

OLGU SUNUMU

KEMİK İLİĞİ NAKLİ ÜNİTESİNDE YATAN ÜÇ OLGUDA NOZOKOMİYAL
SOLUNUM SİNSİTYAL VİRUS ENFEKSİYONU

CASE REPORT

NOSOCOMIAL RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS IN THREE
CASES IN A BONE MARROW TRANSPLANTATION UNIT

**Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK¹, Fatma ŞEN¹, Kenan MİDİLLİ²
Gülden YILMAZ³, Halit ÖZSÜT⁴, Semra ÇALANGU⁴, Deniz SARGIN¹**

ÖZET: Bu raporda, hematolojik hastalığı nedeni ile erişkin kan kök hücre nakli (KKHN) ünitesinde yatmakta olan üç hastada solunum sinsityal virus (RSV) enfeksiyonunun yayılımı ve nakil sonrası sonuçlara etkisi sunulmaktadır. Hastalar, hazırlama rejiminin (yüksek doz kemoterapi) uygulanacağı aşamada tek kişilik HEPA filtreli odalarda tersine koruma önlemlerinin alındığı KKHN ünitesine yatırılmıştır. Birinci olgu, yüksek doz steroid içeren rejimlerin olduğu birden çok tedaviye dirençli ilerlemiş multipl miyeloma (MM)'sı olan ve sekonder akut miyeloid lösemi (AML) gelişmiş olan 62 yaşında bir erkek; ikinci olgu ikinci basamak tedavisi ile iyi yanıt elde edildiği halde yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre infüzyonu yapılan MM'lu 45 yaşında bir erkek; üçüncü olgu ise birden çok tedavi basamağına dirençli kalmış AML tanısı ile akraba dışı vericiden nakil yapılmış olan 52 yaşında bir erkek hastadır. Hastalardan alınan nazofaringeal aspirat sıvısı örneklerinde RSV varlığı, birinci hastada "in-house nested" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile, diğer hastalarda ise direk antijen tespiti (Monofluorescreen RSV-Biorad, Fransa) ile araştırılmıştır. Birinci olguda RSV enfeksiyonu kliniği, yüksek doz kemoterapi verildikten sonra KKHN'nin yapıldığı gün ortaya çıkmıştır. RSV-RNA pozitifliğinin saptanması sonucunda oral olarak ribavirin tedavisi başlanmış, engrafman gerçekleşmemiştir. Hastada ciddi solunum yetersizliği ile mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmış ve olgu kaybedilmiştir. Bu hastada RSV pozitifliğinin saptanması nedeniyle, üniteye yatmakta olan diğer beş hastada haftalık RSV taraması başlatılmıştır. Birinci olguyu takiben sırasıyla dokuz ve 17 gün sonra iki hastada da RSV pozitifliği saptanmıştır. İkinci RSV olgusunda solunum yolu enfeksiyonu kliniği ortaya çıkmış olmasına rağmen üçüncü RSV olgusu asemptomatik kalmıştır. Son iki olguya RSV taramasının ilk pozitif tespitini takiben hemen ribavirin başlanmış ve bu olgularda RSV enfeksiyonu düzelmiştir. Akraba dışı vericiden nakil yapılmış olan

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul. (sevgikalayoglu@yahoo.com)

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

üçüncü olguda engrafman gelişmemiş ve ikinci KKHN yapılmıştır. Sonuç olarak KKHN yapılan hastalarda RSV enfeksiyonunun PCR ile erken tanısı, planlanmış immünoşüpresif tedavinin ertelenmesi ve tedavi yaklaşımının belirlenmesine fırsat tanıyacaktır.

Anahtar sözcükler: Solunum sinsityal virusu, RSV, kan kök hücre nakli, virus enfeksiyonu.

ABSTRACT: Here we report the spread of respiratory syncytial virus (RSV) infection among three patients, who were hospitalized in an adult hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) unit because of hematologic diseases, and effects of RSV infection on post-transplant outcome. The patients were placed into reverse isolation for administration of preparative regimens (high dose chemotherapy) in HSCT unit with high-energy particulate air (HEPA)-filtered single rooms. First case was a 62 years-old man with advanced multiple myeloma, which was refractory to multiple line treatment with high dose steroid including regimens and with secondary acute myelogenous leukaemia (AML); second case was a 45 years-old male patient with multiple myeloma, who had undergone autologous HSCT following high dose chemotherapy; third case was a 52 years-old man with AML that was refractory to multiple line treatment and had undergone allogeneic HSCT from a HLA-matched unrelated donor. Nasopharyngeal aspirate samples were collected from the patients in order to search for RSV positivity. RSV was investigated by in-house nested polymerase chain reaction (PCR) in the first patient and by direct antigen detection method (Monofluoscreen RSV-Biorad, France) in the others. First case had clinical picture of RSV infection just on the HSCT day when high dose chemotherapy has already been given. As RSV-RNA analysis yielded positive result, peroral ribavirin was initiated. Engraftment did not occur in this patient. He developed severe respiratory failure which necessitated mechanical ventilatory support, however, he has succumbed. After the detection of RSV positive index case, weekly screening of RSV in other five patients in the same unit had been performed. Following the first case, after nine and 17 days, respectively, RSV positivity was detected in two more patients. While clinical signs and symptoms of RSV infection developed in second case, third case remained asymptomatic. Both of the following patients had received ribavirin very early at first RSV positivity and recovered from RSV infection. Engraftment did not occur in the last patient who had undergone allogeneic HSCT from a HLA-matched unrelated donor and a second HSCT was performed. As a result, in HSCT patients, early diagnosis of RSV infection by PCR analysis may provide support to postpone immunosuppressive treatment and help assesment of the management.

Key words: Respiratory syncytial virus, RSV, hematopoietic stem cell transplantation, viral infection.

GİRİŞ

Solunum yolu virusları, kan kök hücre nakli (KKHN) alıcılarında giderek daha iyi tanınmaktadır¹⁻³. Solunum sinsityal virusu (RSV), hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarına en sık neden olan virus olup bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon oldukça ağır seyretmektedir⁴. Bulaş genellikle damlacık enfeksiyonu veya enfekte hastalar ile doğrudan temas yolu ile olur. RSV pnömonisinin sonuçlarının antiviral tedavi verilenler ile verilmeyenler arasında farklı olmadığı bildirilmiştir⁵. Bu nedenle yüksek doz kemoterapinin ertelenmesi, damlacık ve temas izolasyon önlemlerinin sağlanması gibi önleyici yaklaşımlar, RSV enfeksiyonunun tedavisinden daha önemli hale gelmektedir. Bu

yazıda, tersine koruma önlemlerinin uygulandığı HEPA (high-energy particulate air) filtreli KKHN ünitesinde KKHN yapılmış olan üç olguda nozokomiyal RSV enfeksiyonunun nakil sonrası prognoza etkileri ve RSV'nin nakil öncesi erken tespitinin ve tedavisinin önemi tartışılmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1. Multipl miyeloma (MM)'lı 62 yaşında erkek hasta, birden çok kortikosteroid içeren tedaviye rağmen aktif hastalık halinin devam etmesi ve sekonder akut miyeloid lösemi (AML) gelişmesi nedeniyle, plato fazında toplanmış otolog çevre kanı kaynaklı kök hücre desteği yapılmak üzere hastaneye yatırıldı. Yatışının ilk gününde yüksek doz kemoterapi (melfalan; 200 mg/m²) verildi. Tersine izolasyon koruma yöntemlerinin uygulandığı tek kişilik HEPA filtreli odalarda kemoterapiden 36 saat sonra kök hücre infüzyonu günü hapsirme ve burun akıntısı gelişti. Kök hücre kaynağının in vivo tümör hücrelerinden arındırılması amacıyla, yüksek doz metilprednizon (1g/m² x4) verilmesini takiben kök hücre infüzyonu tamamlandı. Burun akıntısına 3. günde ateş eklendi. Nötropenide olduğu dikkate alınarak kan kültürleri alındıktan sonra sefepim, amikasin ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı. Klinik odak olarak genel kırıklık hali ile burun akıntısının da bulunması nedeni ile solunum yolu viral enfeksiyonundan şüphe edildi; nazofaringeal aspirat sıvısında "in-house nested" PCR ile RSV analizi yapıldı. RSV-RNA, viral RNA TM Kit (Roche, Molecular Biochemicals) kullanılarak elde edildi. G-protein geninin bir bölümünü amplifiye eden multipleks "nested" PCR; F164, G267, G32, GB52, G238A ve F1 primerleri (F164: GTTATGACACTGGTATACCAACC; G267: GATGCAACAAGCCAGATCAAG; G32: GCAACCATGTCCAAACACAAG; GB52: AATCAACGCACTGCCAGKACTC; G283A: CAAGAACACAACCCCAACAT; F1: CAACTCCATTGTTATTTGCC) kullanılarak Venter ve arkadaşları⁶ tarafından tanımlandığı şekilde uygulandı. "Nested" PCR, alt grup A için 728 bp ve alt grup B için 946 bp ile sonuçlanmaktaydı. Hastada RSV alt grup A pozitifliği saptandı. Antibakteriyel tedavinin 48. saatinde ateşi düşmedi. Klinik bulgulara öksürük ve nefes darlığı eklendi. Tedaviye, santral venöz kateteri bulunması nedeniyle vankomisin ve pnömoni kliniğinin gelişmesi nedeniyle klaritromisin eklendi. Ateşin 6. gününde bilateral ronküsler duyulmaya başlandı. Ağır nötropenisi sürmekte olan hastaya ampirik antifungal tedavinin (lipozomal amfoterisin B; 3 m/kg/gün) yanı sıra yurt dışından sağlanan antiviral tedavi (ribavirin; 10mg/kg/gün, ağız yoluyla) başlandı. CMV pp65 antijenemisi ve CMV PCR'ı içeren CMV enfeksiyon analizi negatif bulundu. Takip eden haftada RSV-RNA halen pozitif idi. Ribavirin dozu önce 30 mg/kg/gün, iki gün sonra solunum sıkıntısının belirginleşmesi göz önüne alınarak 40 mg/kg/gün'e yükseltildi. Bu arada yüksek doz kemoterapi ile ilişkili orofarengeal ağır mukozit ve ince barsak tipi ishal gelişti. Yoğun destek tedavisi altında gelişen solunum yetersizliği nedeni ile ventilasyon desteği doğan hasta yeterli sayıda kök hücre infüzyonu yapılmış olmasına rağmen 21. günde hala engraftman gelişmemiş halde vefat etti.

Olgu 2. Kırk beş yaşında erkek hastaya MM tanısı ile ikinci basamak tedavisi uygulandığı ve iyi yanıt alındığı halde, yüksek doz kemoterapiyi (melfalan; 200mg/m²) takiben otolog kök hücre infüzyonu yapıldı. Nakil sonrası

5. günde, birinci olgudaki ateş atağı başlangıcından 3 gün sonra ağır nötropenik dönemde ateşi yükselen hastada burun akıntısı, öksürük ve sarı renkli balgam tespit edildi; fizik muayenesinde iki taraflı inspiratuvar raller duyuldu. Kan kültürü alındıktan sonra sefepim, amikasin, klaritromisin ve G-CSF başlandı. Monofluoscreen RSV (Biorad, Fransa) kiti kullanılarak yapılan floresan antikör testi (FAT) ile nazofaringeal aspiratta RSV antijen analizi pozitif sonuçlandı. Antibakteriyel tedaviye 24 saat sonra ribavirin 30 mg/kg/gün dozunda olmak üzere eklendi. Ateş 48 saat sonra kontrol altına alındı. Lökosit engraftmanı 11. günde ve trombosit engraftmanı 13. günde gerçekleşti. Kültürde üreme saptanmayan hastada antibakteriyel tedavi toplam 7 gün verilerek kesildi. Ribavirin, RSV antijen analizi negatif sonuç verinceye kadar toplam 15 gün verildi. Naklin 4. haftasında ağır bir komplikasyon yaşanmadan hastaneden taburcu edildi.

Olgu 3. Birden çok tedavi basamağına dirençli kalmış AML tanısı olan 52 yaşında erkek hastaya, akraba dışı HLA-uyumlu vericiden azaltılmış dozda hazırlama rejimini (melfalan: 110 mg/m² tek doz, fludarabin 30 mg/m²/gün 5 gün, anti-timosit globulin; 20 mg/kg/gün 3 gün) takiben kemik iliği nakli yapıldı. Graft versus host hastalığı profilaksisi amacıyla siklosporin ve kısa süreli metotreksat verildi. Nötropenik dönemde 10. günde ortaya çıkan ateş atağı için kan kültürleri alındıktan sonra sefepim ve amikasin başlandı. FAT (Monofluoscreen RSV; Biorad, Fransa) ile nazofaringeal aspiratta RSV antijen tayini negatif sonuç verdi. Yüksek ateşin sürmesi nedeniyle santral venöz kateter bulunan hastanın tedavisine, antibakteriyel tedavinin 48.saatinde vankomisin, 96.saatinde amfoterisin B eklendi. Ateşin kontrol altına alınmasını takiben antimikrobiyal tedaviler kesildi. Nakil sonrası 20. günde ağır nötropenisi süren hastada primer graft yetersizliği düşünüldü. 22. günde yeniden gelişen ateş atağı nedeniyle alınan hemokültürde metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok üredi. Bunun üzerine hastaya teikoplanin başlandı. Bu arada RSV analizi ünite içinde ilk RSV pozitifliği saptanmasından 17 gün sonra olmak üzere pozitif sonuçlandı ve ribavirin başlandı. Ribavirin tedavisinin ilk haftasında RSV antijen testi negatifleşti, ribavirin toplam 15 güne tamamlandı. Hastada engraftman gelişmedi ve ikinci KKHN planlandı.

TARTIŞMA

Solunum yolu virusları arasında RSV, özellikle hastanede yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonları etkeni olarak en sık karşılaşılan virustur¹⁻⁴. KKHN alıcılarında, özellikle de allogeneik KKHN gruplarında solunum yolu viruslarına bağlı ağır seyirli enfeksiyon geçirme riski ve mortalite oranı otolog KKHN gruplarına göre daha yüksek olarak bildirilmektedir^{7,8}. Bizim hasta grubumuz, solunum yetersizliği ile kaybedilen hasta da dahil olmak üzere iki otolog ve bir allogeneik KKHN olgusunu kapsamaktadır. Bu olgularda, kış mevsiminde hastanede yatmakta iken tersine izolasyon kurallarının uygulandığı bir erişkin KKHN ünitesinde ardı sıra gelişen RSV enfeksiyonları saptanmıştır. İlk hasta, transplantasyon sırasında

ilerlemiş hastalığı olan, birden çok kortikosteroid içeren tedavi almış olan, akut lösemi hali olan ve hazırlama rejimi ile ağır immünosüpresyon gelişmiş olan bir olgudur. RSV enfeksiyonunun inkübasyon süresi ilk temastan sonra sıklıkla 4-6 gün olmak üzere 2-8 gündür⁹. Enfekte ancak bağışıklık sistemi normal kişilerde virusun salınımı birkaç gün devam ederken, bağışıklığı baskılanmış konakta aylarca sürebilir. Özellikle riskli hastaların yattığı ünitelerde RSV enfeksiyonunun yayılım olasılığı daima akılda tutulmalıdır. RSV enfeksiyonunun bulaşması, kısa mesafelerde büyük partiküllü aerosoller (örn; burun akıntısı) ve/veya enfeksiyöz salgılarla el teması sonrası el-göz veya el-nazal epitelyum teması ile olur¹⁰. Enfeksiyöz salgılar bir kişinin ellerinden diğerinin ellerine de geçebilir^{11,12}. Doku veya giysi üzerinde nazal sekresyonlar 30 dakikaya kadar enfeksiyöz kalabilirken, tezgah üstlerinde, steteskoaplarda, gümüş eşyalarda veya karyola parmaklıklarında en az 6-12 saat enfeksiyöz kalabilir. Ünitimizde tek kişilik HEPA filtreli odalarda tersine koruma yöntemi uygulanmaktadır. Tersine koruma yöntemi, hastaların ortamda bulunan ya da sağlık ekibi veya ziyaretçilerce taşınan mikroorganizma (bakteri, virus veya mantar) bulaşını önlemeye yönelik yaklaşımları kapsar. Hastalar tek kişilik odalarda barındırılır. Hasta odasına girilirken tek kullanımlık ya da kullanıldıktan sonra steril edilen maske, eldiven, bone, önlük giyilir. Hastanın kullanacağı her türlü malzeme steril hale getirilmiştir. Oda havası filtre edilir. Ziyaret kısıtlıdır. İlk olguda hastaneye yatışının üçüncü gününde solunum yolu enfeksiyonu kliniği gelişmesi, viral bulaşın muhtemelen hastane dışında olduğunu düşündürmektedir. İlk olguda solunum yolu enfeksiyonu kliniğinin tespit edilmesini takiben, ikinci olguda dokuz gün sonra semptomatik, üçüncü olguda 17 gün sonra asemptomatik RSV enfeksiyonu saptanmıştır. Bu durumda sağlık çalışanlarının önleyici yaklaşım uygulamalarında bir aksamanın olduğu gündeme gelmektedir. Dolayısıyla nozokomiyal RSV enfeksiyonunun önlenmesi için, vücut yüzeyi ve giysilerin temasının engellenmesi gereği ve izole edilmiş hastalar ile izole edilmemiş olanlar arasında standardize bariyer önlemlerinin aksatılmaması konusunda sağlık çalışanları eğitilmelidir.

RSV enfeksiyonlarının tanısında virus kültürü zaman alıcı ve zahmetli bir yöntem olduğundan, en sık tercih edilen tanı yöntemleri viral RNA ve antijen tespittir^{6,13}. Olgularımızdan birisinin tanısı “in-house nested” PCR ile diğer ikisinin tanısı ise İFA yöntemiyle antijen saptanması ile konmuştur.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarında bir başka sorun, tedavinin halen tam olarak belirlenememiş olmasıdır. Bizim hastalarımıza, o dönemde yurt dışından temin edilebilen oral ribavirin tedavisi uygulanmıştır. Literatürde aerosol halinde ribavirin ve yüksek titre RSV immünoglobulini verilmesi ile RSV enfeksiyonlarında sağ kalım oranında orta derecede düzelme bildirilmiştir^{14,15}. Chakrabarti ve arkadaşları¹⁶ tarafından yapılan bir pilot çalışmada, KKHN yapılmış hastalarda RSV enfeksiyonlarının pre-emptif oral ribavirin tedavisine yanıtının diğer paramiksoviruslardan daha iyi olduğu bildirilmiştir. KKHN hastalarında RSV enfeksiyonunda oral ribavirin tedavisinin etkinliği daha geniş çaplı çalışmalar ile ortaya konulmalıdır. RSV enfeksiyonu, KKHN alıcılarında ağır klinik seyrin yanı

sıra kök hücrelerin yeni hematopoeze (engrafman) başlamalarını da olumsuz etkilemektedir⁵. Nitekim iki olguda primer graft yetersizliği için risk faktörlerine RSV enfeksiyonu da dahil edilebilir. Sonuç olarak, hastanede yatan immünosüpresif hastalarda klinik olarak RSV enfeksiyonundan şüphe edilmesi ve laboratuvar ile tanının desteklenmesi halinde, önlem olarak bu olgularda yüksek doz kemoterapinin ertelenmesi, daha ciddi sonuçların gelişmesini engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Centre experience. *Am J Med* 1997; 10: 227-30.
2. Hassan IA, Chopra R, Swindell R, Mutton KJ. Respiratory viral infections after bone marrow/peripheral stem-cell transplantation: the Christie hospital experience. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 73-7.
3. Ljungman P. Respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the European perspective. *Am J Med* 1997; 102: 44-8.
4. Dudas RA, Karon RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 430-9.
5. Abdullah A, Rowland KE, Schepetiuk SK, To LB, Bardy P. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in a bone marrow transplant unit: effect on engraftment and outcome of pneumonia without specific antiviral treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:195-203.
6. Venter M, Collinson M, Schoub BD. Molecular epidemiological analysis of community circulating respiratory syncytial virus in rural South Africa: comparison of viruses and genotypes responsible for different disease manifestations. *J Med Virol* 2002; 68: 452-6.
7. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 479-84.
8. Martino R, Porras RP, Rabella N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 781-96.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, pp: 443-47. In: Peter G (ed), *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 1997, 24th ed. Elk Grove Village, Illinois.
10. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-31.
11. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used? *Am J Dis Child* 1981; 135: 512-5.
12. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102.
13. Van Kraaij MGJ, van Elden LJR, van Loon AM, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:662-9.
14. De Vincenzo JP, Leombruno D, Soiffer RJ, Siber GR. Immunotherapy of respiratory syncytial virus pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1051-6.
15. McCarthy AJ, Kingman HM, Kelly C, et al. The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1315-22.
16. Chakrabarti S, Collingham KE, Holder K, Fegan CD, Osman H, Milligan DW. Pre-emptive oral ribavirin therapy of paramyxovirus infections after haematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 759-63.