

Süt Çocuğunda Pnömoniyle Seyreden Herpes Simplex Virüs

Herpes Simplex Virus Presenting with Pneumonia in an Infant

Öner Özdemir¹, Çağla Karavaizoğlu², Mustafa Büyükavcı²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya
² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya

Öz

Herpes simplex virüs (HSV)'ün küçük çocuklarda en sık klinikte yol açtığı tablo herpetik gingivostomatit 'tir. HSV tip 1 genel olarak ağır immün yetmezlikli çocuklarda olmak üzere, pulmoner hastalıklara yol açabilir. Ateş, dispne, produktif öksürük, göğüs ağrısı, bronkospazm HSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı en sık görülen ama spesifik olmayan semptomlardır. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonlar herpes simpleks pnömonisine eşlik edebilir. Sağlıklı çocuklarda herpes simpleks enfeksiyonu ve yol açtığı pnömoni gibi komplikasyonlar çok nadir görülür. Ateş, ağız çevresi ve vücutta döküntüyle beraber hırıltı şikâyeti olan 4 aylık kız hasta pnömoni ile birlikte seyreden herpes simplex virüse dikkat çekmek amacıyla sunuldu. (**Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):249-253**)

Anahtar Kelimeler Herpes Simplex Virüs, pnömoni, çocuk.

Abstract

*Herpetic gingivostomatitis is the most common clinical manifestation of primary herpes simplex virus (HSV) infection in young children. HSV type 1 also has been associated with pneumonia in immunocompromised hosts. Fever, productive cough, dyspnea, bronchospasm and/or chest pain are mentioned as the most frequent clinical manifestations of HSV lower respiratory tract infection, although none of these symptoms is specific. Herpes labialis and oropharyngeal lesions can accompany to the pneumonia. HSV-associated infections and pneumonia is rarely seen in healthy children. In this case report, a healthy 4-month-old girl patient who has wheezing, fever, labial and intra-oral lesions are presented for drawing attention to HSV-associated pneumonia. (**Sakarya Med J 2016, 6(4):249-253**).*

Keywords Herpes Simplex Virüs, pneumonia, child.

GİRİŞ

Cilt lezyonlarının yayılımındaki görüntüyü tanımlayan, sürünmek anlamına gelen 'Herpes' kelimesine orijinal Yunan tanımlamalarında rastlanmıştır¹. Herpes için klinik tanımlamalar Hipokrat zamanına uzanır². Yirminci yüzyılın başlarında virüsün insanlardan birçok hayvana da bulaştığı gösterilmiştir³. Primer herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları genel olarak asemptomatik olabileceği gibi; ateş, boğaz ağrısı, lokalize lenfadenopati, kırıklık, gingivostomatit veya farenjitte kendini gösterir. Primer enfeksiyondan sonra virüsün latent enfeksiyonları tükürükle asemptomatik atılım, ağız içi mukozal ülserler veya oro-labial lezyonlar gibi basit reaktivasyonlarla karşımıza çıkabildiği gibi, immünyetmezliği olan hastalarda herpetik özofajit, trakeo-bronşit ve pnömoni gibi ciddi hastalıklara yol açabilir. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatik olduğu için reaktivasyon HSV enfeksiyonunun ilk görülme şekli olabilir^{4,5}.

HSV'nin küçük çocuklarda en sık klinik görülüş şekli herpetik gingivostomatit'tir⁶. Üst solunum yolunun HSV enfeksiyonları basit, kendini sınırlayan hastalıklardır ve daha çok HSV-tip 1 (HSV-1) tipi ile meydana gelebilir. HSV-1 insan vücudunda neredeyse tüm mukokütanöz dokuları ve viseral organları tutabilir. HSV-1'in alt solunum yoluna üç mekanizma ile ulaştığı düşünülmektedir. Birinci yol, mukokütanöz veya orofaringeal lezyonlardan virüsün dökülerek sürekli aspire edilmesidir. Özellikle fokal nekrotizan pnömoniden bu yayılım yolu sorumludur. İkinci yol hematogen yolla yayılımdır. Bu yolla yayılım diffüz interstisyel pnömoniye yol açar. Üçüncü yol ise vagal gangliondaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile nervus vagus aracılığı ile akciğer epiteline yayılımdır (4). Orta ve alt solunum yolunun HSV enfeksiyonları nadir görülür ve genellikle immünyetmezliği olan hastalardır. Ateş, dispne, prodüktif öksürük, göğüs ağrısı, bronkospazm HSV'nin neden olduğu pnömonide en sık görülen semptomlardır. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonlar pnömoniye eşlik edebilir^{4,7}. Herpes virüsleri ile meydana gelen klinik sendromlar tablo 1' de özetlenmiştir (Tablo 1)^{8,9}.

