

Asiklovir Toksisitesine Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği Gelişen Herpes Ensefaliti Olan Bir Olgu

A Case of Herpes Encephalitis Developing Acute Renal Failure Associated with Acyclovir Toxicity

Dr. Funda KURT,^a
Dr. Nilgün ÇAKAR,^a
Dr. Hasan TEZER,^a
Dr. Özlem ARMAN BİLİR^a

^aAnkara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Funda KURT
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
fundakurt76@gmail.com

ÖZET Santal sinir sisteminin herpes simpleks virüs (HSV) ile enfeksiyonu beyin tüm viral enfeksiyonları arasında en ciddi olanıdır. Her yıl 1/250.000-500.000 oranında herpes simpleks ensefaliti (HSE) görülmektedir. HSE'de erken tedavi çok önemlidir. Tedavi olmayan olgularda mortalite %70 civarındadır. HSV ve varisella zoster tedavisinde kullanılan bir ajan olan asiklovir genellikle iyi tolere edilmesine rağmen yüksek dozlarda (>1500 mg/m²/gün) nefrotoksiktir. Asiklovir ilişkili kristal çökmelerine bağlı akut böbrek yetmezliği (ABY) oranı %12-48 arasındadır. Çoğu hastada ilaç kesildikten sonra ve yeterli sıvı tedavisi ile böbrek fonksiyonları geri döner. Daha önce böbrek fonksiyonları normal olan HSE'li bir çocukta asiklovir tedavisininin 2. gününde oligürük ABY gelişti. Asiklovir tedavisi sırasında idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonlarının yakın takip edilmesi gerektiğine dikkat çekmek için bu olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Ensefalit, herpes simpleks; asiklovir; böbrek yetmezliği, akut

ABSTRACT Infection of the central nervous system with herpes simplex virus (HSV) is the most serious viral infection of the brain among all the infections. The annual incidence rate of herpes simplex encephalitis (HSE) is 1/250.000-500.000. Its early treatment is highly important. The mortality rate among untreated cases is 70%. Although acyclovir, an agent used in the treatment of HSV and varicella, is usually well-tolerated, at high doses (>1500 mg/m²/day), it is nephrotoxic. The incidence of acute renal failure (ARF) due to crystal collapses associated with acyclovir uses varies between 12% and 48%. In most of the patients, renal functions are regained upon withdrawal of the drug and sufficient fluid therapy. In a child with HSE with previously normal renal functions, oliguric ARF developed on the 2nd day of acyclovir therapy. Thus, this case has been reported to emphasize the importance of close follow-up of the urinary discharge and renal functions during acyclovir therapy.

Key Words: Encephalitis, herpes simplex; acyclovir; kidney failure, acute

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(4):322-5

Santral sinir sisteminin enfeksiyöz hastalığı olan herpes simpleks ensefaliti (HSE)'nde erken tedavi çok önemlidir. Tedavi olmayan olgularda mortalite %70 civarındadır.¹

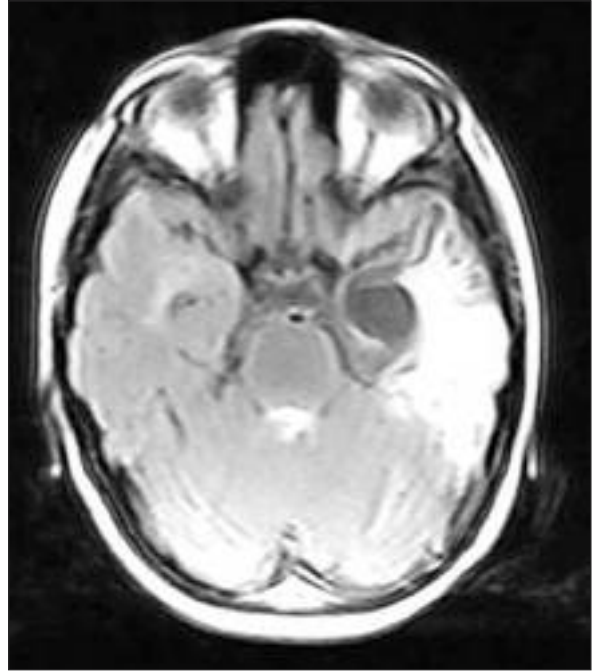
Herpes simpleks virüs (HSV) ve varisella zoster tedavisinde kullanılan bir ajan olan asiklovir genellikle iyi tolere edilir.²⁻⁴ Fakat yüksek dozlarda (>1500 mg/m²/gün) nefrotoksiktir.^{3,4} Asiklovir kullanan hastaların %12-48'inde geri dönüşümlü olarak oligürük ve non-oligürük akut böbrek yetmezliği (ABY) geliştiği gösterilmiştir.⁵⁻⁷ Obstrüktif nefropati (renal tübül-

lerde ilaç kristalizasyonu) ve tubulointerstisyel nefrit (hipersensitif reaksiyon) ABY'den sorumlu patojenik mekanizmalardır.⁵ Böbrekte asiklovir kristallerinin çökmesine bağlı intrarenal obstrüktif nefropatinin renal yetmezliğe neden olduğu düşünülmektedir.^{2,4,5,8} Yetersiz hidrasyon, yüksek dozda bolus enjeksiyon ve yüksek plazma ilaç seviyeleri nefrotoksisiteyi tetikleyen faktörlerdir.⁵

