



# Serebral Palsili Bir Çocukta Adenovirüse Bağlı Ağır PARDS'nin Sidofovirle Başarılı Bir Şekilde Tedavisi

## Successful Treatment of Severe Adenoviral ARDS Using Cidofovir in a Case with Cerebral Palsy

Emrah Gün<sup>1</sup>, Tanıl Kendirli<sup>1</sup>, Merve Havan<sup>1</sup>, Serhan Özcan<sup>1</sup>, Serdar Balsak<sup>1</sup>, Edin Botan<sup>1</sup>, Hatice Kübra Konca<sup>2</sup>, Erdal İnce<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyonları Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Adenovirüs üst ve alt solunum yolu, konjonktiva, gastrointestinal bölgede enfeksiyonlara yol açabilen zarfsız, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Adenovirüs enfeksiyonları genellikle hafif geçirilmekle beraber özellikle immün yetersizlikli hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde sidofovir kullanılabilir. Sidofovir özellikle adenovirüs ve herpes virüste kullanılan virostatik etkili bir antiviraldir. Biz bu olgu sunumunda böbrek yetersizliği nedeniyle tarafımıza sevk edilen ve izlemede adenovirüse bağlı ağır akut respiratuvar distress sendromu gelişen ve sidofovirle başarılı bir şekilde tedavi edilen, immün yetmezliği olmayan 15 yaşındaki serebral palsili bir hastayı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Adenovirüs, sidofovir, çocuk, pediyatrik respiratuvar distress sendromu, pnömoni

### Abstract

Adenovirus is a non-enveloped, double-stranded DNA virus that can cause infections in the upper and lower respiratory tract, conjunctiva, and gastrointestinal tract. Adenovirus infections are usually mild but may cause mortality and morbidity, especially in immunocompromised patients. Cidofovir may be used to treat adenovirus. Cidofovir is an antiviral with a virostatic effect, especially effective for adenovirus and herpes virus. In this case report, we present a 15-year-old patient with adenovirus-induced severe acute respiratory distress syndrome, who was referred to us for renal failure and successfully treated with cidofovir.

**Keywords:** Adenovirus, cidofovir, child, pediatric respiratory distress syndrome, pneumonia

### Giriş

Adenovirüs tipik olarak üst ve alt solunum yolunda, konjunktivada ve gastrointestinal sistemde minör enfeksiyonların nedenlerindedir. Adenovirüs enfeksiyonu genellikle 4 yaşından küçük çocuklarda görülür ve bu enfeksiyonların %80'i hümmoral immünitenin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.<sup>1</sup> Adenovirüs, akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'undan sorumludur. Adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve mortalite oranı %12 gibi yüksek bir orandır. Postenfeksiyöz-bronşiolitis obliterans ve bronşektazi gibi süregelen solunum yolu enfeksiyonlarında bu oran %30'a yükselmektedir.<sup>2</sup> Adenovirüse bağlı alt solunum yolu

enfeksiyonun şiddeti adenovirüsün tipi, hastanın yaşı, immün durumu ve çevreyle ilişkilidir. Sağlıklı çocuklarda adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonları hafif bir şekilde geçirilir ve diğer viral nedenlerden ayrılamaz. Fakat adenovirüs tip 3-7-14 gibi serotipler ölümcül olabilir.<sup>3</sup> Biz burada ağır pediyatrik akut respiratuvar distress sendromu (PARDS) gelişen ve ileri araştırmalarımızda adenovirüs saptadığımız ve sidofovir tedavisi ile düzelen serebral palsili hastayı sunduk.

### Olgu Sunumu

On beş yaşında erkek hasta dış merkezden tarafımıza akut böbrek yetmezliği nedeniyle sevk edildi. Serebral palsi ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Emrah Gün, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** emrhgn@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7337-0190

