

Rekürren Herpes Zoster Olgusunda Profilaktik Antiviral Tedavi

Prophylactic Antiviral Treatment in Recurrent Herpes Zoster: A Case Report

Hatice Gamze Bayram, Hamdi Özcan, Yaşar Bayındır*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Herpes zoster (HZ); sıklıkla yaşamın ilerleyen dönemlerinde, arka kök ganglionlarında eylemsiz halde bulunan varisella zoster virüsü (VZV)'nün aktifleşmesi ile ortaya çıkar. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda HZ insidansı 20-100 kat kadar artmıştır ve daha şiddetli seyretmektedir. Akut myelositik lösemi (AML) tip M3 tanısıyla immunsupresif tedavi uygulanan 48 yaşında erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Hastaya klinik olarak HZ tanısı konuldu. Asiklovir 5x800 mg/gün ile HZ tedavisi yapıldı. Hasta ardışık olarak 3 ay üst üste benzer şikayetlerle tekrar başvurdu. Hastanın dördüncü herpes zoster atağında sol servikal (C)5, C6 dermatom alanları tutulmuştu. Tzanck yaymada multinükleer dev hücreler izlendi. Vezikülden alınan örnekte VZV DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif bulundu. Valasiklovir 3x1 gr 14 gün süreyle uygulandı ve ardından valasiklovir 2x500 mg ile profilaktik tedaviye başlandı. Daha sonra immunsüpresif tedaviye devam edilmesine rağmen HZ atakları gözlenmedi. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde tekrarlayan HZ atağı gelişmesi durumunda profilaktik antiviral tedavi uygulaması gerektiğini düşünmekteyiz. (*Türkderm 2011; 45: 111-4*)

Anahtar Kelimeler: Herpes zoster, rekürrens, profilaktik tedavi, immunsüpresyon

Summary

Herpes zoster (HZ) occurs in older ages with activation of varicella-zoster virus (VZV) which persists in a dormant phase within the dorsal root ganglia. The incidence of HZ in immunosuppressed patients is 20-100 times higher and the clinical progress is more severe than in immunocompetent individuals. A 48-year-old man who had been diagnosed with acute myelocytic leukemia type M3 and had been treated with immunosuppressive agents was admitted to our clinic. The patient was clinically diagnosed as having HZ. He was treated with acyclovir 800 mg five times daily for 7 days. In the consecutive three months, he attended our clinic again with similar complaints. The left cervical (C)5, C6 dermatomes were involved at the fourth attack of HZ. Multinucleated giant cells were determined on the Tzanck smear. VZV DNA was detected by polymerase chain reaction (PCR). Treatment with valacyclovir 1 g three times daily for 14 days was prescribed and then, prophylactic treatment with valacyclovir 500 mg two times a day was administered. Although immunosuppressive treatment was continued, no new attacks of herpes zoster occurred. We think that prophylactic antiviral therapy should be initiated in immunosuppressive individuals who have recurrent herpes zoster attacks. (*Türkderm 2011; 45: 111-4*)

Key Words: Herpes zoster, recurrent, prophylactic treatment, immunosuppression

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Gamze Bayram, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 44280 Malatya, Türkiye Tel: +90 422 341 06 60 E-posta: hemoglobins2@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 30.03.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.09.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Giriş

Herpes zoster (HZ); dorsal kök ganglionlarında uyur haldeki varisella zoster virüsü (VZV) infeksiyonunun tekrar aktive olması ile sağlıklı erişkinlerin yaklaşık olarak %10-20'sinde, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin %50'sinde görülür. VZV'ünün aktive olduğu ganglionun innerve ettiği dermatom bölgesinde grup yapmış veziküler lezyonlar meydana gelir. Her iki cinsi ve bütün ırkları eşit olarak etkiler^{1,2}.

