

Magdalena Okarska-Napierała¹, Katarzyna Albrecht², Justyna Kawa³, Ernest Kuchar¹

Nietypowy przebieg zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca u dziecka z ostrą białaczką limfoblastyczną

Atypical course of varicella-zoster infection in a child with acute lymphoblastic leukaemia

¹ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Okarska-Napierała, Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, tel.: +48 503 065 849, e-mail: magda.okarska@gmail.com

Streszczenie

Ospa wietrzna jest występującą powszechnie, zaraźliwą, zwykle samoograniczającą się chorobą wieku dziecięcego. Jej obraz kliniczny u ogólnie zdrowych dzieci jest na tyle charakterystyczny, że wystarcza do postawienia diagnozy; jednak u chorych w immunosupresji rozpoznanie może być trudne ze względu na nietypowy przebieg. W niniejszej pracy przedstawiono stanowiący wyzwanie diagnostyczne przypadek 5-letniego chłopca ze świeżo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną, u którego w trakcie steroidoterapii indukcyjnej rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca o nietypowym, łagodnym przebiegu bez gorączki i świądu, z wykwitami o zmienionej morfologii. Prezentowany przypadek dowodzi, że u dzieci z białaczką skontaktowanych z chorym na ospę wietrzną pojawienie się jakiegokolwiek wysypki powinno nasuwać podejrzenie zachorowania. W tej grupie pacjentów badaniem diagnostycznym z wyboru jest PCR materiału z wykwitu. W trakcie oczekiwania na wynik należy rozpocząć leczenie dożylnie acyklowirem.

Słowa kluczowe: diagnoza, ospa wietrzna, półpaśiec, białaczka, immunosupresja

Abstract

Varicella is a common, usually self-limiting, contagious childhood disease. Its clinical presentation in generally healthy children is characteristic enough to allow one to make a diagnosis; however, in immunosuppressed patients the diagnosis may be difficult due to atypical course of the disease. This article presents a diagnostically challenging case of a 5-year-old boy with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia who developed varicella-zoster infection during induction steroid therapy, with an atypical, mild course without fever or pruritus, with eruptions of changed morphology. The presented case shows that in children with leukaemia who have been in contact with individuals with varicella, the occurrence of any rash should raise suspicion of the disease. In this group of patients the diagnostic method of choice is PCR test of skin eruption material. Intravenous acyclovir therapy should be started already before the PCR result comes back.

Keywords: diagnosis, varicella, zoster, leukaemia, immunosuppression

OPIS PRZYPADKU

Niespełna 5-letni chłopiec hospitalizowany na oddziale hematologii i onkologii z powodu świeżo rozpoznanej ostrej białaczki limfoblastycznej (*common B ALL – acute lymphoblastic leukaemia*) został przeniesiony na oddział obserwacyjno-izolacyjny z podejrzeniem ospy wietrznej. Z wywiadu wynikało, że przed 2 tygodniami chłopiec został skierowany do onkologa z podejrzeniem choroby rozrostowej, z powodu utrzymującego się od kilku tygodni osłabienia, kilkudniowego silnego bólu kończyn dolnych, nocnych potów i bladej skóry. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od normy stwierdzono wówczas bladeść powłok skórnych i śluzówek, uogólnioną limfadenopatię, nieznaczną splenomegalię oraz liczne wybroczyny na skórze całego ciała. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy (5,1 mg/dl), wzmożoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (943 IU/l), znaczną małopłytkowość (16 tys./mm³), niedokrwistość (Hgb 6,4 g/dl, eryocyty 2,25 mln/mm³) i neutropenię (290 kom./mm³). W wykonanym rozmazie krwi obwodowej stwierdzono

32% komórek blastycznych. Mielogram potwierdził rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjent rozpoczął leczenie według protokołu ALLIC 2009 (prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała). W 4. dobie steroidoterapii na owłosionej skórze głowy, w prawej okolicy potylicznej, pojawił się niewielki naciek zapalny o średnicy około 1,5 cm, na którego szczycie obecna była nadżerka, która następnie pokryła się strupem. Po 2 dniach na skórze tułowia pojawiło się kilka nadżerek i pojedynczy pęcherzyk wypełniony surowiczą treścią. Na podstawie wywiadu ustalono, że chłopiec uczęszczał do przedszkola, w którym przed 3 tygodniami występowały zachorowania na ospę wietrzną. Pacjent nie przebył dotąd ospy wietrznej, nie był również szczepiony przeciwko tej chorobie.

