

Postmortem tanı alan fatal adenoviral pnömoni: Bir yenidoğan olgusu

Özge Sürmeli-Onay¹, Asuman Karhan², Şafak Güçer³, Tevfik Karagöz³, Murat Yurdakök³
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Sürmeli-Onay Ö, Karhan A, Güçer Ş, Karagöz T, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Neonatal fatal adenoviral pneumonia diagnosed by histopathological examination: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 92-95.

Adenovirus pneumonia, while common in infancy and childhood, is rarely documented and may be fatal in the neonatal period. Clinical manifestations include conjunctivitis, upper and lower respiratory diseases, gastroenteritis, and hemorrhagic cystitis. Diagnosis is confirmed by serologic tests, polymerase chain reaction (PCR) and adenovirus antigen detection. There is no specific therapy for adenovirus infections, although possible benefits have been demonstrated with ribavirin, vidarabine and ganciclovir. A nine-day-old female newborn required hospitalization because of pneumonia. In the follow-up, pneumonia progressed to acute respiratory distress syndrome and severe pulmonary hypertension. Although surfactant replacement therapy and mechanical ventilation were performed for the pneumonia, and sildenafil, iloprost and magnesium sulphate therapies were administered for the pulmonary hypertension, the infant died with pulmonary hemorrhage on the 9th day of admission. Postmortem pathologic examination revealed adenoviral pneumonia and severe secondary pulmonary hypertension. Adenovirus should be considered in the etiology of severe sepsis and resistant pneumonia in neonates.

Key words: adenovirus, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, neonate.

ÖZET: Adenoviral pnömoni bebeklik ve çocukluk çağında sık görülmekle birlikte, yenidoğan döneminde seyrek olarak tespit edilebilmekte ve ölümcül gidişli olabilmektedir. Klinik bulgular arasında, konjunktivit, üst ve alt solunum yolu hastalıkları, gastroenterit ve hemorajik sistit bulunmaktadır. Tanı serolojik testler, PCR ve adenovirus antijen taraması ile konulmaktadır. Adenoviral enfeksiyonlara özgü bir tedavi bulunmamakla birlikte, ribavirin, vidarabin ve gansiklovir tedavilerinin adenoviral enfeksiyonlarda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan dokuz günlük kız bebeğin izleminde akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve ağır pulmoner hipertansiyon gelişti. Pnömoniye ikincil gelişen ARDS'ye yönelik surfaktan replasman tedavisi, mekanik ventilasyon; pulmoner hipertansiyona yönelik, sildenafil, iloprost ve magnezyum sülfat tedavileri uygulanmasına rağmen, bebek hastaneye yatışının dokuzuncu gününde pulmoner kanama nedeniyle kaybedildi. Postmortem patolojik incelemesinde adenoviral pnömoni ve ağır sekonder pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular tespit edildi. Yenidoğan bebeklerde tedaviye dirençli pnömoni, ARDS ve ağır pulmoner hipertansiyon etiolojisinde adenovirusun da akıldaki tutulması amacı ile bu vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: adenovirus, pnömoni, akut respiratuar distres sendromu, pulmoner hipertansiyon, yenidoğan.

Adenovirus enfeksiyonları çocukluk çağında sık olmakla birlikte, yenidoğan döneminde seyrek görülür, ancak ağır gidebilir. Klinik bulguları arasında konjunktivit, respiratuar

hastalıklar, gastroenterit ve hemorajik sistit yer alır. Adenovirus yenidoğanlarda, kemik iliği transplantasyonu yapılmış ağır immün yetmezlikli hastalarda, kronik kalp veya akciğer