Burada, hırıltı şikâyeti ile başvurduğunda immünolojik sorunu olmadığı halde HSV pnömonisi tanısı konulan 4 aylık kız hasta, nadir görülen bu HSV komplikasyonunun farkındalığını artırmak için sunulmaktadır. Hastanın ailesinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

Tablo 1. Primer, rekürren ve diğer HSV enfeksiyonlarının klinik şekilleri gösterilmektedir.

Primer herpes enfeksiyonları	
Primer gingivostomatit	Primer HSV enfeksiyonlarının en sık görülen şeklidir. En çok 1- 5 yaş arası çocuklarda görülür. Halsizlik ve ateşli bir prodromal dönemi, ağız içinde ve dudaklarda lezyonların ortaya çıkışı izler. Sistemik antiviral tedavi yapılmalıdır.
Primer herpes genitalis	Çoğunlukla HSV-2'ye (%70-90) bağlı gelişen bir enfeksiyondur. Primer genital herpes sıklıkla cinsel yolla bulaşır. Temastan 3-14 gün sonra ortaya çıkan veziküller kısa sürede püstüle döner ve ülser olur.
Herpetik keratokonjonktivit	Gözün primer enfeksiyonu sıklıkla pürülan konjonktivit ve korneanın ülserasyonlarına sebep olur. Nüksler sonucunda derin ülser ve stromal keratit sonucu körlüğe kadar gidebilir.
Herpetik dolama (parmakların herpetik enfeksiyonu, herpetik whitlow)	HSV-1 ve HSV-2 virüslerine bağlı gelişir. Parmak emen çocuklarda, tırnak yeme alışkanlığı olan yetişkinlerde, eldiven kullanım alışkanlığı olmayan, ağız içi ve çevresiyle uğraşan diş hekimleri, medikal personelde sık görülür.
Neonatal HSV enfeksiyonu	Doğum kanalından geçerken veya perinatal dönemde enfekte olabilir. Muköz membranlar veya deride inokülasyon yerlerinde lezyonlar oluşur.
Rekürren HSV enfeksiyonları	
Oral-labial herpes simpleks	En sık görülen formdur. Primer enfeksiyondan sonra HSV-1 trigeminal gangliyon, daha nadiren de inferior ve süperior gangliyona girerek burada latent halde kalır. Tetikleyici faktörlerle zaman zaman aktive olarak yeni lezyonlara yol açar.
Herpes genitalis	Spontan olarak veya tetikleyici faktörlerin etkisi sakral gangliyonlarda latent halde olan virüsün replike olması sonucu ortaya çıkar. Olguların çoğunda etken HSV-2 olabilirken cinsel ilişki öyküsü olmayan ve çocuklarda oluşan lezyonlarda etken HSV-1 olabilir.
Lumbo-sakral herpes simpleks	Genital lezyon olmaksızın, tetikleyici faktörlerle lumbosakral bölgede (bel, kalçalar) unilateral yerleşimli, gruplaşmış veziküllerle karakterizedir.
Diğerleri	
Ekzema herpetikum (Kaposi'nin variselliform erupsiyonu)	Özellikle ekzematöz alanlarda (atopik dermatitli hastalarda) grup halinde umblike veziküller belirir. Lezyonlar en çok yüz, boyun ve gövdeyi tutar. 5-10 gün içinde jeneralize olabilen tabloda ateş, halsizlik, lenfadenopati vardır.
Herpes simpleks ensefaliti	
Herpes simpleks hepatiti	

