

Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia

Avaliação da proteção vacinal contra sarampo e rubéola após o tratamento em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda previamente imunizadas

Sáhlua M. Volc¹, Maria T. A. Almeida², Márcia D. Abadi³,
Ana Lucia Cornacchioni⁴, Vicente Odone Filho⁵, Lílian M. Cristofani⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar a história vacinal e a situação da proteção vacinal contra sarampo e rubéola em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda após o término do tratamento.

Métodos: O estado imunológico contra o sarampo e a rubéola foi avaliado pela técnica ELISA em 22 crianças com leucemia linfóide aguda após o término do tratamento.

Resultados: Dos 22 pacientes, 20 haviam recebido previamente duas doses da vacina do sarampo, e 18 deles, uma dose da vacina da rubéola. Soropositivos para sarampo e rubéola resultaram em 65 e 88,9%, respectivamente, sem correlação com idade do paciente, agressividade do tratamento ou tempo decorrido entre final do tratamento e coleta da amostra.

Conclusão: Detectamos falha na proteção vacinal contra sarampo e rubéola em 35 e 11,1% dos casos, respectivamente. Recomendamos, ao final do tratamento para leucemia linfóide aguda, aplicar reforço da vacina contra sarampo, avaliar o estado imunológico contra rubéola e, se necessário, revacinar o paciente.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(6):481-4: Imunização, imunossupressão, quimioterapia.

Abstract

Objective: To assess the vaccination history and the status of vaccine-induced protection from measles and rubella in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia.

Methods: Measles and rubella immunological status was assessed by the ELISA technique for 22 children previously treated for acute lymphoblastic leukemia.

Results: From the total of 22 patients, 20 had been given two doses of measles vaccine and 18 had had one dose of rubella vaccine. The percentage of patients seropositive for measles and rubella were 65 and 88.9%, respectively, with no correlation with age of patient, aggression of treatment or the time passed between the end of treatment and sample collection.

Conclusions: We detected that vaccination had failed against measles and rubella in 35 and 11.1% of cases, respectively. We recommend that a measles booster be given after the completion of treatment for acute lymphoblastic leukemia and that rubella immunity status should be assessed at this point, with revaccination performed when necessary.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(6):481-4: Immunization, immunosuppression, chemotherapy.

1. Mestre, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
2. Doutora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Oncologia, Instituto da Criança – Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ICr-ITACI), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP.
3. Mestre. Médica assistente, Unidade de Oncologia, Instituto da Criança – ICr-ITACI, HCFMUSP, São Paulo, SP.
4. Mestre, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Oncologia, Instituto da Criança – ICr-ITACI, HCFMUSP, São Paulo, SP.
5. Professor associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Chefe, Unidade de Oncologia, Instituto da Criança – ICr-ITACI, HCFMUSP, São Paulo, SP.
6. Doutora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Oncologia, Instituto da Criança – ICr-ITACI, HCFMUSP, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 29.12.05, aceito em 26.06.06.

Como citar este artigo: Volc SM, Almeida MT, Abadi MD, Cornacchioni AL, Odone Filho V, Cristofani LM. Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:481-4.

Introdução

Anormalidades na resposta imunológica específica, tanto celular quanto humoral, têm sido detectadas em cerca de 80% das crianças após o tratamento convencional para neoplasias malignas, inclusive leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹. A doença de base e o próprio tratamento promovem importante imunossupressão, que pode permanecer mesmo após a recuperação dos valores leucocitários no sangue periférico².

A avaliação da situação imunológica dos pacientes após o término do tratamento, no que tange à proteção vacinal contra doenças comuns na infância, é assunto pouco estudado, mas relevante. Ela permite averiguar o estado imunológico dessas crianças através da situação sorológica para doenças contra as quais foram previamente imunizadas. Dessa análise, dependerão as recomendações quanto à imunização desses pacientes, sendo que o esquema ideal de reimunização ainda é objeto de discussão³.

