

Syöpää sairastavien lasten immuunivajavuustila ja infektiot

Lapsuusiän syöpä ja sen hoidot heikentävät sekä soluvälitteistä että humoraalista immuunipuolustusta, mikä altistaa infektioille. Kantasolusiirron jälkeen immuunivajavuustila on syvempi ja pitkäkestoisempi kuin tavanomaisten syöpähoitojen yhteydessä. Immuunipuolustuksen toipumiseen vaikuttavat potilaalle annetut hoidot ja niihin liittyvät komplikaatiot, kuten käänteishyljintä. Ne muun muassa häiritsevät veren solujen kypsymisen kannalta keskeisten elinten (esim. luuydin ja kateenkorva) toimintaa. Toipuminen tapahtuu vähitellen, ja potilaan sairastamien infektioiden kirjo heijastaa immuniteetin palautumisen eri vaiheita. Varhaisessa, neutropeenisesa vaiheessa hallitsevia ovat bakteeri- ja sieninfektiot ja myöhemmin lymfopeniavaiheessa puolestaan virusinfektiot. Menetelmät immunologisen toipumisen tutkimiseksi ovat kehittyneet nopeasti. Immuunipuutteisen lapsipotilaan seurannassa on tärkeää havaita riskitekijät, seurata immuunijärjestelmän toipumista ja hoitaa komplikaatiot.

Suomessa sairastuu syöpään vuosittain 130–150 lasta. Lapsuusiän syövän hoito voi sisältää solunsalpaaja- ja sädehoitoa, kirurgisia toimenpiteitä sekä joskus myös kantasolusiirron. Hoidot lisäävät infektioiden vaaraa heikentämällä soluvälitteistä ja humoraalista immuunipuolustusta. Riskiin vaikuttavat myös syövän tyyppi ja levinneisyys.

Solunsalpaajahoito ja siihen usein liittyvä kortikosteroidilääkitys aiheuttavat immuunivajavuustilan, jonka vaikeus vaihtelee hoidon sisällön ja intensiteetin mukaan (van Tilburg ym. 2011). Jo 1960-luvulla neutropenian havaittiin olevan infektioiden itsenäinen riskitekijä (Wolk ym. 1977). Vaikea neutropenia

(neutrofilimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$) lisää merkittävästi riskiä sairastua bakteeri- ja sieni-infektioihin. Solunsalpaajien aiheuttamien limakalvovaurioiden takia suun ja suoliston bakteerit pääsevät herkästi verenkiertoon. Tämä aiheuttaa bakteremian, jonka hallintaa neutropenia edelleen vaikeuttaa huomattavasti.

Vakavat bakteeri-infektiot johtuvat pääasiassa neutropeniasta. Soluvälitteisen immuunipuolustuksen heikentyminen taas altistaa elimistön erityisesti virusinfektioille (Allen 2005). Virusten reaktivoituminen onkin haasteena etenkin kantasolusiirron jälkeen (Chatzidimitriou ym. 2010). Herpesvirukset ja tavanomaiset hengitystievirukset (adeno-, RS-, rino-, parainfluenssa- ja enterovirukset) aiheuttavat syöpää sairastaville lapsille epätaivallisia, pitkittyviä, vaikeahoitoisia ja jopa henkeä uhkaavia infektioita (Simon ym. 2008). Monien viime vuosina tunnistettujen virusten merkitystä vastustuskyvyltään heikentyneiden lasten infektioissa ei vielä täysin tunneta. Kehittyvä virusdiagnoosiikka puolestaan mahdollistaa yhä useamman viruksen tunnistamisen.

Syvien sieni-infektioiden ennuste kantasolusiirron jälkeen on parantunut, mutta aspergillukset ja muut rihmasienet aiheuttavat edelleen vakavia tauteja (esim. tsygomykootit), joiden diagnosoiminen saattaa olla vaikeaa. Lisäksi ongelmia aiheuttavat sienilääkkeiden haittavaikutukset sekä niiden yhteisvaikutukset syöpä- ja käänteishyljintälääkkeiden kanssa.

Lapsuusiän syövän hoidon, erityisesti kantasolusiirron, jälkeen tapahtuvan immunologisen toipumisen aikataulun ja sitä häiritsevien tekijöiden tunteminen auttaa infektioiden diagnosoimisessa, hoidossa ja ehkäisyssä. Tavanomaisen syöpähoiton jälkeen puolustuskyvyn palautumiseen kuluu puolesta vuodesta puoleentoista vuoteen potilaalle annetun syöpä-

hoidon mukaan. Kantasolusiirtoon (erityisesti allogeeniseen) liittyvään syvään immuunivajavuustilaan ja sen vaikeuteen vaikuttavat monet tekijät, erityisesti käänteishyljintä (GVHD) ja sen ehkäisyyn ja hoitoon käytettävät lääkkeet. Immuunipuolustuksen nopea, kattava palautuminen siirron jälkeen vähentää infektiokomplikaatioita. Aiemmin potilaan kliininen toipuminen oli pitkälti ainoa puolustuskyvyn palautumisen mittari. Viime vuosien kehitys on kuitenkin tuonut uusia työkaluja toipumisen määrälliseen ja laadulliseen arviointiin.

