Olgu Sunumu/Case Report *Mikrobiyol Bul 2022;56(2):371-376*/doi: 10.5578/mb.20229816

Geliş Tarihi (Received): 19.12.2021 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 31.03.2022

Ciddi Asiklovir Alerjisinde İntravenöz Asiklovir Desensitizasyon Tedavisi: Herpes Ensefaliti Olgusu

Treatment with Intravenous Acyclovir Desensitization for Severe Acyclovir Allergy: A Case of Herpes Encephalitis

Tuğba ARSLAN GÜLEN[1](ID), Güzin ÖZDEN[2](ID), Tuba TURUNÇ[1](ID)

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana.

[1] *University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey.*

[2] Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Adana.

[2] *Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Immunology and Allergy Diseases, Adana, Turkey.*

Makale Atıfı: *Arslan Gülen T, Özden G, Turunç T. Ciddi asiklovir alerjisinde intravenöz asiklovir desensitizasyon tedavisi: Herpes ensefaliti olgusu. Mikrobiyol Bul 2022;56(2):371-376.*

ÖZ

Herpes simpleks virüsü (HSV), nörolojik disfonksiyon bulgularının eşlik ettiği, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan sporadik viral ensefalit etkenidir. Asiklovir, ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda en kısa sürede başlanması gereken tek antiviral tedavi seçeneğidir. Asiklovir, nadiren, yaygın deri döküntülerinden Stevens-Johnson sendromuna kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilen alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu raporda, intravenöz asiklovir dışında başka tedavi seçeneği olmayan ve intravenöz desensitizasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir HSV-1 ensefalit olgusu sunulmuştur. Elli dokuz yaşında erkek hasta, yüksek ateş ve bilinç değişikliği şikayetleri ile acil servise başvurmuş, tanısal amaçlı lomber ponksiyon yapıldıktan sonra ensefalit ön tanısı ile ampirik olarak intravenöz asiklovir tedavisi başlanmıştır. Tedavisinin üçüncü gününde HSV tip 1 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif saptanan hastanın, beşinci gününde şiddetli alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine asiklovir tedavisi kesilmiştir. Asiklovir tedavisi sonlandırılan ve eş zamanlı metilprednizolon tedavisi başlanan hastanın alerjik semptomları gerilemiştir. Oluşturulan intravenöz asiklovir desensitizasyon protokolü hastaya uygulanarak, hasta başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu olgu ile intravenöz asiklovir dışında herhangi bir tedavi seçeneği olmayan, hayatı tehdit eden tedavisinde intravenöz asiklovir desensitizasyonunun uygulanabileceği gösterilmiştir. Bu raporda literatürde intravenöz asiklovir desensitizasyonu ile tedavi edilen ilk erişkin olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Asiklovir; asiklovir alerjisi; intravenöz desensitizasyon; herpetik ensefalit.*

ABSTRACT

Herpes simplex virus (HSV) is a sporadic viral encephalitis agent that causes high mortality and morbidity, accompanied by neurological dysfunction findings. Acyclovir is the only antiviral treatment option that should be initiated in all patients with suspected encephalitis as soon as possible. Acyclovir is rarely possible to cause allergic reactions. It may occur in a wide range from generalized cutaneous rash

İletişim (Correspondence): *Dr. Tuğba Arslan Gülen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye.*

Tel (Phone): *+90 (322) 455 90 00 - 5362,* ***E-posta (E-mail):*** *tarslan81@yahoo.com.tr*

to Stevens-Johnson syndrome. A case of HSV-1 encephalitis who had no treatment option other than intravenous acyclovir and was successfully treated with intravenous desensitization was presented in this report. A 59-year-old male patient was admitted to the emergency department with complaints of high fever and altered consciousness. Diagnostic lumbar puncture was performed and intravenous acyclovir treatment was initiated empirically with the preliminary diagnosis of encephalitis. On the third day of the treatment, HSV type 1 polymerase chain reaction (PCR) was detected as positive. Acyclovir treatment was discontinued due to the development of a severe allergic reaction on the fifth day of acyclovir treatment. Allergic symptoms of the patient regressed with discontinuation of acyclovir treatment and application of concomitant methylprednisolone treatment. The intravenous acyclovir desensitization protocol was applied to the patient, and the patient was successfully treated. In this case, it has been shown that intravenous acyclovir desensitization can be applied in the treatment of life-threatening infections with no treatment options other than intravenous acyclovir. Our case is the first adult case in the literature to be treated with intravenous acyclovir desensitization.

