

Malignensili Çocuklarda Varisella-Zoster Virüs Enfeksiyonu.

Varicella-Zoster Virus Infection in Children With Malignancy.

Ümit Çelik*, Emre Alhan*, Necmi Aksaray*, Emine Kocabaş*, Derya Alabaz*, Tülin Dede**, İbrahim Bayram***, Göksel Leblebisatan****

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Adana

***Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana

****Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Varisella-zoster virüs enfeksiyonu maligniteli hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Aşılama ve antiviral profilaksiyle komplikasyonları azaltmayı amaçlayan çalışmalar mevcut olmasına rağmen, mortalite hızı halen yüksektir. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne varisella-zoster virüs enfeksiyonu nedeni ile yatırılan malign hastalığa sahip 72 hastanın klinik seyirini ve prognozunu değerlendirmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004-Mart 2008 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne varisella-zoster virüs enfeksiyonu tanısı ile yatırılan 72 maligniteli hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yetmiş iki hastanın 50'si (%70) suçiçeği, 22'si (%30) zona zoster enfeksiyonu idi. Otuz-dört hasta (%47) lösemi, 38 hasta (%53) ise solid tümör tanısına sahipti. Her iki grupta en sık başvuru şikayetleri ateş ve vücutta döküntü idi. Zonali hastaların hiçbirinde disseminasyon gelişmezken, su çiçekli 12 (%17) hastada pnömöni gelişti. Su çiçekli hastaların ortalama beyaz küre sayıları $2281 \pm 2813 \text{ mm}^3$, döküntü süresi ortalama 6.78 ± 1.24 gün, ateş süresi ortalama 3.17 ± 1 gün, asiklovir alma süresi 11.58 ± 2.94 gün idi. Zonali hastaların ortalama beyaz küre sayıları $3311 \pm 2520 \text{ mm}^3$, döküntü süresi ortalama 5.5 ± 1.2 gün, ateş süresi 2.3 ± 0.94 gün, ortalama asiklovir alma süresi 10.6 ± 1.76 (7-14 gün) idi. Hastaların tamamı komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

Sonuç: Malignensili çocuklarda gelişen VZV enfeksiyonlarında uygun asiklovir tedavisiyle komplikasyonları önlemek mümkün olabilir. (*Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 105-8)

Anahtar kelimeler: Varisella-zoster virüs enfeksiyonu, malignensi, çocuk

Summary

Aim: Varicella-zoster virus infection is one of the most important causes of mortality and morbidity in patients with malignancy. Although there are research studies which aim to decrease complications by vaccination and antiviral prophylaxis, mortality rate is still high. In this study, we aimed to investigate the clinical course and prognosis of varicella-zoster virus infection in patients with leukemia and solid tumor in hospitalized patients at the Cukurova University Faculty of Medicine Pediatric Infectious Department.

Materials and Methods: Between January 2004 and March 2008, records of 72 malignant patients diagnosed as having VZV infection and hospitalized at Cukurova University Pediatric Infection Department were examined retrospectively.

Results: Fifty (70%) of 72 patients had chickenpox, and 22 (30%) patients had zona zoster. The diagnoses of 34 (47%) and 38 (53%) patients were leukemia and solid tumor, respectively. The most common complaints of the two groups were fever and rash. While dissemination was not seen in patients with zona zoster, pneumonia developed in 12 patients with chickenpox. In patients with chickenpox, mean white blood cell count, mean rash days, the length of fever and acyclovir therapy were $2281 \pm 2813 \text{ mm}^3$, 6.78 ± 1.24 days, 3.17 ± 1 days and 11.58 ± 2.94 days, respectively. In patients with zona zoster, mean white blood cell count, mean rash days, the length of fever and acyclovir therapy were $3311 \pm 2520 \text{ mm}^3$, 5.5 ± 1.2 days, 2.3 ± 0.94 days, 10.6 ± 1.76 days, respectively. All patients were discharged from hospital without any complication.