OLGU

4 aylık kız hasta döküntü, ateş, hırıltı şikâyeti ile gittiği merkez-

de pnömoni öntanısı ile tedavi başlanarak yatırılmış. Bir hafta öncesine kadar pnömoni tanısı ile 3 gün hastanede yatış öyküsü haricinde özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde de özellik saptanmayan hastanın, dudağında uçuk olan bir aile ferdiyle temas öyküsü mevcuttu. Genel durumu kötü, şuuru açık, vücut ısısı: 39°C idi. Fizik muayenede tüm vücutta özellikle üst dudakta ve sırtta eritemli, veziküler başlayan sonradan kurutlanmış lezyonları; gingiva, bukkal mukoza ve dilde yaygın veziküler, ülsere lezyonları mevcuttu (Resim 1-2).



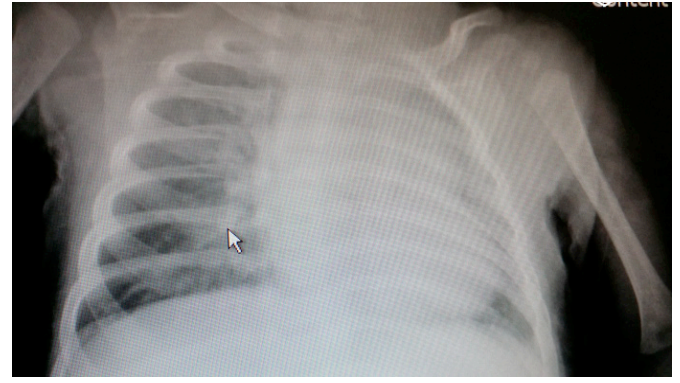
Resim 1. Sırtta eritemli, veziküler ve kurutlanmış lezyonlar.



Resim 2. Gingiva, bukkal mukoza ve dilde veziküler ve ülsere lezyonlar.

Akciğer oskültasyonunda bilateral sağ ve sol üst bölgelerinde yer yer kreptan ral ve diğer alanlarda ronküs varlığı dışında diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Laboratuvar bulgularında; lökosit: 15.400/mm³; Hb:10.8 g/dl; Hct:%32.5; trombosit sayısı: 451.000/mm³; CRP: 26mg/L (0-5); eritrosit çökme hızı: 78 mm/saat, rutin biokimya testleri ile AST: 43 U/L, ALT: 12 U/L normal sınırlarda bulundu. İmmunoglobulin (Ig) G: 5,39 g/L; IgA: 0,22 g/L; IgM: 0,92 g/L olarak bulundu. Hastanın Ig altgrupları ve yapılan flow sitometrik lenfosit altgrupları da yaşına uygun sınırlar arasındaydı. Varisella-zoster

virüs (VZV) IgM: negatif, IgG: negatif; HSV-tip 1 IgM ve IgG: pozitif; HSV-tip 2 IgM ve IgG negatifti. Akciğer grafisinde sağ üst, orta ve solundaki alanlarda yaygın pnömonik infiltrasyon belirgindi (Resim 3). Hasta serolojisi ve döküntüleri ile ağır seyreden pnömoniyle komplike olmuş HSV-tip 1 enfeksiyonu olarak değerlendirilerek asiklovir (60 mg/kg/gün) başlandı. Bunun öncesinde, dış merkezde bakteriyel pnömoni düşünülerek seftriakson (100 mg/kg/gün) başlanmıştı. Bu tedaviye iyi cevap vermeyen hastanın, 14 gün asiklovir tedavisi başlanması sonrasında lezyonları ve pnömonisi düzeldi.



Resim 3. Akciğer grafisinde bilateral diffüz pnömonik infiltrasyon.

