
Febril Nötropenik Atak Sırasında Saptanan Respiratuar Sinsityal Virüs Pnömonisi ve Tedavi Yaklaşımı

Gülcan GÜL*, Rabin SABA*, Dilara İNAN*, Gözde ÖNGÜT**, Hüseyin BEKÖZ***, Asil ÖZTEKİN*, Ömer ÖZBUDAK****, İhsan KARADOĞAN***

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

*** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,

**** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Sekiz aydır kronik miyeloblastik lösemi (KML) tanısı ile izlenmekte olan 24 yaşındaki erkek hasta, halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurdu. KML'den akut miyeloblastik lösemiye (AML) blastik transformasyon ve febril nötropeni tanıları ile yatırılan hastada, solunum yetmezliği ve hipotansiyon gelişti ve etken olarak respiratuar sinsityal virüs (RSV) saptandı. Oral ribavirin tedavisine yanıt alınan olgu, takiben gelişen yeni bir febril nötropenik atak ve kanama nedeni ile kaybedildi. Bu olgu, ülkemizde febril nötropenik atak sırasında tespit edilen ve bildirilen ilk RSV pnömonisi olması ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Respiratuar sinsityal virüs, Pnömoni, İmmünsüpresyon, Ribavirin

SUMMARY

Respiratory Syncytial Virus Pneumonia During Febrile Neutropenia and Its Treatment

Twenty-four years old male who had chronic myelocytic leukemia (CML) for eight months, was admitted to emergency unit because of fatigue, palpitation, dyspnea and fever. He was hospitalized because of blast transformation from CML to acute myelocytic leukemia (AML) and also febrile neutropenia. Respiratory distress and hypotension occurred and respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia was laboratorally diagnosed. He responded to the oral ribavirin therapy but he died because of a new febrile neutropenic episode and bleeding. This case is the first reported RSV pneumonia in a febrile neutropenic patient and its treatment choices are limited in our country.

Key Words: Respiratory syncytial virus, Pneumonia, Immunosuppression, Ribavirin

Çocuklarda ciddi alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ)'nin en önemli nedenlerinden birisi olan respiratuar sinsityal virüs (RSV), erişkinlerde genellikle kendini sınırlayan üst solunum yolu infeksiyonuna sebep olur^[1,2]. Son yayınlarda, ciddi ve komplike RSV infeksiyonu için tanımlanan risk gruplarına infant ve çocuklar haricinde yaşlılar ve immünsüpresif kişiler de eklenmiştir^[1,3,4]. Whimbey ve arkadaşları, akut solunum yolu hastalığı gelişen lösemili hastaların %10'unda RSV pnömonisi tanımlamışlar ve mortalite oranını %83 olarak bulmuşlardır^[5]. Ülkemizde hematolojik malignansili hastalarda bildiğimiz kadarıyla RSV pnömonisi daha önce sunulmamıştır. Bu makalede, hastanemizde KML'den AML'ye dönüşmüş olan bir hastada febril nötropenik atak sırasında saptanan RSV pnömonisi sunulmuş ve tedavisinde önerilen ilaçlar ülkemizde bulunmadığından, tedavi yaklaşımı da tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Sekiz aydır KML tanısı ile takip edilmekte olan 24 yaşındaki erkek hasta, 10 gündür devam eden halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı ve iki gündür olan ateş şikayetleri ile acil servise başvurdu. Ateşi 39°C olan ve infeksiyon odağı tespit edilemeyen hastanın total lökositinin 3500/mm³ ve bunun büyük kısmının blastik hücre olması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde %85 oranında AML morfolojisinde blastik infiltrasyon gösteren hiperselüler kemik iliği tespit edildi. Hasta KML'den AML'ye blastik transformasyon ve febril nötropeni tanıları ile hematoloji servisine yatırıldı. "The Multi-national Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" kriterlerine göre düşük risk grubu olarak değerlendirilen hastanın kültürleri alınarak, hastaya ampirik olarak 2 x 2 g IV sefoperazon-sulbaktam ve 24 saat içinde sitozin arabinozid D1-7 200 mg/m²/gün, daunorubisin D1-3 45 mg/m²/gün remisyon indüksiyon kemoterapisi başlandı^[6].