Keywords: *Acyclovir; acyclovir allergy; intravenous desensitization; herpetic encephalitis.*

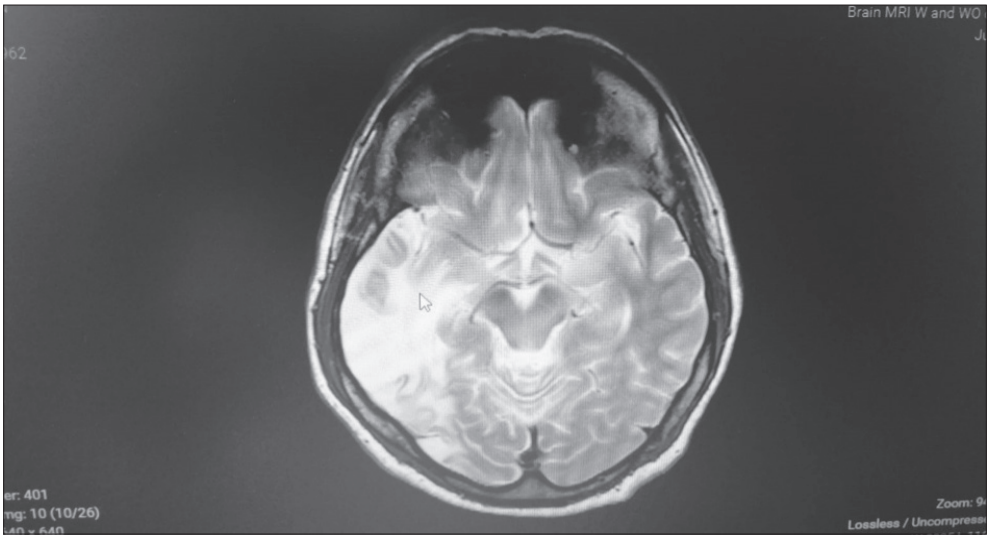
GİRİŞ

Ensefalit, nörolojik disfonksiyonun eşlik ettiği beyin parankiminin enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır ve enfeksiyöz, post enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerden kaynaklanabilmektedir[1]. Enfeksiyöz etiyoloji sıklıkla viral etkenlere bağlıdır. Herpes simpleks virüsü (HSV), gelişmiş ülkelerde ensefalitin en sık etkenidir. Etken mikroorganizmanın tespit edildiği olguların yaklaşık %30-40'ını oluşturan ve etkili bir antiviral tedavisi olan tek viral ensefalittir[2]. Ateş, yeni gelişen nöbet, fokal nörolojik semptomlar, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda pleositoz, radyolojik ve/veya nörofizyolojik patolojilere neden olan beyin parankim tutulumu ile seyreder[3]. Mortalite, morbidite ve kalıcı nörolojik sekel nedeniyle ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda, asiklovir tedavisine (böbrek fonksiyonu normal olan erişkinlerde her sekiz saatte bir 10 mg/kg intravenöz) en kısa sürede başlanmalıdır. Asiklovir, HSV ve Varicella zoster virüsünün (VZV) tedavisinde ve reaktivasyonunun önlenmesinde kullanılan sentetik bir pürin nükleozid analoğudur[4]. Asiklovir nadiren alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Hem oral hem de intravenöz (IV) tedavide yaygın deri döküntüsünden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkabilir[5-7]. Literatürde asiklovirin topikal veya oral kullanımına bağlı olarak alerjik reaksiyon gelişen ve ensefalit dışı tanılarla tedavi edilen erişkin hastalarda oral asiklovir kullanılarak desensitizasyon uygulanan olgu bildirimleri mevcuttur[8,9]. Bu yazıda HSV tip 1 ensefaliti tanısı ile izlenen ve IV asiklovir tedavisinin beşinci gününde yaygın makülopapüler döküntü ve anjiyoödem gelişmesi nedeniyle IV asiklovir desensitizasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Literatürde asiklovir IV desensitizasyon uygulanan bir pediatrik olgu bulunmakta olup hasta başarı ile tedavi edilmiş fakat benzer bir erişkin olguya rastlanmamıştır[10].

OLGU SUNUMU

Elli dokuz yaşında erkek hasta, iki gündür devam eden yüksek ateş ve bir gündür var olan bilinç bozukluğu şikayetleriyle acil servise başvurdu. Hastanın öz geçmişinde ek bir hastalığı yoktu. Acil servisteki fizik muayenesinde hastanın bilincinin konfüze, oryantasyon ve kooperasyonunun sınırlı ve Glasgow koma skorunun 12 olduğu belirlendi. Vücut

