

# Solid tümörlü bir çocukta sitomegalovirüs pnömonisi

Cytomegalovirus pneumonia in a pediatric patient with solid tumor

Halil Haldun EMİROĞLU,<sup>1</sup> Rejin KEBUDİ,<sup>1,2</sup> Bülent ZÜLFİKAR,<sup>1,2</sup>  
Ömer GÖRGÜN,<sup>1</sup> Gülden YILMAZ,<sup>3</sup> İnci AYAN,<sup>1,2</sup> Nuran SALMAN,<sup>4</sup> Ayper SOMER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı;

<sup>2</sup>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı;

<sup>3</sup>İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;

<sup>4</sup>İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu bağışıklığı baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Solid tümör kemoterapisi bağışıklığı baskılayan bir durum olmasına rağmen, sitomegalovirüs hastalığı bildirilmesi sık değildir. CMV enfeksiyonu daha çok yüksek doz tedavi ve transplantasyon geçiren hastalarda bildirilmektedir. Bu yazıda konvansiyonel kemoterapi gören ve sitomegalovirüs pnömonisi gelişen nöroblastom tanılı bir hasta sunulmaktadır. Hasta pediatrik yoğun bakım biriminde intravenöz gansiklovir ile tedavi edildi. Ancak bir hafta sonra hasta kaybedildi.

**Key words:** Gansiklovir; pnömoni; sitomegalovirüs.

Cytomegalovirus (CMV) infection is an important cause of morbidity and mortality in immunosuppressed patients. CMV infection is mostly encountered in children undergoing high-dose chemotherapy and transplantation. Though the chemotherapy for solid tumor is an immunosuppressed state, CMV infection has been reported infrequently in children with solid tumors. In this paper, a child diagnosed with neuroblastoma who was treated with conventional chemotherapy and developed CMV pneumonia is presented. The patient was treated with intravenous ganciclovir in the pediatric intensive care unit, but died one week later.

**Anahtar sözcükler:** Ganciclovir; pneumonia; cytomegalovirus.

Latent sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlu kişilerde, genellikle solid organ, kemik iliği veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası dönemde bağışıklığı baskılayıcı tedavi sonucu CMV reaktivasyonu gelişebilmektedir.

Konvansiyonel kemoterapi (KT) gören solid tümörlü hastalarda CMV enfeksiyonu seyrekdir. Konvansiyonel KT uygulanırken CMV reaktivasyonu sonucu ağır interstisyel pnömoni gelişen nöroblastomlu bir çocuk hasta sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Sol sürrenal bez kökenli iki yaşındaki evre IV nöroblastomlu kız hastaya Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) protokolüne göre KT ve cerrahi tedavi uygulandı.

Düzenli olarak trimetoprim-sulfometoksazol (TMP/SMX) profilaksisi aldı. Sekizinci kür KT sonrası gelişen febril nötropeni, sefepim (150 mg/kg/gün, 8 saatte bir, İV) ve amikasin (15 mg/kg/gün, 12 saatte bir, İV) ile antibakteriyel tedaviye rağmen düzemedi. Kan kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok üremesi üzerine tedavisine teikoplanin (ilk 24 saatte 2 doz 10 mg/kg, daha sonra günde 1 doz 10 mg/kg, İV) eklendi. Nötropenik ateş tablosu 7. günde devam eden hastanın çekilen akciğer tomografisi normal olmasına karşın, batın tomografisinde karaciğer sağ ve sol loblarında tümör veya mantar ayırımı yapılamayan hipodens lezyonlar saptandı. Galaktomannan antijeni araştırılmaksızın sistemik mantar enfeksiyonu olasılığına yönelik eklenen lipo-

## TARTIŞMA

zomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün) tedavisine 24 saat sonra yanıt alınarak ateş normale indi. Febril nötropeni tedavisinin başlangıcından itibaren iki hafta içinde, tam kan sayımı bulguları düzelterek normal sınırlara döndüğü gibi CRP yüksekliği de gerileyerek 244.1 mg/L'den 17 mg/L düzeyine kadar düştü. Ancak kan biyokimyasında üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri normal bulunmakla birlikte AST: 85 U/L, ALT: 60 U/L, GGT: 106 U/L ve alkalen fosfataz 471 U/L saptandı. Ayrıca ciltte yaygın makulopapüler döküntüler dikkati çekti. Dermatolojik yönden nonspesifik olarak değerlendirilen cilt lezyonları kısa sürede kayboldu.

