

Herpes zoster-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi

Stud.med. Gitte Vrelits Sørensen, overlæge Jon Helgestad & overlæge Steen Rosthøj

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitets-hospital,
Aalborg Sygehus,
Børneonkologisk Afsnit,
Børneafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: Herpes zoster ses sjældent hos raske børn, men forekommer hyppigt og kan forløbe kompliceret hos børn, som får kemoterapi. Formålet med denne opgørelse er at undersøge, hvor stor morbiditet zoster medfører hos børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL).

MATERIALE OG METODER: Behandling og forløb af zosterudbrud er registreret ved en retrospektiv journalgennemgang af en serie på 67 børn med ALL. Heraf havde 45 haft variceller på diagnosetidspunktet og 15 fik variceller eller blev varicelvaccineret i behandlingsforløbet.

RESULTATER: Elleve børn havde tilsammen 17 zosterudbrud, mens de fik kemoterapi. Alle udbrud blev behandlet med acyklovir, i otte tilfælde intravenøst og i seks tilfælde blev kemoterapien afbrudt. To børn havde kutan generalisering, men ingen fik visceral disseminering. Et barn havde efterfølgende trigeminusneuralgi i to måneder. Udbrudsraten var større hos småbørn end hos skolebørn (0,22 mod 0,13 pr. år med kemoterapi) og var relateret til kemoterapiens intensitet (0,30 pr. år med konsolideringsbehandling mod 0,13 pr. år med vedligeholdelsesbehandling). Tre børn, som blev behandlet med langvarig og intensiv kemoterapi, havde recidiverende zoster tilfælde.

KONKLUSION: Kemoterapien bevirker zosterudbrud hos en del børn med ALL, og ved behandling med de intensive protokoller kan recidiverende zoster medføre betydelig morbiditet. Der er grundlag for at undersøge, om immuniteten kan boostes med en vaccination efter afsluttet induktionsbehandling.

Herpes zoster er et papulo-vesikuløst eksantem med lokalisation svarende til et dermatom, fremkommet ved reaktivering af varicel-zoster-virus (VZV) i det tilsvarende ganglion. Hos ældre mennesker, som har aftagende VZV-immunitet, forekommer zoster hyppigt og følges ofte af postherpetisk neuralgi. Hos raske børn ses zoster sjældent, og forløbet er mildt og ukompliceret [1, 2]. Børn med cancer får behandling, der svækker immuniteten, og zoster ses da med større hyppighed. Incidensen er størst hos børn, der behandles for Hodgkins lymfom eller for akut lymfoblastær leukæmi (ALL) [3]. Hos børn med ALL kan man forvente zoster hos ca. 10% af alle børn [3] og ca. 25% af seropositive børn [4]. Ubehandlet forekommer visceral disseminering hos 10%, og pneumonitis er forbundet med en væsentlig mortalitet [3]. Antiviral behandling med acyklovir (ACV) kan stoppe progres-

sionen af dissemineret zoster hos immunkompromiterede patienter [5]. Risiko for alvorlige zosterforløb er derfor blevet væsentligt mindre end tidligere.

Vi har imidlertid hos et barn i behandling for T-lymfom set et bulløst zosterudbrud, som blev generaliseret (**Figur 1**), disseminerede til centralnervesystemet og blev fulgt af langvarig og svær neuralgi. Foranlediget af dette tilfælde har vi fundet det af interesse at undersøge, hvor stor morbiditet herpes zoster har medført i en serie børn med ALL, samtidigt med en opgørelse af den varicel-associerede morbiditet [6].

MATERIALE OG METODER

I perioden fra 1.1.1992 til 31.6.2007 fik 67 børn tillet diagnosen ALL på det Børneonkologiske Afsnit på Børneafdelingen, Aalborg Sygehus. Børnene blev ifølge de fællesnordiske protokoller NOPHO-1992 (n = 39) og NOPHO-2000 (n = 28) behandlet med kemoterapi i to eller to et halvt år [7]. På diagnosetidspunktet havde 45 børn anamnestisk haft skoldkopper og var VZV-seropositive. Ud fra definerede risikokriterier blev 14 behandlet med kemoterapi af standardintensitet, 17 med intermediær intensitet og 14 med høj intensitet. På opgørelsestidspunktet 1.7.2007 havde 33 gennemført hele protokolforløbet, syv var fortsat i kemoterapi, fire var knoglemarvstransplanterede i første remission, og et barn var dødt efter tidligt recidiv.

