

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ VE LENFOMALARINDA EPSTEİN-BARR VİRUS ENFEKSİYONU

Gülcan Türker*

Ulya Ertem**

Tahsin Teziç***

Ali Pamir****

Şükrü Hatun****

Maligın hastalıklar, çocukluk çağında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bunların içinde ülkemizde, lösemi ve lenfomalar görülme sıklığı açısından ilk sıraları almaktadırlar (3,4). Gelişen tedavi olanakları ile bu çocukların yaşam süreleri belirgin miktarda uzatılmış, hatta kür imkanları sağlanmış ise de halen önemli bir kısmına istenilen oranda faydalı olunamamaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı bilinen bu hastalıkların etyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmaların tedavi imkanlarını da arttıracığına inanılmaktadır.

Burkitt Lenfoma (BL) ile epidemiyolojik ilişkisi belirlendiğinden beri Epstein-Barr Virus (EBV) un onkogenezisteki rolü üzerine yapılan araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu virusun primer ve sekonder immün yetmezlik durumlarında lenfoproliferatif hastalıklara yol açtığı saptanmış, BL ve nazofarengeal karsinoma dışında diğer birçok malignite ile ilişkisi gösterilmiştir. Çeşitli tümör dokularında EBV genomunun varlığının belirlenmesi onkogeneziste rol oynadığı görüşünü güçlendirmiştir. Virusun bu etkiyi primer enfeksiyon veya latent enfeksiyonun reaktivasyonları yoluyla gösterebileceği düşünülmektedir (1,2,5,9,10,11,13,16).

Bu bilgilerin ışığında, Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Onkoloji Bölümünde izlenen hastalar arasında en büyük grubu oluşturan lösemi ve lenfomalı olgularda, geçirilmiş EBV enfeksiyonunun sıklığını saptamak ve hastaların göstermiş olduğu yanıtı belirlemek amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

* Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Uzman Dr.

** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Klinik ve Onkoloji Bölüm Şefi Doç. Dr.

*** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Klinik Şefi Prof. Dr.

**** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Başasistanı Uzman Dr.

MATERYAL - METOD

Bu çalışma Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Onkoloji Bölümünde Mayıs 1989 - Mayıs 1990 arasındaki 1 yıllık sürede tanı alan, yaşları 2 - 12 yıl arasında değişen (ortalama 6.9 yıl) 20 akut lösemili ve yaşları 4 - 13 yıl arasında değişen (ortalama 8.2 yıl) 13 lenfomalı olmak üzere toplam 33 hastada yapıldı. Wright boyası ile boyanmış kemik iliği aspirasyon örneklerinin incelenmesi ile tanı konan ve alfa naftil asetat esteraz, peroksidaz, asit fosfataz özel boyaları ile ayırıcı tanıları yapılan akut lösemili vakaların 16 sı akut lenfoblastik lösemi (ALLO, 4 ü akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) olarak değerlendirildi. Lenfomalı olguların ise 2 si BL, 3 ü Hodgkin Lenfoma (HL), 8 i Burkitt dışı Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) patolojik tanısına sahipti. Tüm akut lösemili olgularımızda erkek cins hakimiyeti olup, ALL'lilerde E/K oranı 1.7, ANLL'lilerde 3.0 olarak saptandı. Lenfomalı olgularımızda ise E/K oranı 12.0 idi.

Çalışmaya alınan lösemi ve lenfomalı hastaların, ilk tanı anında ve herhangi bir kan ürünü veya kemoterapötik ajan almamış olmalarına özen gösterilerek 5 cc venöz kanları ilk kez kullanılan cam tüplere alınıp serumları ayrılarak derin dondurucuda -20 C° den daha soğukta saklandı.

Kulakta buşon ön tanısı ile hastanemize sevk edilen ve herhangi bir aktif hastalık bulgusu saptanamayan 2 - 12 yaş arası toplam 22 çocuk kontrol grup olarak kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubun serumlarındaki EBV kapsid antijenine karşı (VCA) IgM ve IgG antikorları Clark Laboratuvarlarının ELISA kitleriyle (Master Lot Number 712 - 70, 702 - 77) değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme Mann-Whitney U testi ile yapıldı (17).