W 2. dobie wysypki chłopiec został przeniesiony na oddział izolacyjno-obszewacyjny, gdzie jego stan ogólny oceniono jako dobry. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od stanu prawidłowego w prawej okolicy potylicznej stwierdzono opisany powyżej, przesuwalny względem podłoża, pojedynczy guzek o średnicy około 1,5 cm na podłożu rumieniowym, z nadżerką pokrytą żółtym strupem (ryc. 1). Drenujący tę okolicę zauszny węzeł chłonny był



Ryc. 1. Guzek na rumieniowym podłożu, pokryty miodowym strupem. Zdjęcia wykonane w 1. (A) i w 2. (B) dobie leczenia acyklowirem



Ryc. 2. Nadżerka na podłożu zapalnym. Zdjęcia wykonane w 1. (A) i w 2. (B) dobie leczenia acyklowirem



Ryc. 3. Pojedynczy pęcherzyk na małżowinie usznej (2. doba leczenia acyklowirem)

powiększony i tkliwy. Na skórze klatki piersiowej, pleców, kończyn, moszny i prącia występowały pojedyncze nadżerki, bez towarzyszącego odczynu zapalnego. Na brzuchu widoczny był pojedynczy pęcherzyk wypełniony surowiczą treścią, który następnego dnia pękł z utworzeniem nadżerki.

Ze zmiany skórnej na potylicy pobrano wymaz na posiew, ponadto z nadżerki na karku (ryc. 2) pobrano wymaz na badanie PCR (*polymerase chain reaction* – łańcuchowa reakcja polimerazy) w kierunku ospy wietrznej. Kontynuując steroidoterapię, rozpoczęto leczenie acyklowirem i klindamycyną. W kolejnych dobach hospitalizacji wokół zmian skórnych rozwinął się stan zapalny (por. ryc. 1 i 2) i pojawił się świąd, a na prawej małżowinie usznej uwidocznił się nowy pojedynczy pęcherzyk (ryc. 3). Chłopiec nie gorączkował i pozostawał w dobrym stanie ogólnym. W posiewie bakteriologicznym ze skóry uzyskano wzrost *S. hominis*, natomiast badanie PCR potwierdziło obecność wirusa *Varicella zoster* (VZV).

Ocena rozmazu krwi obwodowej w 8. dobie steroidoterapii potwierdziła dobrą odpowiedź na leczenie (bezwzględna liczba blastów $<1000/\text{mm}^3$), które kontynuowano zgodnie z protokołem. Izolacja na oddziale obserwacyjnym była kontynuowana do czasu przyschnięcia wszystkich wykwitów, tj. do 11. doby od pojawienia się pierwszej zmiany skórnej. Leczenie acyklowirem prowadzono łącznie przez 14 dni.

Po miesiącu od przebycia ospy wietrznej u chłopca wystąpił półpasiec obejmujący lewe dermatomy Th11 i Th12. Zmianom skórnych nie towarzyszyły gorączka ani świąd, a przed pojawieniem się wykwitów nie wystąpiła przeczulica. Chłopiec pozostawał w dobrym stanie ogólnym. Z tego względu oraz z uwagi na poprawiające się parametry morfologii, jak również prawidłowe wskaźniki stanu zapalnego [stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) $<0,5 \text{ mg/dl}$] zastosowano leczenie doustne acyklowirem w dawce $5 \times 800 \text{ mg}$ przez 7 dni w warunkach domowych. Po 7 dniach leczenia półpaśca, gdy wszystkie wykwity skórne były już przyschnięte, wznowiono chemioterapię.

OMÓWIENIE

Ospa wietrzna jest chorobą bardzo zaraźliwą, która przenosi się drogą powietrzną oraz przez bezpośredni kontakt z chorym. Występuje powszechnie na całym świecie, wywołując najczęściej zachorowań chłodną porą roku – w Polsce w okresie późnej zimy i wiosny. Przebieg kliniczny zależy od wieku chorego, indywidualnych czynników ryzyka, a także intensywności ekspozycji na wirus. Choć choroba zazwyczaj przebiega łagodnie i w sposób samoo graniczający się, rozwój groźnych powikłań jest możliwy nawet u osób zupełnie zdrowych. W Europie około 90% populacji dzieci ma kontakt z ospą wietrzną w pierwszych 10–12 latach życia⁽¹⁾. Dostępna jest żywa atenuowana szczepionka przeciw ospie wietrznej (podawana w schemacie dwudawkowym) cechująca się wysoką skutecznością (80% redukcji ryzyka zachorowania na ospę wietrzną i $>99\%$ redukcji ryzyka zachorowania na ospę wietrzną o ciężkim przebiegu)⁽²⁾, istnieją jednak doniesienia, że u dzieci z chorobą nowotworową sporadycznie przebieg ospy wietrznej może być ciężki, mimo uprzedniego szczepienia i obecnych przeciwciał anti-VZV^(3–5). Opisany w niniejszej pracy chłopiec nie był szczepiony przeciwko ospie wietrznej.