Lapsuusiän kiinteiden kasvainten hoitoon liittyvä immuunivajavuustila

Lapsen immuunipuolustus toipuu tavanomaisista kiinteiden kasvainten hoidoista (solunsalpaajat, sädehoito ja leikkaus) 3–12 kuukaudessa (Alanko ym. 1995, Kantar ym. 2003, Zignol ym. 2004, Kovacs ym. 2008, Cheng ym. 2010). Osalla potilaista hoidot sisältävät jättiannoksisen solunsalpaajahoidon autologisen kantasolusiirron turvin.

Vähäinen CD4⁺-T-solujen ja suuri NK-solujen määrä merkitsee näillä potilailla soluvälitteisen immunitetin häiriötä (Kantar ym. 2003). T-solut toipuvat hitaasti lymfooman ja nopeasti esimerkiksi nefroblastooman hoitojen jälkeen. Sädehoito, myös paikallinen, puolestaan viivästyttää T-solujen toipumista (Alanko ym. 1995). IgG- (+ alaluokat), IgA- ja IgM- arvot ovat usein korjautuneet jo hoitojen päättyessä (Kantar ym. 2003).

Infektioita esiintyy ensimmäisenä vuonna vähemmän kiinteän syövän hoidon kuin leukemiahoitojen jälkeen (Kovacs ym. 2008). Rokotesuojansa (polio, jäykkäkouristus, hepatiitti B, vihurirokko, sikotauti ja tuhkarokko) hoidon aikana menettää 18–25 % potilaista (Zignol ym. 2004).

Lapsuusiän leukemian hoitoon liittyvä immuunivajavuustila

Akuutti lymfoblastileukemia on lasten tavallisin syöpätauti. Nykyään lapsen leukemian hoito perustuu solunsalpaajiin ja sädehoitoa käytetään enää harvoin (allogeeniset kanta-

solusiirrot, keskushermostoleukemia). Osalla potilaista hoito sisältää myös allogeenisen kantasolusiirron, jolloin immunologinen toipuminen on tavanomaista hitaampaa (van Tilburg ym. 2011).

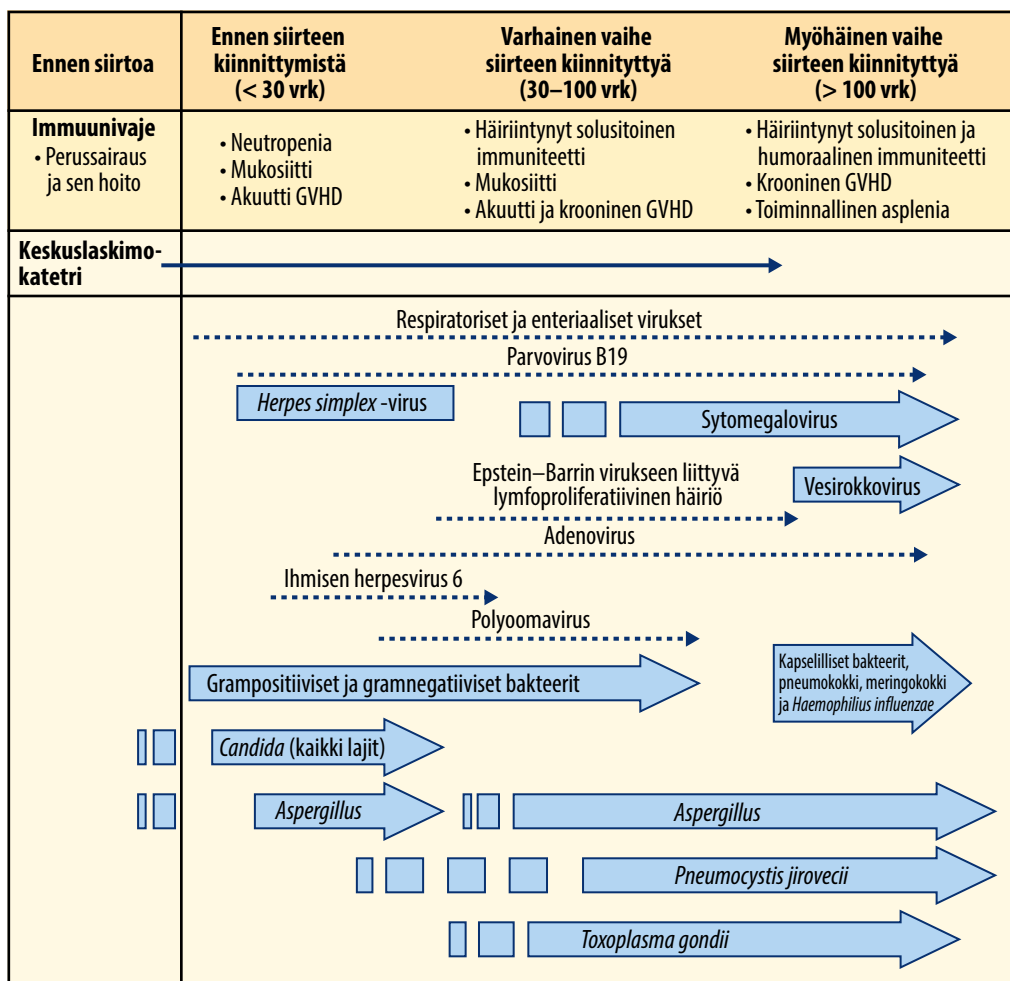
Leukemiaa potevan lapsen immunitettiin vaikuttavat sekä itse syöpäsairaus että siihen annettu kortikosteroidi- ja solunsalpaajahoido. Aiheuttamansa neutropenian lisäksi leukemiahoito vahingoittaa adaptiivista immunitettia myös pienentämällä T- ja B-lymfosyyttien määrää ja aiheuttamalla häiriöitä niiden toiminnassa. Tämä lisää herkkyyttä solunsisäisten patogeenien, kuten virusten, aiheuttamille infektioille (Haining ym. 2005).