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında, 1.0 den yüksek cutt-off değerlerinin pozitif kabul edilmesi esasına göre EBV spesifik IgM ve IgG düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm maligniteli olguların 8 inde EBV spesifik IgM düzeyleri pozitif, 25 inde negatif olarak saptanırken, kontrol grupta 6 pozitif değere karşın 16 negatif değer bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p>0.05$, Tablo I). EBV spesifik IgG düzeyleri ise hasta grubunda 22 olguda pozitif, 11 olguda negatifken kontrol grupta 2 negatif değere karşın 20 pozitif değer saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$, Tablo I).

Akut lösemili olguların serum EBV spesifik IgM ve IgG pozitiflik oranları Tablo II de görülmektedir. EBV spesifik IgM kontrol grupta % 27.3, akut lösemili grupta ise % 25 oranında, serum EBV spesifik IgG ise kontrol grupta % 91, hasta grubunda % 65 oranında pozitif bulundu.

Tablo I : Akut lösemi ve lenfomalı olguların serum EBV spesifik antikor pozitifliğinin kontrol grupla karşılaştırılması

	IgM		IgG	
	Hasta (n : 33)	Kontrol (n : 22)	Hasta (n : 33)	Kontrol (n : 22)
Pozitif	8	6	22	20
Negatif	25	16	11	2
Khi - kare	0.08		4.29	
p	> 0.05		< 0.05	

Tablo II : Akut lösemili olgularda EBV spesifik antikor pozitiflik oranı

	IgM		IgG	
	Hasta (n : 20)	Kontrol (n : 22)	Hasta (n : 20)	Kontrol (n : 22)
Pozitif				
%	25 (5)	27.3 (6)	65 (13)	91 (20)
Negatif				
%	75 (15)	72.7 (16)	35 (7)	9 (2)

Serum EBV spesifik IgM pozitiflik oranı lenfomalı olgularda % 23.1, kontrol grupta % 27.3 olarak saptanırken, IgG pozitiflik oranı lenfomalı olgularda % 69.2, kontrol grupta % 91 bulundu (Tablo III).

Tablo III : Lenfomalı olgularda EBV spesifik antikor pozitiflik oranı

	IgM		IgG	
	Hasta (n : 20)	Kontrol (n : 22)	Hasta (n : 20)	Kontrol (n : 22)
Pozitif				
%	23.1 (3)	27.3 (6)	69.2 (9)	91.0 (20)
Negatif				
%	76.9 (10)	72.7 (16)	30.8 (4)	9.0 (2)

TARTIŞMA

Akut lösemi ve lenfomalı hastaları nserum EBV spesifik antikor düzeylerini saptamak amacı ile planlanan bu çalışmada kontrol grupta EBV kapsit antijene karşı IgM antikorlarının pozitiflik oranı % 27.3 olarak bulundu. Akut enfeksiyon belirtisi olan bu bulguya rağmen olguların herhangi bir yakınma ve klinik belirtisinin olmaması, çocukluk çağında EBV enfeksiyonlarının çoğunlukla sessiz geçirildiğini bildiren literatürle uyumludur (1,5,16). Aynı grupta EBV kapsit antijeni karşı IgG antikor pozitifliği ise % 90.9 olarak saptandı. Ülkemizde değişik yaş gruplarında EBV enfeksiyon sıklığının araştırıldığı fazla sayıda çalışma yoktur. Ege Bölgesinde Günhan tarafından yapılan bir çalışmada, 5 - 15 yaşlar arasında geçirilmiş EBV enfeksiyon sıklığı % 68 olarak bildirilmiş, Yavuz ve arkadaşları 3 - 13 yaş grubunda bu oranı % 70 bulmuşlardır (1,18,19). Bugüne kadar elde edilen sonuçlar, genel olarak toplumumuzda EBV enfeksiyonunun büyük yaşlarda geçirildiğini göstermektedir. Orta Afrika, Hindistan gibi gelişmekte olan, kötü hijyenik şartlara sahip, sosyo-ekonomik düzeyleri düşük toplumlarda EBV a karşı seropozitifliğin sık olarak erken yaş gruplarında saptandığı, gelişmiş iyi hijyenik şartlara ve yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip toplumlarda ise EBV enfeksiyonlarının erişkin yaşlara kaydığı bildirilmiştir (1). Çalışmamızdaki kontrol grubun EBV a karşı bugüne kadar bildirilenlerden daha da yüksek seropozitifliği, çoğunlukla gecekondü yöresinden gelen bu olguların kötü hijyenik şartlarda yaşamalarına ve sosyo-ekonomik düzeylerinin düşüklüğüne bağlanabilir.

