

MALİGNANSİLİ BİR ÇOCUKTA ACYCLOVİR TEDAVİSİNE CEVAP VERMEYEN FATAL SU ÇİÇEĞİ PNÖMONİSİ

FATAL VARICELLA PNEUMONIA UNRESPONSIVE TO ACYCLOVİR THERAPY IN A CHILD WITH MALIGNANCY

Mehmet CEYHAN*, Güler KANRA**, Gülten SEÇMEER**
Kansu OKUYAN***, Gülsev KALE****

Özet: Acyclovir'in Varisella-zoster virusunun immünitesi bozuk kişilerde visseral yayılımı önlemede en etkili ilaç olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda 6 yaşında, Hodgkin lenfoma tanısı ile sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi alan ve erken başlanan acyclovir'e rağmen fatal su çiçeği pnömonisi gelişerek solunum yetmezliği ile eksitus olan bir hasta takdim edilmektedir. Acyclovir'e karşı gelişen direncin uyarılabilir özellikte olması nedeni ile gereksiz ve uzun süreli ilaç kullanımının özellikle immünitesi bozuk olan kişilerde artan oranda ilaca cevapsızlığa yol açabilmesinin potansiyel bir risk olduğu ve bu durumun bu hastalarda su çiçeği mortalitesini artırabileceği vurgulanmıştır.

Summary: Acyclovir has become the drug of choice for prevention of visceral dissemination of Varicella-zoster virus infections in immunocompromised individuals. This article describes a 6-years-old girl taking cytotoxic therapy and radiotherapy for treatment of Hodgkin lymphoma who developed cutaneous varicella infection. Despite the early administration of acyclovir a fatal varicella pneumonia occurred and she died on the 4th day of hospitalization. Since the resistance is inducible, the increase of unresponsiveness to acyclovir in immunocompromised hosts with varicella infection is a potential risk that can cause to increase in fatalities in these patients.

G İ R İ Ő

Su çiçeğinin komplikasyonları sağlıklı çocuklarda genellikle nadir görülür. Ancak immünitesi yeterli düzeyde olmayan kişilerde ciddi kompli-

* Doç., Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi.

** Prof., Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi.

*** Arş., Gör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı.

**** Prof., Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Patoloji Ünitesi.

ACYCLOVİR DİRENÇLİ VARİSELLA

kasyonlara, hatta ölüme yol açabilir (1, 2). Bu komplikasyonlar içerisinde pnömoni en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olanıdır ve daha çok immün yetmezliği olanlarda gelişirse de, sağlıklı çocuklarda da görülebilir (3-5). Su çiçeğinin mortalitesi % 1'den daha düşükse de, pnömoni geliştiği zaman mortalite % 10-30'a kadar yükselmektedir (4).

Su çiçeğinin etkeni olan Varisella-zoster virusu çeşitli antiviral ajanlara karşı duyarlıdır. Bu antiviral ilaçlar içerisinde en etkili olanı acyclovir'dir (6). Acyclovir'e karşı klinik direnç çok yaygın değilse de, özellikle ilacın çok yaygın kullanımı nedeniyle potansiyel bir tehlike olan bu durumu, varicella enfeksiyonu sırasında acyclovir'e rağmen pnömoni gelişen ve 4 gün içerisinde eksitus olan Hodgkin lenfomalı bir hasta vasıtası ile dikkate getirmek istedik.

VAKA TAKDİMİ

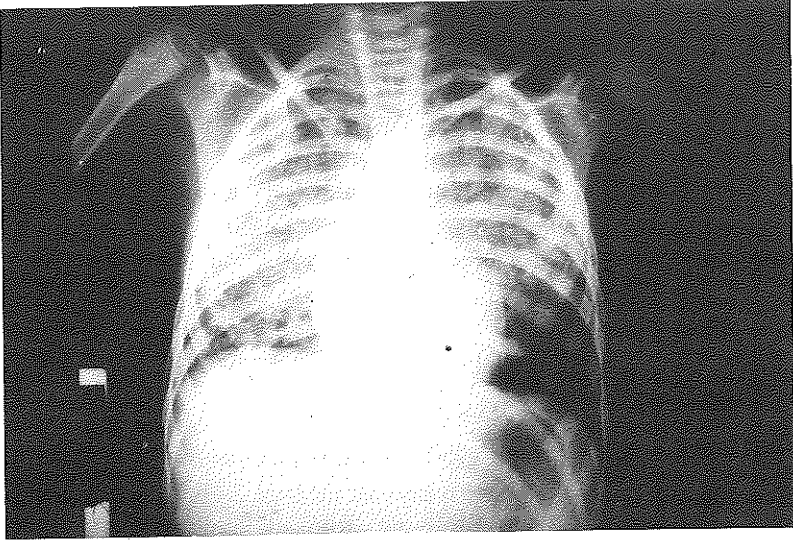
Altı yaşında kız hasta ilk kez 6 ay önce karında şişlik yakınması ile hastanemize başvurmuş ve yapılan biyopsi ile evre 2 Hodgkin lenfoma tanısı almıştı. O zamandan beri radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi alan hasta iki gün önce vücudunda başlayan içi sıvı dolu, kaşıntılı döküntüler ve ateş yakınmaları ile tekrar başvurdu.