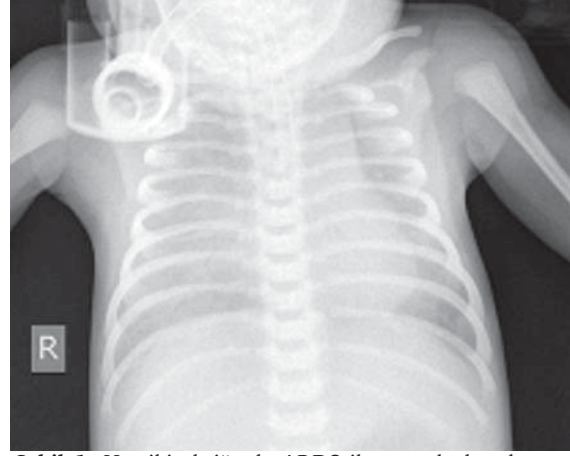
hastalığı olanlarda yaşamı tehdit eden dissemine enfeksiyonlara neden olabilir.^{1,2}

Bu yazıda, akciğerin postmortem histopatolojik incelemesi ile tanı almış olan adenoviral pnömoniye ikincil akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve ağır pulmoner hipertansiyon gelişen bir yenidoğan olgusu bildirilmiştir.

Vaka Takdimi

Yirmi dokuz yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden birinci yaşayan olarak zamanında, 3210 gr olarak doğan erkek bebek, doğumdan sonraki dokuzuncu gün, emmede azalma ve letarji nedeniyle getirildi. Prenatal öyküden gebeliğin son ayında gelişen vajinal akıntı dışında annenin sağlık sorunu olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 36.2°C, kan basıncı 80/40 mmHg, kalp tepesi dakikada 156, solunum sayısı dakikada 75 ve oksijen saturasyonu %88 idi. İnleme, takipne ve interkostal çekilmeleri olan bebeğin akciğerlerinin oskültasyonunda solunum sesleri kaba duyuluyordu; derisi ikterikti. Bebeğin vücut ağırlığı 3.200 gr (50-75. persentil) baş çevresi 34.5 cm (25. persentil) idi. Hemoglobün 12 gr/dl, hematokrit %38, lökosit sayısı 7400/mm³, mutlak nötrofil sayısı, 3900/mm³, trombosit sayısı 294000/mm³ bulundu. Biyokimyasal incelemeler indirekt hiperbilirübinemi dışında normaldi (total bilirübin 18.4 mg/dl konjüge bilirübin 0.70 mg/dl). C-reaktif protein ve prokalsitonin de normal sınırlardaydı. Akciğer grafisinde özellikle sağ parakardiyak bölgede belirgin olmak üzere bilateral interstisyel infiltrasyon vardı. Respiratuar sinsityal virusa yönelik yapılan hızlı antijen testi (RSV Respi-Strip, Conis BioCept Belçika) negatifti. Diğer viral etkenlere yönelik serolojik testler veya PCR çalışması yapılamadı.

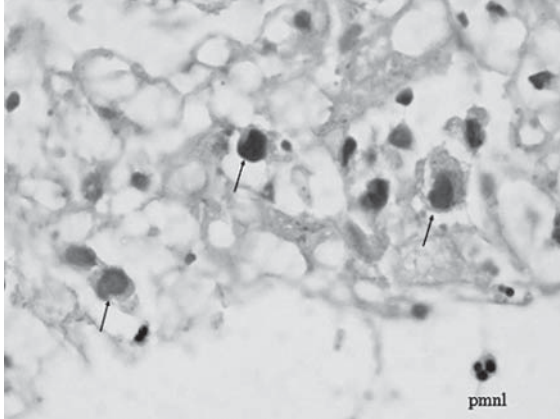
Pnömoni tanısı ile bebek hastaneye yatırıldı, nazal kanül ile oksijen desteği verildi, geniş spektrumlu antibiyotik (ampisilin ve gentamisin) tedavisi başlandı, ancak bebeğin solunum sıkıntısı ve hipoksisi giderek ağırlaştı. Yatışının ikinci gününde hipoksemi ve respiratuar asidoz saptandı. Akciğer grafisinde havalanma azlığı, hava bronkogramları ve ARDS ile uyumlu buzlu cam görünümü vardı (Şekil 1). Solunum yetmezliği gelişen bebek entübe edildi, yüksek frekanslı ossilasyon ile mekanik ventilasyon