Obraz kliniczny ospy wietrznej u ogólnie zdrowych dzieci jest na tyle charakterystyczny, że rozpoznanie można ustalić bez wykonywania badań laboratoryjnych. Do cech rozpoznawczych tej choroby należą wykwity plamisto-grudkowe ewoluujące w pęcherzyki (obraz „kropli rosy na płatku róży”), rozprzestrzeniające się odśrodkowo (początkowo na skórze głowy i tułowia, następnie kończyn), pojawiające się rzutami w okresie około 3 dni i w związku z tym występujące jednocześnie w różnym stadium rozwoju (objaw uznawany za patognomiczny dla ospy wietrznej). Typowe jest występowanie wykwitów na skórze owłosionej głowy, możliwe jest również zajęcie błon śluzowych jamy ustnej i innych okolic. Wykwitom zazwyczaj towarzyszą świąd, gorączka i złe samopoczucie, chociaż nasilenie tych objawów jest zmienne⁽⁶⁾.

U chorych w immunosupresji rozpoznanie ospy wietrznej może być znacznie trudniejsze. U dzieci z ALL przebieg ospy wietrznej może być nietypowy i szczególnie ciężki^(4,7,8). Przed erą terapii przeciwwirusowej u $\frac{1}{3}$ dzieci leczonych z powodu białaczki ospa wietrzna przebiegała z zajęciem narządów wewnętrznych (zapalenie płuc, zapalenie mózgu, zapalenie wątroby), a 6,7% dzieci umierało z powodu powikłań ospy wietrznej⁽⁷⁾. Co szczególnie istotne, ciężki, postępujący przebieg tej choroby z zajęciem narządów wewnętrznych może się wiązać z nieznacznie tylko nasiloną wysypką⁽⁹⁾. Do niekorzystnych czynników rokowniczych ospy wietrznej u dzieci z ALL należą bóle brzucha lub pleców, poprzedzające pojawienie się wykwitów skórnych, oraz mała bezwzględna liczba limfocytów⁽¹⁰⁾.

U opisanego chłopca przebieg ospy wietrznej był bardzo łagodny, a nietypowa morfologia wykwitów, brak świądu, który pojawił się dopiero mniej więcej po 5 dniach

leczenia, jak również nieobecność objawów prodromalnych i gorączki stanowiły wyzwanie diagnostyczne. W takich rzadkich przypadkach, gdy wskazana jest diagnostyka laboratoryjna zakażenia VZV, najbardziej czułą i preferowaną metodą diagnostyczną jest badanie PCR materiału ze zmiany skórnej, optymalnie z dna pękniętego pęcherzyka, chociaż dopuszcza się również pobranie strupa do badania⁽¹¹⁾. Materiał powinien zostać pobrany za pomocą poliesterowej wymazówki. U omawianego pacjenta w chwili pobierania materiału nie było pęcherzyków, zatem wymaz pobrano z dna nadżerki za pomocą wymazówki zwilżonej 0,9% NaCl. Uzyskano dodatni wynik, który potwierdził rozpoznanie ospy wietrznej.

W retrospektywnym badaniu obejmującym 697 dzieci z ALL, z których 110 chorowało na ospę wietrzną, Hill i wsp. wykazali, że steroidoterapia prowadzona w okresie do 3 tygodni przed zachorowaniem na ospę wietrzną (czyli w okresie jej wylęgania) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby⁽⁸⁾. Autorzy pracy sugerują, że u dzieci leczonych z powodu ALL po kontakcie z ospą wietrzną powinno się odroczyć steroidoterapię o 21 dni, nawet w przypadku uprzedniego szczepienia lub podania immunoglobuliny anti-VZV (VZIG). Szczególny przypadek stanowią jednak chorzy, u których steroidoterapia ma za zadanie indukcję remisji ALL i której odroczenie wiąże się z podwyższonym ryzykiem niepowodzenia terapii. Taka sytuacja zachodziła u opisywanego pacjenta, dlatego uwzględniając łagodny przebieg zachorowania, kontynuowano leczenie zgodnie z protokołem, w tym steroidoterapię, i uzyskano remisję mimo małej bezwzględnej liczby limfocytów.

