



Serebral Palsili Bir Çocukta Adenovirüse Bağlı Ağır PARDS'nin Sidofovirle Başarılı Bir Şekilde Tedavisi

Successful Treatment of Severe Adenoviral ARDS in a Case with Cerebral Palsy Using Cidofovir

Emrah Gün¹, Tanıl Kendirli¹, Merve Havan¹, Serhan Özcan¹, Serdar Balsak¹, Edin Botan¹, Hatice Kübra Konca², Erdal İnce²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Adenovirüs üst ve alt solunum yolu, konjunktiva, gastrointestinal bölgede enfeksiyonlara yol açabilen zarfsız, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Adenovirüs enfeksiyonları genellikle hafif geçirilmekle beraber özellikle immün yetersizlikli hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde sidofovir kullanılabilir. Sidofovir özellikle adenovirüs ve herpesvirüste kullanılan virostatik etkili bir antiviraldir. Biz bu olgu sunumunda böbrek yetersizliği nedeniyle tarafımıza sevk edilen ve izlemde adenovirüse bağlı ağır Akut Solunum Sıkıntısı sendromu gelişen ve sidofovirle başarılı bir şekilde tedavi edilen 15 yaşındaki immün yetmezliği olmayan serebral palsili hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Adenovirüs, çocuk, Çocuk Solunum Distress sendromu, pnömoni, sidofovir

Abstract

Adenovirus is a non-enveloped, double-stranded DNA virus that can cause infections in the upper and lower respiratory tract, conjunctiva, gastrointestinal tract. Adenovirus infections are usually mild but may cause mortality and morbidity, especially in immunocompromised patients. Cidofovir may be used to treat adenovirus. Sidofovir is an antiviral with a virostatic effect, especially effective for adenovirus and herpesvirus. In this case report, we present a 15-year-old patient with adenovirus-induced severe Acute Respiratory Distress syndrome who was referred to us for renal failure and successfully treated with sidofovir.

Keywords: Adenovirus, child, Pediatric Respiratory Distress syndrome, pneumonia, cidofovir

Giriş

Adenovirüs tipik olarak üst ve alt solunum yolunda, konjunktivada ve gastrointestinal sistemde minör enfeksiyonların nedenlerindedir. Adenovirüs enfeksiyonu genellikle 4 yaşından küçük çocuklarda görülür ve bu enfeksiyonların %80'i hümorale immünitenin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.¹ Adenovirüs, akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'unun sorumludur. Adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve mortalite oranı %12 gibi yüksek bir orandır. Postenfeksiyöz-bronşiolitis obliterans ve bronşektazi gibi kronik solunum yolu enfeksiyonlarında bu oran %30'a yükselmektedir.² Adenovirüse bağlı alt solunum

yolu enfeksiyonunun şiddeti adenovirüsün tipi, hastanın yaşı, immün durumu ve çevreyle ilişkilidir. Sağlıklı çocuklarda adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonları hafif bir şekilde geçirilir ve diğer viral nedenlerden ayrılmaz. Fakat adenovirüs tip 3-7-14 gibi serotipler ölümcül olabilir.³ Biz burada ağır Çocuk Akut Solunum Distres sendromu (PARDS) gelişen ve ileri araştırmalarımızda adenovirüs saptadığımız ve sidofovir tedavisi ile düzelen serebral palsili hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

On beş yaşında erkek hasta dış merkezden tarafımıza akut böbrek yetmezliği nedeniyle sevk edildi. Serebral palsy ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Gün, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: emrhgn@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7337-0190