Neste estudo, avaliamos o impacto que a terapia da LLA tem sobre a proteção vacinal contra sarampo e rubéola, bem como verificamos se há necessidade ou não de revacinação desses doentes ao final do tratamento.

Métodos

Foram avaliados 22 pacientes que terminaram o tratamento para LLA entre setembro de 1999 e agosto de 2002. Doze pacientes receberam tratamento segundo programa de alto risco, e 10 pacientes, segundo programa de baixo risco. Todos haviam completado a terapia antileucêmica e encontravam-se em remissão completa da doença.

De cada paciente, foram coletados 6 mL de sangue, que foi centrifugado a 3.000 rpm por 15 min, separado em alíquotas de 500 µL e armazenado a -20 °C.

Ao final da fase de coleta, foram realizadas sorologias contra rubéola e sarampo pelo método ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*⁴). Os testes sorológicos para a rubéola foram realizados utilizando *kit* comercial *Enzygnost® Anti-Rubella-Virus/IgG* (Dade-Behring).

Quanto ao sarampo, a eficácia da vacina foi avaliada com a medição da resposta imunológica através dos títulos de soroconversão ou através da média geométrica dos títulos de amostras pós-vacinais⁵.

Resultados

As 22 crianças portadoras de LLA foram avaliadas. A idade, no momento da avaliação, variou de 4 anos e 7 meses

a 17 anos e 7 meses, com mediana de 8 anos. O período médio desde o término do tratamento foi de 13 meses, variando de 1 a 36 meses.

Em relação à situação vacinal, observamos que todos os 22 doentes receberam a primeira dose da vacina contra o sarampo, visto que é obrigatória em todo o território nacional⁶. O mesmo não aconteceu com a segunda dose da vacina contra o sarampo, pois dois pacientes não a receberam; a vacina contra a rubéola não foi aplicada em quatro pacientes. Assim, 4/22 (18,2%) pacientes analisados não tinham esquema de vacinação correto, que estava adequado em 18/22 (81,2%). A Tabela 1 mostra a situação vacinal e sorológica dos pacientes estudados.

Ao avaliar a situação da imunidade humoral dos pacientes em relação ao sarampo, observamos que 20/22 pacientes receberam duas doses da vacina contra o sarampo. Nesse grupo, 13/20 (65%) apresentaram sorologia positiva para sarampo, e 7/20 (35%), negativa. Apenas 2/22 pacientes receberam uma única dose de vacina anti-sarampo, e a sorologia foi positiva em um paciente e negativa no outro. Não houve diferença significativa entre os grupos com uma ou duas doses da referida vacina e a situação imunológica em relação ao sarampo, segundo teste exato de Fisher ($p = 0,135$), embora ressaltemos o fato de o número de doentes com apenas uma dose da vacina ser pequeno.

Em relação à situação imunológica específica para rubéola, 18 (81,9%) casos receberam a vacina e quatro (18,2%) não foram vacinados. Dos 18 vacinados, 16 (88,9%) apre-

Tabela 1 - Idade, período fora de tratamento, situação vacinal e resultados de sorologias dos pacientes estudados

Paciente	Idade ao diagnóstico	Período fora de quimioterapia	Vacina sarampo 1 dose	Vacina sarampo 2 doses	Vacina rubéola	Sorologia sarampo	Sorologia rubéola
1	2 a 3 m	24 m	+	+	+	+	+
2	2 a 6 m	26 m	+	+	+	+	+
3	3 a	6 m	+	+	+	-	+
4	1 a 5 m	30 m	+	+	+	+	+
5	3 a 7 m	15 m	+	+	+	+	+
6	4 a 7 m	1 m	+	-	-	+	+
7	4 a 2 m	21 m	+	+	+	+	+
8	2 a 2 m	16 m	+	+	+	+	+
9	1 a 6 m	36 m	+	+	-	-	-
10	1 a 6 m	16 m	+	+	+	+	+
11	4 a 10 m	2 m	+	+	+	+	+
12	1 a 11 m	5 m	+	+	+	+	-
13	10 a	9 m	+	-	-	-	-
14	2 a 6 m	10 m	+	+	+	+	+
15	7 a	8 m	+	+	+	+	+
16	1 a 9 m	5 m	+	+	+	-	+
17	15 a	8 m	+	+	-	+	+
18	7 a 4 m	5 m	+	+	+	+	+
19	1 a 9 m	4 m	+	+	+	-	+
20	7 a	4 m	+	+	+	-	+
21	2 a 5 m	10 m	+	+	+	-	+
22	3 a	29 m	+	+	+	-	-