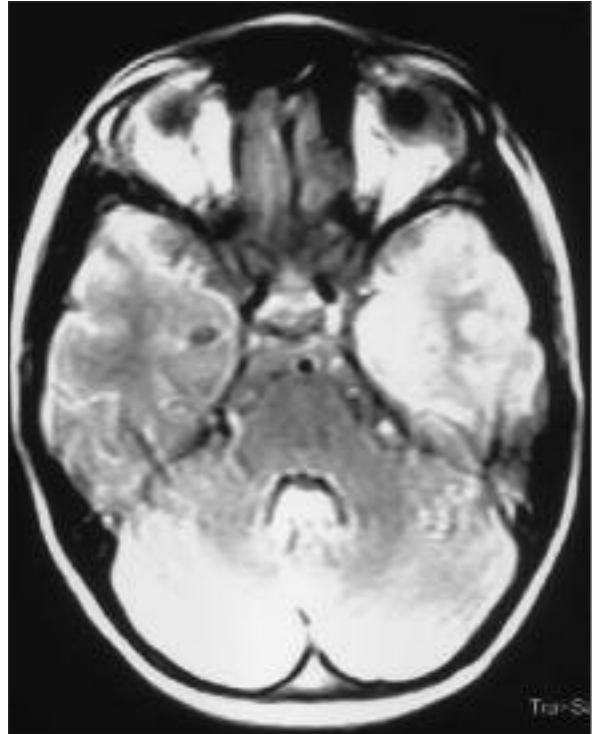
HSE için standart dozda (>1500 mg/m²/gün) asiklovir verilen, daha önce böbrek fonksiyonları normal olan bir çocukta tedavinin 2. gününde oligürik ABY gözlenmiş olup, asiklovir tedavisi sırasında idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonlarını yakın takip etmemiz gerektiğine dikkat çekmek için bu olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On bir yaşındaki erkek hasta 1 gündür düşmeyen ateş, konuşmada bozukluk ve nöbet geçirme şikâyetleriyle hastanemize yatırıldı. Hastanın bilinci bulanıktı. Tam kan sayımında hemoglobin: 14 g/dL, hematokrit: %40.1, MCV: 77 fL, eritrosit sayısı: 5.2, RDW: %11.1, lökosit sayısı: 14100/mm³, trombosit sayısı 283.000/mm³, periferik yaymada: %62 PNL, %36 lenfosit, %2 monosit vardı, atipik hücre yoktu. Kan biyokimyasal incelemesinde: glukoz: 112 mg/dL, üre: 33.7 mg/dL, kreatinin: 0.39 mg/dL, sodyum: 132 mEq/L, potasyum: 4.05 mEq/L, kalsiyum: 7.5 mg/dL, AST: 35.7 IU/L, ALT: 16.5 IU/L, total protein: 7.08 g/dL, albümin: 3.9 g/dL bulundu. Ateşi ve ense sertliği olan hastanın lomber ponksiyonunda 3 PNL/mm³ görüldü, beyin omurilik sıvısı (BOS) berraktı, protein: 36.4 mg/dL, şeker: 69 mg/dL (kan şekeri: 80), klor: 117 mEq/L bulundu. Elektroensefalogram (EEG)'da yaygın zemin aktivite bozukluğu saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'nde sol temporal lobda, sol insulayı da içeren, sol eksternal kapsüle de uzanan, kortikal ve subkortikal alanları tutan, T2A ve FLAİR'de yüksek sinyalli, diffüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlanması olan öncelikle sol temporal lob ensefaliti (yerleşim yeri itibariyle muhtemelen HSV ensefaliti) ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlendi (Resim 1, 2). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV DNA BOS'ta negatif saptandı. Serumda HSV 1 ve 2 Ig M



RESİM 1: FLAİR aksiyel görüntülerde sol temporal lobda sinyal artışı.