Tablo I de, akut lösemi ve lenfomalı toplam 33 hastanın serum EBV spesifik IgM antikor pozitifliğinin kontrol gruptan anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir. Ancak, VCA ne karşı IgM antikor pozitifliği gösteren toplam 8 hastanın 7 sinde aynı zamanda VCA ne karşı IgG antikorlarının da pozitif olması dikkati çekmektedir. Hasta grupta EBV-CA-IgG antikorlarının EBV-CA-IgM ile birlikte olmasının veya EBV-CA-IgG antikorlarının yüksek titrelerde saptanmasının bir reaktivasyon bulgusu olarak kabul edilebileceğini bildiren literatüre dayanarak, bu hastalarda geçirilmiş EBV enfeksiyonunun reaktivasyonundan söz edilebileceği düşünülmüştür (12). Ancak bu konuda daha kesin konuşabilmek için aynı zamanda EA ve EBNA y akarşı gelişen antikor düzeylerinin de saptanmasına gereksinim vardır. Tablo I de görüldüğü üzere EBV-CA-IgG antikor pozitifliğinin kontrol grupta % 90.9, hasta grupta ise % 66.7 ve aradaki farkın kontrol grup lehine anlamlı bulunması, maligniteli çocuk hastalarda hostun immün regülasyonunun malignite tarafından değiştirilmesinin bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (12).

Tablo II ve Tablo III de görüldüğü gibi, gerek akut lösemili gerekse lenfomalı olgularımızın serum EBV-CA-IgM pozitiflik oranları sırasıyla % 25 ve % 23.1 bulunmuştur. Bu değerler, kontrol grubun % 27.3 olarak saptanan serum EBV-CA-IgM pozitiflik oranına yakındır. Aynı grupların serum EBV-CA-IgG pozitiflik oranları sırasıyla % 65 ve % 69.2 olarak saptanmış ve kontrol grubun % 91 olan EBV-CA-IgG pozitiflik oranında düşük olduğu görülmüştür. Busonuçlar da hostun immün regülasyonunun malignite tarafından değiştirilmesinin neticesi olarak yorumlanabilir (12). Uganda'da yapılan bir çalışmada genel popülasyondaki EBV spesifik antikor pozitifliğinin yüksek olmasına bağlı olarak BL'lı hastalarla kontrol grup arasında ancak antikor titrasyonları açısından anlamlı farklılık saptanabileceği bildirilmiştir (7). Son yıllarda, BL'dan sonra NHL ların ve HL nın da atyopatogenezinde geçirilmiş EBV enfeksiyonlarının rolü olabileceği ileri sürülmekte, lenfomalı hastalarda mevcut hücresele immün defektin viral replikasyonu reaktive ettiği ve bunun sonucunda da anti EBV-CA-IgG düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (1,8). Bizim kontrol grubumuzda da EBV spesifik antikorlar oldukça yüksek oranda pozitif olduğundan, maligniteli olgularla kontrol grup arasında anlamlı bir farklılık saptayabilmek için titrasyon çalışmalarına ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada sonuç olarak, EBV enfeksiyonunun toplumumuzda bazı Afrika ülkelerini anımsatacak biçimde erken yaşlarda sık olarak görüldüğü gösterilmiştir. Bu tümörlerin gelişmesinde rolü olduğu bilinen bu viral enfeksiyonun hasta grubunda reaktivasyonunu düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bu açıdan geçirilmiş EBV enfeksiyonu ile çocukluk yaşlarında sık görülen akut lösemi ve lenfomaların ilişkisine yönelik daha kesin sonuçlar verecek araştırmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Çocukluk çağı akut lösemi ve lenfomalı hastalarda, geçirilmiş EBV enfeksiyonunun sıklığını saptamak ve hastaların göstermiş olduğu yanıtı belirlemek amacı ile yaptığımız bu çalışma sonunda bu enfeksiyonun hasta grubumuzda reaktivasyonunu düşündüren bulgular elde edildi. Ayrıca, toplumumuzda EBV enfeksiyonunun Afrika ülkelerini anımsatacak biçimde erken yaşlarda sık olarak görüldüğü belirlendi. Ülkemizde çocukluk yaşlarında bu denli sık görülen bu enfeksiyonla akut lösemi ve lenfomaların ilişkisine yönelik daha kesin sonuçlar verecek araştırmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

Epstein-Barr Virus Infection in Childhood Acute Leukemias and Lymphomas

This study was undertaken to determine the incidence of EBV infection among the pediatric patients with leukemia and lymphoma. The control group had an elevated anti-EBV-VCA-IgG level which is also reported to be found elevated in certain African Country's healthy population (% 90.9) where as the patient group had some evidences of reactivation of EBV infection.