Journalerne er gennemgået, og for alle udbrud af herpes zoster i behandlingsperioden og de følgende seks måneder er følgende registreret: præsentation, symptomer, behandling, indlæggelsesdage, kemoterapipause, forløb og følgesymptomer. En tilsvarende gennemgang er foretaget for otte initialt seronegative børn, som fik variceller i forløbet (seks serokonverterede) og for syv seronegative børn, som blev vaccineret med svækket levende virus [6]. Registreringen omfatter forløbene på de primære nordiske protokoller; forløb efter recidiv eller knoglemarvstransplantation er ikke medtaget.

Dataanalysen er deskriptiv. For at korrigere for forskellig behandlings- og opfølgningstid er der beregnet udbrudsrate, antal udbrud pr. 12 seropositive måneder. Raterne er beregnet separat for terapifaserne: 1) induktion, 2) konsolidering og intensive-

FIGUR 1

Generaliseret zoster hos et barn, der er i kemoterapi.



ring, 3) vedligeholdelse med peroral merkaptopurin og methotrexat samt 4) restitutionsperioden efter afsluttet behandling.

RESULTATER

Aldersfordeling for de 45 seropositive og 22 seronegative børn er vist i **Figur 2**. Af 42 børn i alderen 0-5 år var halvdelen (21) seropositive, mens de 25 børn i skolealder med en enkelt undtagelse alle var seropositive.

Ni (20%) af de 45 initialt seropositive børn, fem småbørn og fire skolebørn fik sammenlagt 15 zosterudbrud i behandlingsforløbet. Udbruddenes forekomst i behandlingsgrupper og -faser er vist i **Figur 3**. Der var ikke forskel i andelen, der fik zoster blandt børn på standard (3/14, 21%), intermedier (3/17, 18%) eller intensiv (3/14, 21%) kemoterapi, men mens børnene i de første to grupper kun fik et enkelt udbrud hver, havde de tre børn på intensiv protokol henholdsvis fire, tre og to udbrud. Et enkelt udbrud kom under induktionsbehandling, syv i konsolideringsfasen, syv i vedligeholdelsesfasen, ingen i restitutionsfasen.

De 15 episoder indtraf i sammenlagt 1.017 kemoterapimåneder svarende til en rate på 0,18 pr. behandlingsår eller et udbrud pr. 68 behandlingsmåneder. Faktorer med indflydelse på zosteratzen er undersøgt i **Tabel 1**. Udbrudsraten var højest for børn på intensiv protokol (0,33), var dobbelt så høj i konsolideringsperioden som i vedligeholdelsesfasen (0,30 mod 0,13 pr. år) og var højere for småbørn end for skolebørn. Zoster var tilsyneladende hyppigere på 1992-protokollen end på 2000-protokollen, men udbrudsraten var den samme for børn, der har gennemført hele protokolforløbet.

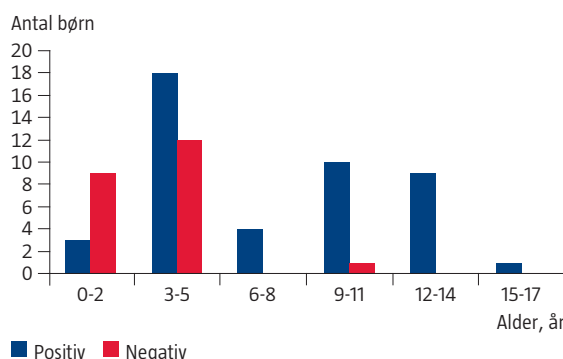
Otte af de 22 initialt seronegative børn fik variceller i forløbet, i seks tilfælde fulgt af serokonversion. To af de otte fik senere i forløbet et enkelt zosterudbrud. Syv blev varicelvaccineret; ingen af dem fik efterfølgende zoster.

