Rev. Chil. Pediatr. 61 (2); 77-80, 1990

Infección por virus varicela zoster en enfermedad de Hodgkin del niño en estadios avanzados III y IV

M.C. Paola Zolezzi R.^{1,2}; M.C. María Soledad Wenzel A.¹;
E.U. María Olga Delgado S.³

Varicella-zoster infection in children with advanced Hodgkin's disease

Over a 10-year period, among 22 children with Hodgkin's disease (stages III and IV), 10 (45.5%) developed varicella-zoster virus (VZV) infection, varicella in 8 cases (36.4%) and herpes zoster (HZ) in 3 (13.6%) (one patient had varicella and six months later). Three patients with varicella had significant pneumonitis, one of them showed clinical evidence of dissemination and died. Two patients had localized HZ and one had disseminated HZ without visceral involvement. All cases of VZV infections occurred in the first year of treatment: the primary infection presented while patients were under induction therapy and the secondary one after radiotherapy.

(Key words: Hodgkin's disease, immunosuppression, varicella zoster virus, infection, chickenpox, herpes zoster.)

1. Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
2. Instituto de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
3. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Valdivia.

El virus varicela zoster (VVZ) representa una amenaza para el paciente inmunocomprometido en tratamiento quimioterápico, tanto la infección primaria (varicela) como su reactivación (herpes zoster) (HZ)¹. Constituye la infección más co-

mún en la enfermedad de Hodgkin (EH)², con aumento de su frecuencia en los últimos años, alcanzando cifras entre 25%³ y 35%⁴, que aumentan a 56%⁴ cuando se utilizan, en niños con EH en estadios avanzados, tratamientos combinados de quimioterapia (QMT) y radioterapia (RDT), que, a su vez, producen, en etapas II-B a IV, 60% de supervivencia libre de recidiva a cinco años⁵. Alteraciones del sistema inmune⁶, asociadas o no a efectos de la QMT, RDT o ambas^{3,4,7}, no han logrado explicar totalmente el curso más prolongado que la infección por VVZ suele presentar en estos pacientes, adquiriendo en ocasiones caracteres de diseminación, a veces de curso fulminante^{2,8-10}. Tanto la profilaxis^{11,12} como el mejor tratamiento de la infección por VVZ en los pacientes con cáncer son materia de revisiones recientes^{13,14}.

La alta incidencia de infección por VVZ y sus complicaciones en un grupo de pacientes con EH, menores de 15 años, en estadios avanzados III y IV, sometidos a un tratamiento combinado de QMT y RDT, durante el decenio 1976-1985, en la X Región, es el motivo de este análisis.

PACIENTES Y METODO

Se analizaron 10 pacientes con infección por VVZ de un total de 22 menores de 15 años, en estadios III y IV de EH, diagnosticados por biopsia ganglionar compatible, clasificados histológicamente según Rye y etapificados según Ann Arbor. Todos los pacientes fueron tratados con QMT: esquema de COPP modificado que incluyó ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona, más RDT en dosis dependientes de la magnitud de la EH⁵.

El diagnóstico de varicela se hizo en base a la presentación de lesiones papulovesiculosas, generalizadas típicas, asociadas con un cuadro clínico compatible y la evolución esperada. Se definió neumonitis varicelosa como la presencia de infiltrados nodulares de bordes difusos bilaterales en la Rx de tórax durante el curso de la varicela. Se diagnosticó encefalitis en presencia de signos y síntomas de disfunción cerebral con pleocitosis del LCR⁵.

El diagnóstico de HZ localizado se basó en la presencia de lesiones papulovesiculosas típicas, distribuidas en uno a tres dermatómos sensitivos. El diagnóstico de HZ diseminado se basó en la presencia de más de cinco lesiones vesiculares fuera del dermatómo primario comprometido, acompañado o no de compromiso visceral^{4,10}. No se hicieron estudios virológicos.

Se analizaron la incidencia y el tipo de infección por VVZ, sus complicaciones, el momento de su aparición en el transcurso de la EH, las modificaciones que provocó en el tratamiento y su significado en el posterior curso clínico de la EH.

Los pacientes han sido controlados por un período de 3 a 13 años.

RESULTADOS

En este grupo de 22 menores de 15 años con EH en estadios III y IV, tratados con QMT más RDT en el decenio 1976-1985, 10 pacientes (45,5%) presentaron infección por VVZ.

En 8 casos (36,4%) se diagnosticó infección primaria, cuya evolución duró entre diez y quince días en cinco. En tres casos ésta se complicó con neumonitis varicelosa, que se resolvió en dos semanas en uno; en el segundo se asoció con encefalitis de recuperación lenta y, en el tercero, se acompañó de diseminación progresiva y muerte a las tres semanas de iniciada la erupción. Estos tres pacientes correspondían a estadios IV-B de su EH.

Tres pacientes presentaron HZ (13,6%) de tipo localizado en dos casos y de tipo cutáneo diseminado sin compromiso visceral en el tercero. Este último había presentado una varicela común seis meses antes. Las lesiones herpéticas se resolvieron en treinta días en los tres casos.