Herpes zosterin insidansı, konak-virus ilişkisine etki eden faktörler tarafından belirlenir¹. Bunlardan birisi yaştır. Bildirilen olguların 2/3'ü 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde olup, %10'dan azı 20 yaşın altında görülür¹. Herpes zoster için diğer risk faktörü hücre aracılı immunitedeki bozukluktur^{2,3}. Bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda herpes zoster insidansı 20-100 kat kadar artmıştır ve daha şiddetli seyretmektedir. Neoplastik hastalığı olanlar (özellikle lenfoproliferatif kanserler), kortikosteroid dahil immünsüpresif ilaç alanlar ve organ nakli alıcılarında HZ riski artmıştır³. Herpes zosterin kutanöz (bakteriyel süperinfeksiyon, skarlaşma, zoster gangrenozum, kutanöz yayılma), viseral (pnömoni, hepatit, özafajit, gastrit, perikardit, sistit, artrit) ve nörolojik (postherpetik nevralkji, meningoensefalit, transvers miyelit, periferik sinir paralizileri, kranyal sinir paralizileri, duyu kaybı, sağırılık, göz komplikasyonları, kontrateral hemipareziye neden olan granülomatöz anjiit) komplikasyonları vardır^{1,2}.

Burada akut myelositik lösemi (AML) tip M3 tanısıyla immünsüpresif tedavi uygulanan, tekrarlayan HZ atakları izlenen olgu sunulacak ve profilaktik tedavi uygulaması tartışılacaktır.

Olgu Sunumu

Sol kolunda bir haftadır kırmızı renkte, içi su dolu kabarcıklar şikayeti olan 48 yaşında erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde AML M3 tanısı ile tedavi almakta olan hastanın metotreksat 27,5 mg/haftada bir gün, all-trans retinoik asid 3 ayda bir 80 mg/gün 15 gün süre ile ve merkaptopürin 100 mg/gün tedavilerini aldığı öğrenildi. Dermatolojik muayene-



Resim 1. Olgunun birinci atağında sol C3, C4 dermatomundaki lezyonları

sinde boyun sol tarafta, gövdenin ön-üst sol kısmında C3,C4 dermatomları ile uyumlu alanda, grube yer yer eritemli zeminde papüller, birkaç adet milimetrik vezikül ve kurutlanmaya başlayan milimetrik umblike vezikülopüstüller izlendi (Resim 1). Hastaya klinik olarak HZ tanısı kondu. Asiklovir 5x800 mg bir hafta süreyle uygulandı ve mevcut lezyonları iyileşti. Bir ay sonra, sol C5, C6 dermatomu ile uyumlu bölgede benzer lezyonlar ve gözlerini kapatamama, yüzde eğrilik şikayeti nedeniyle tekrar başvurdu. Bilateral otoskopik bakışı normal olan hasta sağ fasiyal paralizi ve ikinci atak HZ tanısı ile asiklovir 5x800 mg ve metilprednizolon 1 mg/kg tedavileri aldı. Klinik iyileşme gözlemlendi. Bir ay sonra tekrar başvuran hastanın HZ 3. atağı yine sol kolda C5, C6, dermatom alanlarında meydana geldi (Resim 2). Hastaya valasiklovir 3x1 gr dozunda başlandı. Bir hafta tedavi süresi sonunda klinik iyileşme gözlemlendi. Herpes zoster 4. atağı ikinci ve üçüncü ataklarına benzer şekilde sol C5,C6 dermatom alanlarında meydana geldi. Daha önce geçirilmiş herpes zoster ataklarına ait gövdede ve sol üst ekstremitesinde postinflamatuar hiperpigmentasyon izlendi (Resim 3). Hastanın sol kolundaki veziküllerden Tzanck boyama yapıldı ve multinükleer dev hücreler izlendi. PCR ile VZV DNA'sı pozitif bulundu. Valasiklovir 3x1 gr tedavisi 14 gün süreyle uygulandı ve ardından valasiklovir 2x500 mg ile profilaktik tedaviye başlandı. Profilaktik tedavi sonrası altı ay süre ile yapılan takiplerde olguda yeni HZ atakları gelişmedi. Hastanın bağışıklık sistemini baskılayan ilaçları aldığı sürece profilaktik antiviral tedaviye devam etmesi planlandı.