Şekil 1. Her iki akciğerde ARDS ile uyumlu havalanma azlığı ve hava bronkogramları.

uygulandı, ekzojen surfaktan tedavisi verildi ve antibiyotik spektrumu vankomisin (10 mg/kg/doz, tid), seftazidim (30 mg/kg/doz, tid), amikasin (15 mg/kg/doz günde bir kez) şeklinde genişletildi. Ekokardiyografide atriyal septal defekt, sağ ventriküler hipertrofi ve ağır pulmoner hipertansiyon saptandı (pulmoner arter diyastolik basıncı 90 mmHg). Pulmoner hipertansiyona yönelik inhale prostaglandin I₂ (8 x 4 µg), oral sildenafil (4 x 1 mg/kg/doz) ve inotrop desteği (dopamin ve dobutamin 20 µg/kg/dk) başlandı. Ancak kontrol ekokardiyografilerde tedaviye rağmen ağır pulmoner hipertansiyon devam etti. Yatışının altıncı gününde intravenöz magnezyum sülfat tedavisi (yükleme dozu 200 mg/kg, infüzyon dozu 30 mg/kg/gün) uygulandı. Bebek izleminin dokuzuncu gününde pulmoner kanama nedeniyle kaybedildi. Postmortem alından kan, idrar ve BOS kültür örneklerinde üreme olmadı.

Akciğer nekropsisi örneğinin histopatolojik incelemesinde bronş epitelinde nekrotizan pulmoner enflamasyon, hemoraji ve alveoler septal destrüksiyona neden olan fibrin akümülyasyonu ve adenovirus için patognomonik olan "smudge cells" görüldü. Ayrıca pulmoner arteriyollerin media tabakasında, klinik olarak ağır pulmoner hipertansiyonu açıklayacak kalınlaşma vardı (Şekil 2). Sonuç olarak ağır pnömoni, ARDS ve pulmoner hipertansiyon bulgularıyla kaybedilen bebekte alta yatan nedenin adenovirus olduğu postmortem inceleme ile belirlendi.



Şekil 2. Nekropsi materyalinin histopatolojik incelemesi bronş epitelinin nekrotizan enflamasyonunu, hemorajiyi, adenoviral sitopatik etkinin tanısal göstergesi olan “smudge cells” ile birlikte alveolar septal destrüksiyona neden olan fibrin birikimini göstermektedir.

Tartışma

Adenovirüsler çocuklardaki solunum yolu hastalıklarının %10'unda alta yatan patojenlerdir, ancak yenidoğanlarda seyrek görülürler. Yenidoğanda adenovirüs enfeksiyonuna ilişkin veriler azdır, intrauterin enfeksiyonlar, konjenital ve perinatal edinilmiş sistemik adenoviral enfeksiyonları bildiren yazılarda mortalite oranı %84 olarak bildirilmiştir.^{3,4} Yenidoğan bebeklerde klinik bulgular bakteriyel sepsise benzemektedir. Bu nedenle bakteriyel kültürleri negatif olan pnömoni, hepatit, yaygın damar içi pıhtılaşma ve trombositopeni ile birlikte sistemik enfeksiyonu olan yenidoğan bebeklerde adenoviral enfeksiyon düşünülmelidir. Pnömoni tanısı ise servise yatırılan hastamızın kliniği ARDS ve ağır pulmoner hipertansiyona ilerledi. Literatürdeki olgulara benzer şekilde septik tarama ve bakteriyel kültürleri negatifti. Hastamıza adenoviral pnömoni tanısı postmortem patolojik inceleme ile konulabildi. Bu noktada bir özeleştirici olarak belirtmek gerekir ki hastamızda viral etyolojilere yönelik PCR çalışması yapıp yarar tartışmalı da olsa antiviral tedaviler verilebilirdi.

