin 2,9 g/dL olan hastanın diğer serum biyokimyası, elektrolitleri ve koagülasyon testleri normaldi. Akciğer grafisinde iki taraflı parakardiyak infiltrasyonları (Resim 1A) olan hasta ketamin infüzyonu ile noninvaziv mekanik ventilatör (NİMV) desteğine alındı. Almakta olduğu antibiyotik tedavisine teikoplanin eklendi. Damar içi magnezyum sülfat ve nebülize salbutamol tedavileri düzenlenen hastanın ekokardiyografisi normaldi. Kapiller dolum zamanı uzun (4 s), laktatı yüksek, dehidrate ve taşikardik olduğu için iki defa 20 mL/kg'dan serum fizyolojik yüklemesi yapıldı. İlaç tedavileri ve NİMV'e rağmen solunum sıkıntısı gerilemediğinden altı saat sonra entübe edilerek midazolam, ketamin ve roküronyum infüzyonu ile mekanik ventilatöre bağlandı. Entübasyon sonrası akciğer grafisi (Resim 1B) ve oksijen satürasyon oranı [ortalama hava yolu basıncı (MAP) x solunan oksijen oranı (FiO₂) x 100 / SpO₂] ARDS ile uyumlu idi. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon hedeflenerek kan gazında ılımlı hiperkapni ve ılımlı hipoksemiye izin verildi. Yoğun bakıma yatışının üçüncü gününde yüksek ventilatör basınçlarına rağmen SpO₂ % 80-82'lerde seyretti. Arter kan gazında pH 7,34, pO₂ 29,3 mmHg, pCO₂ 51 mmHg, HCO₃ 25,3 mEq/L, laktat 1,6 mmol/L idi. Oksijenasyon oranı (MAP x FiO₂ x 100 / PaO₂) 50 olan hastada yeterli oksijenasyon sağlanamadığı için ÇYBB yatışının üçüncü günü ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yapılması uygun görüldü. Sonrasında hastanın SpO₂ değeri ventilatör ayarları azaltılmamasına rağmen % 80'den ancak % 85'e kadar yükseltilebildi. Nabız oksijen doygunluğuna göre ECMO kan akım hızı ve FiO₂, pCO₂ seviyesine göre de ECMO gaz akışı dinamik olarak ayarlandı. Akciğer grafilerinde (Resim 1C, 1D) ve oksijenasyonda düzelme olmadığı, kısıtlı sıvı tedavisine rağmen ödemleri geliştiği için ÇYBB yatışının beşinci günü sürekli renal

replasman tedavisi (SRRT) başlandı. Prokalsitonin ve CRP düzeyi hafif arttığı için kültürlerinde üreme olmasa da seftriakson tedavisi meropenem ile değiştirildi. Direkt hakimiyetinde hiperbilirubinemi geliştiği, inotrop ihtiyacı olduğu ve trombosit sayısı da $100\ 000/\text{mm}^3$ 'den düşük seviyede seyrettiği için trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği (TİÇOY) olarak kabul edildi ve taze donmuş plazma ile günlük plazma değişimi yapılmasına karar verildi. Altıncı ÇYBB yatış günü ECMO kan akımı hızı artırılmasına, mekanik ventilatörde yüksek basınçlara çıkılmasına rağmen SpO_2 'u % 80-82 arasında seyretti. Radyolojik olarak (akciğer grafisi + toraks ultrasonografisi) iki taraflı plevral efüzyon saptanması (Resim1H) üzerine ÇYBB yatışının yedinci günü iki taraflı göğüs tüpü yerleştirildi. Eksüda ile uyumlu olan plevral sıvının tüberküloza yönelik tetkikleri negatif sonuçlandı. Hastanın immün yetmezliğe yönelik bakılan immünglobulin ve lenfosit alt grubu düzeyleri normal saptandı. İleri düzey vücut dışı destek tedavilerine rağmen ARDS bulgularında düzelme sağlanamayan hastanın ÇYBB yatışının dokuzuncu gününde SpO_2 'de azalma ve bradikardisi gelişti. Etkin kalp-akciğer canlandırma başlanmasına karşın kısa süre sonra kalp durması da gelişen hasta müdahalelere cevap vermedi ve kaybedildi. Kalp-akciğer canlandırması başlanmadan hemen önceki akciğer grafisinde iki taraflı göğüs tüpüne karşın pnömomediastinum geliştiği görüldü (Resim 1I). Yatışı boyunca alınan kan, trakeal aspirat, plevral sıvı ve idrar örneklerinden gönderilen kültürlerinde üreme olmadı. Viral etiyolojik inceleme için hastadan Virocult (Medical Wire Equipment CO, İngiltere) swab ile alınan nazofarengal sürüntü örneğinde FTD® Respiratory pathogens 21 (Fast-Tract Diagnostics, Lüksemburg) kiti kullanılarak RotorGene 3000 (QIAGEN, Almanya) cihazında multipleks real-time rtPCR yöntemi ile influenza virüs tip A ve B, parainfluenza virüs tip 1-4, solunum sinsityal virüs (A/B), rinovirüs, insan bocavirüsü, metapnömovirüs, koronavirüs (229E, NL63, HKU, OC43), paraekovirüs, enterovirüs, adenovirüs ve *Mycoplasma pneumoniae* araştırılmıştır. Bu inceleme İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve İmmunoloji Bölümü'nde yapılmıştır. Hastaneler arası süren sevk zincir işlemleri nedeni ile elde edilen geç sonuçlara göre adenovirüs dışında tüm etkenler negatif olarak belirlenmiştir.