Resim 2. Olgunun sol kol ve ön kolda, C5, C6 dermatomu ile uyumlu alanda eritemli zeminde milimetrik veziküller (HZ 3. atak)



Resim 3. Sol kolda önceki HZ ataklarına bağlı gelişen mor-kahve renkte maküller ve 4. ataktaki eritemli zeminde birkaç odak halinde papüller ve veziküller

Tartışma

Herpes zoster tuttuğu dermatomda ilk olarak ağrı ve parestezi yapar, sonra deride döküntü oluşur. En karakteristik özelliği, tek bir duyu ganglionu tarafından innerve edilen bölgeye sınırlı olan deri döküntüsünün yerleşimidir. Orta hattı geçmez ve neredeyse her zaman tek taraflıdır². Döküntü eritemli makül ve papüller şeklinde başlar, veziküller gelişir, sonra püstüllere dönüşür ve krutlar ortaya çıkar^{1,4}. Primer dermatomda yeni lezyon oluşumu genellikle 3-7 gün içerisinde durur ancak tüm dermatomu kaplayacak kadar da ilerleyebilir. Sıklıkla torasik özellikle T5-T12 arası dermatomları tutar⁵. Glynn ve ark.⁶ herpes zoster atağı ile başvuran 1019 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada servikal dermatom tutulum oranını %17 olarak bildirmişlerdir. Olgumuzda 4 atağın tamamı servikal dermatom alanlarına yerleşmişti.

İmmünite genellikle tekrarlayan HZ ataklarının oluşumunu önler. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan bireylerde hastalık deride daha yaygın ve şiddetli döküntü yanısıra viremiye de neden olabilir. Bu olgularda deri belirtisi olmadan da VZV reaktivasyonu sonucu sistemik yayılım gelişebilir. Bağışıklık sistemi normal olan kişilerde hastalık 1-2 haftada iyileşirken, malin hastalığı olan ya da organ transplantasyonu yapılmış olgularda HZ tedavi edilmezse 2-4 hafta sürebilir⁵. İmmün yetmezlikli bazı hastalarda immünsüpresif tedavi azaltılmadıkça ya da antiviral tedavi verilmedikçe tekrarlayan kronik VZV reaktivasyonu gelişebilir⁴.

Toplum tabanlı olarak yapılan iki çalışmada toplam 1871 HZ olgusu değerlendirilmiş ve 33 hastada en fazla üç kez olmak üzere tekrarlayan HZ geliştiği bildirilmiştir^{7,8}. Chien ve Olerud⁹ 2007 yılında aktinik retiküloid tanısı ile aralıklı oral prednizolon tedavisi alan 67 yaşında bayan hastada, 5 aylık tedavi süreci içinde L3-L4 dermatomunda yerleşen 3 HZ atağı bildirmişlerdir. Tedavide valasiklovir kullanmışlar ancak profilaktik tedaviden bahsetmemişlerdir.

Hastamız, herpes zoster ikinci atak sırasında fasiyal paralizisi geçirmiştir. Chang ve ark.'larının¹⁰ yaptığı bir çalışmada HZ'li hastalarda nörolojik komplikasyonlar %11,8 olarak bulunmuştur. En sık Ramsay Hunt sendromu ve segmental ekstremité perezisine rastlanmışlardır. Olguda dış kulak yolunda tutulum, tat kaybı ve ağrı olmaması nedeni ile Ramsay Hunt sendromu tanısı konamamış ve gelişen yüz felcinin VZV'e mi bağlı yoksa rastlantısal bir birliktelik mi olduğu ayırt edilememiştir.