Leukemiahoiton lyhytaikaisia vaikutuksia immunitettiin on tutkittu paljon. Hoitojen on todettu vähentävän lapsen elimistön kykyä muodostaa suojaavia vasta-aineita mikrobeja kohtaan hoidon aikana ja jopa 12 kuukautta sen jälkeen (Ek ym. 2005). Viime aikoina on myös opittu ymmärtämään geneettisten ominaisuuksien, erityisesti C4-, C2- ja Fc-gamma-RII-polymorfismien, vaikutusta infektiokerkyyteen etenkin immunosuppressiivisen hoidon aikana (Dahmer ym. 2005).

Lapsuusiän kantasolusiirtoon liittyvä immuunivajavuustila

Ennen kantasolusiirtoa annettavat jättiannoksiset solunsalpaajahoidot ja sädehoidot aiheuttavat merkittävän immuunivajavuustilan. Se on allogeenisen siirron (terve luovuttaja) jälkeen syvempi ja pitkäkestoisempi kuin autologisen kantasolutuen (potilaan omat solut) jälkeen. Tämä johtuu ennen muuta käänteishyljinnän ja sen hoidon vaikutuksesta immunologiseen järjestelmään. Itse käänteishyljintä häiritsee kateenkorvan toimintaa ja vaimentaa luuytimen solutuotantoa, mikä johtaa immunologisen toipumisen hidastumiseen (Hauri-Hohl ym. 2007, Shono ym. 2010). Seurauksena tästä potilailla todetaan muun muassa opportunisti-infektioita, latenttien virusten (HSV, vesirokkovirus, CMV, EBV) reaktivaatioita ja parasiitti-infektioita (toksoplasmoosi).

Immuunipuolustuksen vähittäinen toipuminen näkyy infektioiden ajoittumisessa



KUVA. Immuunipuolustuksen vähittäinen toipuminen näkyy infektioiden ajoittumisessa.

(**KUVA**). Nopeimmin (sadan vuorokauden kuluessa siirron jälkeen) toipuu luonnollinen immuuteetti (monosyytit, granulosyytit, makrofagit ja NK-solut sekä niiden toiminta). Sen sijaan hankinnainen immuuteetti (T- ja B-lymfosyytit sekä niiden toiminta) korjautuu selvästi hitaammin. B-lymfosyytit toipuvat keskimäärin 6–12 kuukauden ja T-solut 1–2 vuoden kuluessa siirrosta yksilöllisesti potilaan mukaan (Kalwak ym. 2002, Olkinuora ym. 2011).

CD4⁺-solujen (auttajasolut) toipuminen on hitaampaa kuin CD8⁺-solujen. Allogeenisen kantasolusiirron jälkeen T-lymfosyyttejä syntyy sekä kateenkorvassa että sen ulkopuolella. Ensivaiheessa tuotanto on kateenkorvasta riippumatonta, jolloin pääosin luovuttaja-

peräiset naiivit ja muisti-T-solut lisääntyvät saajan elimistössä. Jakautumista kateenkorvan ulkopuolella edistää muun muassa kään-teishyljintään liittyvä sytokiinituotanto (ns. sytokiiniomyrsky). Nämä solut liittyvät myös hankinnaiseen immuuteettiin, vaikka uusia naiiveja T-soluja ei synny ja solujen reseptorivalikoiman monimuotoisuus vähenee. Soluvälitteisen immuuteetin kattava toipuminen siirron jälkeen vaatii paitsi luuytimen myös ennen kaikkea kateenkorvan toipumisen (Krenger ym. 2011).