Tartışma

Çocukluk çağında adenovirüse ikincil ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonlarının en belirgin özelliği hastamızda olduğu gibi yüksek ve uzun süren ateş, bakteriyel enfeksiyonu taklit eden radyolojik bulgular ile CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz belirteçlerinin yüksek saptanmasıdır. Bu sebeple bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçebilmek için diğer viral etkenleri de içeren hızlı tanı yöntemlerinin (burun sürüntüsü PZR gibi) kullanılması son derece önemlidir (1). İlginç olarak hastamızda nötrofil ve CRP yüksekliğine eşlik eden ve bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında kullanılan prokalsitonin yüksekliği de saptandı. Kim ve ark. (3) immün yetmezliği olmayan ve adenovirüse ikincil ağır pnömonisi olan yedi erişkin hastayı inceledikleri çalışmada olgumuza benzer olarak beş hastada (%71) prokalsitonin yüksekliği tespit etmişlerdir.

Adenovirüse bağlı ARDS çocuklarda az görülmekle birlikte diğer viral etkenlerle karşılaştırıldığında özellikle immün yetmezliği olanlarda daha sık ve mortalitesi daha yüksek olarak raporlanmaktadır (4). Jonnalagadda ve ark. (5) iki-59 ay arası yaşa sahip 406 ağır pnömoni tanısı alan çocuk hastada etken mikroorganizma olarak RSV ve hMPV'den sonra üçüncü en sık sebebin adenovirüs olduğunu bildirmişlerdir. Meyer ve ark. (6) 1988-1994 yılları arasında ECMO gerektiren 127 viral pnömonili çocuk hastanın 12 tanesinde üçüncü en sık etken olarak adenovirüsü tespit etmişlerdir. Adenovirüse ikincil viral pnömoni nedeniyle ECMO desteği alan bu çocukların % 75 mortalite ile en kötü prognoza sahip hasta grubu olduğu görülmüştür (6). Prodhan ve ark. (4) 1998-2009 yılları arasındaki vücut dışı yaşam desteği organizasyonu kayıtlarından faydalanarak ECMO gerektiren adenovirüs pnömonili çocukları incelemişlerdir. Bütün çocukların % 38'i (62/163) yaşamış ve hastaneden taburcu edilmişken 55 yenidoğanın (<31 günlük) sadece % 11'i (7/55) yaşamıştır. Bu çalışmada yenidoğan dönemi,

ECMO öncesi yüksek hızlı ossilatuar ventilatör (HFOV) kullanımı, düşük pH-SpO₂- pO₂, yüksek CO₂ ve sepsis yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Oksijenasyon oranı ile pO₂/FiO₂ değerinin mortalite ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (4). Ayrıca adenovirüse bağlı pnömoni ve ARDS olgularında kötü prognoz göstergeleri olarak hipotansiyon, lökopeni, trombositopeni, LDH-AST yüksekliği ve drenaj gerektiren plevral efüzyon da gösterilmektedir (7). İmmün yetmezliği olmayan ve ECMO öncesi HFOV uygulamadığımız hastamızın yatışı boyunca belirtilen kötü prognoz göstergelerinin hepsi gözlemlendi.