sentaram sorologia positiva e dois (11,1%), negativa. Dentre os quatro casos que não foram vacinados contra rubéola, dois apresentaram sorologia positiva e dois, sorologia negativa.

Avaliando a influência da idade do paciente ao diagnóstico da doença no resultado das sorologias utilizando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, observamos que não houve diferença significativa entre os grupos com sorologia positiva ou negativa, tanto para o sarampo ($p = 0,6569$) quanto para a rubéola ($p = 0,7655$).

Verificamos, também, se haveria correlação entre o período decorrente entre o término do tratamento e a coleta das amostras e o resultado das sorologias. Segundo o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, não houve diferença entre os grupos, seja para o sarampo ($p = 0,7323$), seja para a rubéola ($p = 0,2862$).

Comparando os pacientes tratados no programa mais intensivo (alto risco) com aqueles tratados no programa de risco básico, verificamos que não houve associação entre a agressividade do tratamento e o resultado sorológico encontrado, tanto para o sarampo ($p = 0,274$) quanto para a rubéola ($p = 1,000$).

Discussão e conclusões

Ao completar o tratamento antineoplásico, a criança portadora de câncer retoma todas as atividades pertinentes à sua faixa etária. Nessa fase, o reconhecimento da situação imunológica em que essas crianças se encontram, principalmente em relação à proteção contra doenças comuns na infância, torna-se relevante. Entretanto, não há consenso quanto às medidas a serem tomadas, e as referências de literatura quanto ao tema são poucas.

Feldman et al. avaliaram 39 crianças, previamente vacinadas, antes e após o tratamento quimioterápico. Ao diagnóstico da leucemia, a positividade de IgG específica para sarampo era acima de 90% e, para rubéola, de 85%. Após o tratamento, as taxas de soropositividade para sarampo caíram em 13% (de > 90 para 77% soropositivos) e, para rubéola, em 21% (de 85 para 64% soropositivos). Para esse autor, o tratamento antileucêmico é o maior contribuinte para a perda dos anticorpos, uma vez que, ao diagnóstico da leucemia, os níveis eram próximos aos observados na população normal⁷.

Nilsson et al. avaliaram 43 crianças que terminaram o tratamento para LLA, todas vacinadas contra sarampo e rubéola. Encontraram apenas 60% de soropositividade para o sarampo e 72% para a rubéola, valores inferiores aos esperados para a população sadia. Sugerem que todas as crianças sejam revacinadas ao final do tratamento⁸.

Brodman et al. encontraram 52% de positividade para sarampo e 76% para rubéola em 99 crianças tratadas de LLA e fora de terapia há 1 ano⁹.

Em nosso estudo, verificamos que 65% das crianças mantêm níveis adequados de anticorpos contra o sarampo após o término do tratamento, resultado bastante seme-

lhante aos referidos pelos autores acima citados. Entretanto, níveis de positividade de 60-65% são muito inferiores aos 95-99% de soroconversão após o esquema básico de vacinação anti-sarampo esperados para a população sadia em geral¹⁰, o que torna mais de 25% de nossos pacientes suscetíveis ao sarampo.

