

STATUS INFЕКCJI WIRUSEM EPSTEINA-BARR U ONKOLOGICZNYCH PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH LECZONYCH W LATACH 2017-2021

THE STATUS OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION AMONG PAEDIATRIC PATIENTS TREATED IN ONCOLOGY DEPARTMENT BETWEEN 2017-2021

Bartosz Szmyd, Bartosz Urbański, Aleksandra Gieras, Patrycja Kałuziak,
Aleksandra Kubas, Julia Kołodrubiec, Agata Pastorczak, Wojciech Młynarski

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Wstęp. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że 15,4% wszystkich nowotworów rozwija się w wyniku infekcji wirusowej, a 9,9% związanych jest z zakażeniem takimi wirusami, jak wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus brodawczaka ludzkiego czy ludzki wirus niedoboru odporności. Wymienione patogeny przyczyniają się do transformacji nowotworowej przez zakłócanie istotnych dla komórki procesów biologicznych. EBV został szeroko opisany jako czynnik zakaźny związany z rozwojem chłoniaków wśród dzieci. Mimo wyraźnej koincydencji między infekcją EBV a wieloma nowotworami złośliwymi charakter interakcji między EBV a gospodarzem pozostaje niejasny.

Cel badania. Ocena statusu zakażenia EBV u pediatrycznych pacjentów onkologicznych leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2017-2021.

Materiały i metody. Przeanalizowano dokumentację medyczną pediatrycznych pacjentów onkologicznych leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii (Uniwersytet Medyczny w Łodzi) w okresie od 1.01.2017 do 31.12.2021. Zebrano następujące dane: rodzaj nowotworu, płeć, wiek w momencie rozpoznania, protokół leczenia, współwystępujące nowotwory, zgon pacjenta i parametry wskazujące na zakażenie EBV (miano przeciwciał anty-VCA IgG i IgM oraz obecność EBV DNA). Ponadto status infekcji EBV zweryfikowano w bazie lokalnego laboratorium medycznego. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 13.1PL (StatSoft, Polska, Kraków).

Wyniki. Przeanalizowano dokumentację medyczną 405 dzieci (212, 52,35% chłopców) leczonych z powodu nowotworów. Najczęściej rozpoznawano białaczki (107, 26,42%), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (58, 14,32%) oraz chłoniaki (36, 8,89%). U 207 pacjentów (51,11%) oznaczono miano przeciwciał IgG, u 207 (51,11%) miano przeciwciał IgM, a u 8 (1,98%) obecność EBV DNA. Przeciwciał IgG nie wykryto w 69 przypadkach (33,33% testowanych dzieci). Status IgG był pozytywny u 137 osób [66,67%, włączając 14 (6,77%) wyników przekraczających zakres pomiarowy testu]. Wśród pacjentów IgG (+) najczęściej rozpoznawano białaczki (66, 47,82%) i chłoniaki (22, 15,94%). Pacjenci IgG (-) byli znacznie młodsi niż pacjenci IgG (+): 5 lat (IQR: 2-9) vs 9 lat (IQR: 4-13; $p < 0,001$). Przeciwciał IgM nie wykryto u 179 pacjentów (86,47% przetestowanych dzieci). 28 badanych [13,53%; 4 (1,93%) przekraczających zakres pomiarowy testu] było IgM (+). Wśród pacjentów IgM (+) najczęściej rozpoznawano białaczki (12, 43,29%) i nerczaki płodowe (2, 7,14%). Nie stwier-

dzono wyraźnej różnicy wieku między dziećmi IgM (+) a IgM (-). U żadnego pacjenta nie wykryto EBV DNA.

Wnioski. Miano przeciwciał przeciwko EBV jest powszechnie mierzonym parametrem u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej, lecz ocena EBV DNA pozostaje właściwie klinicznie niestosowana. Status IgG (+) EBV jest często spotykanym zjawiskiem wśród pacjentów pediatrycznych leczonych na oddziałach onkologicznych, zwłaszcza pośród pacjentów powyżej 9. r.ż.

Słowa kluczowe: wirus Epsteina-Barr, EBV, onkologia dziecięca, czynniki ryzyka rozwoju nowotworu

ABSTRACT

Background. The World Health Organization estimates that 15.4% of all cancers develop as a consequence of infection and 9.9% are specifically related to viruses, such as Epstein-Barr virus (EBV), human papillomavirus, or human immunodeficiency virus. They contribute to cancer development by affecting various biological processes. EBV has been widely perceived as an infectious agent which may contribute to the development of childhood lymphoma. Despite the clear coincidence between EBV infection and many malignant tumours, the underlying nature of EBV-host interaction remains unclear.