KAYNAKLAR

1. Advani SH Connelly RR Ablashi DV : Distribution of antibody to Epstein-Barr Virus Among patients with haematologic malignancies : Indian J. Med. Res. 87 : 240, 1988.

2. Anagnostopoulou I Herbest H Niedobitek G Stein H : Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's Disease an K1-1-pozitive anaplastic large cell lymphoma by combined southern blot and insitu hybridization : *Blood* 2 : 810, 1989.
3. Çavdar AO Gözdaşoğlu S Arcasoy A Topuz Ü Babacan E :High frequency of Hodgkin's Disease in Turkish children : *New Istanbul Contr Clin. Sc.* 11 : 31, 1974.
4. Çevik N Büyükpamukçu M Tekinalp G Sarıalioglu F Hiçsönmez A Büyükpamukçu N Çağlar M Gögüş S Hiçsönmez G : 1972-1983 yılı arasında Hacettepe Çocuk Hastanesinde görülen çocukluk çağı malign tümörleri. III. Ulusal Pediatrik Tümörler Kongresi, İstanbul, 2-4 Nisan 1984, s : 315.
5. Feigin RD Cherry JD : *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia. Brown, pp : 1656, 1987.
6. Günhan C : EBV antijen ile Ege Bölgesinde EMN'un seroepidemiolojisi (Doçentlik Tezi) 1972 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.
7. Levine PH : Immunologic markers for Epstein-Barr Virus in the control of nasopharyngeal carcinoma and Burkitt lymphoma : *Cancer Detection and Prevention Supplement* : 217, 1987.
8. Mueller N Evans A Harris LN Comstock GW Jellum E Magnus K Orentreich N Polk F Vogelmann J : Hodgkin's Disease and Epstein-Barr Virus : *New Engl. J. Med.* 16 : 689, 1989.
9. Pizzo PA Poplack GP : *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia. pp : 420, 1988.
10. Purtilo DT : Epstein-Barr Virus : The spectrum of it's manifestations in human beings, *Southern Medical Journal* 8 : 943, 1987.
11. Quesada JR Reuben J Hopper RL Mundon F Hersh E : Serologic studies in hairy cell leukemia : High prevalence of Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies and absence of human T-cell lymphotropic viruses antibodies : *Leukemia Res.* 10 : 1169, 1986.
12. Raubalova K et al : Epstein-Barr Virus antibodies in children with Non-Hodgkin's lymphomas : *Acta Virol.* 32 : 339, 1988.
13. Richtsmeier WJ Wittels EG Mazur EM : Epstein-Barr Virus associated malignancies : *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2 : 105, 1987.
14. Sullivan J : Epstein-Barr Virus and te x-linked lymphoproliferative Syndrome, *Year Book Medical Publishers, Inc.* pp : 365, 1984.
15. Sullivan J : Epstein-Barr Virus and lymphoproliferative disorders : *Seminars in Hematology,* 3 : 269, 1988.

16. Sumaya CV : Epstein-Barr Virus Infections in children. Curr. Probl. Pediatr. pp : 683, 1987.
17. Sümbüloğlu K : Sağlık Bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik : Matis yayınları Ankara 1978, s : 142.
18. Yavuz G Çavdar AO Gözdaşoğlu S Babacan E Ünal E : Çocukluk Çağı Hodgkin dışı malign lenfomalarında (Burkitt ve Burkitt dışı) Epstein-Barr Virus enfeksiyonu : Akd. Ü. Tıp Fak. Dergisi 6 : 41, 1989.
19. Yavuz G. Çavdar AO Babacan E Gözdaşoğlu S Ünal E : Çocukluk Çağı Hodgkin lenfomasında Epstein-Barr Virus enfeksiyonu Ank. Ü. Tıp Fak. Mecmuası 42 : 381, 1989.