**Geliş Tarihi/Received:** 07.08.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.12.2019

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği  
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

epilepsi nedeniyle takip edilen ancak birkaç yıldır doktor kontrolünde olmayan hastanın genel durumu kötü, bilinci uykuya meyilli, Glasgow Koma skoru 12 idi. Hastanın geri solumasız rezervuarlı maske ile satürasyonları %92-95 seviyesindeydi. Hastanın fizik muayenesinde mikrosefali, pektus karinatus, göz küreleri çökük, mukozaları kuru, nabızları filiform, solunum sayısı 24/dakika, kalp hızı 104/dakika, vücut sıcaklığı 36 °C, kan basıncı 77/64 mmHg idi. Kan gazında pH 7,37, paCO<sub>2</sub> 29 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16,3 mEq/L, laktat 2,5 mmol/L (normal 0,5-2 mmol/L) baz eksisi -8 idi. Lökosit sayısı 18.000/mm<sup>3</sup> (lenfosit 2,130/mm<sup>3</sup>, nötrofil 16.490/mm<sup>3</sup>), hemoglobin 13,3 g/dL, hematokrit %47,5, trombosit sayısı 149.000/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein (CRP) 67,6 mg/dL, kan üre azotu: 131 mg/dL, kreatinin: 4,44 mg/dL, Na: 171 mmol/L, K: 3,9 mmol/L, Ca: 8 mg/dL, P: 4,59 mg/dL, Mg: 3,29 mg/dL, ürik asit: 9,4 mg/dL, alanin aminotransferaz: 33 U/L, aspartat aminotransferaz: 63 U/L olarak sonuçlandı. Valproik asit, topiramet, klobazam tedavisine devam edildi. Ampisilin sulbaktam başlandı. İdrar çıkışı 1 mL/kg saatten az olan hastaya 20 mL/kg'den 3 defa serum fizyolojik yükleme yapıldı. Mayıs 2,500 cc/m<sup>2</sup> olarak devam edildi. Hastanın takibinde idrar çıkışı 3 mL/kg saattir. Yatışının 2. gününde mayisi idameye düşüldü. Hastanın 3. gününde böbrek işlev testleri kreatinin 0,75 mg/dL, Na 162 mmol/L idi. Hastaya 3. gününde total parenteral nütriyon başlandı. Hastanın yatışının 3., 5. ve 8. gününde kreatinin (mg/dL) ve sodyum (mmol/L) değerleri sırasıyla 0,62, 0,46, 0,38-147 ve 142 idi. Hipotansiyonu olan ve CRP'si 199 mg/dL'ye yükselen hastaya adrenalın 0,1 mcg/kg/dk olarak başlandı.

Solunum sıkıntısı artan hastanın akciğer grafisinde daha önceden olmayan sağda belirgin infiltrasyon mevcuttu. Hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde basınç kontrollü- SIMV+ PS moduna alındı. Hastaya midazolam infüzyonu 0,1 mg/kg/saat olarak başlandı. Antibiyotikleri vankomisin, meropenem, levofloksasin, flukonazol olarak değiştirildi.

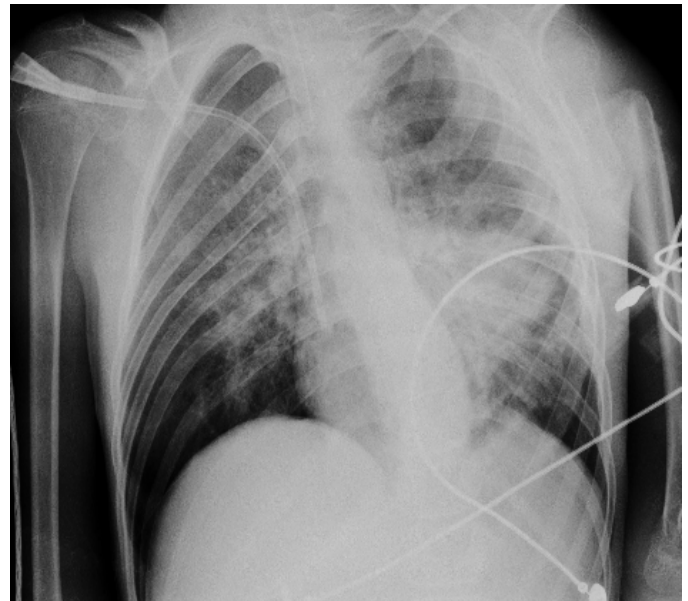
Hastanın 5. gününde ateşi oldu. Hastadan 10. gününde viral etiyolojik inceleme için alınan nazofarengeal sürüntü kültür örneğinde FTD® Respiratory pathogens 21 (Fast-Tract Diagnostics, Lüksemburg) kiti kullanılarak Rotor-Gene 3,000 (QIAGEN, Almanya) cihazında mütipleks real-time polimeraz zincir reaksiyon (PZR) yöntemi ile adenovirüs pozitifliği saptandı. Trakeal aspirat kültüründe klebsiella pnömoni üredi. Normotansif olan hastanın adrenalın tedavisi 6. gününde kesildi. Hastanın 5. gününde ateşinin devam etmesi üzerine kolistin tedavisi eklendi. Hastanın pneumocystis carini PZR negatif geldi. Hastaya 8. gününde enteral beslenme başlandı. Hastanın yatışının 12. gününde akut faz reaktanlarında azalma olmasına rağmen direngen ateşi devam etti. Hastanın yatışının 12. gününde oksijen indeksi 16,5 idi ve ağır PARDS ile uyumluydu. Hastanın akciğer grafisinde solda belirgin