Yatışının üçüncü gününde ateşi kontrol altına alınamayan, solunum yetmezliği ve hipotansiyon gelişen hasta, entübe edilerek dahiliye yoğun bakıma alındı. Hastanın PA akciğer grafisinde daha önce olmayan retiküler heterojen infiltrasyon tespit edildi. Kan, idrar ve trakeal aspirat örnekleri alınarak, mantar, virüs ve bakteriyolojik incelemeler yapılmak üzere merkez laboratuvara gönderildi. Hastada solunum yetmezliği ve hipotansiyon geliştiği ve PA akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon görüldüğü için vankomisin 4 x 500 mg/gün, imipenem 4 x 500 mg/gün, amikasin 1 x 1000 mg/gün, klaritromisin 2 x 500 mg/gün, amfoterisin B 1 mg/kg/gün ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) 20 mg/kg/gün tedavisi-

ne geçildi. Hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı, trakeal aspirat örneğinin yayma ve kültüründe mantar morfolojisinde mikroorganizma görülmeydi, *Legionella* Ag direkt floresan antikor (DFA) ve *Pneumocystis carinii* Ag DFA negatif geldi. Trakeal aspirat örneğinde RSV antijeni [RSV vahşi suş 801-12-45'e karşı oluşturulmuş monoklonal antikor ve keçiden elde edilen floresein ile işaretli fare IgG + IgM'ye karşı oluşturulmuş sekonder antikorun (Argene Biosoft, Fransa) kullanıldığı] indirekt immünfloresan yöntemi ile tespit edildi. Hastaya başlanan 4 x 500 mg vankomisin, 4 x 500 mg imipenem, 1 x 1000 mg amikasin, 2 x 500 mg klaritromisin, amfoterisin B ve TMP-SMZ tedavisinin beşinci gününde ribavirine geçildi. Başlanan ampirik tedavilere yanıt alınamaması, derin trakeal aspiratta RSV antijeni saptanması ve akciğer grafisinde infiltrasyon tespit edilmesi üzerine RSV pnömonisi olabileceği düşünülen hastaya, aerosol ve IV formunun ülkemizde bulunmaması nedeniyle nazogastrik sondadan ribavirin tablet 2 x 600 mg başlandı. Ribavirin tedavisinin üçüncü gününde ateşi normale dönen ve vital bulguları düzelen hasta, beşinci gününde ekstübe edildi. Vankomisin, klaritromisin, TMP-SMZ, amfoterisin B tedavileri sonlandırıldı. Kontrol nazofarengeal aspirat materyalinde tedavinin onuncu gününde RSV antijeninin negatif gelmesi ve semptomların düzelmesi üzerine ribavirin kesildi. Tedavi sonlandırılmasından sonra on gün herhangi bir semptomu olmayan hastada tekrar ateş yüksekliği gelişti. Yapılan incelemelerinde herhangi bir odak saptanmadı, tekrarlanan nazofarengeal aspirat incelemeleri RSV yönünden negatif olarak geldi ve hasta yatışının birinci ayında alta yatan hastalığının kontrol altına alınamaması, olası infeksiyon ve kanama nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

RSV, çocukluk çağı ASYİ'nin en önemli nedenlerinden biridir. Uyar ve arkadaşları, 0-5 yaş grubunda olan 145 ASYİ'li çocuğun 35'inde viral etken saptamışlar ve bunun %40'ının RSV'ye bağlı olduğunu bildirmişlerdir^[7]. Ülkemizde bildiğimiz kadarıyla immünsüpresif hastada yayınlanmış RSV pnömonisi olgusu yoktur. Ancak RSV'nin bu grup hastalarda önemli bir etken olduğu iyi bilinmektedir. M.D. Anderson Kanseri Kliniği'nde bir yıllık izlem sırasında akut solunum yolu hastalığı gelişen 87 lösemi hastasının dokuzunda etken olarak RSV izole edilmiştir^[5]. Zilbermann ve arkadaşları, kök hücre nakli sonrası ilk bir yılda, 281 pediatrik hastanın 32 (%11)'sinde RSV infeksiyonu geliştiğini rapor etmişlerdir^[8].

