

Allojeneik-Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Varisella-Zoster Virüs Enfeksiyonları (Retrospektif Klinik Değerlendirme)

VARICELLA-ZOSTER VIRUS INFECTION AFTER ALLOGENEIC-AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (A RETROSPECTIVE CLINICAL EVALUATION)

Dr. Hatice E. ŞANLI,^a Dr. Bengü Nisa AKAY,^a Dr. Ender A. SOYDAN,^b Dr. Mutlu ARAT,^b Dr. Günhan GÜRMAN,^b Dr. Hamdi AKAN^b

^aDermatoloji AD, ^bHematoloji AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Hematopoietik hücre alıcılarında en sık gözlenen enfeksiyon hastalıklarından biri de viral enfeksiyonlardır. Varisella zoster virüs (VZV) en sık geç enfeksiyöz komplikasyonlardır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde, allojeneik veya otolog hematopoietik hücre nakli yapılan (HHN) ve nakil sonrası dönemde VZV enfeksiyonu nedeniyle Dermatoloji Kliniği tarafından görülen 33 olgunun klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Nakil öncesi hastaların yaşı, cinsiyeti, alta yatan malignite ve verilen hazırlık rejimi protokollerinin yanı sıra, nakil sonrası VZV enfeksiyonunun başlangıç süresi, klinik özellikleri, antiviral profilaksi kullanımı, GVHH profilaksi protokolleri ve akut veya kronik GVHH gelişip gelişmemesi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Allojeneik HHN yapılan olguların AML (n= 15), KML (n= 10), ALL (n= 4), MDS (n= 1) ve Hodgkin lenfoma (n= 1), otolog HHN yapılan olguların ise multipl myeloma (n= 1) ve Hodgkin lenfoma (n= 1) tanılarını aldıkları belirlenmiştir. Hastaların 15'i kadın, 18'i erkek olup, HHN sırasında yaş ortalamaları 31.7 ± 10 (16-54) olarak bulunmuştur. 31 olguya allojeneik HHN yapılırken 2 olguya otolog nakil yapılmıştır. Nakil sonrası dönemde VZV enfeksiyonu için ortalama başlangıç süresi 16 ay (4-48 ay) olarak tespit edilmiştir. VZV enfeksiyonu 25 olguda (%75) dermatomal, bir olguda non-kontagiöz iki dermatomda (zoster dublex unilateralis) yerleşirken, yedi olguda kutanöz disseminasyon eğilimi göstermiştir. 5 olguda (%15), VZV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. VZV enfeksiyonuna bağlı mortalite izlenmemiştir. Hastaların tümü oral veya parenteral tedaviye iyi yanıt vermişlerdir.

Sonuç: HHN'lerinde VZV enfeksiyonları sıklıkla geç dönemlerde görülen bir komplikasyon olup genellikle selim seyretmekte ve antiviral tedaviye iyi cevap vermektedir. VZV enfeksiyonu gelişiminde GVHH ve immünyespresif kullanımı önemli bir risk faktörü olduğu gibi, VZV enfeksiyonları da GVHH gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Abstract

Objective: In hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients, viral infections represent one of the most frequent causes of infection. In this patient population Varicella Zoster Virus (VZV) infection is one of the most common late infections. In this study, the clinical features of 33 patients that underwent allogeneic or autologous HSCT at University of Ankara, Faculty of Medicine, Bone Marrow Transplantation Unit and evaluated by dermatology department due to VZV infection after transplantation were studied retrospectively.

Material and Methods: We analyzed pre-transplant factors including age, sex, underlying malignancies and conditioning regimen used. Post-transplant data consisted of the onset of clinical diagnosis and clinical properties of VZV infection, the use of antiviral prophylaxis, the use of prophylaxis regimens against GVHD and the presence or absence of acute or chronic GVHD.

Results: Underlying malignancies in patients undergoing allogeneic HSCT included AML (n= 15), CML (n= 10), ALL (n= 4), MDS (n= 1) and Hodgkin's lymphoma (n=1). Patients undergoing autologous HSCT had multiple myeloma (n=1) and Hodgkin's disease (n= 1). 18 of the cases were men (54%) and 15 of them were women (46%). Median ages of patients at HSCT were 31.7 ± 10 (16-54). Two patients had autologous transplants and 31 received allogeneic. The mean time of onset on developing VZV activation ranged 4 to 48 months after transplantation with an estimated median time of 16 months. 25 patients (75%) presented with localized herpes zoster, non-contagious two different dermatomes (zoster dublex unilateralis) were involved in one patient and cutaneous dissemination developed in seven patients. Complications from VZV infection occurred in 15% of patients. There was no mortality related to VZV infection. All patients responded well to oral or parenteral antiviral therapies.