Esse reduzido índice de soropositividade deve-se provavelmente à perda dos anticorpos protetores, induzidos pela vacinação prévia, durante o tratamento antileucêmico, como referido por Feldman et al.⁷. Em nosso estudo, essa afirmação é uma inferência, uma vez que temos como limitação o fato de não termos realizado a dosagem dos anticorpos contra sarampo e rubéola ao diagnóstico da leucemia, o que nos permitiria comparar sua taxa de positividade com aquela obtida ao final do tratamento, confirmando a perda dos anticorpos. Outros autores também sugerem que a perda dos anticorpos é induzida tanto pela doença quanto pelo tratamento antineoplásico, sendo mais intensa quanto mais agressiva for a terapêutica empregada¹¹. No presente estudo, entretanto, não houve influência da agressividade do tratamento com a positividade ou não da imunidade contra sarampo ou rubéola. Tampouco houve correlação entre a idade do paciente ao diagnóstico da leucemia e a soropositividade, nem entre o tempo decorrido entre o final do tratamento e a coleta das amostras e a soropositividade.

Apesar dos baixos níveis de anticorpos contra o sarampo encontrados em 35% dos sobreviventes de LLA em nosso estudo, não observamos nenhum caso da doença.

Com as considerações acima, recomendamos que os pacientes que terminaram o tratamento para LLA sejam revacinados com a vacina do sarampo, visto que a situação epidemiológica dessa doença em nosso meio, apesar de controlada, não foi resolvida. O vírus do sarampo não foi erradicado de todos os países, e existe o risco de novas epidemias, ainda que regionais.

Ao avaliarmos o estado de proteção vacinal contra a rubéola, encontramos níveis ainda altos de manutenção dessa proteção (88,9%), o que nos leva a sugerir a avaliação da sorologia contra a rubéola após o término do tratamento da LLA e a revacinação apenas daqueles indivíduos sem proteção.

Existem guias de orientação de imunização apenas para pacientes submetidos a transplante de medula óssea¹². Mahajan avaliou 15 centros de tratamento de câncer infantil em relação à política de vacinação de crianças submetidas a tratamento antineoplásico. Todos os centros suspendiam a imunização durante o tratamento e a reiniciavam de 6 a 12 meses após o seu término. Os pacientes com vacinação básica completa não eram vacinados em 11 centros, dois centros repetiam todo o esquema básico (DPT/DT, OPV, HiB e tríplice viral) e dois centros faziam reforços para DPT, OPV, HiB e tríplice viral¹³.

Como observamos, a conduta de imunizações em pacientes submetidos a quimioterapia convencional é controversa. Diante da agressividade dos esquemas atuais de quimioterapia, recomendamos reforço da vacina contra

sarampo a todas as crianças com LLA após completarem o tratamento. Quanto à rubéola, deve ser averiguada a situação sorológica e recomendada a vacina aos pacientes não protegidos.

Referências

- Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V. Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with BFM therapy. *J Pediatr* 1995;127:68-75.
- MacLennan IC, Liu YJ, Johnson GD. Maturation and dispersal of B-cell clones during T cell-dependent antibody responses. *Immunol Rev*. 1992;126:143-61.
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1992;69:1481-6.
- Forghani B, Schmidt NJ. Antigen requirements, sensitivity and specificity of enzyme immunoassays for measles and rubella viral antibodies. *J Clin Microbiol*. 1979;9:657-64.
- de Souza VA, Pannuti CS, Sumita LM, de Andrade Junior HF. Enzyme linked immunosorbent assay - IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. *J Med Virol*. 1997;52:275-9.
- Weckx LY, Carvalho ES. Calendário vacinal: dinâmica e atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(Supl 1):s149-54.
- Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntire B, Iyer R. Decline in rates seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:388-90.
- Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 2002;109:e91.
- Brodman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowski P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr*. 2005;146:654-61.
- Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde, CENEPI. Nota técnica "saiba mais" - Sarampo. *Vigilância Epidemiológica - Imunizações*. 09/05/2002.
- 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.
- Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:455-60.
- Mahajan A, English MW, Jenney ME, Foot A. Survey of immunisation practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:270-1.

Correspondência:
 Lílian M. Cristofani
 Rua Galeno de Almeida, 148
 CEP 05410-030 – São Paulo, SP
 Tel.: (11) 3897.3811
 Fax: (11) 3897.3803
 E-mail: lilianmc@icr.hcnet.usp.br.