Geliş Tarihi/Received: 07.08.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

epilepsi nedeniyle takip edilen ancak birkaç yıldır doktor kontrolünde olmayan hastanın genel durumu kötü, bilinci uykuya meyilli, Glasgow Koma Skoru (GKS) 12 idi. Hastanın geri solumasız rezervuarlı maske ile saturasyonları %92-95 seviyesindeydi. Hastanın fizik muayenesinde mikrosefali, pektus carinatus, göz küreleri çökük, mukozaları kuru, nabızları filiform, solunum sayısı 24/dakika, kalp hızı 104/dakika, vücut sıcaklığı 36 °C, kan basıncı 77/64 mmHg idi. Kan gazında pH 7,37, paCO₂ 29 mmHg, HCO₃ 16,3 mEq/L, laktat 2,5 mmol/L (normal 0,5-2 mmol/L) baz eksisi -8 idi. Lökosit sayısı 18.000/mm³ (lenfosit 2130/mm³, nötrofil 16.490/mm³), hemoglobin 13,3 g/dL, hematokrit %47,5, trombosit sayısı 149.000/mm³, C-reaktif protein (CRP) 67,6 mg/dL, kan üre azotu: 131 mg/dL, kreatinin: 4,44 mg/dL, Na: 171 mmol/L, K: 3,9 mmol/L, Ca: 8 mg/dL, P: 4,59 mg/dL, Mg: 3,29 mg/dL, ürik asit: 9,4 mg/dL, alanin transaminaz: 33 U/L, AST: 63 U/L olarak sonuçlandı. Valproik asit, topiramet, klozamaz tedavisine devam edildi. Ampisilin sulbaktam başlandı. İdrar çıkışı 1mL/kg saatten az olan hastaya 20 mL/kg'den 3 defa %0,9 sodyum klorür yüklemesi yapıldı. Mayisi 2500 cc/m² olarak devam edildi. Hastanın takibinde idrar çıkışı 3 mL/kg saatti. Yatışının 2. gününde mayisi idameye düşüldü. Hastanın 3. gününde böbrek fonksiyon testleri kreatinin 0,75 mg/dL, Na 162 mmol/L idi. Hastaya 3. gününde total parenteral nütrisyon başlandı. Hastanın yatışının 3., 5. gününde ve 8. gününde kreatinin (mg/dL) ve sodyum (mmol/L) değerleri sırasıyla 0,62, 0,46, 0,38-147,145 ve 142 idi. ve 142 idi. Hipotansiyonu olan ve CRP'si 199 mg/dL'ye yükselen hastaya adrenalın 0,1 mcg/kg/dk'den başlandı.

Solunum sıkıntısı artan hastanın akciğer grafisinde daha önceden olmayan sağda belirgin enfiltrasyon mevcuttu. Hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde basınç kontrollü- SIMV+ PS moduna alındı. Hastaya midazolam enfüzyonu 0,1 mg/kg/saatten başlandı. Antibiyotikleri vankomisin, meropenem, levofloksasin, flukonazol olarak değiştirildi.

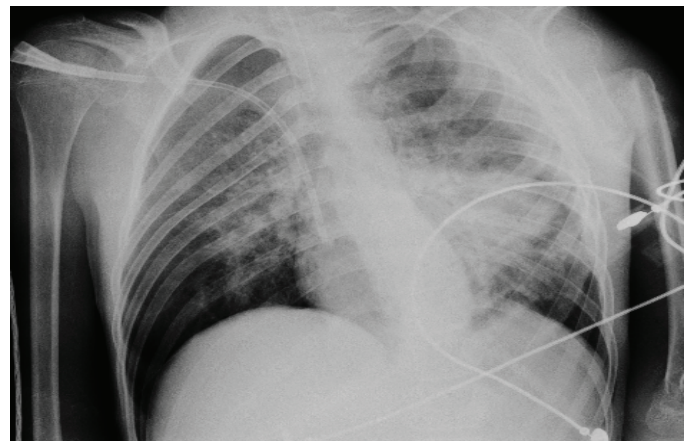
Hastanın 5. gününde ateşleri oldu. Hastadan 10. gününde viral etyolojik inceleme için alınan nazofarengal sürüntü kültür örneğinde FTD® Respiratory pathogens 21 (Fast-Tract Diagnostics, Lüksemburg) kiti kullanılarak RotorGene 3000 (QIAGEN, Almanya) cihazında mütipleks real-time PCR yöntemi ile adenovirüs pozitifliği saptandı. Trakeal aspirat kültüründe klebsiella pnömoni üredi. Normotansif olan hastanın adrenalın tedavisi 6. gününde kesildi. Hastanın 5. gününde ateşleri devam etmesi üzerine kolistin tedavisi eklendi. Hastanın pneumocystis carini PCR testi negatif geldi. Hastaya 8. gününde enteral beslenme başlandı. Hastanın yatışının 12. gününde akut faz reaktanlarında azalma olmasına rağmen direngen ateşleri devam etti. Hastanın yatışının 12. gününde oksijen indeksi 16,5 idi ve ağır PARDS ile uyumluydu. Hastanın akciğer grafisinde solda belirgin olmak üzere enfiltrasyonu