Conclusion: Proper treatment of varicella-zoster infection with acyclovir might decrease the complications in children with malignancy. (*J Pediatr Inf* 2008; 3: 105-8)

Key words: Varicella-zoster virus infection, malignancy, child

Geliş Tarihi: 25.06.2008
Kabul Tarihi: 09.09.2008

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Ümit Çelik
Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon
Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 322 338 60 60
E-posta: ucelik@cu.edu.tr

Giriş

Varicella zoster virüs (VZV) suççuğu ve zona etkeni olup, immün sistemi baskılanmış kişilerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir (1). VZV enfeksiyonunu sınırlamada hücrel immünitenin rolü çok büyük olduğu için, hücrel immünitenin zarar gördüğü malign hastalığı olan kişilerde viremi ve hayatı tehdit eden viral disseminasyon riski oldukça yüksektir (2). Yapılan çalışmalarda, kök hücre transplantasyonu yapılanlarda veya lösemili hastaların %2-3'ünde herhangi bir zamanda VZV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (3). İmmünesüpresyonun süresi uzadıkça, VZV enfeksiyonun beraberinde getirdiği riskler de artmaktadır. Hastanın yakın dönemde aldığı steroid tedavisinin, yoğun kemoterapi rejimlerinin ve hematopoietik kök hücre transplantasyonunun varisella enfeksiyonunun şiddetini artırdığı bilinmektedir (3). Ayrıca lenfopeninin varisella pnömonisi için belirgin risk oluşturduğu bilinmektedir (4). Öte yandan etkili antiviral tedavi bulunmadan önce, varisella enfeksiyonunun mortalite hızı kemoterapi alan hastalarda %7'ler civarında seyretmekteydi. Enfeksiyonun başlangıcında vakit geçirmeden başlanılan antiviral tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir (5).

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne VZV enfeksiyonu gelişerek yatışı yapılan lösemi ve solid tümör tanılı 72 maligniteli çocuk hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenerek hastalığın klinik seyri ve prognozu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2004-Mart 2008 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında lösemi veya solid tümör tanısı olarak izlemi devam etmekte olan hastalarda gelişen ve hastaneye yatış gerektiren varisella-zoster virüs enfeksiyonuna sahip 50'si suççuğu, 22'si zona enfeksiyonuna sahip olan 72 immünesüpresif hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, klinik gidişleri ve prognozları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Otuz-dokuzu (%54) erkek, 33'ü (%46) kız olmak üzere 72 hastanın 50'si (%70) suççuğu, 22'si (%30) zona enfeksiyonu olup, su çiçekli hastaların yaş ortalaması 65.74±44.24 ay (min-max: 7-200 ay), zosterli hastaların yaş ortalaması 91.86±42.3 ay (min-max:29-214 ay) idi. Hastaların demografik verileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Otuz-dört hastanın (%47) hematolojik malignensisi, 38 hastanın (%53) ise solid tümörü mevcuttu. Hematolojik malignensisi olan 34 hastanın 4'ü (%12) AML tanılı, 29'u (%86) ALL tanılı, 1'i (%2) ise JMML tanılı idi. Solid tümörü olan hastaların 10'u (%26) NHL, 9'u (%24.5) SSS tümörü, 10'u (%26) nöroblastom, 4'ü

Tablo 1. Su çiçekli hastaların demografik verileri

Cinsiyet *n (%) Erkek	29 (58)
Kız	21 (42)
Yaş ortalaması±SD	65.74±44.24 ay
Malignensi tipleri	
Lösemi ve myeloproliferatif hastalık	22 (44)
Solid tümör	28 (56)
Beyaz küre sayıları (mm ³)ort.±SD (min-max)	2281±2813 (200-10000)
Döküntü süresi (gün) ort.±SD (min-max)	6.78±1.24 (4-10)
Ateş süresi (gün) ort.±SD (min-max)	3.17±1 (1-5)
Asiklovir alma süresi (gün) ort.±SD (min-max)	11.58±2.94 (7-14)
*n: Vaka sayısı	

Tablo 2. Zonalı hastaların demografik verileri

Cinsiyet *n (%) Erkek	10 (45)
Kız	12 (55)
Yaş ortalaması±SD	91.86±42.3 ay
Malignensi tipleri	
Lösemi ve myeloproliferatif hastalık	12 (54.5)
Solid tümör	10 (45.5)
Beyaz küre sayıları (mm ³)ort.±SD (min-max)	3311±2520 (200-9500)
Döküntü süresi (gün) ort.±SD (min-max)	5.5±1.2 (4-8)
Ateş süresi (gün) ort.±SD (min-max)	2.3±0.94 (1-4)
Hastane yatış günü ort.±SD (min-max)	6±2.2(4-10)
Asiklovir alma süresi (gün) ort.±SD (min-max)	10.6±1.76 (7-14)
*n: Vaka sayısı	

(%10.5) rabdomyosarkom, 1'i (%2.6) osteosarkom, 2'si (%5.2) Burkitt lenfoma ve 2'si (%5.2) Willms tümörü tanısına sahipti. Hastaların primer tanıları Tablo 3'de ve başvuru semptomları Tablo 4'ü ve Tablo 5'de gösterilmiştir. Hastaların biri hariç tamamı aktif kemoterapi programında iken, zona gelişen 1 hastanın idame kemoterapisi 2 ay önce sonlandırılmıştı.