Conclusion: VZV infection is one of the most common late infections in HSCT. It usually has a benign course and responds well to antiviral therapies. While acute and chronic GVHD and immunosuppressive therapies may have significant impacts on subsequent VZV reactivation, VZV itself may prepare a background on the development of GVHD.

Key Words: Varicella zoster virus, allogeneic-autologous hematopoietic stem cell transplantation

Anahtar Kelimeler: Varisella zoster virüs, allojeneik-otolog hematopoietik hücre nakli

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:77-80

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Bengü Nisa AKAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi, Dermatoloji AD,
06100, Samanpazarı, ANKARA
nisaakay15@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15

Hematopoietik kök hücre naklinin hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler enfeksiyöz komplikasyonlar, tedavi ile

ilişkili toksisiteler ve tümör relapsı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu, en sık görülen geç enfeksiyöz komplikasyonlardan birisidir ve insidansı %17-50 arasında değişmektedir.^{1,2} VZV enfeksiyonu daha çok reaktivasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Olguların %23'ünde tablo su çiçeği şeklinde seyrederken, %15'inde zona lezyonları deride dissemine olmaktadır. %5'inde ise herpes zoster enfeksiyonuna sekonder olarak organ tutulumu görülmektedir.^{1,3-5} Ayrıca VZV'ye bağlı olarak bakteriyel süperenfeksiyon, skar oluşumu ve postherpetik nevralji gibi komplikasyonlar yüksek oranda gelişebilmektedir. Herpes Zoster için ortalama başlangıç süresi nakil sonrası 5. aydır.⁶ Bununla birlikte bugün için transplantasyon sonrası VZV enfeksiyonu gelişimindeki risk faktörleri çok iyi tanımlanamamıştır. Bu çalışma ile, hematopoietik kök hücre nakli yapılan olgularda nakil sonrası dönemde gelişen VZV enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde, allojeneik veya olog hematopoietik kök hücre nakli yapılan ve nakil sonrası dönemde Dermatoloji Kliniğinde VZV nedeniyle değerlendirilen 33 olgunun klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaşları, cinsiyeti, altta yatan malignitenin tipi, nakil öncesi verilen hazırlık rejimleri ve GVHH profilaksisi, hematolojik kök hücre naklinin tipi, akut veya kronik GVHH gelişip gelişmediği, HHN sonrası VZV enfeksiyonlarının başlangıç zamanı ve klinik özellikleri kaydedilmiştir.

Hastalara nakil öncesi, Tablo 1'de gösterilen hazırlık protokolleri ve nakil sonrası dönemde GVHH profilaksisi için Tablo 2'de gösterilen tedavi protokolleri verilmiştir.

Bulgular

31 olguya allojeneik HHN yapılırken 2 olguya olog nakil yapılmıştır. Allojeneik HHN yapılan

Tablo 1. HHN hazırlık protokolleri.

Hazırlık	Sıklık	Yüzde
BU+CY	26	78,8
ECP+CY+TBI	4	12,1
BEAM	1	3,0
BU+ARA+VP	1	3,0
MEL-200	1	3,0
Total	33	100,0

Bu: Busulfan, CY: Siklofosamid, ECP: Ekstra korporal fotoferez, ARA: Arabinosid, TBI: Total vücut ışınlaması
VP: Vinplastin, Mel: Melfalan,
BEAM: Karmustin, Etoposid, Melfalan, Sitorabin

Tablo 2. GVHH profilaksisi.

Profilaksi	Sıklık	Yüzde
CsA+MTX	26	78,8
CsA+MMF	6	18,1
Total	33	100,0

CsA: Siklosporin, MTX: Metotreksat,
MMF: Mikofenolat mofetil

olgu AML (n= 15), KML (n= 10), ALL (n= 4), MDS (n= 1), Hodgkin lenfoma (n= 1) tanısı alırken, olog HHN yapılan olgular multipl myeloma ve Hodgkin lenfoma tanısı almışlardır. Hastaların 15'i kadın (%45), 18'i erkek (%55) olup, HHN sırasında yaş ortalamaları 31.7± 10 (16-54) olarak bulunmuştur. Allojeneik HHN yapılan hastalara 600mgr-1 gr/gün ilk 100 gün, olog HHN yapılan hastalara 600 mgr/gün 2 ay süreyle asiklovir profilaksisi yapılmıştır. Nakil sonrası dönemde VZV enfeksiyonu için ortalama başlangıç süresi 16 ay (4-48 ay) olarak tespit edilmiştir. VZV enfeksiyonu olguların %27'sinde ilk 6 ay, %48'inde ilk 12 ayda ortaya çıkmıştır. VZV enfeksiyonu 25 olguda (%75) dermatomal, bir olguda non-kontagiöz iki dermatomda yerleşmiş (zoster dublex unilateralis), yedi olguda jeneralizasyon eğilimi göstermiştir. Torakal dermatom olguların %65'inde olmak üzere en sık tutulan dermatom olmuştur. Olguların %28'inde baş boyun, %7'sinde lumbosakral dermatomlar tutulmuştur. 5 olguda (15%), VZV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar ortaya çıkmıştır ve bunlar herpetik pnömoni (1 olgu), postherpetik nevralji (1 olgu), zona skar alanında dermatomal likenoid