Purpose. The assessment of the status of EBV infection in paediatric patients treated at the Department of Pediatrics, Oncology, and Hematology of the Medical University of Lodz in 2017-2021.

Materials and methods. To achieve this goal, we analysed medical records of paediatric patients treated in the Department of Pediatrics, Oncology, and Hematology (Medical University of Lodz) between 01/01/2017 and 12/31/2021. We collected the following data: type of cancer, sex, age at the diagnosis, treatment protocol, second neoplasm, outcome, and the following parameters indicating EBV infection (anty-VCA IgG and IgM antibodies as well as the presence of EBV DNA). Further, EBV infection status was verified in the local laboratory database. Statistical analysis was performed using Statistica 13.1PL (StatSoft, Poland, Krakow).

Results. We analysed records from in total of 405 children (212, 52.35% males) treated due to malignancies. The most frequent diagnoses were: leukaemias (107, 26.42%), central nervous system tumours (58, 14.32%), and lymphomas (36, 8.89%). Parameters indicating on EBV infection were tested among 207 (51.11%) patients for IgG, 207 (51.11%) patients for IgM, and 8 (1.98%) for EBV DNA. IgG antibodies were not detected among 69 (33.33% of tested children). IgG was positive in 137 [66.67%; including 14 (6.77%) tests that exceeded the test range]. The most frequent diagnosis among IgG (+) patients were: leukaemias (66, 47.82%) and lymphomas (22, 15.94%). IgG (-) patients were significantly younger than IgG (+): 5 y.o. (IQR: 2-9) vs. 9 y.o. (IQR: 4-13; $p < 0.001$). IgM antibodies were not detected among 179 (86.47% of tested children). There were 28 [13.53%; 4 (1.93%) exceeded test range] IgM (+) patients. The most frequent diagnosis among IgM (+) patients were: leukaemias (12, 43.29%) and nephroblastomas (2, 7.14%). There was no significant age difference between IgM (-) and IgM (+) children. EBV DNA was not detected in any case.

Conclusions. EBV antibodies are commonly measured parameters in children treated due to cancer, while EBV DNA remains practically unused. In patients older than 9 years IgG (+) EBV status is a frequent finding.

Key words: Epstein-Barr virus, EBV, pediatric oncology, cancer risk factors

WSTĘP

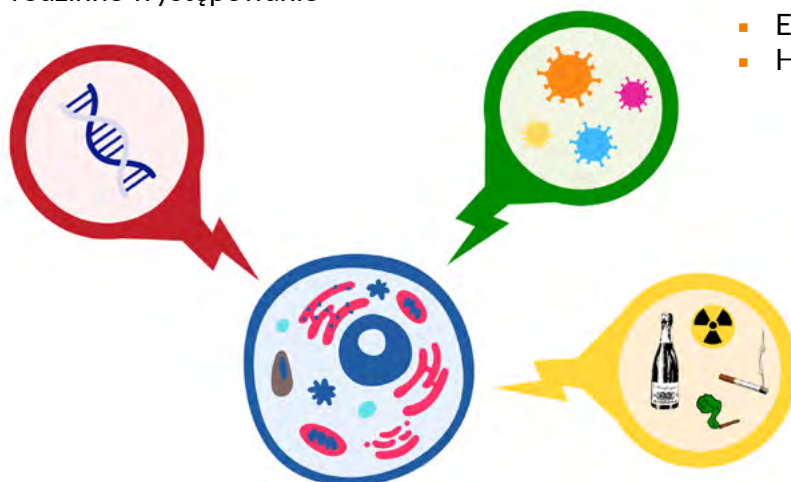
Nowotwory wieku dziecięcego stanowią istotny problem. Zaraz po wypadkach i urazach są one trzecią przyczyną zgonów u dzieci powyżej 1. r.ż. [1]. Czynniki predysponujące do wystąpienia nowotworu

można podzielić na trzy główne kategorie: genetyczne, środowiskowe i infekcyjne (zob. ryc. 1).

Za główny czynnik ryzyka rozwoju choroby nowotworowej uważa się wiek, który pozwala na dłuższy czas ekspozycji na czynniki rakotwórcze. Natomiast w populacji pediatrycznej czas narażenia na czynniki egzogenne jest relatywnie krótki. Stąd też

CZYNNIKI GENETYCZNE

- zespoły genetyczne
- rodzinne występowanie



CZYNNIKI INFEKCYJNE

- EBV
- HIV

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

- promieniowanie jonizujące
- związki chemiczne
- alkohol, papierosy, narkotyki zażywane przez ciężarną

Ryc. 1. Czynniki predysponujące do rozwoju nowotworów wraz z podziałem na trzy grupy: genetyczne, środowiskowe i infekcyjne.