Lapsilla B-solujen palautuminen on hidasta. IgM:ää tuottavat B-solut toipuvat ensimmäisen vuoden aikana, IgA:ta tuottavat hitaammin. Kroonisen kään-teishyljinnän vuoksi

toipuminen voi kestää jopa vuosia. Rokotusvasteet heikkenevät kantasolusiirron seurauksena, ja rokotesuoja vaatii tehostamista siirron jälkeen (TAULUKKO 1).

Immuunijärjestelmän toipumiseen allogeenisen kantasolusiirron jälkeen vaikuttavat monet tekijät, kuten luovuttajan ominaisuudet (HLA-sopivuus), siirretyyppi (kerätty napaverestä, luuytimeestä tai kiertävästä verestä), siirteen muokkaus, esihoidot, saajan ikä, käänteishyljintä ja sen ehkäisy sekä hoidot ja tukihoidot (Storek ym. 2000, Kim ym. 2006).

Syöpähoidon ja käänteishyljinnän vaikutus kateenkorvaan ja luuytimeen

Lapsuusiän syövän hoidon vaikutukset näkyvät voimakkaasti ja kauan T-lymfosyyttien määrässä ja toiminnassa. Immuunivajavuus-tilasta toipuminen on kytköksissä ikään, sillä yli 15-vuotiailla CD4⁺-solujen pitkäaikaiset puutokset ovat tavallisempia. Ensisijaisena syynä ilmiöön pidetään ikään liittyvää kateenkorvan toiminnan heikkenemistä sekä syöpä-

hoidon ja käänteishyljinnän aiheuttamaa suoraan soluvauriota. Käänteishyljintä tuhoaa kateenkorvan epiteelisoluja (TEC), minkä seurauksena tymosyyttien (T-solujen esiasteet) kypsyminen häiriintyy. Tuloksena on häiriö immunologisen toleranssin kehittämisessä, mikä puolestaan edistää kroonisen käänteishyljinnän kehittymistä (Hauri-Hohl ym. 2007). Käänteishyljinnän on edelleen todettu vaikuttavan myös luuytimen muihin kuin hematopoieettisiin soluihin (Shono ym. 2010) ja siten B-lymfosyyttien esiasteiden tuotantoon (Storek ym. 2001). Keinot kateenkorvan suojaamiseksi tai sen toipumisen nopeuttamiseksi ovatkin tutkimuksen kohteena (mm. keratinsyyttikasvutekijä ja kasvuhormoni) (Hollander ym. 2010).

Immunologisen toipumisen arvioiminen

Kateenkorvan ja luuytimen asema T- ja B-lymfosyyttien tuotannossa on keskeinen. Kypsytysprosessissa T-solureseptorien alfa- ja beetaketjujen sekä B-solureseptorien kevyt- ja

TAULUKKO 1. Rokotusohjelma kantasolusiirtojen (sukulais-, rekisteri- ja autologinen siirre) jälkeen THL:n suositusten mukaan (1.1.2013 alkaen).

Rokotteen tyyppi tai kohdesairaus tai mikrobi	Annokset	Rokotusaikataulu (kuukausia siirrosta)
Kurkkumätä	3	6, 8, 14
Jäykkäkouristus	3	6, 8, 14
Inaktivoitu poliorokote	3	6, 8, 14
Tyyppin b <i>Haemophilus influenzae</i> (Hib)	3	6, 8, 14
Pneumokokkikonjugaatti (PCV7)	3	6, 8, 14 Käänteishyljinnästä kärsiville neljä annosta, sillä vaste PPV23:een heikko
Pneumokokkipolysakkaridi (PPV23)	1	Kaksi kuukautta viimeisen PCV7-rokotuksen jälkeen ja tehoste viiden vuoden kuluttua
Tuhkarokko + sikotauti + vihurirokko (MPR)	2	24 kk:n kuluttua siirrosta, potilaalla ei kolmen edellisen kuukauden immunosuppressoivaa lääkitystä, ei todettua käänteishyljintää eikä aiempaa MPR-rokotusta. Lapsille annokset 4 vk:n välein
Influenssa	Vuosittain	4–6 kk siirron jälkeen (jos alle 6 kk siirrosta tehostetaan rokotusta 4 vk:n kuluttua uusinnalla)
Ihmisen papilloomavirus (HPV)	3	6, 8, 18 (9–26-vuotiaille miehille ja naisille)

1236 Rokotusten aloittaminen edellyttää, että trombosyyttimäärä on yli $40 \times 10^9/l$.

raskasketjujen geenien uudelleen järjestyessä syntyvät uudet reseptorit. Sivutuotteena muodostuu solunsisäisiä, jakautumattomia ja PCR-menetelmällä mitattavia DNA-jaksoja, joita kutsutaan T-soluissa TREC:iksi (T-cell receptor excision circles) ja B-soluissa KREC:iksi (kappa-deleting recombination excision circles). TREC-mittausta käytetäänkin kateenkorvan toiminnan ja KREC-mittausta B-solujen uudistuotannon mittarina (Serana ym. 2011).