graft versus host hastalığını (3 olgu) kapsamaktadır. VZV enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbidite izlenmemiştir. Hastaların tümü oral veya parenteral tedaviye (asiklovir, valasiklovir) iyi yanıt vermişlerdir. Allojeneik HHN yapılan olguların %39'unda akut GVHH, %78'inde kronik GVHH'nin ve süregelen immünsupresif kullanımının eşlik ettiği saptanmıştır.

Sonuç

Kemik iliği nakli yapılan olgularda enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler. Bu enfeksiyonların pek çoğu nötropeni esnasında ortaya çıkmaktadırlar. Nötropenileri düzelse bile bu hastalar immün fonksiyonlardaki kalıcı ve derin anormalliklerin sonucunda enfeksiyonlar için büyük risk altında kalabilmektedirler.⁷ Transplantasyon sonrası gelişen viral enfeksiyonlar, enfeksiyonların en sık nedenleri arasında görülmektedir. Genellikle herpes virüs ailesi içerisindeki HSV, CMV ve VZV gibi virüslere bağlı enfeksiyonlar sık ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlar primer enfeksiyondan çok, latent virüslerin reaktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar.⁸ VZV reaktivasyonu dermatomal herpes zoster, dissemine herpes zoster veya atipik jeneralize olmuş zoster olarak da bilinen varisella enfeksiyonu şeklinde sonuçlanabilmektedir.³

Kemik iliği nakli yapılmayan seropozitif kanser hastaları veya immünosupresif tedavi alan olgularda VZV enfeksiyonunun insidansı %5-52 arasındadır.^{3,9} Son yapılan çalışmalarda HHN yapılan olgularda, transplantasyon sonrası dönemde VZV enfeksiyonu sıklığı %18-52 olarak belirlenirken,^{1,4,5} enfeksiyon genellikle olguların %50'sine yakınında ilk 5-6 ayda ortaya çıkarken, %69-91'inde ise ilk 1 yılda ortaya çıkmaktadır.^{5,6} Çocuk olguların %67-80'inde enfeksiyon ilk 6 ay içerisinde gelişmektedir.¹⁰ Bu süre aynı zamanda maksimum immün disfonksiyon periyodudur. VZV enfeksiyonunun nakil sonrası ilk 1 yıldan sonra ortaya çıkması nadirdir. Bizim olgularımızda VZV enfeksiyonu için ortalama başlangıç süresi 16 ay (4-48 ay) olarak tespit edilmiştir. Enfeksiyon olguların %27'sinde ilk 6 ay, %48'inde ilk 12 ayda ortaya çıkmıştır.

Literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde olguların büyük kısmında (%75) dermatomal herpes zoster geliştiği ve en sık torakal daha sonra kranial dermatomların tutulduğu belirlenmiştir.⁶ Bizim çalışmamızda, VZV enfeksiyonu gelişen olguların 25'inde dermatomal tutulum (%75), bunların içerisinde de en sık torakal dermatom tutulumu (%65) belirlenmiştir. 7 olguda ise (%21) disseminasyon tespit edilmiştir.

VZV enfeksiyonu sırasında kutanöz ve visseral dağılım %20-45 arasında değişmektedir. Mortalite %10'dan fazladır ve olguların 1/4 ila 1/3'ünde varisella reaktivasyonu skar, alopesi, nörolojik disfonksiyon veya post herpetik nevralji gibi komplikasyonlar ile sonuçlanmaktadır.^{4,5,10} Bu durumun asiklovir profilaksisi yapılmamasından ve gelişen akut-kronik GVHD'nin immün fonksiyonlarda bozulmaya neden olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. 6 ay süreyle 600mg/gün asiklovir profilaksisi alan olgularda varisella başlangıcının geciktiği bununla birlikte enfeksiyonun insidansının azalmadığı, kısa süreli profilaksi alan veya hiç almayan olgulara oranla kutanöz disseminasyonun azaldığı, visseral disseminasyon ve VZV'ye bağlı mortalitenin ise görülmediği bildirilmiştir.¹¹