I alt blev der således registreret 17 zoster tilfælde. De fleste (12) var lokaliseret i et dermatom på truncus. Kun få var ledsaget af betydende smerter (4) eller feber (1). Elementerne var typiske papulovesikler, men i tre tvivlstilfælde blev der udført polymerasekædereaktions (PCR)-diagnostik. I to tilfælde var der kutan disseminering med generaliseret varicelliformt eksantem.

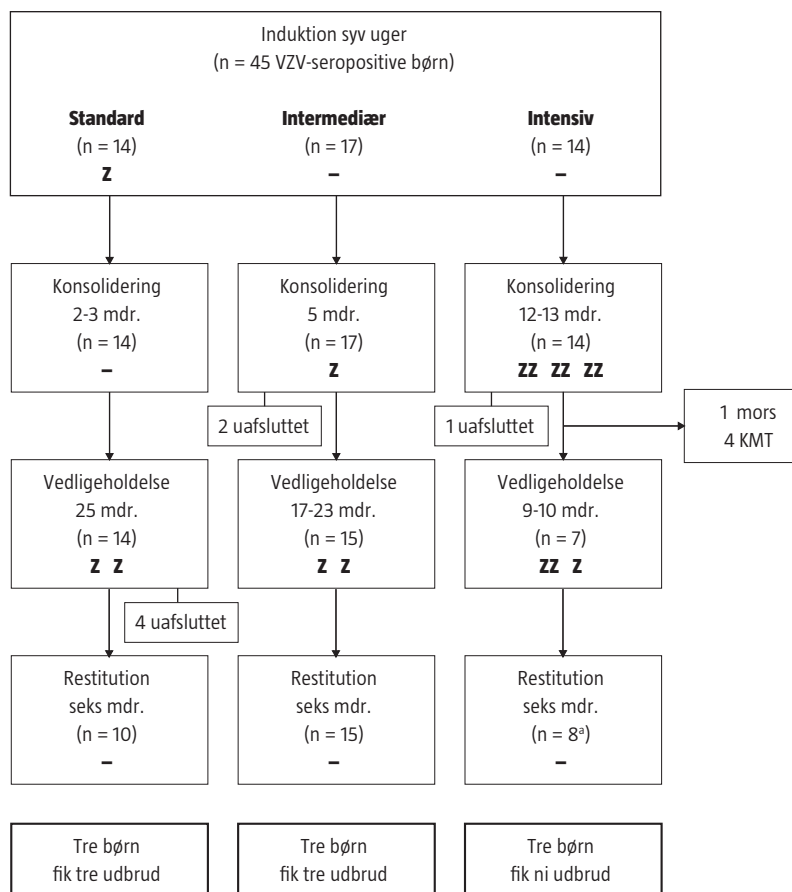
Alle udbrud blev behandlet med acyklovir (4-16 dage). En del kunne behandles peroralt uden pause i kemoterapi, men i otte tilfælde, heraf seks i konsolideringsfase, blev barnet indlagt til intravenøs behandling i 1-6 dage. I seks tilfælde blev der holdt kemoterapipause i 4-11 dage. Eruptionerne kom hurtigt under kontrol, og ingen fik tegn på disseminering til lunger, lever eller centralnervesystemet. Et barn med zoster svarende til nederste trigeminus-gren havde efterfølgende smerter i en måned og intermitterende paræstesier i yderligere en måned. De tre

FIGUR 2

Aldersfordeling og varicel-zoster-virus-serostatus for 67 børn med nydiagnosticeret akut lymfoblastær leukæmi.



FIGUR 3



Oversigt over zosterudbrud i kemoterapiens faser for børn behandlet med standard-, intermediær- og højintensitetsprotokol.

KMT = knoglemarvstransplanteret; VZV = varicel-zoster-virus;

Z = et udbrud hos et barn; ZZ = to udbrud hos et barn

a) Et barn fik konsolidering i 22 mdr. frem til ophør med kemoterapi.

børn med recidiverende zoster blev sat i profylaktisk acyklovirbehandling frem til ophør med kemoterapi og fik ikke yderligere udbrud.