RSV infeksiyonlarının laboratuvar tanısında altın standart hücre kültüründe izolasyon olmakla birlikte, bu yöntemin zaman alıcı ve pahalı olması nedeniyle, nazofarengeal sekresyonlar, bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi örneklerde indirekt floresan antikor (IFA) yöntemi ile RSV antijenlerinin araştırılması rutin çalışmalar ve hızlı tanı için uygundur^[1,2,7]. Her ne kadar RSV antijeni BAL ya da korunmuş fırça yöntemi ile alınan örnekte değil de derin trakeal aspirat örneğinde tespit edilmiş olsa da, hastaya başlanan antibakteriyel tedavilere cevap alınamamış olması, RSV dışında herhangi bir etken saptanmaması, antiviral tedavi ile ateşinin düşmesi ve kliniğinin düzelmesi nedeniyle pnömoni etkeni olarak RSV kabul edildi.

RSV ile ilgili moleküler düzeyde son yıllarda çok ciddi ilerlemeler olsa da, tedavi ile ilgili sorunlar sürmektedir. Ribavirin RSV'ye bağlı ASYİ'lerin tedavisi için lisans alan tek ilaçtır. Ancak altta yatan hastalığı olmayan çocuklarda etkinliği tam olarak gösterilmemiştir. Bazı yazarlar tarafından kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda veya immünsüpresif ajan kullananlarda önerilmektedir^[1,2]. Tedavinin erken başlanması hayatta kalma oranını arttırmaktadır. Whimbey ve arkadaşlarının kemik iliği nakli hastalarından oluşan 20 hastalık bir seride bildirdiklerine göre, mekanik ventilatör ihtiyacı doğmadan bir gün önce, tedavi başlanan 12 hastanın sekizinde aerosol ribavirin ile yanıt alınmış, entübe olduğu gün tedavi başlanan dört hasta ile hiç tedavi almayan dört hasta ise kaybedilmiştir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur^[4]. RSV pnömonisinin tedavisinde aerosol ribavirin (20 mg/mL konsantrasyonunda dilüe edilerek) özel aerosol jeneratöründe oksijen çadırı altında 12-18 saat olmak üzere üç-yedi gün süreyle önerilmektedir. Aerosol tedavisinde ilacın plazma düzeyi 4 mg/mL'yi geçmemektedir, ancak solunum sekresyonlarında plazma düzeylerinin 1000 katı düzeyinde bulunur. Ribavirinin oral biyoyararlanımı %33-69 oranındadır^[9]. Olgumuza, ülkemizde aerosol formu ve IV formu bulunmadığı için, tablet formu 2 x 600 mg dozunda nazogastrik sonda yoluyla verildi. Literatür taramasında daha önce RSV tedavisinde oral kullanım ile ilgili bir yayına rastlanılmadı, ancak ribavirinin kronik hepatit C tedavisinde önerilen dozu 75 kg'ın üzerindeki kişilerde 2 x 600 mg olduğu için bu dozda kullanıldı. Hastanın entübasyon ihtiyacı doğduktan sonra tedavisinin başlanmasına ve biyoyararlanımı düşük olan oral ribavirin ile tedavisinin yapılmasına rağmen literatürde yayınlanan vakaların aksine entübasyon ihtiyacı kalmadı ve kliniği düzeldi. Hastanın daha sonra gelişen atağında ise RSV ile ilgili pozitiflik saptanmadı.

Özellikle hematolojik malignansili immünsüpresif hastalarda her türlü mikroorganizmanın infeksiyon etkeni olabileceği ve bunların ağır seyredebileceği unutulmamalıdır. Viral etkenler de bu hastalarda ciddi tablolar oluşturabilir, ancak tanı koymada yaşanan klinik ve laboratuvar güçlükleri nedeniyle nadir bildirilmektedirler. RSV tespit edilmesi durumunda erken dönemde tedavi edilmesi gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1782-801.
2. Türkoğlu S. Respiratory syncytial virus. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Infeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1289-96.
3. Greenberg SB. Viral pneumonia. Infect Dis Clin North Am 1991;5:603-21.
4. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1996; 22:778-82.
5. Whimbey E, Couch RB, Englund JA, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. Clin Infect Dis 1995;21:376-9.
6. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
7. Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Alt solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda viral etyolojinin indirekt immünofloresan yöntemiyle araştırılması. Mikrobiyol Bül 2000;34:339-45.
8. Lujan-Zilbermann J, Benaim E, Tong X, Srivastava DK, Patrick CC, DeVincenzo JP. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:962-8.
9. Aktaş F. Antiviral ilaçlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Infeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:279-96.

Yazışma Adresi:

Dr. Gülcan GÜL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

07070 Arapsuyu-ANTALYA

e-mail: gulcanguul@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 23.09.2003

Kabul Tarihi: 09.04.2004