sıcaklığı 38.1°C, nabız 87/dk, arteriyel kan basıncı 98/67 mmHg, solunum hızı 20/dk olarak saptandı. Ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları negatif iken serum C-reaktif protein (CRP)= 1.4 mg/L (0-5 mg/L), beyaz küre= 8300/mm^3, hemoglobin= 13.1 g/dl, trombosit 21 3000/mm^3, karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hastaya lomber ponksiyon uygulandı, BOS görünümü hafif bulanık, basıncı normal, glukozu 79 mg/dl (eş zamanlı serum glukozu 125 mg/dl), proteini 642 mg/dl idi, BOS hücre sayımında 360 lökosit/mm^3 ve 20 eritrosit/mm^3, BOS'un Gram boyamasında mononükleer lökosit hakimiyeti (%80) tespit edildi, mikroorganizma görülmedi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, her iki temporal lobda, solda belirgin olmak üzere T2A/FLAIR ağırlıklı görüntülerde sulkuslarda silinmeye yol açan hiperintens sinyal intensite artımı izlendi (Şekil 1). Hasta akut ensefalit ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. BOS bulguları ve klinik belirtileri göz önünde tutularak ensefalit ön tanısı ile ampirik olarak asiklovir 10 mg/kg sekiz saatte bir IV tedavisi başlandı. Elektroensefalografisinde trase çekimi boyunca zemin aktivitesinde 8-9 hz frekansında yavaş alfa dalgalarına karışan 5-7 hz frekansında teta ve 2-3 hz frekansında polimorfik delta dalgaları izlendi. Tedavinin üçüncü gününde BOS Herpes Simpleks Virüsü tip I polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif saptandı. Asiklovir tedavisinin beşinci gününde özellikle gövde ve üst ekstremitelerde yaygın, basmakla solan makülopapüler döküntü ile beraber dil ve dudaklarda ödem gelişmesi nedeniyle asiklovir tedavisi kesilerek metilprednizolon 80 mg IV ve feniramin 45.5 mg IV ile müdahale edildi. Hasta, asiklovire bağlı gelişen ilaç reaksiyonu düşünülerek Tıbbi İmmünoloji Bölümüne konsülte edildi. Hastanın asiklovir tedavisinin desensitizasyon uygulanarak devam edilmesi önerilerek bir desensitizasyon protokolü oluşturuldu (Tablo I). Hastanın tedavisi 21 güne tamamlanarak tedavi bitiminde hasta tam şifa ile taburcu edildi.



Şekil 1. *Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde T2 fazda sağ temporal bölgede belirgin olmak üzere bilateral hiperintens tutulum.*

Tablo I. Asiklovir Desensitizasyon Protokolü

Basamak (saat)	Doz (mg)	Konsantrasyon (mg/ml)	Volüm (ml)
1.*	10	1.4	7
2.	15	1.5	10
3.	22.5	1.5	15
4.	45	1.5	22.5
5.	90	1.5	60
6.	97.5	1.5	65

Altıncı saatten sonra, günde üç kez, altı saat 125 mg/saat intravenöz (IV) infüzyon (her infüzyondan bir saat önce 40 mg metilprednizolon ve her infüzyondan 30 dakika önce feniramin IV infüzyonu).

*Protokole başlamadan bir saat önce 60 mg metilprednizolon ve 30 dakika önce 45.5 mg feniramin IV uygulaması.

Protokol: Beş yüz cc serum fizyolojik içine 750 mg asiklovir eklenerek, infüzyon başlamadan bir saat önce metilprednizolon 60 mg IV, 30 dakika önce feniramin 45.5 mg IV yapılan hasta vital bulgularının anlık takibi için monitörize edildi. Hazırlanan asiklovir içeren mayi 7 cc/saat hızında (10 mg/saat) bir saat IV infüzyon ile verildi, herhangi bir yan etki olmaması üzerine 10 cc/saat (15 mg/saat) IV infüzyon hızında bir saat, sonrasında 15 cc/saat (22.5 mg/saat) bir saat infüze edildi. Her sekiz saatte bir metilprednizolon ve feniramin IV olarak uygulandı ve herhangi bir alerjik reaksiyon lehine bulgu saptanmayan hastanın infüzyon hızı önce 30 cc/saat (45 mg/saat), bir saat sonrasında da 60 cc/st (90 mg/saat) olarak düzenlendi. Bir saat sonrasında ise 65 cc/st (97.5 mg/saat) standart hızda üç gün asiklovir IV infüzyonu yapılan hastada ilaç reaksiyonu gelişmemesi üzerine, her infüzyondan bir saat önce IV metilprednizolon ve 30 dakika önce IV feniramin uygulanarak, günde üç kez olmak üzere 500 cc serum fizyolojik içine 750 mg asiklovir altı saat (125 mg/saat) IV yavaş infüzyon ile verildi.