Fizik incelemesinde ateş 39.2 °C, nabız 132/dak., solunum 24/dak.; genel durum iyi; yüzde, gövdede ve daha az olmak üzere ekstremitelerde pleomorfizm gösteren, bazıları makülopapüler, bazıları vezikülopüstüler, eritemli döküntüler vardı. Solunum sesleri normal, karında ameliyat skarı dışında diğer sistem bulguları normaldi.

Hemoglobin 9.80 gr/dl, lökosit 1800/mm³ (% 27 PNL, % 68 lenfosit, % 2 monosit, % 3 çomak), rutin idrar ve kan testleri normaldi. Boğaz ve kan kültürlerinde patojen bakteri üremedi. Akciğer grafisi normaldi (Resim 1).

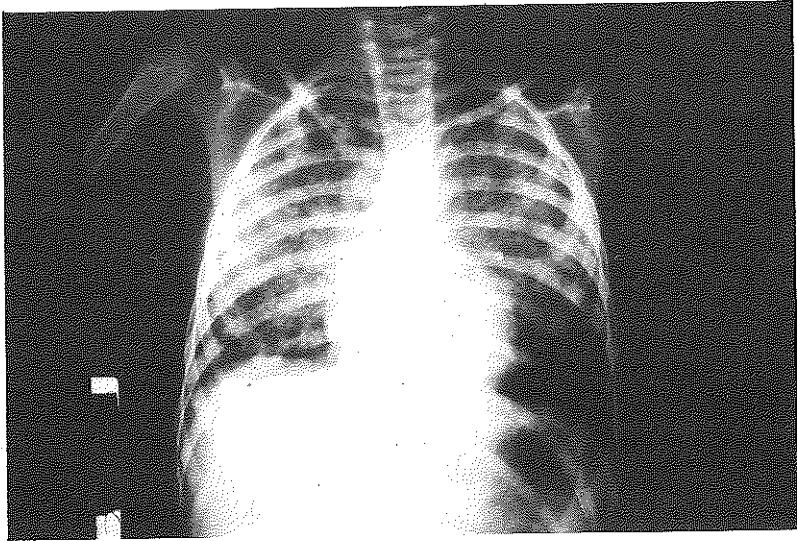
Hastaya 1500 mg/m²/gün, üç dozda, intravenöz acyclovir başlandı ve hasta izole edildi. Yatışının 2. gününde öksürük, dispne, takipne ve göğüs ağrısı başlayan hastanın akciğerlerinde dinlemekle solunum seslerinin azaldığı ve yaygın krepitan rallerin duyulduğu tesbit edildi. Akciğer grafisinde heriki akciğer alanında yaygın nodüler infiltrasyonlar mevcuttu (Resim 2). Hastanın solunum sıkıntısı giderek arttı, 4. günde çekilen akciğer grafisinde nodüler infiltrasyonların daha da arttığı görüldü (Resim 3). Durumu giderek kötüleşen hasta aynı gün solunum yetmezliği ile eksitus oldu.

Hastadan parsiyel otopsi alındı. Akciğer dokusunun incelemesinde bütün loblarda çok sayıda hemorajik nodüller, ödem ve mikroskopik olarak alveollerde eritrosit, fibrin ve mononükleer hücrelerden oluşan eksuda ve mononükleer hücreler içerisinde su çiçeği için karakteristik inklüzyon cisimcikleri tesbit edildi.



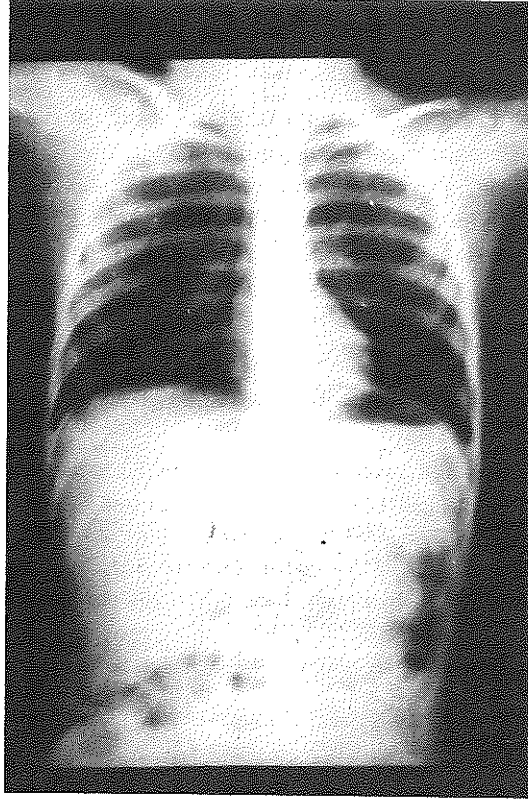
Resim 1

Hastanın acyclovir tedavisinden önceki (0. gün) akciğer grafisi; akciğer alanlarında herhangi bir infiltrasyon mevcut değil.