Virtausytometrialla voidaan mitata eri kehitysvaiheissa olevien solujen määriä (TAULUKKO 2). Solujen toimintaa on mahdollista arvioida jakautumisvasteen (mitogeenit ja spesifiset antigeenit), sytotoksisten vasteiden ja sytokiiniin tuotannon avulla. Immunologisen toipumisen toiminnallisena mittarina käytetään myös rokotevasteita (Inaba ym. 2012). Elpymisen arvioimista vaikeuttavat kliinisessä käytössä olevien mittareiden puute ja immuunijärjestelmän monimuotoisuus.

Immuunivajavuustilaan liittyvät bakteeri- ja sieni-infektiot sekä niiden hoito

Infektiot ovat vieläkin keskeinen syy syöpäpotilaiden hoidon aikaisiin kuolemiin (Gooley ym. 2010). Huolimatta tukihoidon kehityksestä edelleen esimerkiksi 2–5 % leukemiaa sairastavista lapsista kuolee muun syyn kuin taudin uusiutumisen takia (Christensen ym. 2005).

Leukemiaa sairastavilla lapsilla esiintyy enemmän solunsalpaajahoidon aikaisia kuumejaksoja kuin kiinteitä syöpiä sairastavilla lapsilla (Madani 2000). Suurimmassa infektiovaarassa ovat AML:ää sekä uusiutunutta ALL:ää sairastavat. Kuumejaksojen ilmaantuvuus tavanomaisen leukemiahoidon saaneilla on 2,1–4,2 episodialue riskivuotta kohden (Katsimpardi ym. 2006, Koskenvuo ym. 2008), ja ilmaantuvuus vaihtelee hoidon intensitee-

TAULUKKO 2. Keskeisiä immunologisia menetelmiä kliinisessä ja tutkimustyössä.

Menetelmä	Kohde	Kliinisessä käytössä	Tutkimuskäytössä	Huomautuksia
Virtausytometria	T-solut (CD3), kvantitatiivinen määräytyminen, CD4-solut (auttaja-T-solut), CD8-solut (sytotoksiset T-solut), CD16, CD56-solut (NK-solut), Sääteittäjä-T-solut	+	+	Kliinisessä työssä suppeammin, tutkimussektorilla alaryhmät laajemmin
	B-solut (CD19), kvantitatiivinen määräytyminen, Naaiivit B-solut, Switch-B-solut, Non-switch-B-solut	+	+	
Lymfosyyttien jakautuminen mitogeenin tai spesifisen antigeenin vaikutuksesta (radioaktiivisen tymidiinin inkorporoituminen DNA:han)	Lymfosyyttien stimulaatio – mitogeeneilla (PHA, Con A, PWM) – spesifisillä antigeeneilla	+	+	Kliinisessä työssä yksilöllisesti käytössä, tutkimuspuolella laajemmin
Vastemääritykset eri menetelmin (mm. EIA eli entsyymi-immunologinen menetelmä)	Vasta-ainevälitteisen immunitietin tutkiminen Rokotusvasteen arviointi ja seuranta	+	+	
ELISPOT	Immunoglobuliinia tuottavien B-solujen kvantitatiivinen arvio Immunoglobuliinia tuottavat solut (ISC)	–	+	
PCR-mittaus	Kateenkorvan toiminnan mittaus (TREC)	–	+	

YDINASIAIAT

- ▶▶ Lasten syöpähoitoihin liittyy aina immuunivajavuustila, jonka vaikeuteen ja kestoon vaikuttavat monet tekijät.
- ▶▶ Immuunivajavuustila koskee sekä soluvälitteistä että humoraalista järjestelmää.
- ▶▶ Tilaan liittyy suurentunut bakteeri-, sieni- ja virusinfektioiden riski.
- ▶▶ Kantasolusiirtoihin liittyvä immuunivajavuustila on syvä ja pitkäkestoinen, mikä johtuu muun muassa käänteishyljinnän vaikutuksesta immuunijärjestelmän keskeisiin elimiin.
- ▶▶ Immuunipuutteisen potilaan hoidossa korostuvat riskitekijöiden havaitseminen, immuunijärjestelmän toipumisen seuranta sekä komplisoivien tekijöiden tehokas hoito.

tin mukaan (Castagnola ym. 2007). Kuume komplisoi yli 40 %:a neutropeniajaksoista suuririskisissä lasten leukemiatapauksissa ja non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla (enemmän kuin 1 episodi 30:tä riskipäivää kohti). Leukemia- ja lymfoomahoidon ylläpitovaiheessa kuumetta esiintyi alle 10 %:ssa neutropeniajaksoista ja sen ilmaantuvuus oli alle 0,3 episodtia 30:tä riskipäivää kohti (Castagnola ym. 2007).