olmak üzere infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1). Hastanın 5. gün-12. gün arasındaki CRP değerleri sırayla 261-207-130-139-65-69 mg/dL idi. Hastadan ateşli olduğu dönemde günlük kan kültürü alındı. Kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinde de üreme olmadı. Solunum yolu viral panelinde adenovirüs pozitifliği saptandı ve hastanın ağır PARDS'sinin devam etmesi ve malnütrisyonu olması nedeniyle meropenem haricindeki antibiyotikleri kesilerek sidofovir başlandı. Sidofovir tedavisi haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta verildi. Sidofovir infüzyonundan 3 saat önce (25 mg/kg/doz), 3 saat (10 mg/kg/doz) ve 8 saat (10 mg/kg/doz) sonrasında olmak üzere 3 defa probenesid verildi. İnfüzyondan 1 saat önce, infüzyon sırasında 20 mL/kg'den %0,9 sodyum klorür yüklemesi iki defa yapıldı. Sidofovir infüzyonundan 1 saat önce ve infüzyon sırasında 4,500 cc/m<sup>2</sup>'den, sidofovir infüzyonundan sonraki 2 saat 3,000 cc/m<sup>2</sup>'den sıvı tedavisi verildi. Hastanın sidofovir tedavisi sonrası ateşi olmadı. Sidofovir tedavisi sonrası CRP'si (mg/dL) 69'dan 7,9'a kadar geriledi. Hastaya, haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta sidofovir tedavisi verildi.

Hastaya 18. gününde bronkoskopi yapıldı. Bol tıkaç görüldü, aspire edildi. Hastanın 19. gününde oksijen indeksi 3,7 idi ve ekstübe edildi. Hastanın 20. gününde çekilen akciğer grafisinde sağda minimal infiltrasyon solda normal akciğer dokusu izlendi (Şekil 2). Yaşamsal stabil ve genel durumu iyi olan hasta yatışının 21. gününde enfeksiyon servisine devredildi.

## Tartışma

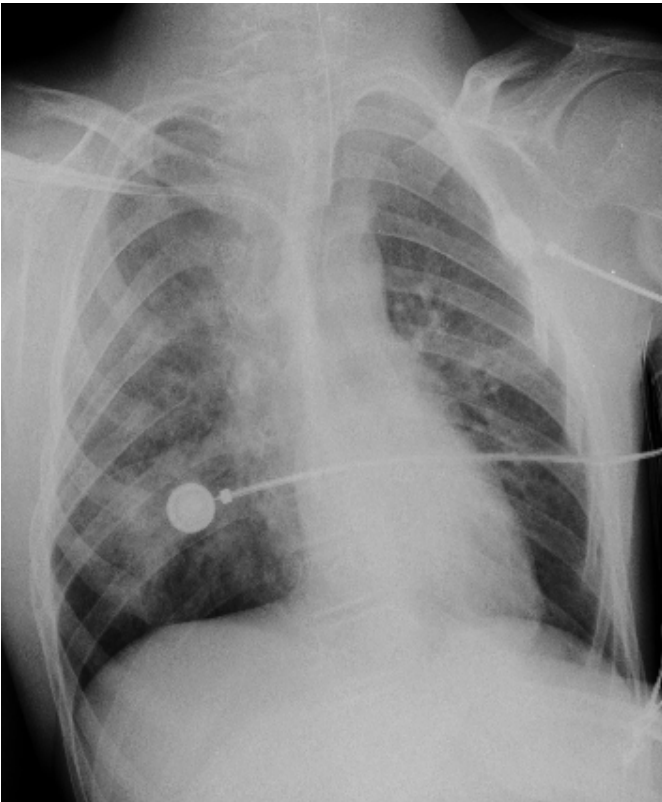
Adenovirüs zarfsız, çift sarmallı, multipl serotipli bir DNA virüsüdür.<sup>4</sup> Adenovirüs tipik olarak hafif ve kendi kendini



