

Çocuk onkoloji hastalarımızda varisella-zoster virüs enfeksiyonları

Varicella zoster virus infection in pediatric oncology patients

Sema DOĞAN VURAL,¹ Gülnur TOKUÇ,² Gül ÖZÇELİK,¹ Seda GEYLANİ GÜLEÇ,¹ Ela ERDEM,¹ Tülay OLGUN¹

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği; ²Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği

AMAÇ

Varisella-zoster virüs enfeksiyonu kanserli hastalarda ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilir. Aşılama ve antiviral profilaksiyle komplikasyonları azaltmayı amaçlayan çalışmalar olmakla birlikte kesin protokoller yoktur. Çalışmamızda profilaksinin rutin kullanılmadığı kanserli hastalarda bu enfeksiyonun sıklığının ve klinik seyrinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk onkolojisi kliniğinde Ocak 2001-Aralık 2004 arasında tedavi görürken varisella-zoster virüs enfeksiyonu saptanan 30 hastanın (12 kız, 18 erkek; ort. yaş 6 yıl; dağılım 1-13 yıl) kayıtları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların 23'ünde ateş saptandı. Cilt lezyonları yaygın, ancak hemorajik veya enfekte değildi; ortalama 6.5 günde kabuklandı. Karaciğer enzimleri yükselen bir hasta dışında sistemik yayılım olmadı. Ortalama sekiz gün intravenöz asiklovir alan hastalar komplikasyonsuz taburcu edildi. Gecikmeden asiklovir tedavisi başlanılan hastalarda varisella-zoster virüs enfeksiyonları selim seyirli oldu. Ancak tedaviye rağmen ağır seyreden vakalar olabilmektedir.

SONUÇ

Sağlıklı çocuklarda rutin aşılamanın yapılmadığı ülkemizde onkoloji ve enfeksiyon kliniklerinin ortak çalışmaları ile daha geniş serilerin izlemi, profilaksinin gerekli olup olmadığını belirlemede yol gösterici olacaktır.

Anahtar sözcükler: Asiklovir; çocuk; neoplazm/immünoloji/tedavi; varisella-zoster.

OBJECTIVES

Varicella-zoster virus (VZV) infection may lead to serious complications and death in immunocompromised patients. Although there were researches which aim to decrease complications by vaccination and antiviral prophylaxis; there is still no definitive protocols. In this study, we wanted to determine the frequency and clinical progress of VZV infections in patients with malignant diseases in whom prophylaxis was not used routinely during chemotherapy.

METHODS

Data of 30 patients (12 females, 18 males; median age 6 years; range 1 to 13 years) in pediatric oncology department who were exposed to VZV during their chemotherapy between January 2001 and December 2004 were retrospectively examined.

RESULTS

In 23 of patients there was fever. Skin lesions were widespread, but they were non-hemorrhagic or infected and were crusted approximately in 6.5 days. In one patient liver enzymes were elevated. In others systemic complications were not seen. Patients taking approximately 8 days of intravenous acyclovir were discharged from hospital without any complication. In our patients VZV infections were benignly progressed. Early treatment with acyclovir might decrease the complications. But in spite of treatment there might be seriously progressed cases.

CONCLUSION

In our country where vaccination for VZV is not performed routinely to healthy children; observation of large series with multidisciplinary studies of oncology and infectious diseases clinics may aid us to determine if prophylaxis is needed or not.

Key words: Acyclovir; child; neoplasms/immunology/therapy; varicella zoster.

Herpes virüs ailesinin bir üyesi olan Varisella-zoster virüs (VZV) enfeksiyonları genellikle selim seyretmekle birlikte, immün yetmezliği olan çocuklarda yaygın ve öldürücü olabilmektedir.^[1,2] Bu nedenle, onkoloji hastalarında korunma ve zamanında tedavi önem kazanmaktadır. Kanser hastalarında suçiçeği aşısı ve antiviral profilaksi ile hastalığı önleme girişimleri yapılsa da hiçbiriyle tam korunma sağlanamaz.^[3-8] Enfeksiyon başlangıcında gecikmeden asiklovir tedavisinin başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.^[2,9,10] Çalışmamızda, varisella aşısı ve antiviral profilaksinin rutin olarak kullanılmadığı onkoloji hastalarımızda VZV enfeksiyonunun sıklığı ve klinik seyri retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2001-Aralık 2004 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniklerinde kanser tedavisi görürken VZV enfeksiyonu saptanan lösemi, lenfoma ve solid tümörlü hastalarının primer tanısı, kemoterapi protokolü, lökosit sayıları ve enfeksiyonun klinik seyri ile ilgili veriler retrospektif olarak araştırıldı.