TARTIŞMA

HSV ensefaliti morbidite ve mortalite oranı yüksek bir klinik tablodur. Burada, intravenöz asiklovir dışında alternatif tedavi seçeneği olmayan, asiklovir tedavisi sırasında ciddi alerjik reaksiyon gelişen ve daha önce literatürde yer almayan intravenöz asiklovir desensitizasyonu ile tedavi edilen HSV tip 1 ensefaliti olgusu sunulmuştur. Asiklovirin neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülmekte olup, literatürde asiklovir desensitizasyonu uygulanan beş erişkin olgu bildirilmiş ve tamamında oral desensitizasyon ile başarılı sonuçlar elde etmiştir[7-12]. İlaç desensitizasyonunun yolu, terapötik dozun tipik olarak 1:100 veya 1:1000 dilüsyonları ile oral, IV veya subkutan yolla bölünerek uygulanmasıdır[13]. Uygulanan doz, terapötik doza ulaşmak için genellikle her 15-60 dakikada bir ikiye katlanır. Yavaş titrasyonla dozun artırılması, küçük bir düzeyde mast hücre degranülasyonuna izin verecektir, bu nedenle yan etkiler daha hafif olacaktır veya hiç olmayacaktır[14]. Oral yol, benzer etkinliğe sahip IV yoldan genellikle daha güvenli ve daha basittir, fakat hastanın tanısı ve kliniği nedeniyle hastamızda olduğu gibi endikasyon doğrultusunda her zaman oral yolla uygulanması mümkün değildir[15]. Herpes ensefalitinde öne-

rilen standart tedavi IV asiklovir olup IV desensitizasyon uygulanarak hastamızın tedavisi tamamlanmıştır, fakat asiklovir desensitizasyonunun başarılı olmadığı veya asiklovirin temin edilemediği durumlar için literatürde oral valasiklovir ile başarılı şekilde tedavi edilen herpes ensefaliti olgularının olduğu da akılda tutulmalıdır[16,17].

Sonuç olarak, bu olgu sunumu ile asiklovire alerjik reaksiyon gösteren bir HSV ensefaliti tanılı hastanın IV desensitizasyon uygulanarak başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir. Literatürde IV desensitizasyon ile tedavi edilen erişkin olgunun bulunmaması nedeniyle, alternatif tedavi seçeneği olmayan durumlarda yol gösterici olabilme özelliği taşımaktadır.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 2013; 57: 1114-28. https://doi.org/10.1093/cid/cit458
2. Stahl JP, Mailles A. Herpes simplex virus encephalitis update. Curr Opin Infect Dis 2019; 32(3): 239-43. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000554
3. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurotherapeutics 2016; 13(3): 493-508. https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7
4. Hi-Tech Pharmacal. ZoviraxVR (package insert). New York: Hi-Tech Pharmacal, 2016.
5. Sen SS, Sil A, Chakraborty U, Chandra A. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis: a fatal cutaneous adverse reaction to oral acyclovir. BMJ Case Rep 2020 26; 13(8): e238555. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238555
6. Albanesi M, Di Girolamo A, Aresta V, Rossi MP, Giliberti L, Perrone T, et al. Delayed allergy to acyclovir revealed by lymphocyte proliferation test. Postepy Dermatol Alergol 2018; 35(5): 527-9. https://doi.org/10.5114/ada.2018.77244
7. Seki JT, Ng P, Lam W, Cote J, Prica A. Recurrent body rash warranted second desensitization with acyclovir in a myeloma patient: A case report. J Clin Med Res 2017; 9(8): 725-8. https://doi.org/10.14740/jocmr2772w
8. Andrade DC, Fatakhova M, Fatteh S, Rubio-Gomez H. A case of successful acyclovir desensitization in a bone marrow transplant patient. J Oncol Pharm Pract 2021; 27(4): 1033-6. https://doi.org/10.1177/1078155220959408
9. Henry RE, Wegmann JA, Hartle JE, Christopher GW. Successful oral acyclovir desensitization. Ann Allergy 1993; 70(5): 386-8.
10. Jain S, Passi GR. Rapid desensitization for acyclovir hypersensitivity. Indian J Pediatr 2019; 86(11): 1054-5. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03004-4
11. Snape SE, Finch RG, Venkatesan P. Acyclovir desensitisation and rechallenge. BMJ Case Rep 2011; 1: bcr1020103392. https://doi.org/10.1136/bcr.10.2010.3392

12. Kawsar M, Parkin JM and Forster G. Graded challenge in an aciclovir allergic patient. Sex Transm Infect 2001; 77: 204-5. https://doi.org/10.1136/sti.77.3.204
13. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. Clin Infect Dis 2014; 58(8): 1140-8. https://doi.org/10.1093/cid/cit949
14. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29(3): 585-606. https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.012
15. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European network of drug allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010; 65(11): 1357-66. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x
16. Pouplin T, Pouplin JN, Van Toi P, Lindegardh N, Rogier van Doorn H, Hien TT, et al. Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(7): 3624-6. https://doi.org/10.1128/AAC.01023-10
17. Chan PK, Chow PC, Peiris JS, Mak AW, Huen KF. Use of oral valaciclovir in a 12-year-old boy with herpes simplex encephalitis. Hong Kong Med J 2000; 6(1): 119-21.