Aiemmin syöpää sairastavan lapsen infektion syy selvisi vain vajaassa 20 %:ssa kaikista kuumejaksoista (Pizzo ym. 1982). Nykyaikaisilla mikrobiologisilla menetelmillä infektioiden aiheuttajat pystytään selvittämään aiempaa laajemmin. Etenkin virusdiagnostiikassa kvalitatiiviset ja kvantitatiiviset PCR-menetelmät ovat kehittyneet. Ylähengitystieinfektiot ovat tavallisia ei-neutropeenissa syöpää sairastavilla. Infektion syy selviää nykyisin jopa 60 %:ssa kuumejaksoista (virusinfektiot, ks. jäljempänä). Neutropeenista kuumejaksoista noin 10–30 %:ssa esiintyy bakteremiaa, ja loput luokitellaan edelleen ”fever of unknown origin” (FUO) jaksoiksi.

Bakteremian aiheuttavat yleensä suoliston, nielun tai ihon bakteerit, jotka pääsevät verenkiertoon neutropenian aikana limakalvovaurioiden tai keskuslaskimokatetrin kautta (Santolaya ym. 2002). Luuydinlama, puutteellinen ravitsemus sekä kajoavat toimenpiteet lisäävät riskiä.

Grampositiiviset bakteerit (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*) ovat tavallisimpia aiheuttajia veriviljelypositiivisissa infektioiden. Gramnegatiivisista bakteereista puolestaan yleisimpiä ovat *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Klebsiella*-lajit. Sieni-infektioiden osuus jää alle 10 %:iin; tavallisimpia sienipatogeenia ovat *Aspergillus fumigatus* ja *Candida*-lajit. Sieni-infektion aiheuttamissa sepsiksissä kuolleisuus on suuri (yli 20 %) verrattuna bakteerisepsikseen (10–17 %).

Hoidettaessa syöpää sairastavan lapsen neutropeenista kuumetta ensisijaisen tärkeää on nopea laajakirjoisen, empiirisen mikrobilääkehoidon aloitus potilaan kliinisestä voinnista riippumatta (Dubos ym. 2012). Ennen hoidon aloitusta tulee kuumeiselta lapselta ottaa veriviljelynäyte ainakin keskuslaskimokatetrin. Mikäli kuume jatkuu kattavasta mikrobilääkehoidosta huolimatta yli neljä vuorokautta, on hoitoon liitettävä myös laajakirjoinen sienilääke, tavallisimmin jokin ekinokandiini. Neutropeenisen potilaan mikrobilääkehoitoa tulee jatkaa, kunnes luuydin osoittaa elpymisen merkkejä ja potilas on myös kliinisesti toipunut. Tarpeettoman pitkiä mikrobilääkehoitoja tulee välttää lääkeresistenssin kehittymisen takia.

Syöpää sairastavien lasten infektioiden hoito noudattaa yleisiä sepsishoidon periaatteita. Potilaan happeutumista ja hänen virtsaneritystään tulee tarkkailla. Samoin huolehditaan verenpaineen tukemisesta ja nesteytyksestä. Vuotoja ja veren hyytymistä täytyy niin ikään seurata. Luuydinlamasta kärsivä lapsi tarvitsee toistuvasti verituotteita. Infektion aikana hemoglobiinipitoisuuden on hyvä olla enemmän kuin 90 g/l ja trombosyyttimäärän yli 30–50 x 10⁹/l. Neutrofilikasvutekijän käyttöä suositellaan kuumeipotilaalle, mikäli neutropenian arvioidaan kestävän pitkään (yli

viikon). Tutkimusten mukaan tämä vähentää infektioihin liittyvää kuolleisuutta (Kuderer ym. 2006). Kasvutekijöitä ei kannata antaa myeloista leukemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastaville potilaille muutoin kuin erityistapauksissa.

Mikäli sepsiksen on aiheuttanut *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, sieni tai *Bacillus*-laji, suositellaan keskuslaskimokate-trin poistoa ja uuden asettamista infektion parannuttua. Katetri on syytä poistaa myös silloin, jos sen tunneli tai portin juuri tulehtuu tai jos katetri tukkeutuu. Myös endokardiitin yhteydessä tai veriviljelypositiivisen infektion jatkuessa hoidosta huolimatta katetri kannattaa poistaa.

Leukemiapotilaista saadun kokemuksen mukaan *Pneumocystis jirovecii* profylaksin teho on kiistaton. Allogeenisen kantasolusiirron jälke-
Pneumocystis jirovecii aiheuttaman keuhkokuumeen riski on suuri. Ehkäisyä käytetään lapsilla koko hoidon ajan ja 1–2 kuukautta sen jälkeen. Jos potilas saa prednisolonia tai siklosporiinia tai jos hänellä on krooninen käänteishyljintä, ehkäisyä on jatkettava niin kauan, kunnes nämä riskitekijät eivät ole enää vaikuttamassa. Erityisesti *Pneumocystis jirovecii*-infektion vaara kasvaa, jos hoitoon kuuluu suuri annos prednisolonia (yli 20 mg/vrk yli kuukauden ajan) tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen immunitettiin.