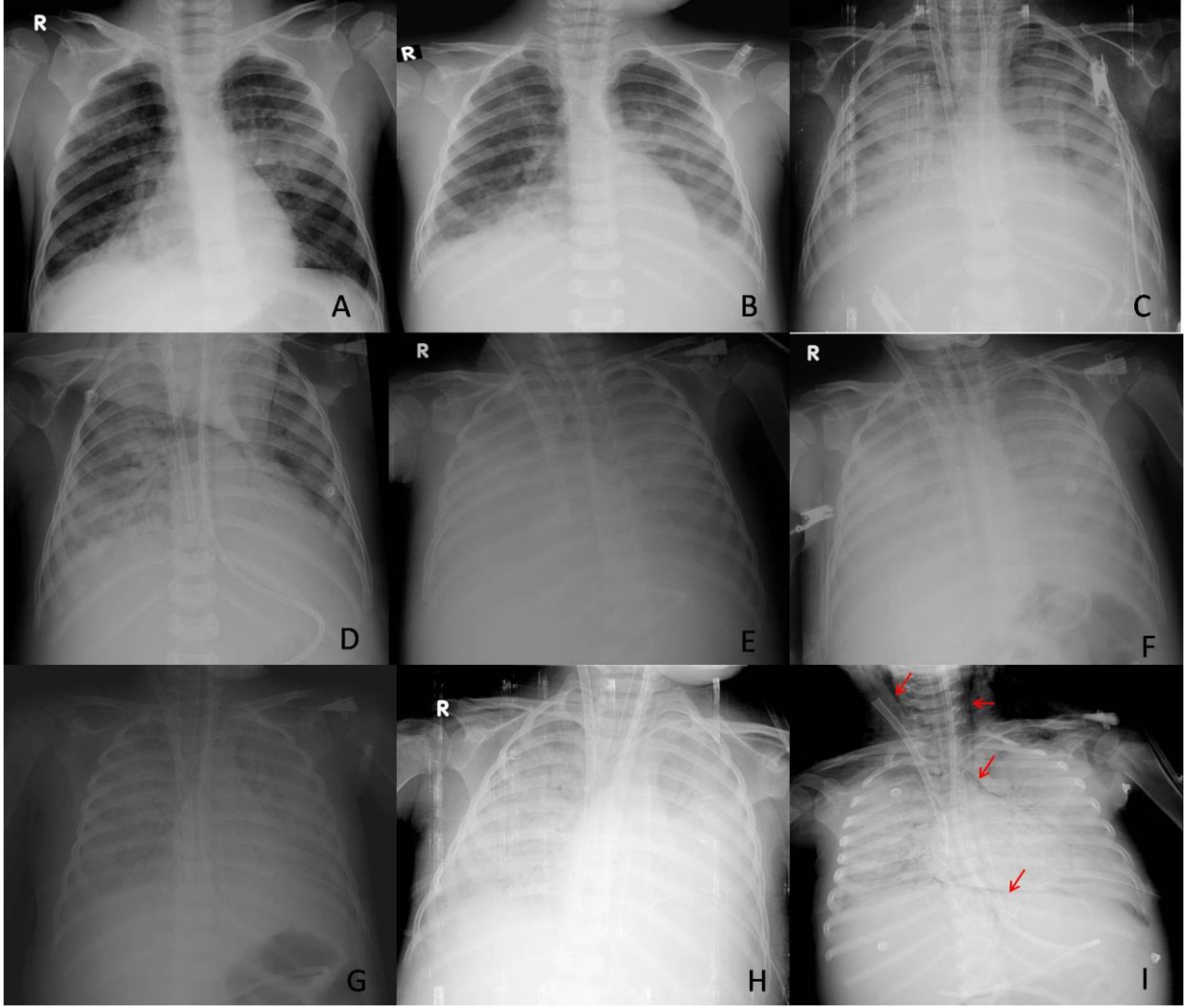
Literatürdeki mevcut çalışma ve olgu sunumlarına göre adenovirüse ikincil ARDS tedavisi solunum desteği, kısıtlı sıvı, antiviral ilaçlar, HFOV, ECMO ve SRRT'yi içermektedir (3,4,8,9). Yatışının üçüncü gününde ECMO tedavisi başlamamıza karşın hastanın ventilatör değerlerini akciğer dinlendirme ve oksijenin toksik etkisinin önüne geçebilme hedefine uygun olarak düşüremedik.