Şekil 1. Hastanın yatışının 12. günü sidofovir tedavisi başlandığı gün; akciğer filminde entübe, solda belirgin olmak üzere bilateral infiltrasyon vardı

sınırlayan enfeksiyonlara neden olur, fakat sağlıklı bireylerde bile yüksek mortalite ile şiddetli bir seyir gösterebilirler.<sup>1</sup> Adenovirüs enfeksiyonu immün yetersizlikli hastalarda pnömoni, kolit, hemorajik sistit, hepatit, nefrit, ensefalit, multiorgan yetersizliğine neden olabilir.<sup>5</sup> Adenovirüs solunum yoluyla ve fekal-ağız yoluyla yayılır.<sup>1</sup> Adenovirüs dış yüzeylerde ve tıbbi aletlerde günlerce hayatta kalabilir ve dezenfeksiyona nispeten dirençlidir. El hijyeninin önemi, paylaşılan ekipmanın dezenfeksiyonu, eldivenlerin uygun kullanımı adenovirüs enfeksiyon kontrolünde önemlidir.<sup>6</sup> Adenovirüs pnömonisi diğer toplum kaynaklı pnömonilerden farklı olarak kusma, diare, letarji gibi semptomlarla karakterizedir.<sup>1</sup> Bizim olgumuzda da kusma, letarji mevcuttu.

Sidofovir adenovirüs tedavisi için lisanslı bir antiviral olmasa da küçük çalışmaların sonuçları ve olgu raporlarındaki kanıtlanmış başarılarla adenovirüs için antiviral tedavinin dayanağıdır.<sup>7</sup> Sidofovir özellikle herpesvirüs ve adenovirüs olmak üzere DNA virüslerine karşı kullanılan bir antiviraldir. Viral DNA polimerazına geri dönüşümsüz bağlanarak etki gösterir. Yalancı (false) bir substrat olarak viral replikasyonu inhibe eder ve virostatiktir. Sidofovir damar içi olarak verilir ve öncesinde ve sonrasında probenesid verilerek nefrotoksik etkisi azaltılır.<sup>4</sup> Sidofovir damar içi verildiğinde ilacın %90'ından fazlası tübül sekresyon ve filtrasyon yoluyla 24 saatte idrarda değişmeden



**Şekil 2.** Sidofovir tedavisi sonrası; akciğer grafisinde sağda minimal infiltrasyon, solda normal akciğer dokusu görülmektedir

atılır. Bu hızlı eliminasyona rağmen sidofovirin hücre içi antiviral etkisi uzun süre devam eder.<sup>8</sup> Yan etkileri nefrotoksisiye ek olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, nötropeni, saç dökülmesi, göz problemleri (üveit,iritis), karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve anemidir.<sup>4</sup> Hiperhidrasyon ve probenesidin birlikte uygulanması böbrek koruyucu bir etkiye sahiptir.<sup>7</sup> Organik bir asit olan probenesid sidofovirle taşıyıcı için yarışır, böylelikle sidofovirin renal tubular hücrelerdeki hücre içi düzeyi azalırken, plazma düzeyi artar.<sup>8</sup> Hoffman ark.'nın<sup>9</sup> haftada 1 defa 3 hafta boyunca 1 mg/kg'den önerdikleri doz rejimi daha az nefrotoksik görünüyor. Bununla birlikte, böbrek işlev bozukluğuna bağlı dozdaki değişiklikler, azalan viral supresyon ve zayıf klinik sonuç ile koreledir.<sup>7</sup> Biz olgumuzda sidofovir tedavisini haftada 1 defa olmak üzere 2 hafta verdik. Sidofovir infüzyonundan 3 saat önce (25 mg/kg/doz), 3 saat (10 mg/kg/doz) ve 8 saat (10 mg/kg/doz) sonrasında olmak üzere 3 defa probenesid verildi. İnfüzyondan 1 saat önce, infüzyon sırasında 20 mL/kg'den %0,09 sodyum klorür yüklemesi iki defa yapıldı. Sidofovir infüzyonundan 1 saat önce ve infüzyon sırasında 4,500 cc/m<sup>2</sup>'den, sidofovir infüzyonundan sonraki 2 saat 3,000 cc/m<sup>2</sup>'den sıvı tedavisi verildi.