Fig. 1. Factors predisposing to cancer development can be divided into three groups: genetic, environmental, and infectious.

uważa się, że dużą rolę w patogenezie dziecięcych nowotworów odgrywa wrodzona predyspozycja w postaci zdefiniowanych zespołów genetycznych lub rodzinnego występowania nowotworów [2, 3]. Nowotwory związane z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją rozwijają się zwykle wskutek mutacji w genach związanych z onkogeną (w szczególności w onkogenach i genach supresorowych; zob. ryc. 1). Z czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój nowotworów u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na promieniowanie jonizujące i niejonizujące, które przyczynia się do zaburzeń naprawy DNA. Niekorzystny efekt takiego promieniowania jest szczególnie wyrażony u dzieci z zaburzeniami naprawy DNA, takimi jak zespoły: Nijmegen, ataksji-teleangiektazji czy Blooma [4]. Innymi znanymi czynnikami przyczyniającymi się do nowotworzenia u dzieci są związki chemiczne (leki, pestycydy) oraz używki zażywane podczas ciąży (alkohol, papierosy, marihuana).

Ostatnia grupa czynników ryzyka zachorowania na nowotwór obejmuje czynniki infekcyjne, w tym zakażenia wirusowe. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że 15,4% wszystkich nowotworów rozwija się w wyniku infekcji, a 9,9% jest szczególnie związanych z takimi wirusami, jak wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV), wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) czy wirus ludzkiego niedoboru odporności (*human immunodeficiency*

virus – HIV) [5-8]. EBV to dwuniciowy wirus DNA, należący do grupy herpeswirusów. Dane literaturowe sugerują jego powiązanie z nowotworami, w szczególności limfoproliferacjami B-komórkowymi [9]. Zakażenie EBV jest powszechne na świecie, zarówno wśród populacji dorosłych, jak i dzieci (ok. 90%), ale tylko u niewielkiej części dochodzi do rozwoju nowotworu [10, 11]. Wiadomo jednak, że inkorporacja materiału genetycznego wirusa do genomu gospodarza zmniejsza stabilność genomu, a w efekcie zwiększa szansę na pojawienie się nowych mutacji prowadzących do powstania nowotworu [6]. Obecnie trwają prace nad głębszym zrozumieniem, jak wirus modyfikuje funkcje genów, a także funkcjonowanie sąsiednich fragmentów DNA i w ten sposób sprzyja transformacji nowotworowej.

W niniejszym badaniu przeanalizowano status zakażenia EBV u pacjentów pediatrycznych leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przez ostatnie 5 lat.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów pediatrycznych leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach

2017-2021. Badaniem objęto pacjentów spełniających następujące kryteria włączenia: wiek < 18. r.ż., terapia w klinice w latach 2017-2021 z powodu choroby nowotworowej. Zebrano następujące dane każdego włączonego pacjenta: płeć, wiek w chwili rozpoznania, rozpoznanie nowotworu, protokół leczenia, wtórny nowotwór, przeżycie i parametry wskazujące na infekcję EBV. Metodą ilościową oznaczono przeciwciała swoiste dla antygeny kapsydowego (VCA) w klasie IgM i IgG. Natomiast badanie EBV DNA wykonano metodą *real time PCR*. Ponadto status infekcji EBV zweryfikowano pod kątem prawidłowości i kompletności w bazie lokalnego laboratorium medycznego.

Zmienne nominalne zaprezentowano jako n (% całości). Zależności między nimi oceniano z wykorzystaniem testów χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładnego testu Fishera, zależnie od liczebności najmniej licznej podgrupy. Rozkład zmiennych ciągłych oceniono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe, a zależności między nimi oceniano testami parametrycznymi – testem t-studenta dla zmiennych zależnych i/lub niezależnych. W przeciwnym wypadku dane przedstawiono jako medianę z rozstępem międzykwartylowym (IQR), a zależności między nimi oceniano testem U Manna-Whitneya i/lub testem Wilcoxon. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 13.1PL (StatSoft, Polska, Kraków).

WYNIKI

Zakażenie wirusem Epsteina-Barr w zależności od typu choroby nowotworowej

Analizie poddano dokumentację medyczną 405 dzieci (212; 52,35% chłopców) leczonych z powodu nowotworów złośliwych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wśród nowotworów najczęściej rozpoznawano białaczki (107, 26,42%), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (58, 14,32%) i chłoniaki (36, 8,89%; zob. ryc. 2A).