En relación al momento de aparición de la infección por VVZ, todos los casos de varicela se presentaron antes de transcurridos cuatro meses, desde el diagnóstico de la EH, en dos durante la estadificación y en el resto durante la QMT de inducción. Los casos de HZ ocurrieron entre cuatro y diez meses después de comprobada la EH, habiendo recibido todos RDT y encontrándose en QMT de mantención. No se han observado nuevas infecciones por VVZ una vez finalizado el tratamiento de la EH.

El tratamiento QMT de la EH se postergó entre 15 y 21 días en los tres casos de varicela clásica y en los tres de HZ, por encontrarse en remisión completa de su EH. No se suspendió la QMT en los tres pacientes con varicela complicada.

El tratamiento de la infección por VVZ fue sintomático en nueve, y con aciclovir en el último paciente de la serie, cuya varicela era benigna.

En cuanto al significado de la infección por VVZ en el pronóstico a largo plazo de la EH, exceptuando el paciente que falleció a los 21 días como consecuencia de una diseminación varicelosa, la muerte se produjo entre 4 y 18 meses después de la infección en cuatro pacientes: se trata de los otros dos casos que sufrieron neumonitis, un caso de HZ localizado y el paciente que

tuvo varicela durante la estadificación y que seis meses después presentó HZ diseminado. En cambio, no se han registrado defunciones en los otros 12 pacientes del total de 22 con EH en estadios III y IV que no han presentado infecciones por VVZ ($p < 0,01$).

DISCUSION

En estos niños con EH en estadios III y IV, la frecuencia de infección por VVZ es levemente inferior a la del grupo de Stanford de 56%⁴. La enfermedad se presentó en los primeros meses siguientes al diagnóstico de la EH, predominando la infección primaria, a diferencia de otras series en las cuales 80% de las infecciones sucedieron durante el primer año, después de finalizado el tratamiento, y mostraron, preferentemente, manifestaciones de tipo HZ^{4,10}. La esplenectomía, que para algunos favorecería una mayor incidencia de infecciones por VVZ⁷, no habría jugado un rol en nuestro grupo, ya que sólo 2 de estos 10 pacientes fueron sometidos a laparotomía de clasificación. Consideramos importante en la presentación de la infección primaria el papel desempeñado por la QMT, y en la presentación del HZ la asociación de QMT más RDT, ya que es conocido el compromiso inmunológico que ambas producen^{4,6}. Atribuimos a la edad y a la alta ruralidad de nuestros pacientes la mayor incidencia de varicela. La neumonitis, complicación que se presentó en tres de nuestros casos, con diseminación fatal en uno, cuadro clínico descrito en otras series^{4,16}, es responsable —asociada o no a encefalitis— del 7% de mortalidad registrada en los niños con cáncer y varicela⁹. Nuestra incidencia de HZ es inferior a la descrita por el grupo del Saint Jude, de 21,6%¹⁰, siendo también diferente el curso clínico, sin mayores complicaciones, observado en estos pacientes. Nuestro grupo adoptó el criterio de postergar el tratamiento en los casos estimados en remisión completa. Lamentablemente las formas más graves se presentaron en niños, en los cuales la recomendación de suspender el tratamiento durante un promedio de 21 días^{9,17} constituye un riesgo, debido a la probable progresión de la enfermedad de base. La significación pronóstica que tiene la infección por VVZ en EH ha sido analizada por el grupo de Stan-

ford⁴ y, a diferencia de ellos, nosotros observamos en el seguimiento a largo plazo que la letalidad por EH, que en nuestras series es de 22,7%¹⁵, está dada por pacientes provenientes del grupo que sufrieron infecciones por VVZ.

Para prevenir o modificar la infección primaria por VVZ en los niños con cáncer se ha recomendado administrar, antes de 48 a 72 horas después de la exposición al virus, plasma inmune zoster, 7 ml x kg peso e.v.¹² o inmunoglobulina varicela zoster, 125 U. i.m. por cada 10 kg de peso, máximo 625 U.¹⁸. Trabajos controlados han demostrado la efectividad de la vacuna con VVZ vivo (vacuna Oka), cuyo uso ha sido aceptado recientemente en algunos países, debiendo recordarse que las personas inmunodeprimidas constituyen el grupo más expuesto a las complicaciones derivadas de la vacunación misma^{11,19}. Dado que para el tratamiento de la varicela en los pacientes de alto riesgo se requiere una terapia antiviral eficaz, se ha utilizado interferon de leucocitos humanos, en dosis promedio de 4.2×10^4 U. x kg peso, administrado diariamente hasta la desaparición de las lesiones, lo que ocurre alrededor de los 6 días, disminuyendo la severidad del cuadro clínico y su mortalidad²⁰. Resultados similares se han obtenido con otro agente antiviral, la vidarabina, usada también antes de las 72 horas de la exposición, en dosis de 10 mg x kg peso diario en infusión e.v. de 12 horas por cinco días, en concentración que no exceda de 0,5 mg/ml. Su toxicidad comparada con la del interferon es menor, debiendo precisarse aún su dosificación y el periodo de administración óptimo¹⁴. Últimamente se ha generalizado el uso de aciclovir, dada su mayor eficacia en impedir el desarrollo de la neumonitis varicelosa y por haberse demostrado neurotoxicidad mínima en comparación con la producida por la vidarabina²¹⁻²³, en dosis de 500 mg x m² e.v. cada 8 horas durante 7 días^{1,19}. Para los pacientes inmunosuprimidos con HZ y mayor riesgo de diseminación cutánea o visceral se recomienda emplear aciclovir, que acelera la resolución de las lesiones o, en su defecto, vidarabina, ambas en las dosis respectivas ya mencionadas¹⁹. El último de nuestros pacientes recibió aciclovir, pues contamos con este medicamento desde 1985. Dada la gravedad de la infección por VVZ en estos pacientes, parece recomendable protegerlos precozmente, en caso de contacto, mediante inmunización pasiva o drogas antivirales eficaces.