Sidofovirin adenovirüs enfeksiyonunda kullanımıyla ilgili olarak, Hoffman ve ark.'nın<sup>9</sup> yaptığı çalışmada adenovirüs pozitif 8 immün yetmezlikli çocuk hastada sidofovir tedavisi sonrası hastaların tümünde adenovirüs negatif saptanmıştır (3 hafta ve 8 ay sonrasında alınan kültürlerde). Hoffman ve ark.'nın<sup>9</sup> yaptığı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu saptanan 7 çocuk hastanın 4'ünde sidofovir tedavisiyle başarılı tedavi sağlanmıştır. Diğer 3 hastaysa dissemine adenovirüs enfeksiyonu ve multiorgan yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir.<sup>8</sup> Kim ve ark.'nın<sup>10</sup> yaptığı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu saptanan 7 sağlıklı erişkin hastada sidofovir tedavisi sonrası klinik, radyolojik ve laboratuvar iyileşme görüldü. Alcamo ve ark.<sup>11</sup> akut lenfoblastik lösemili bir çocuk hastada cidofovir tedavisiyle adenovirüsü başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdi. Bizim olgumuz da sidofovir tedavisi sonrası klinik düzelmeye gösterdi.

Sidofovirin lipofilik formu olan brinsidofovir gibi yeni antiviral ajanlar klinik olarak değerlendirilmektedir, ancak deney protokolleri dışında yeterli veri yoktur.<sup>7</sup>

Adenovirüs enfeksiyonları çocukluk çağında yaygındır ve klinik, radyolojik olarak bakteriyel pnömonileri taklit edebilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda mortaliteye neden olabilir. Dirençli ateşi olan ve antibiyotik tedavisi sonrası ateşi düşmeyen hastalarda immün yetmezliği olmasa bile adenovirüs enfeksiyonu düşünülmelidir. Sidofovir tedavisi adenovirüs pnömonisi tedavisinde temel ilaçtır. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda da ağır seyreden adenovirüs enfeksiyonlarında sidofovir tedavisi düşünülmelidir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastanın ailesinden onay bilgisi alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: T.K., E.İ., Dizayn: T.K., E.G., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., M.H., E.G., Denetleme veya Danışmanlık: T.K., E.İ., Analiz veya Yorumlama: S.Ö., M.H., S.B., E.B., Kaynak Taraması: H.K.K., E.G., Yazan: T.K., E.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Yoon HY, Cho HH, Ryu YJ. Adenovirus pneumonia treated with Cidofovir in an immunocompetent high school senior. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:215-8.
2. Li L, Woo YY, de Bruyne JA, Nathan AM, Kee SY, et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One.* 2018;13:0205795.
3. Xie L, Zhang B, Zhou J, Huang H, Zeng S, et al. Human adenovirus load in respiratory tract secretions are predictors for disease severity in children with human adenovirus pneumonia. *Virol J.* 2018;15:123.
4. Ions R, Narayanan M, Browning M, Gaillard EA, Stiefel G, et al. Case presentation: persistent adenovirus B3 infections associated with bronchiolitis obliterans treated with cidofovir in a child with mosaic tetrasomy 9p. *BMC Infect Dis.* 2018;18:529.
5. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics.* 2002;110:9.
6. Muller MP, Siddiqui N, Ivancic R, Wong D. Adenovirus-related epidemic keratoconjunctivitis outbreak at a hospital-affiliated ophthalmology clinic. *Am J Infect Control.* 2018;46:581-3.
7. Vora SB, Brothers AW, Englund JA. Renal Toxicity in Pediatric Patients Receiving Cidofovir for the Treatment of Adenovirus Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6:399-402.
8. Caruso Brown AE, Cohen MN, Tong S, Braverman RS, Rooney JF, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3718-25.
9. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:388-94.
10. Kim SJ, Kim K, Park SB, Hong DJ, Jhun BW. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PLoS One.* 2015;10:0122642.
11. Alcamo AM, Pinchasik DE, Mo JQ, Grimley MS, O'Brien MM. Successful Treatment of Disseminated Adenovirus Infection in an Infant With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37:178-81.