Półpasiec jest manifestacją kliniczną reaktywacji zakażenia VZV po obniżeniu odporności przeciwko VZV, dlatego występuje zwykle u osób starszych. W populacji dziecięcej półpasiec obserwuje się przede wszystkim u pacjentów z obniżoną odpornością oraz u dzieci, które zostały zakażone VZV w życiu płodowym lub w pierwszych latach życia. Zakażenie przebiega pod postacią wykwitów rumieniowo-pęcherzykowych o umiejscowieniu zgodnym z dermatomami. Pojawienie się wykwitów poprzedza często przeczulica skóry. U dzieci w immunosupresji przebieg półpaśca może być znacznie cięższy, z uogólnieniem, zajęciem narządów wewnętrznych, z powikłaniami – zapaleniem płuc, zapaleniem mózgu, zapaleniem wątroby, rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym⁽¹²⁾. Można jednak sądzić, że w dobie leczenia acyklowirem przebieg kliniczny półpaśca u dzieci w immunosupresji stał się zbliżony do przebiegu tej choroby u ich immunokompetentnych rówieśników⁽¹³⁾. W badaniu obejmującym 90 dzieci z ALL chorujących na półpasiec Sørensen i wsp. wykazali, że wśród dzieci leczonych doustnie acyklowirem nie doszło do zajęcia narządów wewnętrznych ani zgonów⁽¹⁴⁾. Jest to szczególnie istotne, gdyż doustne leczenie acyklowirem wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań (np. ostrego uszkodzenia nerek) oraz zakażeń związanych z hospitalizacją.

Uwzględniając powyższe okoliczności i łagodny przebieg zachorowania u omawianego chłopca, zdecydowano się na leczenie doustne w warunkach ambulatoryjnych – z dobrym skutkiem klinicznym.

Podsumowując, można stwierdzić, że zakażenie VZV może stanowić wyzwanie diagnostyczne u dzieci z ALL. W tej grupie chorych należy podejrzewać ospę wietrzną, kierując się danymi epidemiologicznymi i kontaktem z chorym w czasie odpowiadającym okresowi wylęgania choroby. Pojawienie się jakichkolwiek wykwitów lub wystąpienie bólu brzucha czy pleców powinno nasunąć podejrzenie ospy wietrznej, które należy potwierdzić za pomocą badań wirusologicznych, jednocześnie rozpoczynając leczenie za pomocą acyklowiru. Testem diagnostycznym z wyboru jest badanie PCR. Oczekiwanie na wynik badania nie powinno opóźniać leczenia doustnym acyklowirem, a także profilaktyki poekspozycyjnej u osób mających kontakt z osobą zarażoną, a zwłaszcza pozostałych dzieci chorych na ALL. Niepowikłany półpasiec u dzieci z ALL może być leczony acyklowirem doustnie. Decyzja o kontynuacji chemioterapii u dzieci z ALL zakażonych VZV powinna być podejmowana indywidualnie przez doświadczony zespół specjalistów w dziedzinie hematologii dziecięcej w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ et al.: Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr* 2008; 167: 47–55.
2. Marin M, Marti M, Kambhampati A et al.: Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137: e20153741.
3. Yamada M, Kamberos N, Grose C: Breakthrough varicella in a cancer patient with persistent varicella antibody after one varicella vaccination. *J Pediatr* 2013; 163: 1511–1513.
4. Kriner P, Lopez K, Leung J et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: varicella-associated death of a vaccinated child with leukemia – California, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 161.
5. Manley S, Mallinson H, Caswell M et al.: Chickenpox in varicella IgG positive patients: experience of a regional paediatric oncology centre. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 540–542.
6. Paller AS, Mancini AJ: Exanthematous diseases of childhood. In: Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed., Elsevier, 2016.
7. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB: Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388–397.
8. Hill G, Chauvenet AR, Lovato J et al.: Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 2005; 116: e525–e529.
9. Rowland P, Wald ER, Mirro JR Jr et al.: Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1697–1703.
10. Kim SK, Kim MC, Han SB et al.: Clinical characteristics and outcomes of varicella zoster virus infection in children with hematologic malignancies in the acyclovir era. *Blood Res* 2016; 51: 249–255.
11. Centers for Disease Control and Prevention: *Collecting Specimens for Varicella Zoster Virus (VZV) Testing*. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/chickenpox/lab-testing/collecting-specimens.html>.
12. Paller AS, Mancini AJ: *Viral diseases of the skin*. In: Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed., Elsevier, 2016.
13. Kuchar E, Szenborn L, Lis I et al.: Clinical presentation of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hospitalized children treated with acyclovir. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 394–397.
14. Sørensen GV, Rosthøj S, Würtz M et al.: The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 993–997.