Suççuğu tanısı alan hastaların sadece 12'sinin temaslı öyküsü mevcuttu. İki hasta, hastaneye ateş nedeniyle başvurmuş ve absölu nötrofil sayıları 1000'in altında olduğu saptanınca febril nötropeni tanısıyla hastaneye yatırılmış ve yatışlarının 2. gününde suççuğu döküntüleri gelişmişti. Zonalı 9 hastanın ise hastanede yatıp kemoterapi almakta iken döküntüleri gelişmişti.

Enfeksiyon gelişme mevsimlerine bakıldığında ise, zoster gelişen 5 (%23) hastada kış, 5 (%23) hastada ilkbahar, 5 (%23) hastada yaz, 7 (%32) hastada ise sonbahar mevsiminde enfeksiyon görülürken, suççuğu gelişen hastaların

14'ü (%28) kış, 14'ü (%28) ilkbahar, 9'u (%18) yaz, 13'ü (%26) sonbahar mevsiminde enfeksiyon gelişmişti. Enfeksiyon gelişme zamanları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Su çiçekli hastalarda döküntü hastaların 36'sında (%72) gövdeden, 9'unda (%18) ekstremitelerden, 5'inde (%10) ise yüzde başlamışken, zonalı hastaların 12'sinin (%55) döküntüleri lomber bölgeden, 5'inin (%23) ekstremitelerden, 3'ünün (%12) boyundan, 2'sinin (%10) ise yüz bölgesinden

Tablo 3. Hastaların primer tanıları

Hastaların Primer Tanıları	n	(%)
ALL	29	86
AML	4	12
JMML	1	2
NHL	10	26
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	9	24.5
Rabdomyosarkom	4	10.5
Osteosarkom	1	2.6
Burkitt lenfoma	2	5.2
Willms tümörü	2	5.2
Nöroblastom	10	26

Tablo 4. Su çiçekli hastaların başvuru anındaki semptomları

Semptomlar	n	(%)
Ateş	40	80
Döküntü	48	96
Halsizlik	25	50
Kusma	8	16
Karın ağrısı	3	6
Öksürük	12	24

Tablo 5. Zona zosterli hastaların başvuru anındaki semptomları

Semptomlar	n	(%)
Ateş	5	23
Döküntü	13	59
Halsizlik	5	23
Kusma	7	32
Karın ağrısı	12	55

Tablo 6. Su çiçekli ve zona zosterli hastaların mevsimlere göre enfeksiyon gelişme zamanları

Mevsim	Su çiçeği n (%)		Zona n	zoster (%)
Kış	14	28	5	23
İlkbahar	14	28	5	23
Yaz	9	18	5	23
Sonbahar	13	26	7	32

başladığı görülmüştür. Zonalı hastaların hiçbirinde disseminasyon gelişmezken, su çiçekli 5 hastanın döküntüleri hemorajik vasıfta seyretmiştir.

Suçiçeği olan hastaların ortalama beyaz küre sayıları 2281±2813 mm³ (min-max:200-10000), döküntü süresi ortalama 6.78±1.24 gün (min-max:3-10), ateş süresi 3.17±1 (min-max:1-5) gün, ortalama asiklovir alma süreleri 11.58±2.94(min-max:7-14 gün) idi (Tablo 1).

Zonalı hastaların ortalama beyaz küre sayıları 3311±2520 mm³ (min-max:200-9500), döküntü süresi ortalama 5.5±1.2 gün (min-max:3-8), ateş süresi 2.3±0.94 (min-max:1-5) gün, ortalama asiklovir alma süresi 10.6±1.76gün (min-max: 7-14 gün) idi (Tablo 2).