DISKUSSION

Herpes zoster forekommer sjældent hos børn, og udbruddene er langt mildere end hos voksne [1, 2]. Færre end 1% får zoster under opvæksten, men risikoen er større for børn, der får variceller i de første leveår. De fleste udbrud er lokaliseret torakalt, halvdelen er ledsaget af smerter, kun 2% af feber. Postherpetisk neuralgi er yderst sjælden. Det er ligeledes meget sjældent, at et zosterudbrud er udtryk for en udiagnosticeret alvorlig sygdom. Zoster hos immunkompetente børn er således generelt en banal sygdom, som ikke kræver nogen behandling, omend der i hospitalsbaserede serier findes enkelte tilfælde med kutan disseminering, aseptisk meningitis eller facialisparese [7].

Hos børn, der får immunsupprimerende behandling, er zoster langt hyppigere. I vores serie på 67 børn med ALL var der i alt 11 børn (16%), som fik zoster i kemoterapiforløbet, og udbrudsrate var 0,18 pr. behandlingsår svarende til et tilfælde pr. fem behandlingsår. Til sammenligning er der for raske børn beregnet en udbrudsrate på et tilfælde pr. 625 [2] eller 2.380 [1] personår. Af de 45 initialt seropositive børn var der ni (20%), som fik zoster, alle ni var blandt de 33, der fuldførte hele kemoterapiforløbet, hvor hyppigheden således var 27%. Tallene svarer til en amerikansk serie, hvor 22 af 88 seropositive børn med ALL fik zoster [4], og til en serie fra Rigshospitalet, hvor 12 af 42 seropositive børn fik zoster med en kumuleret risiko på 35% efter 26 måneder [8]. ALL er sammen med Hodgkins lymfom den maligne sygdom, der medfører størst risiko for terapiassocieret zoster [3], måske på grund af anvendelsen af højdosissteroid. Børn med akut myeloblastær leukæmi,

som behandles med intensiv kemoterapi uden steroid, får således sjældent zoster (< 1%) [3].

Zosterudbrud under kemoterapi er potentielt komplicerede. Det ubehandlede forløb er beskrevet i serien fra St. Jude's forskningshospital i 1960'erne [3]. Eruptionen fortsatte i 5-7 dage ofte med feber og kutan generalisering efter nogle dage og med sekundær bakteriel infektion hos 10%. Postherpetisk neuralgi i op til seks uger forekom hos 9%, mest større børn. Svære komplikationer forekom i 12 af 101 tilfælde, herunder meningoencephalitis hos tre, og tre døde af pneumonitis. I 1970'erne blev immun-boosting med zosterimmunplasma forsøgt, men uden held [9]. I 1980'erne kom antiviral behandling med acyklovir, som reducerede risikoen for komplikationer væsentligt [5, 10]. Svære forløb kan dog stadig ses – som illustreret af det tidligere nævnte bulløse zosteriltfælde. Risikoen er formentlig størst, når der er lymfopeni, og når der er givet steroid forinden.

De 17 episoder, der er beskrevet i denne opgørelse, var klinisk milde uden væsentlige smerter. I to tilfælde var der varicellignende kutan disseminering, men med ACV-behandling skete der ingen visceral spredning, og postherpetisk neuralgi forekom kun hos et enkelt barn. En del af udbruddene medførte imidlertid ekstra indlæggelsesdage til intravenøs ACV-behandling og afbrydelse af kemoterapien. Samlet var zosterudbruddene således forbundet med en betydelig morbiditet.

Vi fandt en relation mellem zoster og kemoterapiens intensitet: Udbrudsrate var højere i konsolideringsfasen end i vedligeholdelsesfasen, og den var højest for børn, der var behandlet med intensive protokoller, hvoraf tre havde recidiverende udbrud med gentagne afbrydelser af kemoterapi. Vi har ikke fulgt børnenes VZV-titre i behandlingsforløbet, men udbruddene er sandsynligvis et resultat af aftagende immunitet. Hos patienter, som bevarer adækvat immunitet, kan man finde hyppige subkliniske reaktiveringer med titerstigning og lymfocyt proliferationsrespons [11]. Det kan antages, at de børn, der får recidiv af zoster, er så immunsvækkede, at det er indiceret at give acyklovirprofylakse i resten af kemoterapiforløbet.