Rekürren herpes simplex virüs (HSV) infeksiyonu dermatomal dağılımda ortaya çıkarsa HZ'i taklit edebilir. Bu benzerlik, doğrulayıcı laboratuvar testler yapılmazsa yanlış tanıya yol açabilir¹¹. Literatürde yanlışlıkla HZ tanısı alan rekürren HSV infeksiyonu geçiren olgu sayıları fazladır⁹. Koh ve arkadaşları¹¹ rekürren zosteriform erüpsiyon atakları olan 65 yaşında erkek hasta bildirmişlerdir. Başlangıçta rekürren HZ tanısı klinik olarak konulmuş ve tedavi edilmiştir. Ardından yapılan laboratuvar testleri ile rekürren herpes simplex tip 2 olduğu belirlenmiştir. Sunulan olguda Tzanck testi ile multinükleer dev hücreler gösterilmiş olup, PCR ile VZV DNA'sı belirlenerek rekürren HZ ataklarının tanısı doğrulanmıştır.

Dermatoloji pratiğinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir VZV infeksiyonlarının tedavisi için kullanılan antiviral ilaçlardır.

Asiklovire dirençli olgularda foskarnet damar içi yolla iyileşmeye kadar kullanılabilir. Bazı bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda asiklovir tedavisi kesildikten birkaç gün ya da hafta sonra HZ'in tekrarlayan atakları ortaya çıkabilir. Çoğu hasta tekrarlayan ataklarda da asiklovir tedavisine yanıt verir. Bu ataklar genellikle asiklovir direncinden ziyade kişinin bağışıklık sisteminin zayıf olmasına bağlıdır⁵.

Akut lösemili ve solid organ tümörü bulunan olgularda antiviral profilaksi uygulanması tedavi kılavuzlarında önerilmemektedir¹². Geleneksel kemoterapi alan hastalarda büyük oranda T hücre baskılanması olmamakta ve invaziv primer viral infeksiyon insidansında artış görülmemektedir¹². Sunulan olgu AML M3 nedeni ile süpresyon tedavisi altındayken dört kez HZ geçirmiştir. İlk iki atakta asiklovir, son iki atakta ise valasiklovir tedavileri uygulanmış olup, profilaktik tedavi uygulanması yapılmayan ilk üç antiviral tedavi sonrasında tekrarlayan HZ atakları gelişmiştir. Profilaktik antiviral tedavi bu tür olgularda önerilmemesine rağmen, hastamızda valasiklovir profleksisi sonrası HZ rekürrensi oluşmamıştır.

Bazı hematolojik tümörlerin tedavisinde kullanılan ilaca bağlı olarak profilaktik antiviral tedavi uygulanması önerilmektedir. Vickrey¹³ ve arkadaşları bortezomib tedavisi alan 125 multipl miyelom hastasında farklı antiviral ilaçlarla farklı dozlarda günlük antiviral profilaktik tedavi uygulamışlardır. Kortikosteroid ile beraber ya da tek başına bortezomib tedavisi alan multipl miyelom hastalarında HZ'i önlemede günlük asiklovir veya diğer alternatiflerin etkili olduğunu göstermişlerdir.

Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası dönemde herpes zoster gelişimini bildiren yayınlar sıklıktır¹². Rutin asiklovir profleksisi T hücrelerinde azalma olmadan verilmemektedir. Asiklovir veya valasiklovir ile antiviral profilaksi CD34 seleksiyonu devam eden nakil hastalarında önerilmektedir. Allogenik kök hücre naklinden sonra bir yıldan uzun süre veya graft versus host hastalığının (GVHH) profilaksi veya tedavisinin bitimine kadar verilen asiklovir profleksisi, VZV reaktivasyon riskini azaltmaktadır¹². Erard ve ark.'ları¹⁴ hematopoietik hücre nakli sonrası VZV hastalığını önlemek için 1 yıl ya da immünsüpresif ilaçların devam ettiği allogenik alıcılarda 1 yıldan daha uzun süreyle profilaksi uygulamışlardır. Günde iki kez asiklovir 800 mg/gün veya valasiklovir 500 mg/gün tedavileri vermişlerdir. Hastalarda anlamlı derecede VZV hastalığında azalma saptamışlardır. Klein ve ark.'ları¹⁵, kök hücre nakli sonrası VZV hastalığını önlemek için günde iki kez 1000 mg/gün valasiklovir 4-24 ay boyunca uygulamışlar, valasiklovir tedavisinin iyi tolere edildiğini ve kök hücre nakli sonrası herpes zosteri baskılamada etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Kronik GVHH olanlar, immünsüpresifler ve 2 yılın altındaki kök hücre nakli yapılan hastalarda, suçüçeği ve zona olan olgularla temas olursa bu hastalara pasif aşılama yapılmalıdır¹². Anti VZV hiperimmünglobülini 1 ml/kg dozda 4 gün içerisinde uygulanmalıdır¹².