Immuunivajavuustilaan liittyvät virusinfektiot ja niiden hoito

Aiempaa tarkempi virusinfektioiden diagnostiikka on aiheellista, koska näihin infektioihin on olemassa eri viruslääkevaihtoehtoja. Nykyisin annetaan asikloviiria ja valasikloviiria herpesviruksen aiheuttamiin infektioihin (herpes, vyöruusu, vesirokko). CMV- ja HHV-6-infektioiden (esim. aivotulehdus) hoitoon käytetään laskimoon annettavaa gansikloviiria tai suun kautta otettavaa valgansikloviiria. Oseltamiviirin ja tsanamiviirin on osoitettu lyhentävän influenssainfektion kestoa sekä vähentävän syöpäpotilaiden keuhkokuumeen riskiä (Chemaly ym. 2007). Solunsalpaaja-hoitoja saaville syöpäpotilaille tuleekin antaa ehkäisevä lääkitys altistustilanteessa (esim. perheenjäsenen sairaus). RSV:n aiheuttaman hengitystieinfektion hoitoon käytetään ribaviriinia, vaikka näyttö lääkkeen tehosta on niukka. Sidofoviirilla on puolestaan osoitettu olevan tehoa adenoviruksen ja BK-polyoomaviruksen aiheuttamiin infektioihin. Tehokasta hoitoa EBV:n aiheuttamiin infektioihin ei edelleenkään ole tarjolla.

Vesirokkoa ehkäistään valasikloviirilla. Tarvittaessa on mahdollista käyttää varicella-zosterviruksen hyperimmunoglobuliinia, jos kontaktista on kulunut alle 72 tuntia.

TAULUKKO 3. Kantasolusiirron saaneen lapsen tai nuoren ja hänen perheensä infektioprofylaksi.

Rokotukset lähikontakteille	
Inaktivoitu influenssarokote	Vuosittain
Vesirokkorokote	Yli 12 kk:n ikäisille sekä kaikille, joilla ei ole vesirokkoimmunitettä (ei kuitenkaan raskaana oleville tai immuunipuutteisille). Kaksi annosta, minimissään kuukauden välein.
Pfyylaksi potilaalle	
<i>Pneumocystis jirovecii</i> -profylaksi (sulfa-trimetopriimi)	Immunosuppressiivisen lääkityksen aikana ja sen jälkeen parin kuukauden ajan.
Sieniprofylaksi	Kortikosteroidilääkityksen aikana sekä vaikeimmissa neutropenioissa.
Profylaksi vesirokkokontaktissa	Asikloviiri- tai valasikloviirilääkitys 3 vrk:n jälkeen 22. päivään kontaktista – autologiset (< 6 kk siirrosta) – allogeeniset (12 kk siirrosta tai > 12 kk + immunosuppressiivinen lääkitys tai CD4-solut < 0,2 x 10 ⁹ /l)
Potilaan eristys	Kantasolusiirron jälkeen sairaalaeristys kunnes neutropenia on väistynyt. Koulun aloitus vuoden kuluttua siirrosta tai kunnes riittävä näyttö immunologisesta toipumisesta.

Immuunipuutteisen lapsipotilaan infektioiden ehkäisy

Lapsuusiän syövän hoitojen aikana ja lapsipotilaan toipuessa hoidosta tai kantasolusiirrostosta infektioteriä on tarpeen. Päivähoitokäisille suositellaan kotihoitoa tai hoitoa pienryhmissä ja kouluikäisille järjestetään opetus yksilöllisesti. Eristys jatkuu syöpähoitojen jälkeen 3–12 kuukautta muun muassa hoidon intensiteetin ja immunitietin arvioitun toipumisajan mukaan (TAULUKKO 3).

Rokotukset käynnistetään aikaisintaan kuusi kuukautta tavanomaisen syöpähoidon tai kantasolusiirron jälkeen (TAULUKKO 1). Eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita kannattaa antaa aikaisintaan 12 kuukauden kuluttua tavanomaisesta syöpähoidosta, 24 kuukauden päästä kantasolusiirrosta tai vuoden jälkeen immunosuppression päätty-

misestä. Hoitojen aikana perheenjäsenille ja yksilöllisen harkinnan mukaan myös syöpää sairastavalle lapsipotilaalle on hyvä antaa kausi-influenssarokote. Muutoin syöpää potevan lapsen rokottamista hoidon aikana ei suositella.