Incidensen og udbrudsrate var højere for småbørn end for skolebørn. Denne forskel blev ikke fundet i Rigshospitalets materiale, hvor zosterisikoen hverken var relateret til alder eller behandlingsgruppe [8], men den kan alligevel være reel. For raske børn gælder det, at skoldkopper i de første to leveår giver et svagere immunrespons og dermed en større risiko for zoster i barndommen [1], og andelen af seropositive børn, der har haft variceller i de første leveår, må formodes at være større blandt småbørn end blandt skolebørn. Endvidere har de været udsat

for færre varicelekspositioner, som kan booste immuniteten i løbet af opvæksten.

Zoster forekom hos to af de otte initialt seronegative børn, som fik naturlige variceller i behandlingsforløbet, men ikke hos nogen af de syv, som blev varicelvaccineret. Denne forskel er ikke statistisk signifikant, men stemmer med at zosterisikoen er lav hos vaccinerede børn [12]. I et kollaborativt studie med mere end 500 vaccinerede børn med ALL var der kun 2,4%, som fik zoster i opfølgingsperioden [13]. Risikoen var højere for børn, der fik vaccinationseksantem, og de børn, der fik zoster, havde lavere cellemedieret immunitet. Zosterhyppigheden er endnu lavere hos de børn, der blev vaccineret mere end en gang, og hos dem der efterfølgende eksponeres for skoldkopper i hjemmet [14].

Således kan boosting af immuniteten tilsyndeladende reducere zosterisikoen, hvilket antyder, at vaccination af seropositive børn kunne tjene til at reducere zosterisikoen. Hos voksne er der holdpunkter for, at vaccination af immunsvækkede individer med høj zosterisikoen er nyttig: Et vaccinationsprogram i forbindelse med autolog transplantation for lymfom halverede zosterhyppigheden [15], og et stort randomiseret forsøg hos ældre over 60 år viste, at vaccination med en højpotent zostervaccine nedsetter hyppigheden af zoster og af postherpetisk neuralgi [16]. Vi finder det derfor af interesse i første

TABEL 1

Incidens og udbrudsrate af herpes zoster hos børn med akut lymfoblastær leukæmi.

	Børn, n	Børn med zoster, n (%)	Zoster-episoder, n	Kemoterapi-måneder, n	Udbrudsrate ^a
Alle	45	9 (20)	15	1.017	0,18
Alder 0-5 år	21	5 (24)	10	537	0,22
Alder 6-14 år	24	4 (17)	5	480	0,13
<i>Startet på</i>					
NOPHO-1992	26	7 (27)	11	663	0,20
NOPHO-2000	19	2 (11)	4	354	0,14
<i>Fuldført</i>					
NOPHO-1992	24	7 (29)	11	631	0,21
NOPHO-2000	9	2 (22)	4	246	0,20
<i>Kemoterapi</i>					
Intensiv	14	3 (21)	9	254	0,33
Intermediær	17	3 (18)	3	395	0,09
Standard	14	3 (21)	3	368	0,10
<i>Terapifase</i>					
Induktion	45	1 (2)	1	72	0,16
Konsolidering	45	4 (9)	7	280	0,30
Vedligeholdelse	36	6 (17)	7	665	0,13
Restitution	33	0 (0)	0	196	0,00

a) Antal udbrud pr. 12 kemoterapimåneder

omgang at undersøge, om vaccination efter afsluttet induktionsbehandling kan bedre den serologiske og cellulære immunitet hos børn med høj risiko for zoster. Hvis det er tilfældet kunne et randomiseret forsøg være berettiget.

Alt i alt har denne opgørelse vist, at hovedparten af børn med ALL har haft skoldkopper på diagnose-tidspunktet, og at en væsentlig del af disse børn får zosterudbrud, mens de får kemoterapi. Risikoen for et kompliceret forløb er lille, men længerevarende intensiv kemoterapi kan bevirke recidiverende zoster med betydelig morbiditet i form af indlæggelser til intravenøs acyklovirbehandling og gentagne afbrydelser af kemoterapien. Der kan gives peroral acyklovirprofylakse, indtil kemoterapi er afsluttet, men det forekommer værd at undersøge, om immuniteten hos seropositive børn efter afsluttet induktionsbehandling kan boostes aktivt med en varicelvaccination.