Suçiçeği olan hastaların 12'sinde (%24) pnömoni geliştiği saptandı. Radyolojik ve klinik bulgularına göre 10'unda viral interstisyel pnömoni, 2'sinde radyografik, klinik ve kan kültürü üremesiyle S. aureus pnömonisi ve bakteremisi olduğu tespit edildi. Bu hastaların 8'i (%67) ALL tanılı, 1'i (%8) AML tanılı, 1'i (%8) nöroblastom, diğerleri Willms (%8) ve NHL (%8) tanılı idi. Pnömoni gelişen hastaların tamamı, halen yoğun kemoterapi programında olan hastalardı. Hastaların tamamına intravenöz olarak asiklovir 1500 mg/m²/gün üç eşit dozda verildi. Hastaların tamamı intravenöz yüksek doz asikloviri iyi tolere ederken, sadece asiklovir tedavisi 12 güne tamamlanan suççiçekli bir hastanın taburcu olduktan 7 gün sonra döküntüleri yenileyince suççiçeği relapsı kabul edilerek yeniden yatışı yapıp tedavisi 3 haftaya tamamlandı. Hastaların tamamı şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Virüse spesifik hücresel immünitenin viral aktivasyonun ve disseminasyonun kontrolünde çok önemli olduğu bilinmekte ve bu nedenle immünkompromize kişilerde VZV enfeksiyonları daha ağır seyredabilmektedir (2). Hematolojik malignensisi olan hastalarda, hem malignensinin kendisi, hem de kemoterapötiklerin etkileri nedeniyle iki yönlü olarak hücresel immünite zarar görmektedir. Bu nedenle, hematolojik malignensili hastalar, viral enfeksiyonların seyri açısından daha yüksek riske sahiptir. Ayrıca immünoşüpresif hastalarda, normal hastalara göre daha fazla sayıda mukokutanöz lezyonun geliştiği ve uzamış iyileşme zamanının olduğu bildirilmektedir (1). Su çiçekli hastalarımızda lezyonların kurutlanma süresi ortalama 6.7 gün iken, zonalı hasta grubumuzda ortalama 5.5 gündü. Vaka grubumuzda, immünoşüprese hastaların en sık başvuru semptomları ateş ve döküntü olup sağlıklı çocuklardan farklı değildi. Ayrıca sağlıklı çocuklarda ateşin döküntüden sonraki 3. güne kadar uzayabileceği bilinmektedir. Hasta grubumuzda komplike olmamış vakalarda ortalama ateş süresi döküntüden sonra su çiçekli hastalarda ortalama 3 gün, zonalı hastalarda ise ortalama 2.3 gün idi. Türkiye'den yapılmış bir çalışmada da su çiçekli hastalarda benzer oranlar bildirilmiştir (6).

Bir çalışmada, tedavi edilmiş 127 VZV pnömonili çocuğun %32'sinin akut lösemi ve %19'unun ise diğer kanser tipleri olan çocuklar olduğu rapor edilmiştir (7). Literatürle benzer olarak, hasta grubumuzda pnömoni gelişen vakaların önemli bir kısmı hematolojik malignensiler olup, bunların çoğunluğu akut lösemisi olan çocuklardı. Pnömoni gelişen vakaların büyük kısmında viral pnömoni geliştiği gözlemlendi. Feldman ve ark., malignensili çocukların üçte birinde progresif hastalık geliştiğini ve kemoterapileri devam eden lenfoproliferatif malignensili hastaların visseral tutulum açısından en yüksek riske sahip olduğunu bildirmişlerdir (7). Hasta grubumuzda da aktif kemoterapi almakta olan hastalar olmasına karşın, sadece 5 hastada döküntülerin hemorajik vasıfta seyrettiği izlenmiştir.

Varisella epidemilerinin genellikle kış ve ilkbahar aylarında görüldüğü bilinmektedir (1). Bizim hasta grubumuzda ise, yılın her mevsiminde enfeksiyon geliştiği görülmüştür.