Bizim olgularımızda VZV enfeksiyonu nedeniyle mortalite gözlenmemiştir. Bir olguda herpetik pnömoni gelişmiş ve antiviral tedaviye oldukça iyi yanıt vermiştir. HHN sonrası gelişen VZV enfeksiyonlarında sık komplikasyonlardan bir tanesi olan postherpetik nevralji 1 olguda gelişmiştir. Üç olguda (%9) zona skatris alanında dermatomal likenoid graft-versus host hastalığı ortaya çıkmıştır. Herpes zoster skarı üzerinden dermatomal likenoid GVHD gelişimi nadir bir komplikasyondur.¹³⁻¹⁶

Literatürde; 10 yaşından büyük olma,^{1,4} hazırlık rejiminde busulfan + karboplatin uygulanması¹² veya total vücut ışınlanması yapılması,^{1,4} GVHD profilaksisinde siklosporin, sistemik steroid kullanılması, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma varlığı,^{4,6} GVHH ve asiklovir profilaksisinin kısa süreli uygulanması¹¹ risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, kemik iliği transplantasyonu sonrası herpes zoster gelişen hastaların %78'inin hazır-

lık protokolünde busulfan+siklofosamid kemoterapisi aldığı, %78'inde GVHH geliştiği ve olguların %94'ünde GVHH profilaksisi için CsA verilmiş olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, GVHH gelişimi ve asiklovir profilaksisinin kısa süreli kullanılması veya hiç kullanılmamasının daha önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur.¹¹

Birçok araştırmacı tedavide 7-10 günlük antiviral kemoterapiler önermektedir. Famsiklovir ve valasiklovir gibi yeni ajanlar kullanım kolaylığı ve bağırsaktan daha fazla emilimleri nedeniyle sıkça kullanılmaktadırlar. Olgularımızın tümünde oral veya sistemik olarak verilen asiklovir veya valasiklovir tedavileriyle oldukça iyi yanıtlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak hematopoetik kök hücre nakilinde VZV enfeksiyonları sıklıkla geç dönemlerde görülen bir komplikasyon olup genellikle selim seyretmekte ve antiviral tedaviye iyi cevap vermektedir. VZV enfeksiyonu gelişiminde GVHH tedavisi sırasında kullanılan immüsupresif tedaviler katkıda bulunmakla birlikte GVHH'nin kendisi de immüsupresif bir durum olduğundan tek başına bir risk faktörü olabilmektedir. Ayrıca VZV enfeksiyonları da GVHH gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-81.
- Atkinson K, Meyers JD, Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Varicella-zoster infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Transplantation* 1980;29:47-50.
- Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph JM, Block J. Varicella-zoster infection in patients with cancer. *Ann Int Med* 1972;76:241-54.
- Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster virus infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *BMT* 1994;13:277-83.
- Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, Snyderman DR. VZV infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:44-9.
- Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1424-7.
- Lum LG. The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 1987;69:369-80.
- Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986;81:27-38.
- Mazur MH, Dolin R. Herpes zoster at the NIH: a 20 year experience. *Am J Med* 1978;65:738-44.
- Wacker P, Hartmann O, Benhamou E, Salloum E, Lemerle J. Varicella-zoster virus infections after autologous bone marrow transplantation in children. *BMT* 1989;4:191-4.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *BMT* 2000;25:657-64.
- Bilgrami S, Chakraborty NG, Rodriguez-Pinero F, Khan AM, Feingold JM, Bona RD, Edwards RL, Dorsky D, Clive J, Mukherji B, Tutschka PJ. Varicella zoster virus infection associated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue. *BMT* 1999;23:469-74.
- Baselga E, Drolet BA, Segura AD, Leonardi CL, Esterly NB. Dermatoma lichenoid chronic graft-vs-host disease following varicella-zoster infection despite absence of viral genome. *J Cutan Pathol* 1996;23:576-581.
- Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, Perrin C, Castanet J, Michel G, Boutte P. Dermatoma lichenoid chronic cutaneous graft-versus-host disease at the site of prior herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999;141:587-9.
- Cordoba S, Fraga J, Bartolome B, Garcia-Diez A, Fernandez-Herrera J. Giant cell lichenoid dermatitis within herpes zoster scars in a bone marrow recipient. *J Cutan Pathol* 2000; 27:255-7.
- Şanlı H, Anadolu R, Arat M, Ekmekçi P, Birol A, Erdem C, Koç H. Dermatoma lichenoid graft-versus-host disease within herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 2003;42:562-4.