Resim 2

Acyclovir başladıktan bir gün sonraki (2. gün) akciğer grafisi; her iki akciğer alanında yaygın, nodüler tarzda infiltrasyon görünümü.



Resim 3
Acyclovir başladıktan üç gün sonraki (4. gün) akciğer grafisi; çok yaygın nodüler infiltrasyon görünümü.

T A R T I Ş M A

Su çiçeğinin immünitesi bozuk olan hastalarda en önemli komplikasyonları pnömoni başta olmak üzere, virusun visseral yayılımına bağlıdır. Çocuklarda pnömoni insidansı % 0.8 ile % 14.0 arasında değişmektedir. (7). Malign hastalıklar ve sitotoksik ilaç kullanımı pnömoni için predispozan faktörlerdir (8). Acyclovir'in visseral yayılım başlamadan önce başlandığında, etkili olduğu bildirilmiştir (6, 7, 9, 10). Nyerges ve ark. (6) yaptığı çalışmada 25 immün yetmezlikli hastada acyclovir ile su çiçeğinin organ yayılımını önlediği belirtilmektedir. Acyclovir'e direnç ilk olarak 1988 yılında gösterilmiştir (1). Bir hastada ilacın uzun süre kullanılması durumunda direnç gelişme şansı artmaktadır (11, 12). Acyclovir'e karşı direnç hedef

enzimin değiştirilmesi şeklinde meydana gelmektedir ve uyarılabilir tipte olduğu gösterilmiştir (13). Bu nedenle bu ilacın gereksiz yere kullanılmasının direnç problemini artıracığı açıktır.

Vakamızda da henüz organ tutulumu bulgusu olmadan, yüksek dozda acyclovir başlamanıza rağmen pnömoni gelişti ve çok kısa süre içerisinde eksitus oldu. Enfeksiyon bulguları ortaya çıktıktan sonra en etkili tedavi yolu acyclovir olduğundan (6), bu ilaca cevap vermeyen vakalarda uygulayabilecek hiçbir tedavi yolu kalmamaktadır. Bu nedenle acyclovir'in mutlaka gerekli olduğu komplikasyonlu vakalar dışında, özellikle uzun süre kullanılmasından kaçınmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Preblud SR: Varicella: complications and costs. *Pediatrics*, 78 (suppl.): 728-735, 1986.
2. Guess HA, Broughton DD, Melton III LJ, Kurland LT: Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*, 78 (suppl.): 723-727, 1986.
3. Schlossberg D, Littman M: Varicella pneumonia. *Arch Intern Med*, 148: 1630-1632, 1988.
4. Triebwasser J, Harris R, Bryant R et al: Varicella pneumonia in adults. *Medicine*, 46: 409-420, 1962.
5. Weinstein L, Meade R: Respiratory manifestations of chickenpox. *Arch Intern Med*, 98: 91-99, 1956.
6. Nycerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S: Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis*, 157: 309-313, 1988.
7. Davidson RN, Lynn W, Savage P, Wansbrough-Jones MH: Chickenpox pneumonia: experience with antiviral treatment. *Thorax*, 43: 627-630, 1988.
8. Gershon AA: Steroid therapy and varicella. *J Pediatr*, 81: 1034, 1972.
9. Van der Meer JWM, Thompson J, Tan WD, Versteeg J: Treatment of chickenpox pneumonia with acyclovir. *Lancet*, 2: 473-474, 1980.
10. Pillans P: Chickenpox pneumonia. *S Afr Med J*; 63: 861-862, 1983.
11. Pahwa S, Biron K, Lim W et al: Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. *JAMA*, 260: 2879-2862, 1988.
12. Moriyama K, Asano Y, Fujimoto K et al: Successful combination therapy with acyclovir and vidarabine for disseminated varicella zoster virus infection with retinal involvement in a patient with B-cell lymphoma and adult T-cell leukemia. *Am J Med*, 85: 885-886, 1988.
13. Freifeld AG, Ostrove JM: Resistance of viruses to antiviral drugs. *Annu Rev Med*, 42: 247-259, 1991.