Hepatosellüler ve kolestatik karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın olası nedenleri arasında ön planda ilaçlara bağlı mikst tipte hepatotoksisite veya karaciğerdeki metastatik nodüllerin sorumlu olabileceği düşünüldü. Cilt lezyonları dermatolojik yönden her ne kadar nonspesifik kabul edilse de karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın nedenine yönelik etyolojik incelemeler arasında CMV enfeksiyonu ile ilgili olarak yalnızca CMV IgM/IgG antikorları ile yetinilmeyip CMV- pp65Ag ve CMV-DNA PCR tetkikleri de istendi. Kanda serolojik olarak bakılan antikorlardan anti-CMV IgG (+) ve anti-CMV IgM (-) bulundu. Reaktivasyon olasılığına yönelik incelemelerden CMV- pp65Ag (-) olmakla birlikte CMV-DNA PCR (+) sonuçlanarak CMV reaktivasyonu kanıtlandı. Hastada CMV reaktivasyonunu gösteren CMV-DNA PCR incelemesinin (+) sonuçlandığı gün ile eş zamanlı olarak ateş ve solunum sıkıntısı başladı.

Acilen yapılan akciğer BT incelemesinde, CMV ve/veya *Pneumocystis carinii* enfeksiyonunu düşündürülen bilateral perivasküler ve peribronşiyal diffüz retikülonodüler görünüm ile interstisyel pnömoni tanısı konuldu. Göz dibi retina bakımında retinit saptanmadı. Yoğun bakım birimine nakledilen hastaya intravenöz (İV) immünglobulin (1 g/kg), gansiklovir (10 mg/kg/gün, 12 saatte bir, İV) ve TMP/SMX (20 mg/kg/gün, 6 saatte bir, İV) başlandı. Ancak durumu hızla kötüleşerek yaşam-destek ünitesine bağlanan hasta, yoğun bakım birimindeki tedavisinin başlangıcından bir hafta sonra kaybedildi.

Sitomegalovirüs, yaygın bir viral patojendir. Akut CMV ile enfekte kişilerin çoğunluğunda enfeksiyonu düşündürülen semptom görülmez. Primer CMV enfeksiyonlu olguların %7'sinde Epstein-Barr virüsünün yol açtığı mononükleozdan klinik olarak ayırt edilemeyen semptomlar gelişebilmektedir. CMV veya heterofil-negatif mononükleoz hastalığının tanısı serolojik olarak IgM pozitifliği ile konulabilir. Bağışıklığı baskılanmamış kişilerde, akut CMV enfeksiyonuna ait komplikasyon gelişimi yenidoğanlar dışında seyrek görülür. Sağlıklı kişilerde, yaşam boyunca genellikle subklinik latent bir enfeksiyona yol açmaktadır.<sup>[1,2]</sup>

Latent enfeksiyonlu kişilerde bağışıklığın baskılanması sonucu düşük CD4 sayısı ile birlikte reaktivasyon geliştiğinde ortaya çıkan ağır hastalık tablosu, genellikle kolit, interstisyel pnömoni, hepatit, meningoensefalit, periferik sinirlerde radikülopati ve miyelopati, kemik iliği baskılanması veya retinit bulguları ile kendini gösterebilmektedir. Ayrıca, ciltte nonspesifik döküntüler, perifoliküler papülopüstüller, vezikülobüllöz erüpsiyonlar ve nodüler veya ülseratif lezyonlar gibi dermatolojik bulgular da eşlik edebilmektedir.<sup>[1,3-7]</sup>

İmmünsupresyonu olan hastamızda febril nötropenik atakta önce antibakteriyel ilaçlar kullanıldı ve 7. günde antifungal tedavi eklendi. Makulopapüler döküntü kullanılan teikoplanine bağlanabilir. Olgumuzun daha önce yapılan serolojik inceleme sonuçlarına göre anti-CMV IgG (+), anti-CMV IgM (-) bulunmuş olması tablonun reaktivasyon olduğunu göstermektedir. Akciğer bulguları gelişmeden kısa bir süre önce, karaciğer fonksiyon testlerinde saptanan bozulma ve ciltte dermatolojik değerlendirme sonrası nonspesifik döküntü olduğu düşünülen cilt bulgularının da CMV enfeksiyonu ile ilgisi olasıdır. Akciğer BT bulgularında ise CMV enfeksiyonuna ek olarak *Pneumocystis carinii* pnömonisi de eşlik edebileceği düşünüldü ve enfeksiyon konsültasyonu da yapılarak her iki ajana karşı antimikrobiyaller eklendi.