mevcuttu (Şekil 1). Hastanın 5. gün-12. gün arasındaki CRP değerleri sırayla 261-207-130-139-65-69 mg/dL idi. Hastadan ateşli olduğu dönemde günlük kan kültürü alındı. Kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinde de üreme olmadı. Solunum yolu viral panelinde adenovirüs pozitifliği saptandı ve hastanın ağır PARDS'sinin devam etmesi ve malnütrisyonu olması nedeniyle meropenem haricindeki antibiyotikleri kesilerek sidofovir başlandı. Sidofovir tedavisini haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta verdik. Sidofovir enfüzyonundan 3 saat önce (25 mg/kg/doz), 3 saat (10 mg/kg/doz) ve 8 saat (10 mg/kg/doz) sonrasında olmak üzere 3 defa probenesid verildi. Enfüzyondan 1 saat önce, enfüzyon sırasında 20 mL/kg'den %0,9 sodyum klorür yüklemesi iki defa yapıldı. Sidofovir enfüzyonundan 1 saat önce ve enfüzyon sırasında 4500 cc/m²'den, sidofovir enfüzyonundan sonraki 2 saat 3000 cc/m²'den sıvı tedavisi verildi. Hastanın sidofovir tedavisi sonrası ateşleri olmadı. Sidofovir tedavisi sonrası CRP'si (mg/dL) 69'dan 7,9'a kadar geriledi. Hastaya, haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta sidofovir tedavisi verildi.

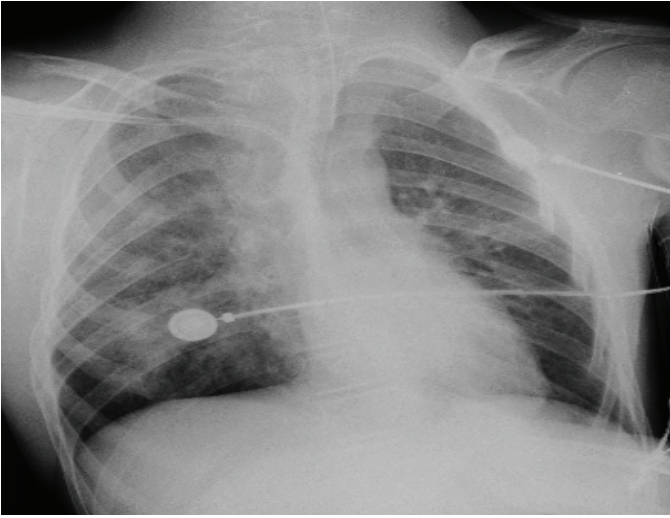
Hastaya 18. gününde bronkoskopi yapıldı. Bol tıkaç görüldü, aspire edildi. Hastanın 19. gününde oksijen indeksi 3,7 idi ve ekstübe edildi. Hastanın 20. gününde çekilen akciğer grafisinde sağda minimal enfiltrasyon solda normal akciğer dokusu izlendi (Şekil 2). Vitalleri stabil genel durumu iyi olan hasta yatışının 21. gününde enfeksiyon servisine devredildi.