1995 yılından sonra uygulanmaya başlanılan suçiçeği aşısı sağlıklı çocuklarda %85-90 koruma oranına sahiptir ve yaygın hastalık gelişimini tamamen önlemektedir (8). Ülkemizde rutin olarak kullanılmadığı gibi, canlı aşı olmasından dolayı aktif kemoterapileri devam eden maligniteli hastalarda uygulanmasının kontrendike olduğu bilinmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde malignite tanısı almadan önce suçiçeği aşısı yapılması öyküsü yoktu. İmmünsüprese hastalar için önemli konulardan birisi de temas sonrası profilaksidir. Temas sonrası profilakside immünsüpresif hastalar için değerlendirilebilecek en önemli seçenekler; intramusküler varisella zoster immünglobulin (VZIG) ve oral asiklovirdir (9). VZIG ilk 96 saatte yapıldığında mortaliteyi azaltsa da, yüksek maliyeti ve bulunma güçlüğü nedeni ile ülkemizde her zaman uygulanmamaktadır. Ayrıca son zamanlarda VZIG uygulaması ile ilgili yeni açılımlar mevcuttur. İngiltere'de ve birçok ülkede, immünsüprese tedavi başlanmadan önce VZV immünitesi (seropozitivitesi) olduğu bilinen immünsüprese kişilere (hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılanlar hariç) bulaş sonrası profilakside VZIG önerilmemektedir (10). Öte yandan oldukça yeni bir yayında, daha önceden VZV serolojisi pozitif olduğu bilinen ALL'li hastalarda su çiçeği geliştiği bildirilmiştir (11). Bulaş sonrası bir diğer seçenek; yüksek doz intravenöz immünglobülinidir, ancak her bir intravenöz immünglobülinin içeriğindeki antivarisella antikor düzeyleri farklılıklar göstermektedir. Korunmada kullanılacak diğer bir yöntem antiviral profilaksidir fakat, bu konuda yapılmış detaylı çalışmalar mevcut değildir. Ancak kemik iliği nakillerinden sonra ve bazı merkezlerde yoğun kemoterapi alan hastalarda primer profilakside oral asiklovir kullanılmaktadır (12). Çalışmamızdaki 12 (%17) hastanın önceden bilinen bir temaslı öyküsü mevcut olmasına karşın hastaların hiçbirisi temas sonrası erken dönemde, takip edildikleri kliniği temas öyküsü konusunda bilgilendirmediğinden dolayı temas sonrası profilaksi tedbirlerinin hiçbirisi uygulanmamıştır.

Dikkati çeken noktalardan birisi de, febril nötropeni nedeniyle servise yatırılan 2 hastamızda antibiyotikleri başlandıktan sonraki 24. ve 48. saatlerinde suçiçeği döküntülerinin gelişmesidir. Bu nedenle, febril nötropeni nedeniyle yatırılan ve odak saptanamayan hastalara, herhangi bir viral döküntülü hastalıklı kişiyle temas edip etmediğinin sorulması son derece önemlidir. Bu tür hastaların daha çok yoğun kemoterapi alan onkoloji-hematoloji yataklı servislerinde izlenmekte olduğu ve döküntüler başlamadan önce de bulaştırıcı olduğu dikkate alındığında, diğer hastalar açısından ne kadar önemli bir problem oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, immünsüpresif hastalardaki VZV enfeksiyonlarında etkili antiviral tedavi ile komplikasyonların önüne geçmek mümkün olmakta ve mortalite- morbidite azaltılabilmektedir. Ayrıca immünsüprese hastaların döküntülü hastalığa sahip bir kişiyle teması durumunda ilgili doktoru bilgilendirmesi gerektiği konusunda eğitilmeli ve bulaş sonrası korunma dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. In: Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). 6th ed. Elsevier, 2005; 1780-5.
2. Cohen JI, Brunell PA, Straus PE et al. Recent advances in varicella zoster infection. Ann Intern Med 1999; 130: 922-32.
3. Han CS, Miller W, Hake R, et al. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation incidence, risk factors, and complications: Bone Marrow Transplant 1994; 13: 277-83.
4. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer. Impact of antiviral therapy and prophylaxis. Pediatrics 1987; 80: 465-72.
5. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13: 12-21.
6. Vural S, Tokuç G, Özçelik G, Geylan S ve ark. Çocuk onkoloji hastalarımızda varisella-zoster virüs enfeksiyonları. Türk Onkoloji Dergisi 2006; 21(3): 115-18.
7. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. Pediatrics 1975; 56: 388-97.
8. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics 1986; 78: 748-56.
9. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007 Jun 22; 56(RR-4): 1-40.
10. Skinner R, Cant A, Davies G et al. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practise Statement. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2002.
11. Manley S, Mallinson H, Caswell M, Kenan R, Pizer B. Chickenpox in varicella IgG positive patients: experience of a regional paediatric oncology centre. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 540-2.
12. Perren TJ, Powles RL, Easton D, Stolle K, Selby PJ. Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. Am J Med 1988; 85: 99-101.