Sürekli olarak bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanma zorunluluğu bulunan solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış kişilerde

CMV enfeksiyonuna daha sık rastlanılmaktadır.<sup>[4,6,8-11]</sup>

CMV tedavisinde kullanılan üç sistemik ilaç bulunmaktadır; gansiklovir ile prodroğu olan valgansiklovir, foskarnet ve sidofovir. Ayrıca, majör bir anti-herpes ilaç olan valasiklovir de solid organ transplantasyonlu hastalarda profilaktik olarak uygulanabilmektedir.<sup>[12-15]</sup> CMV pnömonisi diğer bir fırsatçı mikroorganizma olan *Pneumocystis carinii*'nin yol açtığı pnömoni ile karışabildiği gibi birliktelik de gösterebilmektedir.<sup>[16]</sup> CMV'ye bağlı interstisyel pnömoni ağır seyretmekte olup, olguların çoğu kısa sürede kaybedilmektedir.<sup>[15,6]</sup> Olgumuzda CMV pp65Ag (-), buna karşın DNA PCR (+) bulunması viral reaktivasyonun başlangıç aşamasında olduğunu düşündürülebilir. Ancak, mortalitesinin yüksek olduğu bilinen hastalık tablosu ve olası *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu nedeni ile en kısa zamanda başlanılan İV immünglobulin, gansiklovir, TMP/SMX tedavisi ve yoğun bakım destek koşullarına rağmen hasta bir hafta sonra kaybedilmiştir.

Tümör tedavisine yönelik KT ve radyoterapi alan nontransplant, uzun süren febril nötropenili hastalarda etken olarak CMV reaktivasyonu da araştırılmalıdır. Erken tanıda CMV-DNA PCR incelemesi son derece önemlidir. Gansiklovire yanıt, klinik durumun ağırlığına göre değişkenlik gösterebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Taylor GH. Cytomegalovirus. Am Fam Physician 2003;67(3):519-24.
2. Betts RF, Hanshaw JB. Cytomegalovirus (CMV) in the compromised host(s). Annu Rev Med 1977;28:103-10.
3. Rowling AJ, Kvalsvig AJ, Sharples PM, Foot AB, Unsworth DJ. Pneumocystis carinii, cytomegalovirus, and severe transient immunodeficiency. J Clin Pathol 2003;56(9):718-9.
4. Erakgun T, Afrashi F, Nalbantgil S, Ozbaran M, Mentis J. Asymptomatic cytomegalovirus retinitis after cardiac transplantation. Ophthalmologica 2003;217(6):446-50.
5. Schrotten H, Manz S, Köhler H, Wolf U, Brockmann M, Riedel F. Fatal desquamative interstitial pneumonia associated with proven CMV infection in an 8-month-old boy. Pediatr Pulmonol 1998;25(5):345-7.
6. Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, Noguera GM, Aguilera EA, Younes A, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma. Cancer 2005;104(6):1213-20.
7. Akhtar N, Ni J, Langston C, Demmler GJ, Towbin JA. PCR diagnosis of viral pneumonitis from fixed-lung tissue in children. Biochem Mol Med 1996;58(1):66-76.
8. Vivarelli M, De Ruvo N, Lazzarotto T, Bellusci R, Landini MP, Varani S, et al. Abstention from treatment of low-level pp65 cytomegalovirus antigenemia after liver transplantation: a prospective study. Transplantation 2000;70(8):1183-7.
9. Gentile G, Picardi A, Capobianchi A, Spagnoli A, Cudillo L, Dentamaro T, et al. A prospective study comparing quantitative Cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction in plasma and pp65 antigenemia assay in monitoring patients after allogeneic stem cell transplantation. BMC Infect Dis 2006;6:167.
10. Spach DH, Bauwens JE, Myerson D, Mustafa MM, Bowden RA. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 1993;16(1):142-4.
11. Bielora B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;28(6):613-4.
12. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. Antiviral Res 2006;71(2-3):154-63.
13. Nogueira E, Ozaki KS, Tomiyama H, Granato CF, Camara NO, Pacheco-Silva A. The emergence of cytomegalovirus resistance to ganciclovir therapy in kidney transplant recipients. Int Immunopharmacol 2006;6(13-14):2031-7.
14. Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. Paediatr Drugs 2002;4(5):279-90.
15. Machado CM, Dulle FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. Bone Marrow Transplant 2000;26(4):413-7.
16. Pérez Mato S, Van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. Semin Respir Infect 2002;17(1):33-46.