Status zakażenia wirusem Epsteina-Barr

Z parametrów wskazujących na zakażenie EBV oznaczono miano przeciwciał IgG u 207 (51,11%) pacjentów, miano przeciwciał IgM u 207 (51,11%) pacjentów, a obecność EBV DNA u 8 (1,98%) pacjentów (zob. ryc. 2B). Pacjenci IgM (+) najczęściej chorowali na białaczki (43,29%) i guzy Wilmsa (7,14%; zob. ryc. 2D). W 69 przypadkach (33,33% analizowanych

dzieci) pacjenci byli IgG (-). Status IgG był pozytywny u 137 osób [66,67%, włączając 14 (6,77%) wyników przekraczających zakres pomiarowy testu]. Wśród pacjentów IgG (+) najczęściej rozpoznawano białaczki (66, 47,82%) i chłoniaki (22, 15,94%; zob. ryc. 2C). Pacjenci IgG (-) byli istotnie młodsi niż pacjenci IgG (+): 5 lat (IQR: 2-9) vs 9 lat (IQR: 4-13; $p < 0,001$; zob. ryc. 3). U 12 pacjentów (5,79%) zaobserwowano przejście IgG (-) w pierwszym wykonanym badaniu do IgG (+) w kolejnych badaniach. Grupa ta składała się głównie z chłopców (8, 75%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 4 lata (IQR: 2-5). Najczęstszą przyczyną hospitalizacji była białaczka (10, 83,3%), w tym 3 (25%) białaczki T-komórkowe i 1 (8,35%) szpikowa. Pozostałe rozpoznania w tej grupie pacjentów to neuroblastoma (1, 8,35%) i hepatoblastoma (1, 8,35%).

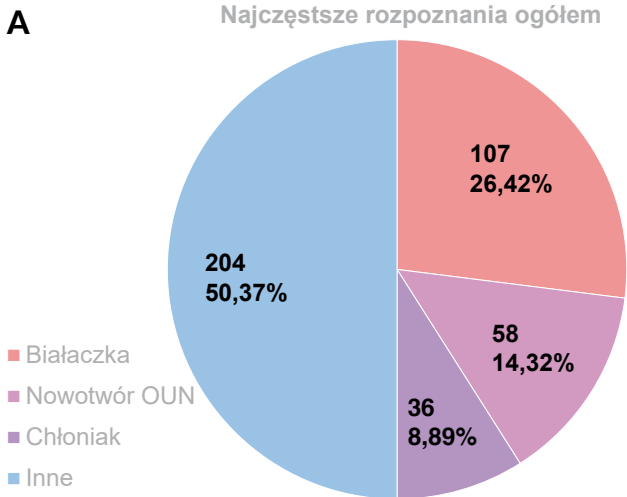
Przeciwciał IgM nie wykryto u 179 pacjentów (86,47% przetestowanych dzieci). 28 badanych [13,53%, w tym 4 (1,93%) przekraczających zakres pomiarowy testu] było IgM (+). Wśród pacjentów IgM (+) najczęściej rozpoznawano białaczki 12 (43,29%) i nerczaki płodowe 2 (7,14%). Nie stwierdzono wyraźnej różnicy wieku między dziećmi IgM (+) a IgM (-): 6 lat (IQR: 2,75-14,25) vs 7 lat (IQR: 3-13; $p = 0,784$).

EBV DNA było badane jedynie u 8 (1,98%) pacjentów. Według danych dostępnych w historiach choroby wskazaniami do wykonania tego badania były: podwyższone miano przeciwciał przeciwko EBV, hepatomegalia, podwyższone próby wątrobowe, gorączka niereagująca na leki oraz stan zapalny (zob. tab. I). W żadnym przypadku nie wykryto materiału genetycznego wirusa.

Białaczki stanowiły odpowiednio 66, 47,83% grupy IgG (+) i 29, 42,03% IgG (-) ($p = 0,4301$; test chi-kwadrat). Dla guzów mózgu uzyskano następujące wartości: 6 (4,35%) vs 6 (8,70%; $p = 0,344$; test chi-kwadrat z poprawką Yatesa), a dla chłoniaków: 22 (15,94%) vs 11 (15,94%; $p = 0,840$; test chi-kwadrat z poprawką Yatesa; dane zebrano w tab. II).