Tartışma

Adenovirüs zarfsız, çift sarmallı, multipl serotipli bir DNA virüsüdür.⁴ Adenovirüs tipik olarak hafif ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlara neden olur, fakat sağlık bireylerde bile yüksek mortalite ile şiddetli bir seyir gösterebilirler.¹ Adenovirüs enfeksiyonu immün yetersizlikli hastalarda pnömoni, kolit, hemorajik sistit, hepatit, nefrit, ensefalit, multiorgan yetersizliğine neden olabilir.⁵ Adenovirüs solunum yoluyla ve fekal-ağız yoluyla ile yayılır.¹ Adenovirüs dış yüzeylerde ve



Şekil 1. Hastanın yatışının 12. gününde sidofovir tedavisi başlandığı gün; Akciğer filminde entübe, solda belirgin olmak üzere bilateral enfiltrasyonu vardı



Şekil 2. Sidofovir tedavisi sonrası; Akciğer grafisinde sağda minimal infiltrasyon, solda normal akciğer dokusu görülmektedir

tıbbi aletlerde günlerce hayatta kalabilir ve dezenfeksiyona nispeten dirençlidir. El hijyeninin önemi, paylaşılan ekipmanın dezenfeksiyonu, eldivenlerin uygun kullanımı adenovirüs enfeksiyon kontrolünde önemlidir.⁶ Adenovirüs pnömonisi diğer toplum kaynaklı pnömonilerden farklı olarak kusma, diare, letarji gibi semptomlarla karakterizedir.¹ Bizim olgumuzda da kusma, letarji mevcuttu.

Sidofovir adenovirüs tedavisi için lisanslı bir antiviral olmasa da küçük çalışmaların sonuçları ve olgu raporlarındaki kanıtlanmış başarılarla adenovirüs için antiviral tedavinin dayanağıdır.⁷ Sidofovir özellikle herpesvirüs ve adenovirüs olmak üzere DNA virüslerine karşı kullanılan bir antiviraldir. Viral DNA polimerazına geri dönüşümsüz bağlanarak etki gösterir. Yalancı (false) bir substrat olarak viral replikasyonu inhibe eder ve virostatiktir. Sidofovir intravenöz olarak verilir ve öncesinde ve sonrasında probenesid verilerek nefrotoksik etkisi azaltılır.⁴ Sidofovir intravenöz verildiğinde ilacın %90'ından fazlası tubuler sekresyon ve filtrasyon yoluyla 24 saatte idrarda değişmeden atılır. Bu hızlı eliminasyona rağmen sidofovirin hücre içi antiviral etkisi uzun süre devam eder.⁸ Yan etkileri nefrotoksisiteye ek olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, nötropeni, saç dökülmesi, göz problemleri (üveit, iritis), karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve anemidir.⁴ Hiperhidrasyon ve probenesidin birlikte uygulanması böbrek koruyucu bir etkiye sahiptir.⁷ Organik bir asit olan probenesid sidofovirle taşıyıcı için yarışır, böylelikle sidofovirin renal tubular hücrelerdeki hücre içi düzeyi azalırken, plazma düzeyi artar.⁸ Hoffman ve ark.⁹ haftada 1 defa 3 hafta boyunca 1mg/kg' dan önerdikleri doz rejimi daha az nefrotoksik görünüyor. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı dozdaki değişiklikler, azalan viral supresyon ve zayıf klinik sonuç ile koreledir.⁷ Biz olgumuzda sidofovir tedavisini haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta verdik. Sidofovir

infüzyonundan 3 saat önce (25 mg/kg/doz) , 3 saat (10 mg/kg/doz) ve 8 saat (10 mg/kg/doz) sonrasında olmak üzere 3 defa probenesid verildi. İnfüzyondan 1 saat önce ve infüzyon sırasında 20 mL/kg dan %0,09 sodyum klorür yüklemesi iki defa yapıldı. Sidofovir infüzyonundan 1 saat önce ve infüzyon sırasında 4500 cc/m²'den, sidofovir infüzyonundan sonraki 2 saat 3000 cc/m²'den sıvı tedavisi verildi.