RESİM 2: T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde sol temporal lobda hiperintens sinyal artışı.

pozitif bulundu. Meningo-ensefalit düşünülen hastaya 100 mg/kg/gün seftriakson ve 1500 mg/m²/gün asiklovir tedavisi başlandı. Tedavinin

2. gününde (5 doz asiklovir aldıktan sonra) idrar çıkışı 0.5 mL/kg/saat'e düştü, üre:111 mg/dL, kreatinin: 4.3 mg/dL saptandı. Tam idrar incelemesinde dansite 1003, protein +++, kırmızı küre 12/40 büyütmede ve idrar osmolalitesi 184 mosm/kg bulundu. FeNA: %3.8, kreatinin klirensi: 23 mL/dk/1.73 m² olarak hesaplandı. Asiklovir tedavisine bağlı ABY düşünülen hastanın asiklovir tedavisi 1500 mg/m²'den günde tek doz olarak verildi. Renal Ultrasonografi (USG)'de pelvikalik-sial yapılarda genişleme, belirgin kist, taş, kitle izlenmedi. Böbrek ekojenitesinde grade I-II artış saptandı. Hasta acil hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz sonrası 3. günde üre: 63 mg/dL, kreatinin: 2.9 mg/dL, idrar çıkışı 1.6 mL/kg/saat olan hastada asiklovir tedavisi günde 3 doz olarak verilmeye başlandı. Diyaliz tedavisi sonlandırıldı. Tedavinin 6. gününde üre: 53 mg/dL, kreatinin: 1.09 mg/dL, idrar çıkışı 1.4 mL/kg/saat olan hastanın bilinç durumunda düzelme gözlemlendi. Kontrol renal USG'de bilateral böbrek parankim kalınlıkları ve ekoları normal saptandı. Antibiyotik tedavisi 10, asiklovir tedavisi 21 güne tamamlandı. İzlemede böbrek, mental ve motor fonksiyonları normale dönen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

HSV, çift sarmal DNA içeren zarflı bir virüs olup enfeksiyonları insanlar arasında sık görülür.⁹ İlk olarak 1926 yılında Mathewson Commission'un HSE'yi tanımlaması ve ardından histopatolojik değişikliklerin gösterilmesinden sonra HSE ABD'de sporadik fatal ensefalitin bilinen en sık nedeni haline gelmiştir. Smith ve ark. 1941 yılında ensefalitli bir yenidoğanın beyin dokusunda HSE'de görülen intranükleer inklüzyon cisimciklerini tanımlamışlar, virüsü beyin dokusundan izole etmişlerdir.

1960 yılında HSV'nin 2 antijenik tipi izole edilmiştir.¹⁰ HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki suşu tanımlanmıştır. Her iki HSV suşu özellikle deri, mukozalar, göz, santral sinir sistemi ve genital organları tutar; ayrıca sistemik hastalık tablosuna da neden olabilir. HSV-1 deri ve mukozayı, HSV-2 ise genital organları ve annenin genital traktusu yoluyla da yenidoğanları enfekte eder.⁹

HSE, ateş, bilinç durumunda değişiklik, davranışsal bozukluklar, nöbet veya motor defisitler gibi fokal nörolojik semptomlarla karakterize olan, akut ensefalitik bir durumdur. Ense sertliği, baş ağrısı kusma ve/veya fotofobi gibi meningeal işaretlere de rastlanmaktadır.^{1,10} Hastalığın tanısındaki başarısızlığın en önemli nedeni hastalığın erken yakınma ve bulgularının özgül olmamasıdır. Ateş her ne kadar değişmez bir semptom gibi görünse de hastalığın ilk günlerinde görülmeyebilir.¹

HSE'li hastaların BOS örneklerinde klasik olarak lökosit sayısında (lenfosit ağırlıklı) ve protein miktarında artış gözlenmektedir.^{1,10,11} Eritrositler BOS'ta genellikle saptanır ve beyin hemorajik nekrotik lezyonunu yansıtır.^{1,11,12} Bazı olgularda ise BOS örnekleri normal olabilir veya ilk günlerde nötrofil hakimiyeti olabilir.^{1,2}

BOS'ta PCR yöntemiyle HSV DNA saptanması tanıda altın standarttır. Fakat özellikle çocuklarda PCR'nin yanlış negatifliğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Çocuklardaki çalışmalarda PCR'nin sensitivitesi %70-75 olarak gözlenmiştir.^{1,11,12} HSV IgM'in serumda saptanması viral etiyolojiyi göstermede tek parametre olabilir.¹

HSE'den şüphelenilen olgularda serebral görüntüleme ve EEG yararlı ipuçları verir. Hastalarda patognomonik bir EEG paterni gösterilememiştir ama çocuklarda ve erişkinlerde dalgalarda yavaşlama, bölgesel keskin dalgalar ve spike'lar gösterilmiştir.^{1,10}