RESUMEN

De 22 menores de 15 años con enfermedad de Hodgkin (EH) en estadios III y IV, estudiados en el Hospital de Valdivia, en el periodo 1976-1985, diez (45,5%) presentaron infección por virus varicela zoster (VVZ), correspondiendo 8 casos (36,4%) a varicela y 3 (13,6%) a herpes zoster (HZ) (un caso presentó varicela y seis meses después HZ). Tres casos de varicela se complicaron de neumonitis, con diseminación de la infección y muerte a los 21 días en uno de ellos. Dos de los casos de HZ fueron de tipo localizado y uno cutáneo diseminado sin compromiso visceral. Todos los episodios se presentaron durante el primer año de tratamiento: la infección primaria mientras los pacientes recibían QMT de inducción y la reactivación (HZ) después de la RDT. No se han observado nuevas manifestaciones de infección por VVZ una vez finalizado el tratamiento de la EH. La severidad que la infección por VVZ adquiere en niños con EH avanzada obliga al uso precoz de inmunización pasiva o drogas antivirales.

(Palabras claves: enfermedad de Hodgkin, inmunosupresión, virus varicela zoster, varicela, herpes zoster.)

REFERENCIAS

1. Balfour H.H.: Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J Pediatr* 1984; 104: 134-136.
2. Borum K.: Increasing frequency of acute myeloid leukemia complicating Hodgkin's disease: a review. *Cancer* 1980; 46: 1247-1252.
3. Schimpff S., Serpick A., Stoler B. et al.: Varicella-zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1972; 76: 241-254.
4. Reboul F., Donaldson S.S., Kaplan H.S.: Herpes zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 41: 95-99.
5. Lange B., Littman P.: Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51: 1371-1377.
6. Rowland K.M., Murthy A.: Hodgkin's disease: Long-term effects of therapy. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 88-96.
7. Goffinet D.R., Glaistein E.J., Merigan T.C.: Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann Intern Med* 1972; 76: 235-240.
8. Bodey G.P.: Infectious complications in the cancer patient. *CPCa* 1977; 1 (12): 1-63.
9. Feldman S., Hughes W.T., Daniel C.B.: Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388-397.
10. Feldman S., Hughes W.T., Kim H.Y.: Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973; 126: 178-184.
11. Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L.: Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; 78: 757-762.
12. Balfour H.H., Groth K.E., McCullough J. et al.: Prevention or modification of varicella using zoster immune plasma. *Am J Dis Child* 1977; 131: 693-696.
13. Shulman S.T.: Acyclovir treatment of disseminated varicella in childhood malignant neoplasms. *AJDC* 1985; 139: 137-140.
14. Whitley R., Hilty M., Haynes R. et al.: Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *J Pediatr* 1982; 101: 125-131.
15. Zolezzi P., Rubio J., Cardemil B. et al.: Enfermedad de Hodgkin en el niño. Tratamiento combinado COPP modificado y radioterapia en estadios avanzados. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 74-77.
16. Miliauskas J.R., Webber B.L.: Disseminated varicella at autopsy in children with cancer. *Cancer* 1984; 53: 1518-1525.
17. Pizzo P.A.: Infectious complications in the child with cancer: II. Management of specific infectious organisms. *J Pediatr* 1981; 98: 513-523.
18. Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book). American Academy of Pediatrics, Illinois, 1988; 456-462.
19. Straus S.E., Ostrove J.M., Inchauspé G. et al.: Varicella-zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221-237.
20. Arvin A.M., Kushner J.H., Feldman S., Baehner R.L., Hammond D., Merigan T.C.: Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med* 1982; 306: 761-765.
21. Feldman S., Robertson P.K., Lott L., Thornton D.: Neurotoxicity due to adenine arabinoside therapy during varicella-zoster virus infections in immunocompromised children. *J Infect Dis* 1986; 154: 889-893.
22. Prober C.G., Kirk L.E., Keeney R.E.: Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children: A collaborative study. *J Pediatr* 1982; 101: 622-625.
23. Feldman S., Lott L.: Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-472.