BULGULAR

Dört yıllık sürede kanser tedavisi gören hastaların 30'unda (12 kız, 18 erkek; ort. yaş 6 yıl; dağılım 1-13 [6±3.56] yıl) VZV enfeksiyonu saptandı. İdame tedavisi alan lösemili bir hasta dışındakilerin hepsi yoğun kemoterapi almakta idi. Hastaların sekizinde lökopeni ve nötropeni saptandı. Yirmi beş hasta su çiçeği, beş hasta zona tanısı aldı. Cilt lezyonları yaygın ancak hemorajik veya enfekte değildi, ortalama yedi günde kabuklandı. Hastaların 23'ünde en fazla 4 gün (1.46±1.25 gün) süren ve 39°C'yi geçmeyen ateş oldu. Bir olguda karaciğer enzimleri beş katına yükselip sorunsuz geriledi. Altı ile 10 gün arasında (7.83±1.23 gün) intravenöz (*i.v.*) asiklovir alan hastalar komplikasyonsuz taburcu edildi (Tablo 1, 2).

TARTIŞMA

İmmün yetmezlikli çocuklarda özellikle primer VZV enfeksiyonu olan suçiçeği tedavi edilmezse

Tablo 1

Varisella-zoster virüs enfeksiyonlu çocuk onkoloji hastalarının özellikleri

Hasta özellikleri	(n=30)
Kız	12
Erkek	18
Yaş (yıl)	1-13 (med 6)
Primer Hastalık	
Lösemi	11
Beyin tümörü	5
NHML	3
Ewing sarkom	3
Wilms tümörü	3
Nöroblastom	1
RMS	3
Germ hücreli tümörü	1
Evre	
Erken	6
İleri*	24
Lenfopenik/ nötropenik hasta sayısı	8

*Solid tümörlerde EIII-IV, ALL'de HRG grubu.

Tablo 2

Varisella-zoster virüs enfeksiyonlu olguların klinik seyri

Ateşli hasta sayısı	23
Ateş süresi	1-4 gün (ort. 1.5 gün)
Döküntü süresi	5-9 gün (ort. 6.5 gün)
Komplikasyon	1 hepatit, 2 pnömoni
Tedavi süresi	6-10 gün (ort. 7.5 gün)
Sonuç	Tümünde şifa

karaciğer, akciğer ve merkezi sinir sistemini tutarak yaklaşık %7 oranında mortaliteye yol açabilir. Akut lenfositik lösemi'li (ALL) hastalarda %32'ye varan pnömoni, pnömonili hastalarda %25'leri bulan mortalite bildirilmiştir. Kanserli hastalarda ayrıca hepatit, pankreatit ve trombositopeni de görülebilir.^[1,2]

Varisella-zoster virüs enfeksiyonlarının profilaksisindeki en önemli yöntemlerden biri, 1974'de Japonya'da geliştirilen zayıflatılmış canlı aşı ile

yapılan aktif bağışıklamadır.^[11] Sağlıklı çocuklarda %85-90 koruma oranına sahip olan bu aşı, yaygın hastalık gelişmesini de tamamen önler.^[12] Gelişmiş ülkelerdeki yaygın aşılama nedeniyle VZV enfeksiyonları ciddi sorunlar yaratmazken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek maliyeti nedeni ile suçüçeği aşısı yaygın olarak kullanılamamakta ve komplikasyonları ile karşılaşılmaktadır. Ülkemizde varisella aşısı sağlıklı çocuklarda rutin olarak kullanılamamakta olup onkoloji hastalarımızın hiçbirine sağlıklı dönemde aşı yapılmamıştı. İmmünesi baskılanmış çocuklarda aşının rutin kullanımını yoktur. ALL'li hastalarda remisyon sağlandıktan sonra ve uygun kan değerlerine ulaşıncaya aşı yapılabilir. İdamede yapılan aşılama, tedavi maliyetini azaltıp kemoterapideki gecikmeleri azaltabilir ancak hiçbir zaman %100 koruma sağlayamaz.^[3-5] İndüksiyon veya nüks tedavisi alan lösemilerde ise aşı önerilmez.^[6] Solid tümörlerde deneyimler daha kısıtlıdır.^[7] Çalışmamızda, kemoterapi gören hiçbir hastamızda tedavi sırasında suçüçeği aşısı yapılmamıştır.