İlk günlerinde serebral MRG ve özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme bilgisayarlı tomografiye nazaran daha sensitiftir.^{1,10} Çok az olguda normal bulunur. HSE'de gözlenen lezyonlar tipik olarak nekrotik-hemorajik görünümlüdür ve beyin medial temporal lobunu, insulayı ve frontal lobun orbital bölgesini tutar.¹

İlk kez 1979 yılında Selby ve ark., asiklovir tedavisine bağlı renal fonksiyonlarda bozukluk olan 2 hasta tanımlamışlardır. Hastaların renal fonksiyonlarının asiklovir tedavisinin kesilmesi ve ek sıvı tedavisi ile düzeldiğini göstermişlerdir.¹³ Bridgen ve ark., intravenöz yüksek doz asiklovir alan 354 hastanın 58'inde ilaç infüzyonundan sonra plazma üre ve kreatin seviyelerinde artış olduğunu, ilacın

1 saatten uzun sürede yavaş infüzyonla ve yeterli hidrasyon sağlanarak verilmesinin bu riski azalttığını bildirmişlerdir.¹⁴

Asiklovirin üriner sistemden eliminasyonu glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile olmaktadır. Asiklovirinin plazmadan hızla temizlenmesi tübüler lümende yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlar. İlacın değişmeden renal yolla atılımı asiklovir eliminasyonunun yaklaşık %62-91'ini oluşturur. Asiklovirinin bolus şeklinde hızla uygulanması (500 mg/m²), ilacın kristal şeklinde intratübüler çökmesine neden olur. İdrar analizinde sıklıkla hematüri ve piyüri görülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda ilacın tek dozluk 50 mg'lık intraperitoneal uygulamasından 30 dakika sonra toplayıcı tübüllerde, asiklovir kristal çöküntüsü tespit edilmiştir. Kristallerin tübüller lümende çökmesi intrarenal nefron obstrüksiyonuna neden olur.

Kristallerin intraparakimal çökmesi renal venöz sistemde dolayısıyla kan akımında sorunlara neden olur. Bu iki olay ABY'den sorumlu tutulmaktadır.⁶

İlacın böbreklerde çökmesini önlemek için hızlı bolus şeklinde uygulamadan kaçınılmalı ve ilaç yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir. İlaç uygulamasından önce sıvı verilmesi ve yüksek idrar akımı (100-150 mL/saat) kristallerin çökmesini ve tübüler obstrüksiyonu önler. Loop diüretikleri ile yüksek idrar akımı sağlanabilir.⁶

Asiklovir ilişkili kristal çökmelerine bağlı ABY oranı %12-48 arasındadır. Çoğu hastada ilaç kesildikten ve yeterli sıvı verildikten sonra böbrek fonksiyonları geri döner.⁶⁻⁸

Meningoensefalit tanısı ile asiklovir tedavisi başlanan hastaların klinik izleminde böbrek fonksiyonlarının yakın izlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. De Tiège X, Rozenberg F, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(2):72-81.
2. Hsu CC, Lai TI, Lien WC, Chen WJ, Fang CC. Emergent hemodialysis for acyclovir toxicity. *Am J Emerg Med* 2005;23(7):899-900.
3. Sodhi PK, Ratan SK. A case of chronic renal dysfunction following treatment with oral acyclovir. *Scand J Infect Dis* 2003;35(10): 770-2.
4. Mihara A, Mori T, Nakazato T, Ikeda Y, Okamoto S. Acute renal failure caused by intravenous acyclovir for disseminated varicella zoster virus infection. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):94-5.
5. Bassioulas K, Katopodis K, Christophorou N, Takouli L, Dimou S, Hatzis J. Acute renal failure induced by intravenous acyclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1151-2.
6. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325(6):349-62.
7. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999;106(4):459-65.
8. Schreiber R, Wolpin J, Koren G. Determinants of aciclovir-induced nephrotoxicity in children. *Paediatr Drugs* 2008;10(2):135-9.
9. Stanberry LR. Herpes simplex virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p.1360-6.
10. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Paediatr Infect Dis* 2005;16(1):17-23.
11. De Tiège X, Héron B, Lebon P, Ponsot G, Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1335-9.
12. Uren EC, Johnson PD, Montanaro J, Gilbert GL. Herpes simplex virus encephalitis in pediatrics: diagnosis by detection of antibodies and DNA in cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12):1001-6.
13. Selby PJ, Powles RL, Janeson B, Kay HE, Watson JG, Thornton R, et al. Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man. *Lancet* 1979;2(8155): 1267-70.
14. Brigden D, Rosling AE, Woods NC. Renal function after acyclovir intravenous injection. *Am J Med* 1982;73(1A):182-5.