Geniş spektrumlu antiviral bir ilaç olan ve DNA polimerazı baskılayarak etkili olan *cidofovirin* adenovirüsün tüm tiplerine karşı deneysel olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Halen FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) hastalarındaki sitomegalovirüs retinit tedavisinde onayı olan bu ilacın randomize kontrollü çalışmalarda adenovirüse karşı etkinliği ispatlanamamıştır. Bununla birlikte literatürde adenovirüse ikincil ARDS hastalarında etkili olduğuna dair olgu serileri ve küçük çaplı çalışmalar mevcuttur (3,8,9). Kim ve ark. (3) immün yetmezliği olmayan ve adenovirüse ikincil ağır pnömonisi olan yedi erişkin hastada erken başlanan *cidofovir* ile başarılı sonuç aldıklarını belirtmişlerdir. Ha ve ark. (8) adenovirüsün sebep olduğu ARDS'a sahip iki erişkin hastayı erken dönemde başlanan ECMO, SRRT ve *cidofovir* ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Sürekli renal replasman tedavisi ile sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliğinin önüne geçilebildiği, ayrıca immünmodülasyon da sağlanabileceğini savunmuşlardır (8). Kısıtlı sıvı tedavisi uyguladığımız hastaya ÇYBB yatışının beşinci günü ödemleri geliştiği için SRRT başladık. Günlük dengeli sıvı çekmemize ve ödemleri gerilemesine karşın oksijenasyonda belirgin düzelme gözlenmedi. Yüksek hastalık ve ölüm oranı ile seyreden TİÇÖY geliştiği ve yapılan çalışmalarda fayda gördüğü belirtildiği için plazmaferez tedavisi de uygulandı (10,11). Burun sürüntüsü PZR sonucu sevk zinciri ile başka bir hastaneye gönderildiği ve geç sonuçlandığı için *cidofovir* tedavisi başlama imkanımız olmadı. Ölümcül seyreden olgumuzda literatür verileri göz önüne alındığında erken dönemde başlanabilseydi diğer ileri düzey vücut dışı destek tedavileri ile birlikte *cidofovirin* faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; adenovirüs klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel enfeksiyonları taklit edebilmekte ve ölümcül seyreden ARDS'a sebep olabilmektedir. Adenovirüs tanısı için PZR gibi hızlı sonuçlanan testlerin her hastanede yaygın hale getirilmesi gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyecektir. Ayrıca ağır seyirli pnömoni ve ARDS gelişen hastalarda hızlı tanı sonucu *cidofovir* ve vücut dışı destek tedavileri daha erken başlanarak ölüm ve hastalık oranlarının azaltılabileceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Biçer S, Küçük O, Giray T, et al. Evaluation of clinical and laboratory findings of pediatric patients with adenovirus-associated respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 295-304.
2. Sağlık I, Mutlu D, Ongüt G, et al. Investigation of adenoviruses in children with lower respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2): 282-94.
3. Kim SJ, Kim K, Park SB, Hong DJ, Jhun BW. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PLoS One* 2015; 10: e0122642.
4. Prodhan P, Bhutta AT, Gossett JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support among children with adenovirus infection: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *ASAIO J* 2014; 60: 49-56.
5. Jonnalagadda S, Rodríguez O, Estrella B, Sabin LL, Sempértegui F, Hamer DH. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children. *PLoS One* 2017; 12: e0171687.
6. Meyer TA, Warner BW. Extracorporeal life support for the treatment of viral pneumonia: collective experience from the ELSO registry. *Extracorporeal Life Support Organization. J Pediatr Surg* 1997; 32: 232-6.
7. Shen CF, Wang SM, Ho TS, Liu CC. Clinical features of community acquired adenovirus pneumonia during the 2011 community outbreak in Southern Taiwan: role of host immune response. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 196.
8. Ha SO, Kim HS, Park S, et al. Severe ARDS caused by adenovirus: early initiation of ECMO plus continuous renal replacement therapy. *Springerplus* 2016 ; 5: 1909.
9. Ganapathi L, Arnold A, Jones S, et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. *F1000Res* 2016; 5: 758.
10. Sevetoglu E, Yildizdas D, Horoz OO, et al. Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: e354-9.
11. Nguyen TC, Carcillo JA. Therapeutic plasma exchange as a strategy to reverse multiple organ dysfunction syndrome in patients receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 383-5.



Resim 1. Hastanın çocuk yoğun bakım birimindeki yatışındaki günlük akciğer grafileri. **A.** Çocuk yoğun bakım birimine yatışındaki ilk akciğer grafisi. **B.** İkinci gün. **C.** Üçüncü gün (Birinci ECMO günü). **D.** Dördüncü gün (İkinci ECMO günü). **E.** Beşinci gün (Üçüncü ECMO günü). **F.** Altıncı gün (Dördüncü ECMO günü). **G.** Yedinci gün (Beşinci ECMO günü). **H.** Sekizinci gün (Altıncı ECMO günü). **I.** Dokuzuncu gün (Yedinci ECMO günü). Resimdeki kırmızı oklar pnömomediastumla uyumlu kalp etrafındaki hava ve boyun bölgesinde cilt altı amfizemleri göstermektedir. **ECMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu.