

İki Farklı Virusun Ko-İnfeksiyonu Nedeniyle Gelişen Bir Pnömoni Vakası

Sinan Mahir Kayıran¹®, Seçil Ercin¹®, Petek Genç Kayıran¹®, Egemen Eroğlu²®, Terman Gümüş³®, Berkan Gürakan¹®

ÖZET:

İki farklı virusun ko-infeksiyonu nedeniyle gelişen bir pnömoni vakası

Amaç: Toplumda kazanılmış pnömoni, tüm dünyada özellikle küçük çocuklarda, ölümlerin en sık nedenlerinden birisidir. Etiyolojide yaşa göre değişen çok çeşitli etkenler bulunmaktadır. Konvansiyonel kültür yöntemleri, viral ve atipik patojenler için uzun zaman gerektirdiğinden, nükleik asid testleri yüksek sensitivite ve spesifite özelliklerine ek olarak hızlı tanı avantajı sağlamaktadır. Aynı örnekte çeşitli farklı etkenleri tespit edebilmesi nedeniyle multipleks polimeraz zincir reaksiyonu metodu ile hızlı teşhis sağlanmaktadır.

Olgu: Bu yazıda 4 yaşında bir erkek çocukta ağır seyirli bir pnömoni/plevral effüzyon olgusu sunulmuştur. Hastada etken olarak H1N1 virüsü ve human metapnömovirusun eşzamanlı varlığı polimeraz zincir reaksiyonu metodları ile ortaya konmuştur.

Sonuç: Bu vaka, pnömoni etyolojisinde viral nedenlerin araştırılmasının, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu ile gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Human metapnömovirus, Influenza A (H1N1), Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu, Pnömoni

ABSTRACT:

A case of pneumonia due to co-infection with two different viruses

Objective: Community acquired pneumonia is one of the leading causes of death worldwide, especially for small children. There is a wide range of etiological agents varying according to age. As conventional culture methods require longer test times for viral and atypical pathogens, nucleic acid tests with higher sensitivity and specificity are advantageous for rapid detection. Due to detection of several different agents in the same sample, multiplex polymerase chain reaction (PCR) test offers rapid diagnosis.

Case: In this paper, a 4-year-old boy was presented with a severe course of pneumonia/pleural effusion. The presence of the co-infection of H1N1 virus and human metapneumovirus has been demonstrated by PCR methods.

Conclusion: This case highlights the importance of detection of viral causes in the etiology of pneumonia, especially with PCR to avoid unnecessary antibiotic use.

Keywords: Human metapneumovirus, Influenza A (H1N1), Multiplex PCR, Pneumonia

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(4):342-5



¹Amerikan Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul - Türkiye

²Amerikan Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul - Türkiye

³Amerikan Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Sinan Mahir Kayıran,
Amerikan Hastanesi, Pediatri Kliniği,
İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
sinanmahir@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
28 Nisan 2016 / April 28, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
10 Temmuz 2016 / July 10, 2016

GİRİŞ

Toplum kaynaklı pnömoni (TKP) tüm dünyada özellikle yaşamın ilk yılında ölümlerin önemli bir sebebinin oluşturur (1). TKP'de sık görülen etiyolojik ajanlar yaşa göre çok değişkenlik göstermektedir. Çok sayıda etiyolojik ajan pnömoniden sorumludur. Pediatrik yaş grubunda, 2-59. aylar arasında Streptococcus pneumonia ve Haemophilus influenza en çok

rastlanan bakteriyel etkenlerdir (2). TKP'nin klinik tanısından sonra ampirik antibiyoterapi tedavinin ana hattını oluşturur. Çok sayıda virus ve birliktelikleri de infeksiyona yol açabilir. Hastaların yaklaşık %60'a kadar olan kısmında sebep solunumsal viral infeksiyonlar olup çoğunlukla etkin olmayan antibiyotik tedavisi sıklıkla gereksiz yere kullanılmaktadır (3). Etiyolojik tanı için balgam kültürü kullanılmaktadır ancak bu material, toplanma ve taşınma şeklin-

den, işlem tarzından ve sitolojik kriterlerin doğru kullanımından büyük ölçüde etkilenir (4). Geleneksel kültür metotları viral ve atipik ajanlar için daha uzun süre gerektirirken nükleik asit testleri yüksek sensitivite ve spesivitesi ile hızlı tanı için avantaj oluşturur. Aynı örnekte çeşitli farklı etkenleri tespit edebilmesi nedeniyle multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu ile hızlı teşhis sağlamaktadır (5).

Kombine enfeksiyonların klinik etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu yazıda 2 farklı virüsle ko-enfeksiyona bağlı pnömoni vakası sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Daha öncesinde sağlıklı olan 4 yaşında erkek çocuk hastanemize 3 gündür devam eden ateş, öksürük, dispne ve göğüste rahatsızlık hissi şikayetleriyle başvurdu. Oral alımı yeterli olmayan hasta servise yatırıldı. Influenza dışındaki tüm aşularının zamanında yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenede, hasta düşkün görünümü ve dispneik olup Vücut ısı 39.2°C, kalp tepe atımı: 108/dk, solunum hızı 42/dk, tansiyon arteriyel: 90/65 mm Hg ve oksijen saturasyonu (SpO₂) %92 (oda havasında) ölçüldü. Oskültasyonunda tüm akciğerde yaygın krepitasyonla birlikte sağ akciğer alt bölümde solunum sesleri az duyuluyordu. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta bölgede konsolidasyona ek olarak sol akciğerde kalp arkasında küçük bir konsolidasyon ile sağda plevral effüzyon izlendi (Şekil-1).



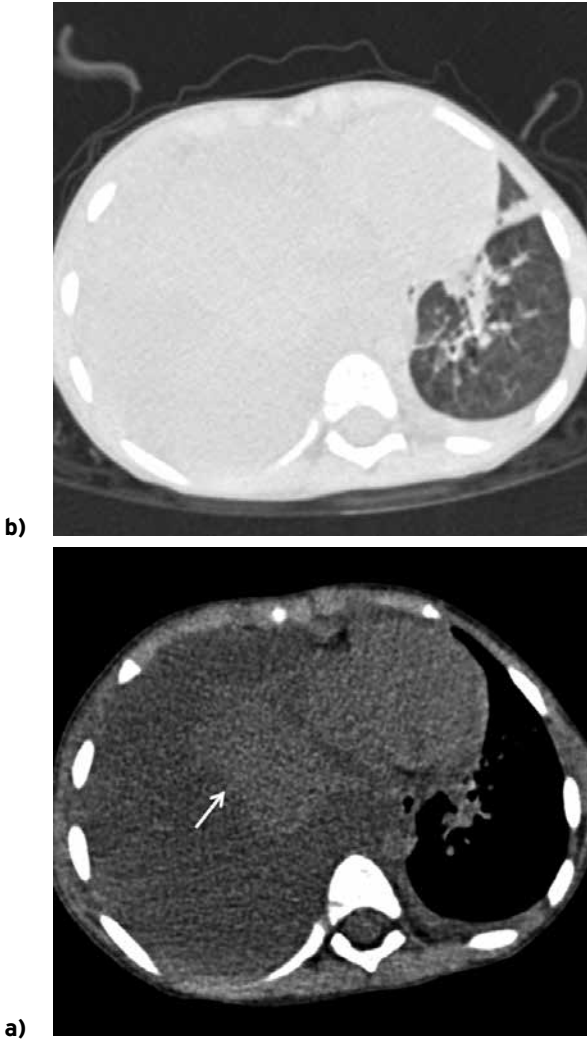
Şekil-1: Akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda geniş konsolidasyon alanları görülmekte. Sol akciğer alt zonda küçük konsolidasyon, sağ akciğerde plevral effüzyon izleniyor.

Laboratuar tetkiklerinde hemoglobin düzeyi 12 gr / dl, lökosit 6.2x10⁹/l (nötrofil: 52.9%, lenfosit: 36.9%, monosit: 8.8% ve eosinophil: 0.2%), trombosit sayısı 183X10⁹/l ve C-reaktif protein 0.4 mg/L (N:<0.5 mg/L). Bakteriyel pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisi (Seftriakson sodyum 100 mg/kg/day), oksijen and intravenöz sıvı desteği başlandı.

Takip eden 48 saatte ateşi gerileyen ancak genel durumunda ve solunumsal bulgularında düzelme olmayan, oksijen desteğine rağmen saturasyonu %93-95 seyreden hastaya 3.gün akciğer grafisi tekrarlandı. Sol kalp arkasındaki konsolidasyon ile sağ taraftaki plevral effüzyonda artış görüldü (Şekil-2). Hastaneye yatışının 5.gününde çekilen bilgisayarlı tomografide (BT) artmış olan sağdaki plevral effüzyonun akciğere bası yaptığı, kalbi sol tarafa ittiği izlendi (Şekil-3 a, b). Çocuk cerrahisi tarafından torakotomi ile tüp drenaj yapılan hastadan alınan plevral sıvının rengi berrak, hücre sayısı 233/mm³ (lenfosit baskın), laktat dehidrojenaz (LDH) 47 U/L, plevral sıvı: serum LDH oranı <0.6, plevral sıvı: serum protein oranı <0.5, pH ve glukoz düzeyi normal sınırlarda olup transüda şeklinde değerlendirildi. Gram yaymasında mikroorganizma görülmedi. Kan, plevral sıvı, idrar ve balgam kültüründe üreme saptanmadı. Influenza için hızlı antijen testi negatif bulundu. Nazofaringeal sürüntüde PCR sonucu insan metapnömovirus ve Influenza A (H1N1) için pozitif, diğer patojenler için negatif saptandı. PCR test sonucundan



Şekil-2: Hastaneye yatışın 3.gününde tekrarlanan akciğer grafisinde sağdaki plevral effüzyonda artış izlenmekte. Sağ akciğerdeki konsolidasyon plevral effüzyon nedeniyle maskelenmiş görünümde. Sol akciğerdeki retrokardiak tutulumda artış izleniyor.



Şekil-3: BT görünümü a) Mediastinum penceresinde masif plevral effüzyonun sağ akciğere bası yaptığı görülebilir (ok). Yüksek basıncadaki plevral effüzyonun kalbi sola ittiği izleniyor. b) Akciğer penceresinde sol alt lobdaki konsolidasyon ve lingular segmentteki lineer atelettaziler görülebilmekte.

sonra antibiyotik tedavisi kesilerek anti-viral tedavi Oseltamivir (45 mg/ günde 2 kez) başlanarak 5 gün devam edildi. Plevral effüzyon drene edildikten hemen sonra genel durumu toparlayan hasta 1 haftanın sonunda taburcu edildi.

TARTIŞMA

Human metapnömovirus (HMPV), ilk olarak 2001 yılında tanımlanmış Paramiksovirus ailesinden bir RNA virüsü olup çocuklarda kış ve ilkbahar ayların-

da üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar (6). Araştırmalarda HMPV prevalansı bildirilmekle birlikte Türkiye için veriler kısıtlıdır. Klinik bulguları öksürük,, hırıltı, ronkus, dispne olan HMPV enfeksiyonlarında klinik spectrum hafif üst solunum yolu bulgularından yaşamı tehdit eden ciddi bronşiolit ve pnömoniye kadar uzanabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda HMPV ile enfekte çocuklarda pnömoninin daha fazla olduğu bildirilmiştir (7). Radyografik bulgular diffüz bulgular, perihiler infiltrasyonlar, alveolar hastalık, bronkopnömonik değişiklikler de dahil olmak üzere fokal bulgular, lobar pnömoni ve effüzyona kadar değişik şekillerde olabilir (8). Bakterial superenfeksiyon görülebilir. HMPV için tanıda daha önceden kullanılan hücre kültürünün sonuçlanması 10-14 gün sürdüğü için klinik olarak kullanışlı bulunmamaktadır. Günümüzde tanı için altın standart PCR testidir. Pek çok klinik laboratuarda HMPV, solunum yolu patojenlerinin tanındığı, PCR tekniği kullanılan, solunum yolu viral paneli içinde bulunmaktadır. HMPV için onaylanmış bir antiviral ilaç tedavisi yoktur.

Influenza virüsleri ortomiksovirus ailesine dahil RNA virüsleridir. İnsanlarda enfeksiyon ve insandan insana etkin bulaşma sadece 3 hemaglutinin ve 2 nörominidaz içeren H1N1, H2N2 ve H3N2 ile mümkündür (8). Enfeksiyon erken pediatrik yaşlarda pik yapar. Influenza virüsü esas olarak damlacık yoluyla bulaşmakla birlikte kontamine yüzeyler de bulaş sebebi olabilir. Kuluçka süresi 1-4 gün (ortalama 2 gün) (8,9) olan Influenza virüsleri küçük çocuklarda: Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), laringotrakeit (krup), bronşiolit ve pnömoni şeklinde ortaya çıkabilir.

Parapnömonik effüzyon ve ampiyem sık görülebilen komplikasyonlardır. Influenza enfeksiyonunun doğru ve hızlı tanısı antiviral tedavinin başlanarak antibiyotik kullanımının sınırlandırılmasını mümkün kılar (9). Influenza enfeksiyonunun laboratuvar tanısında en çok kullanılan yöntem hızlı antijen testidir. Hızlı testin en büyük dezavantajı düşük ve oldukça değişken (%20-90) sensitivesidir. Diğer yandan altın standart olan viral kültürlerin yerini almakta PCR temelli moleküler yöntemler daha yüksek sensitivite-leri ile pek çok laboratuarda Influenza da dahil pek çok viral enfeksiyonun tanısında kullanılmaktadır.

Hastamızda hızlı antijen testinin negatif olmasına karşılık PCR temelli İnfluenza testi İnfluenza A (H1N1) pozitif. Antiviral tedavinin erken başlanmasıyla semptom süresinin kıaldığı ve virus yayımlımının önlediği gösterilmiştir. Tedaviye başlamak için optimal süre semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat olmakla birlikte özellikle hastaneye yatırılması gereken ciddi hastalık durumunda tedaviye daha geç başlansa bile faydalı olabileceği bildirilmektedir (10). Hastamızda oral oseltamivir tedavisi hastaneye yatıştan 2 gün sonra laboratuvar sonucunun çıkmasıyla başlanabildi. HMPV'nin diğer solunum yolu patojenleriyle ko-enfeksiyonu farklı klinik çalışmalarla farklı bulunmuştur. Bosis ve ark.'nın (11) yayınladığı bir çalışmada nazofaringeal sürüntülerin 42 tanesinin HMPV pozitif, bunların 6 tanesinin İnfluenza için de pozitif olduğu bildirilmiştir. Çiçek ve ark.'nın

çalışmasında (12), solunum yolu virüsleri ile İnfluenza A virüsüne Çoklu PCR yöntemi kullanarak tanı konmuştur. Cebey-López ve ark. (13) ise alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılması gereken pediatrik yaş grubunda görülen ko-enfeksiyonlar ile ilgili bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmada HMPV'nin Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae gibi bakteriyel patojenlerle ko-enfeksiyonu bildirilmiştir (14). Bununla birlikte HMPV'nin diğer etyolojik ajanlarla birbirini nasıl etkilediği konusu net olmayıp çoklu virüslerle, ko-enfeksiyonun klinik sonuçları öngörülemez ve zorlu olabilmektedir (15).

Bu vaka sunumu ile pnömoni etyolojisinde viral nedenlerin araştırılırken, özellikle PCR ile hızlı tanı konarak gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasının önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet* 2013; 381: 1405-16. [CrossRef]
2. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child* 2014; 99: 687-93. [CrossRef]
3. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 163-72.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27-72. [CrossRef]
5. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, et al. CAP Study Group. Multiplex PCR for the simultaneous detection of Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Legionella pneumophila in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004; 98: 542-50. [CrossRef]
6. Schuster JE, Williams JV. Human metapneumovirus. *Pediatr Rev* 2013; 34: 558-65. [CrossRef]
7. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 2013; 368: 633-43. [CrossRef]
8. Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza backward. *JAMA* 2009; 302: 679-80. [CrossRef]
9. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012-2013. *Pediatrics* 2012; 130: 780-92. [CrossRef]
10. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev* 2014; 35: 217-27 quiz 228.
11. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101-4. [CrossRef]
12. Çiçek C, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU, et al. Simultaneous detection of respiratory viruses and influenza A virus subtypes using multiplex PCR. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48: 652-60. [CrossRef]
13. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Secco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS One* 2015; 2; 10. [CrossRef]
14. Lin TY, Huang YC, Tsao KC, Huang YL. Human metapneumovirus and community-acquired pneumonia in children. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 683-8.
15. Kumar N, Barua S, Riyesh T, Chaubey KK, Rawat KD, Khandelwal N, et al. Complexities in isolation and purification of multiple viruses from mixed viral infections: Viral interference, persistence and exclusion. *PLoS One* 2016; 11: e0156110. [CrossRef]