Temas sonrası profilakside etkinliği en iyi gösterilmiş ve kullanım şekli en iyi belirlenmiş ajan varisella zoster immunglobulinidir (VZIG). Suçüçeği geçirme öyküsü olmayan immün sistemi baskılanmış çocuklar, suçüçekli bir hastayla yakın temasta bulunursa VZIG verilme indikasyonu vardır.^[13] VZIG ilk 96 saatte yapıldığında mortaliteyi azaltsa da yüksek maliyeti ve bulunma güçlüğü nedeni ile ülkemizde her zaman uygulanamamaktadır.

Korumada kullanılabilecek diğer bir yöntem, antiviral profilaksidir. Eskiden VZV profilaksisinde yeri olmadığı düşünölmüş ancak yapılan çalışmalarda temas sonrası kullanılan asiklovirin koruyucu olduğu gösterilmiştir.^[8] Kemik iliği nakillerinden sonra ve bazı merkezlerde yoğun kemoterapi alan hastalarda primer profilakside asiklovir kullanılmaktadır.^[14]

Hastaların çok düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip olduğu hastanemizde, çocuk onkolojisi hastalarına VZIG ve varisella aşısı yapılmamaktadır. Antiviral profilaksi rutin olarak kullanılmamakta, yalnız temas sonrası koruma için verilmektedir. Çalışmamızın kapsadığı dört yıllık sürede 30 ol-

guda VZV enfeksiyonu saptandı. Temasta olan diğer hastalara oral asiklovir verildi ve yeni bir enfeksiyon görülmedi.

Varisella-zoster virüs enfeksiyonu saptanır saptanmaz *i.v.* yoldan asiklovir başlanan hastalarımızda yoğun kemoterapi almalarına rağmen hastalık selim seyretti. Hastalarımızda VZV enfeksiyonu asiklovir ile başarıyla tedavi edilmiş olsa da tedaviye rağmen mortalite görölebilmekte, ayrıca enfeksiyon nedeni ile kemoterapi gecikebilmektedir. Diğer yanda, profilaksi yöntemlerinin ekonomik yükü fazladır, oral antiviral ilaç kullanımına hasta uyumu her zaman mümkün olmaz ve ilaca bağlı toksisite görölebilir. Sağlıklı çocuklarda suçüçeği aşısının rutin olarak yapılamadığı ülkemizdeki merkezlerin profilaksiye yaklaşımları ile ilgili fazla veri yoktur. Literatüre uygun olarak ALL hastalarında remisyonunda yapılan suçüçeği aşısı etkili bulunmuştur.^[15] ALL'de bir çok merkez tarafından ortak kullanılan TR ALL 2000 protokolünde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji kliniği deneyimleri doğrultusunda antiviral profilaksi önerilmektedir. Bu protokolün uygulandığı hastanemizde gerek ekonomik nedenler gerekse de VZV'a bağlı çok ciddi bir komplikasyon yaşamadığımız için profilaksi kullanılmamaktadır. Profilakside tedaviye uyum, maliyet ve toksisite gibi sorunlarla karşılaşılabılır.

Sağlıklı çocukların rutin olarak aşılamaadığı ülkemizde onkoloji ve enfeksiyon kliniklerinin uygulamaları ve sonuçlarının değerlendirilmesi, daha geniş olgu grubu izlemi, profilaksi gereğini belirlemede yararlı olacaktır. Enfeksiyonun önlenmesinin en etkili yolu, aşının sağlıklı çocuklarda yaygın olarak kullanılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56(3):388-97.
2. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80(4):465-72.
3. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320(14):892-7.

4. Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, et al. Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 1977;60(6):805-9.
5. Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(2):106-12.
6. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986;78(4 Pt 2):757-62.
7. Heath RB, Malpas JS, Kangro HO, Ward A, McEniery JM, Kingston JE. Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumours. *Arch Dis Child* 1987;62(6):569-72.
8. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92(2):219-22.
9. Ogilvie MM. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998;36 Suppl 1:31-8.
10. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):12-21.
11. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2(7892):1288-90.
12. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986;78(4 Pt 2):748-56.
13. [No authors listed] Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1996;45(RR-11):1-36.
14. 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(2A):99-101.
15. Paker SA, Gülez P, Vergin C, Özbek A. The efficacy of monodose varicella vaccine in pediatric cancer patients. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41(4):225-8.