KORRESPONDANCE: Gitte Vrelits Sørensen, Karl Verners Vej 8, 3., vær. 186, DK-8000 Århus C. E-mail: gittevs@hotmail.com

ANTAGET: 16. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: A population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
2. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S et al. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:905-8.
3. Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973;126:178-84.
4. Novelli VM, Brunell PA, Geiser CF et al. Herpes zoster in children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1988;142:71-2.
5. Balfour HH, Bean B, Laskin OL et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983;308:1448-53.
6. Sørensen GV, Helgestad J, Rosthøj S. Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi. *Ugeskr Læger* 2008;9;171:3354-9.
7. Takayama N, Yamada H, Kaku H et al. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int* 2000;42:275-9.
8. Poulsen A, Schmiegelow K, Yssing M. Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:231-8.
9. Groth KE, McCulloch J, Marker SC et al. Evaluation of zoster immune plasma. Treatment of cutaneous disseminated zoster in immunocompromised patients. *JAMA* 1978;239:1877-9.
10. Whitley RJ, Gnann JW, Hinthorn D et al. Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of acyclovir and vidarabine. *J Infect Dis* 1992;165:450-5.
11. Ljungman P, Lönnqvist B, Gahrton G et al. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1986;153:840-7.
12. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Eiser CF et al. Risk of herpes zoster in children with leukaemia: Varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986;77:53-6.
13. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukaemia. *N Engl J Med* 1991;325:1545-50.
14. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S et al. The protective effect of boosting against zoster: An analysis of leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis* 1996;173:450-3.
15. Hata A, Asanuma H, Rinki M et al. Use of inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347:26-34.
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi

Stud.med. Gitte Vrelits Sørensen, overlæge Jon Helgestad & overlæge Steen Rosthøj

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitets-hospital,
Aalborg Sygehus,
Børneonkologisk Afsnit,
Børneafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: Variceller kan disseminere visceralt hos børn, som behandles for cancer, og især hos børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er der risiko for et fatalt forløb. Immunprofylakse og antiviral behandling har reduceret mortaliteten, men morbiditeten er fortsat betydelig i form af ekstra indlæggelsesdage og uhensigtsmæssige afbrydelser af kemoterapien. De varicel-zoster-virus (VZV)-associerede problemer er her belyst hos en serie børn med ALL.

MATERIALE OG METODER: Blandt 67 børn med ALL, der blev diagnosticeret i perioden 1992-2007, var 22 VZV-seronegative på diagnosetidspunktet. Journalerne er gennemgået mhp. at beskrive varicelekspositioner, -udbrud og -vaccinationer i kemoterapiperioden, som varer 24-30 måneder, samt de efterfølgende seks restitutionsmåneder.

RESULTATER: Varicelsmitte blev erkendt og behandlet med peroral acyklovirprofylakse i alt 15 gange hos otte børn, tre fik

variceller. Indførelse af kortvarig profylakse i anden inkubationsuge har foreløbigt ikke øget infektionsraten (en af seks mod tidligere to af ni). Yderligere seks variceltilfælde forekom, uden at ekspositionen var blevet erkendt. De i alt ni variceludbrud (hos otte børn) forløb ukompliceret, men medførte dels ekstra indlæggelsesdage til intravenøs acyklovirbehandling, dels afbrydelser af kemoterapien. Syv børn blev vaccineret mod VZV efter afslutning af den intensive del af kemoterapien, ingen fik variceller eller zoster senere i forløbet.

KONKLUSION: Trods isolationsforanstaltninger og profylakse har seronegative børn med ALL høj risiko for at få variceller i forløbet. Det anbefales at vaccinere modtagelige søskende på diagnosetidspunktet og det syge barn, når den perorale vedligeholdelsesbehandling er indledt.

Hos raske børn er skoldkopper som regel en banal eksantemtsygdom. I 1950'erne og 1960'erne blev det