Varisella zoster virüs aşısı 60 yaş üzerindeki hastalarda kullanım için lisanslıdır⁸. Primer ya da kazanılmış immün yetersizliği olanlarda uygulanmamalıdır. İmmünsüpresyon beklenen hastalar, immünsüpresif tedavi başlanması planlanan veya immün yetersizliğe yol açabilecek hastalığı olan, 60 yaş üzerindeki insanlara bağışıklıklarının sağlam olduğu dönemde 1 doz VZV

aşısı uygulanmalıdır. Aşı immünsüpresif tedavi başlangıcından en az 14 gün önce yapılmalıdır⁸.

Sonuç olarak tekrarlayan HSV infeksiyonu için profilaktik antiviral tedavi uygulaması yaygın olarak bilinmektedir. Yapılan literatür taramalarında, kemik iliği nakli yapılan immünsüpre hastalarda VZV oluşmasını önlemek için antiviral profilaksi uygulaması yaygındır. Akut lösemili ve solid organ tümörü bulunan olgularda görülen ve tekrarlayan HZ ataklarının profilaktik tedavisine ilişkin kaynağa rastlanılamamıştır. Olgumuzda dördüncü HZ atağı sonrası profilaktik valasiklovir tedavisi uygulanmış ve daha sonraki takiplerinde HZ atağı oluşmamıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan olgularda, inatçı HZ tablolarında, profilaktik antiviral tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Profilaktik antiviral tedavi uygulaması olog kök hücre nakli yapılan olgularda vurgulanmakla birlikte hematolojik malinite ve solid organ tümörlerinde pek fazla belirtilmemiştir.

Kaynaklar

- Öztürkcan S: Herpes zoster (Zona, Gece Yanığı). Dermatoloji. Ed.Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008;607-14.
- Straus SE, Oxman MN, Schmader KE: Varicella and herpes zoster. *Dermatology in general medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Seventh edition. New York, McGraw-Hill Companies, 2008;1885-98.
- Soyuncu S, Berk Y, Eken C, Gulen B, Oktay C: Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:136-8.
- Gnann JW Jr, Whitley RJ: Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-7.
- Arvin AM: Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81.
- Glynn C, Crockford G, Gavaghan D, Cardno P, Price D, Miller J: Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1990;83:617-9.
- Hope-Simpson RE: The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
- Chien AJ, Olerud JE: Why do so many clinicians believe that recurrent zoster is common? *Dermatol Online J* 2007;13:2.
- Chang CM, Woo E, Yu YL, Huang CY, Chin D: Herpes zoster and its neurological complications. *Postgrad Med J* 1987;63:85-9.
- Koh MJ, Seah PP, Teo RY: Zosteriform herpes simplex. *Singapore Med J* 2008;49:59-60.
- Sandherr M, Einsele H, Hebart H et al: Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051-9.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S: Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009;115:229-32.
- Erard V, Guthrie KA, Varley C et al: One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;110:3071-7.
- Klein A, Miller KB, Sprague K, DesJardin JA, Snyderman DR: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valacyclovir prophylaxis to prevent zoster recurrence from months 4 to 24 after BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:294-9.