Sidofovirin adenovirüs enfeksiyonunda kullanımıyla ilgili olarak; Hoffman ve ark.'nın⁹ yaptığı çalışmada adenovirüs pozitif 8 immün yetmezlikli çocuk hastada sidofovir tedavisi sonrası hastaların tümünde adenovirüs negatif saptanmıştır (3 hafta ve 8 ay sonrasında alınan kültürlerde). Caruso ve ark.'nın⁸ yaptığı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu saptanan 7 çocuk hastanın 4' ünde sidofovir tedavisiyle başarılı tedavi sağlandı. Diğer 3 hastaysa dissemine adenovirüs enfeksiyonu ve multiorgan yetersizliği nedeniyle kaybedilmiş. Kim ve ark.'nın¹⁰ yaptığı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu saptanan 7 sağlıklı erişkin hastada sidofovir tedavisi sonrası klinik, radyolojik ve laboratuvar iyileşme görüldü. Alicia ve ark.¹¹ akut lenfoblastik lösemili bir çocuk hastada sidofovir tedavisiyle adenovirüsü başarılı bir şekilde tedavi etmişler. Bizim olgumuzda sidofovir tedavisi sonrası klinik düzelmeye gösterdi.

Sidofovirin lipofilik formu olan brinsidofovir gibi yeni antiviral ajanlar klinik olarak değerlendirilmektedir ancak deney protokolleri dışında yeterli veri yoktur.⁷

Adenovirüs enfeksiyonları çocukluk çağında yaygındır ve klinik, radyolojik olarak bakteriyel pnömonileri taklit edebilir. İmmün yetmezlikli hastalarda mortaliteye neden olabilir. Dirençli ateşi olan ve antibiyotik tedavisi sonrası ateşi düşmeyen hastalarda immün yetmezliği olmasa bile adenovirüs enfeksiyonu düşünülmelidir. Sidofovir tedavisi adenovirüs pnömonisi tedavisinde temel ilaçtır. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda da ağır seyreden adenovirüs enfeksiyonlarında sidofovir tedavisi düşünülmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın ailesinden onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.K., E.İ., Dizayn: T.K., E.G., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., M.H., E.G., Analiz veya Yorumlama: T.K., M.H., S.B., E.B., Literatür Arama: H.K.K., E.G., Yazan: T.K., E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Yoon HY, Cho HH, Ryu YJ. Adenovirus pneumonia treated with Cidofovir in an immunocompetent high school senior. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:215-8.
2. Li L, Woo YY, de Bruyne JA, Nathan AM, Kee SY, et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One.* 2018;13:e0205795.
3. Xie L, Zhang B, Zhou J, Huang H, Zeng S, et al. Human adenovirus load in respiratory tract secretions are predictors for disease severity in children with human adenovirus pneumonia. *Virology.* 2018;15:123.
4. Ions R, Narayanan M, Browning M, Gaillard EA, Stiefel G, Tang JW. Case presentation: persistent adenovirus B3 infections associated with bronchiolitis obliterans treated with cidofovir in a child with mosaic tetrasomy 9p. *BMC Infect Dis.* 2018;18:529.
5. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics.* 2002;110:e9.
6. Muller MP, Siddiqui N, Ivancic R, Wong D. Adenovirus-related epidemic keratoconjunctivitis outbreak at a hospital-affiliated ophthalmology clinic. *Am J Infect Control* 2018;46:581-3.
7. Vora SB, Brothers AW, Englund JA. Renal Toxicity in Pediatric Patients Receiving Cidofovir for the Treatment of Adenovirus Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6:399-402
8. Caruso Brown AE, Cohen MN, Tong S, Braverman RS, Rooney JF, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3718-25.
9. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:388-94.
10. 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
11. Alcamo AM, Pinchasik DE, Mo JQ, Grimley MS, O'Brien MM. Successful Treatment of Disseminated Adenovirus Infection in an Infant With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37:e178-81.