Epidemiyolojik çalışmalar anneden doğum kanalından viral bulaşın başlıca bulaş yolu olduğunu göstermektedir.⁵ Sistematik bir derlemeye göre adenovirüs enfeksiyonu için ortalama inkübasyon süresi 5.6 gün (95% CI 4.8-6.3) olarak belirtilmektedir.⁶ Hastamızın annesinin gebeliğin son ayında vajinal akıntı

öyküsü vermesi, bebeğin çevresinde enfeksiyon olmaksızın yaşamın erken döneminde pnömoni olması, her ne kadar anneye ait kültür olmasa da hastamızdaki adenoviral bulaşın horizontal olduğunu düşündürmektedir.

Yenidoğan bebeklerde adenovirüs enfeksiyonlarıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Pinto ve arkadaşları⁷ bronkopnömonisi olan zamanında doğmuş bir bebeğin antibiyotik tedavisine yanıtız ilerleyici solunum yetmezliği tablosunda izleminin dördüncü gününde kaybedildiğini bildirmişlerdir. Bizim hastamıza benzer şekilde hastanın otopsisinde yaygın nekrotizan bronşiolit, alveolit ve “smudge cells” tespit edilmiştir. Ayrıca pnömonisi olan başka bir yenidoğanda, ARDS, pulmoner kanama, koagülopati gelişmiş ve hasta çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmiştir. Adenovirüs, pulmoner biyopsi örneğinden, kan ve solunum yolu sekresyonlarından PCR ile tespit edilmiştir.¹

Adenovirüs enfeksiyonu tanısı histolojik olarak hemotoksilen-eozin boyamada karakteristik adenoviral inklüzyonların görülmesi ile birlikte antiadenoviral antikor ile pozitif immünohistokimyasal boyama ve/veya adenoviral partiküllerin elektron mikroskopide tespit edilmesi ile konulur. Sitopatik etkinin bir bulgusu olan “smudge cells” adenoviral enfeksiyon için tanısaldir.⁸ Pham ve arkadaşları⁹ postmortem serilerinde histolojik olarak tanımlanan sekiz vaka bildirmiştir. Yazarların deneyimlerine göre adenoviral enfeksiyonun en sık bulguları pnömoni, kanamalı veya kanamasız enterokolit ve hepatik nekrozdur. Bizim hastamızda da adenoviral pnömoni, virüs ile enfekte kan damarlarından ciddi pulmoner kanamaya neden olmuştur. Eğer hastadan tam postmortem inceleme izni alınabilse idi belki yaygın adenoviral enfeksiyon karaciğer, beyin, kalp, larinks, trakea ve ince bağırsakta da gösterilebilirdi.

Bu olgu ile hekimlerin dikkatini adenovirüsün patojenitesine ve yenidoğan bebeklerdeki ciddi ve ölümcül gidişli enfeksiyon potansiyeline çekmek istedik. Yenidoğan bebeklerde tedaviye dirençli pnömoni, ARDS ve ağır pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde adenovirüs de akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Henquell C, Boeuf B, Mirand A, et al. Fatal adenovirus infection in a neonate and transmission to health-care workers. *J Clin Virol* 2009; 45: 345-348.
2. Baum S. Adenoviruses. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (5th ed). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000: 1624-1630.
3. Towbin J, Griffin L, Martin A, et al. Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 144-149.
4. Meyer K, Girgis N, McGravey V. Adenovirus associated with congenital pleural effusions. *J Pediatr* 1985; 107: 433-435.
5. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, Gupta PK. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 341-344.
6. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 291-300.
7. Pinto A, Beck R, Jadavji T. Fatal neonatal pneumonia caused by adenovirus type 35: report of one case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 95-99.
8. Connor DH. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton Lange, 1997: 65-67.
9. Pham TT, Burchette JL Jr, Hale LP. Fatal disseminated adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 575-583.