TARTIŞMA

HSV enfeksiyonu yakın kişisel temas sonucu bulaşır. Virus partikülleri müköz membranlardan veya travmatize epitelden yeni konağa geçer. Etken viremi sırasında hematogen yolla da akciğere ulaşıp enfeksiyona neden olabilir. Primer enfeksiyon genellikle çocuklarda olur. Bu bulaşmadan sonra ya klinik bir enfeksiyon tablosu ortaya çıkar (%1) ya da subklinik bir enfeksiyon söz konusudur (%99). Subklinik enfeksiyon belirtisi serumda bulunan antikordardır. Primer herpes simpleks enfeksiyonundan sonra o kişi taşıyıcı konumuna geçer⁷. Hastamızın öyküsünde de olduğu gibi, toplumumuzdaki bir takım yanlış adetlerin (çocuk öpme) sonucunda bu tür enfeksiyonların daha kolay yayıldığı ve hassas bünyelerde (bebek ya da immünyetmezlikli kişiler vb.) beklenmedik klinik tablo ve komplikasyonlara yol açtığını göstermesi açısından bu vaka sunumu önemlidir. Özellikle uçuk (herpes labialis) olan kişilerin direk temas ya da ortak eşyaları kullanmaktan sakınılması zorunludur.

HSV pnömonisinde klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntem-

lerinin hiç birinde spesifik bir bulgu olmaması nedeni ile tanı koymak zordur⁴. Yukarıda bahsedildiği üzere, hastamızda da antibiyotiğe cevap vermeyen ateş, prodüktif öksürük, dispne gibi klinik bulguların cilt ve ağızdaki döküntülerle birlikteliği HSV enfeksiyonuna bağlı pnömoniyi düşündürdü. Herpes labialis veya orofaringeal lezyonların varlığı da yine tanıya götüren ama spesifik olmayan bulgulardandır.

HSV pnömonisi tanısı için gerekenler: HSV enfeksiyonu varlığı gösteren bir veya daha fazla laboratuvar bulgu (intranükleer inklüzyon cisimciği, PCR/ immünperoksidaz / viral kültürde HSV varlığının gösterilmesi) ve başka viral, bakteriyel, fungal etkenin olmaması ile konulmaktadır¹⁰. Kültürden virüs izolasyonu geleneksel olarak altın standart bir yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntem özellikle mukokütanöz, genital ve oküler lezyonlarda virusun saptanmasında kullanılan oldukça duyarlı ve güvenilir bir metottur, ancak yavaş sonuç vermektedir¹¹. Buna karşın BOS'tan virüs izolasyonu çok düşük duyarlılığa sahiptir bu nedenle yapılan çalışmalarda BOS ve sürüntü örneklerinden virüsün gösterilmesinde PCR'nin hücre kültürüne kıyasla daha hızlı, özgül ve duyarlı olduğu belirtilmektedir¹². Hastamızda klinik bulgulara ilaveten laboratuvar serolojik olarak HSV-1 IgM ve sonrasında saptanan IgG pozitifliği ve başka etkenin olmaması, bu tablonun HSV-1 pnömonisi olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca hastanın 4 aylık olması, var olan lezyonları ve aile öyküsünü de göz önünde bulundurarak atipik pnömoni ön planda düşünülmedi. Bundan ötürü mycoplasma veya diğer atipik pnömoni etkenlerine yönelik tetkikler istenmedi. Serolojinin son zamanlarda özellikle lezyon vücudun görünmeyen bölgesinde (üretral, servikal tutulum vb.) ise veya ülsere neden olan ve persiste eden kültür negatif olgularda kullanımı artmaktadır. Ancak diğer konjenital enfeksiyonların tersine neonatal herpes enfeksiyonunda ve SSS'ni tutan HSV enfeksiyonunda tanısız değerinin yeterli olmadığı konusunda veriler bulunmaktadır. Burada serolojide IgM'nin viremiden 10-12 gün sonra pozitifleşmeye başladığı ve birkaç hafta içinde de saptanamayacak düzeye geldiğini, IgG'nin ise diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi daha yavaş pozitifleştiği ve aylarca pozitif kaldığı gösterilmiştir. Klinik olarak HSV'den şüphelenilirse anti-HSV IgM pozitifliği durumu destekleyici nitelikte olup; klinik bulgu olmaması durumunda IgM pozitifliğini 2-3 hafta sonra yapılacak IgG ile desteklemek, IgG negatifse yanlış pozitiflik düşünmek gerektiği belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada da yine yapılan ELİSA çalışmalarının sensitivite ve spesifitesinin %100 olduğu belirtilmiştir¹³.