Lopuksi

Lapsuusiän syövän hoitoon liittyy aina vakaavuudeltaan vaihteleva immuunivajavuustila. Se on vaikein ja pitkäkestoisin allogeenisen kantasolusiirron läpikäyvillä, vaikkakin myös heillä immuunijärjestelmä toipuu nopeammin kuin aikuisilla. Immuunivajavuustila altistaa erityisesti infektiolle mutta joskus myös sekundaariselle syöväälle. Mahdollisuudet seurata immunitietin toipumista kehittyvät nopeasti. Tällöin on tärkeää tunnistaa riskitekijät, seurata komplikaatiota ennakoivia löydöksiä ja hoitaa infektiot tehokkaasti. ■

HELENA OLKINUORA, LT, lastentauteihin erikoistuva lääkäri
Lasten ja nuorten sairaala, Helsinki

MINNA KOSKENVUO, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenhematologi ja onkologi
TYKS, lasten hematologian ja onkologian osasto

JAANA RAHIALA, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenhematologi ja onkologi, lasten infektiolääkäri, apulaisylilääkäri
Porvoon sairaala, lastenyksikkö

VELI-JUKKA ANTTILA, dosentti, infektiosairauksien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö, infektiosairauksien klinikka

KIM VETTENRANTA, dosentti, lastentautien ja lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, Lasten ja nuorten sairaala

SIDONNAISUUDET

Helena Olkinuora: Ei sidonnaisuuksia

Minna Koskenvuo: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Lounais-Suomen Syöpäyhdistys, Nona ja Kullervo Väreeseen säätiö, Syöpäjärjestöt), työsuhde (HUS, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Alexicon, MSD, Pierre-Fabre)

Jaana Rahiala: Ei sidonnaisuuksia

Veli-Jukka Anttila: Luentopalkkio (Astellas, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Ratiopharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astellas, MSD, Pfizer)

Kim Vetterranta: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Immune deficiency and infections in children having cancer

Childhood cancer and its treatment weaken the immune defenses and predispose the patient to infections. The recovery of immune defences depends on the provided cancer therapy and associated complications such as the graft-versus-host reaction. Recovery takes place gradually and the spectrum of infections suffered by the patient reflects the different stages of restoration of the immune defenses. Bacterial and fungal infections dominate the early, neutropenic phase, viral infections being predominant during the later lymphocytopenic phase. In the follow-up it is essential to recognize the risk factors, to observe the recuperation of the immune system and to treat the complications.

KIRJALLISUUTTA

- Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:373–8.
- Allen UD. Factors influencing predisposition to sepsis in children with cancers and acquired immunodeficiencies unrelated to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S80–6.
- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, ym. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;45:1296–304.
- Chatzidimitriou D, Gavriilaki E, Sakellari I, Diza E. Hematopoietic cell transplantation and emerging viral infections. *J Med Virol* 2010;82:528–38.
- Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, ym. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007;44:964–7.
- Cheng FW, Leung TF, Chan PK, ym. Recovery of humoral and cellular immunities to vaccine-preventable infectious diseases in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:195–204.
- Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, ym. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br J Haematol* 2005;131:50–8.
- Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S61–73.
- Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2012;19:39–43.
- Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:461–8.
- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, ym. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:2091–101.
- Haining WN, Neuberg DS, Keczkemethy HL, ym. Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;106:1749–54.
- Hauri-Hohl MM, Keller MP, Gill J, ym. Donor T-cell alloreactivity against host thymic epithelium limits T-cell development after bone marrow transplantation. *Blood* 2007;109:4080–8.
- Hollander GA, Krenger W, Blazar BR. Emerging strategies to boost thymic function. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:443–53.
- Inaba H, Hartford CM, Pei D, ym. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012;156:109–17.
- Kalwak K, Gorczyńska E, Toporski J, ym. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002;118:74–89.
- Kantar M, Cetingul N, Kansoy S, Kutukculer N, Aksu G. Immune deficiencies following cancer treatment in children. *J Trop Pediatr* 2003;49:286–90.
- Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, ym. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 2006;14:277–84.
- Kim DH, Sohn SK, Won DI, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Rapid helper T-cell recovery above 200 x 10⁶/l at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1119–28.
- Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, ym. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:974–80.
- Kovacs GT, Barany O, Schlick B, ym. Late immune recovery in children treated for malignant diseases. *Pathol Oncol Res* 2008;14:391–7.
- Krenger W, Blazar BR, Hollander GA. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:6768–76.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258–66.
- Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28:367–73.
- Olkinuora H, von Willebrand E, Kantele JM, ym. The impact of early viral infections and graft-versus-host disease on immune reconstitution following paediatric stem cell transplantation. *Scand J Immunol* 2011;73:586–93.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:153–65.
- Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, ym. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678–83.
- Serana F, Airo P, Chiarini M, ym. Thymic and bone marrow output in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2011;31:540–9.
- Shono Y, Ueha S, Wang Y, ym. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:5401–11.
- Simon A, Schildgen O, Schuster F. Viral infections in paediatric patients receiving conventional cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 2008;93:880–9.
- Storek J, Espino G, Dawson MA, Storer B, Flowers ME, Maloney DG. Low B-cell and monocyte counts on day 80 are associated with high infection rates between days 100 and 365 after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 2000;96:3290–3.
- Storek J, Wells D, Dawson MA, Storer B, Maloney DG. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2001;98:489–91.
- van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB, ym. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 2011;152:201–10.
- Wolk JA, Stuart MJ, Stockman JA 3rd, Oski FA. Neutropenia, fever, and infection in children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1977;131:157–8.
- Zignol M, Peracchi M, Tridello G, ym. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004;101:635–41.