HSV-1 pnömonisine özgün bir radyolojik görüntü bildirilmemektedir⁴. Akciğer grafisinde bilateral lobar veya diffüz opasite varlığı ana radyolojik bulgudur. Tek taraflı konsolidasyon, atelektazi veya plevral effüzyon varlığı daha nadir görülen bulgulardandır. Olgumuzda akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon varlığı da yine HSV-1 pnömonisini düşündürmüştür.

HSV-1 enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir kullanılabilir. Asiklovir, toksisitesi az ve etkin bir ilaçtır. Asiklovirin tedavide başarılı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, solunum yolu sekresyonunda HSV-1 pozitifliği ile birlikte alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) bulgu ve semptomları olan kritik hastalarda asiklovir etkinliğini gösteren randomize-plasebo kontrollü çalışmalar yetersizdir. Buna rağmen; ASYE bulguları ile mukozal herpes enfeksiyonu olan, akciğer grafisinde fokal veya diffüz infiltrasyonu bulunan, HSV-1 için yapılan aktif enfeksiyonu gösteren laboratuvar testlerinden biri pozitif olan ve başka bir etken mikroorganizma saptanmayan hastalarda asiklovir verilmemesi bir risk olarak değerlendirileceğinden tedavide kullanılır⁴. Hastamızda başlanan antibiyoterapi sonuç vermediğinden; klinik, görüntüleme ve serolojik olarak HSV-1 enfeksiyonu düşünüldüğünden tereddütsüz asiklovir başlanmıştır. On dört gün süren antiviral tedavi sonrasında hastanın lezyonları kayboldu ve pnömonisi düzelerek taburcu edildi.

Sonuç olarak; toplumumuzda çocuk öpme gibi yanlış alışkanlıkların özellikle süt çocuğunda ciddi sorunlara yol açabileceğini vakamız düşündürmekte ve bu yolla bulaşan HSV enfeksiyonunun ölümcül ağır komplikasyonlara yol açabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Beswick TSL. The origin and the use of the word herpes. *Med Hist* 1962;6:214-32.
2. Nahmias AJ, Dowdle WR. Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. *Prog Med Virol* 1968;10:110-59.
3. Wildy P. Herpes: history and classification. In: Kaplan AS,ed., *The herpesviruses*. New York: Academic Press, 1973;1-25.
4. Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander? *Clinical Microbiology Infection* 2006;12(11):1050-9.
5. Herout V, Vortel V, Vondrackova A. Herpes simplex involvement of the lower respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 1966;46:411-9.
6. Amir J, Nussinovitch M, Kleper R, Cohen H, Varsano I. Primary herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis in pediatric personnel. *Infection* 1997;25(5):310-2.
7. Jen-Hsiang Shen, Kuan-Ying Arthur Huang, Chen Chao-Yu, Chih-Jung Chen, Tzou-Yien Lin. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007. *Plos One*. 2015;10(8):e0134178
8. Odom RB, James WD, Berger TG. *Viral Disease. Andrews' Disease of The Skin, Clinical Dermatology*, ninth edi. W.B.Saunders Com philadelphia. 2000: 473-525
9. Kalaycıyan A, Tüzün Y. Herpesvirus enfeksiyonlarının deri ve mukoza tutulumlarında tedavi yaklaşımları. Tüzün Y, Kotogyan A. *Istanbul, Arset Matbaacılık* 2002: 133-141.
10. Hasan RA, Gupta VK, Abuhammour W. Isolated herpes simplex virus pneumonia in children. *Journal Pediatric Infectious Diseases*, 2009;4(4):397-404.
11. Cunningham AL, Taylor R, Taylor J, Marks C, Shaw J, Mindel A. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey. *Sex Transm Infect* 2006;82:164-8.
12. Burrows J, Nitsche A, Bayly B, Walker E, Higgins G, Kok T. Detection and subtyping of herpes simplex virus in clinical samples by Lightcycler PCR, enzyme immunoassay and cell culture. *BMC Microbiol* 2002;2:12.
13. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(2):107-21.