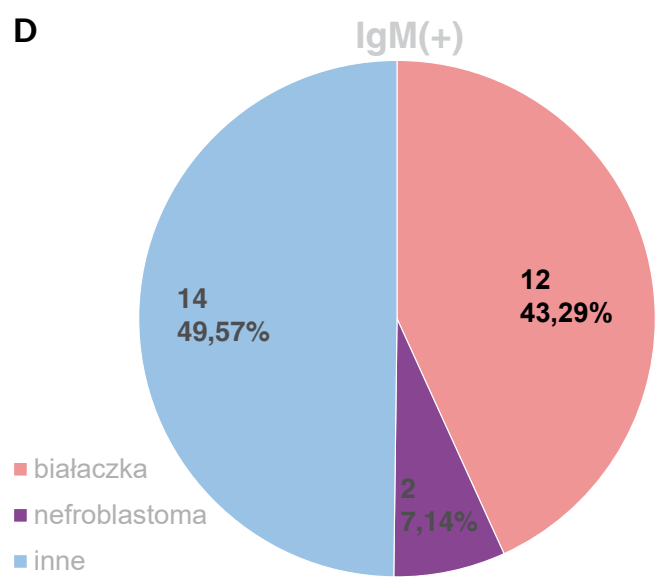
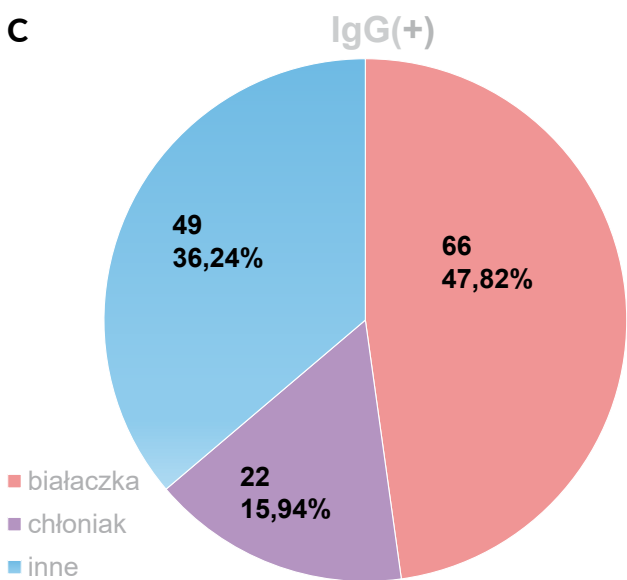
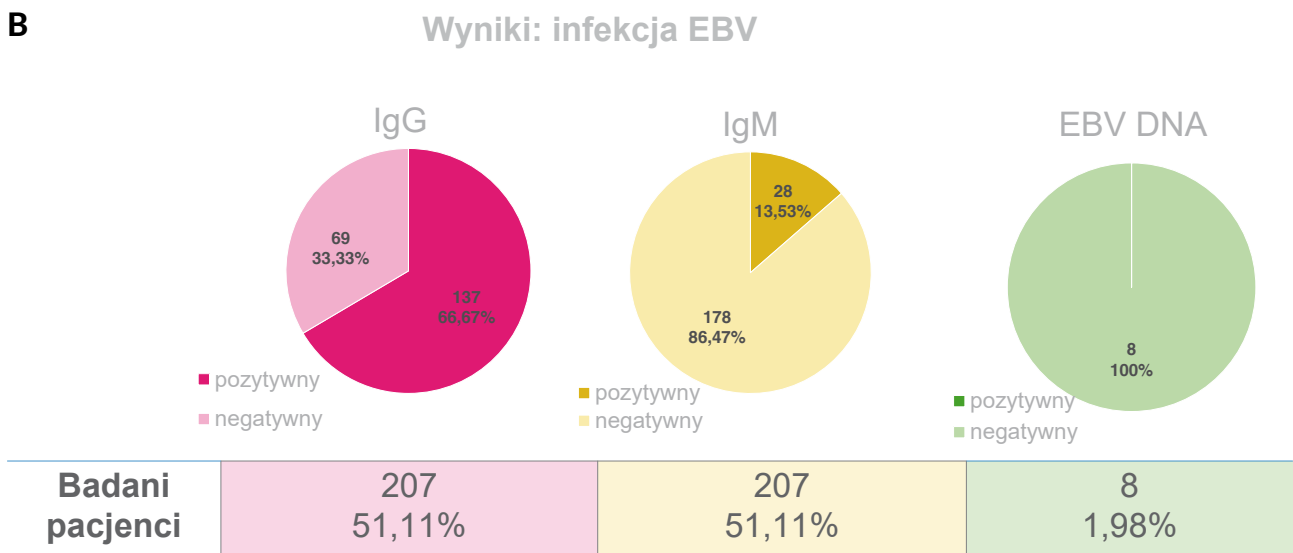
DYSKUSJA

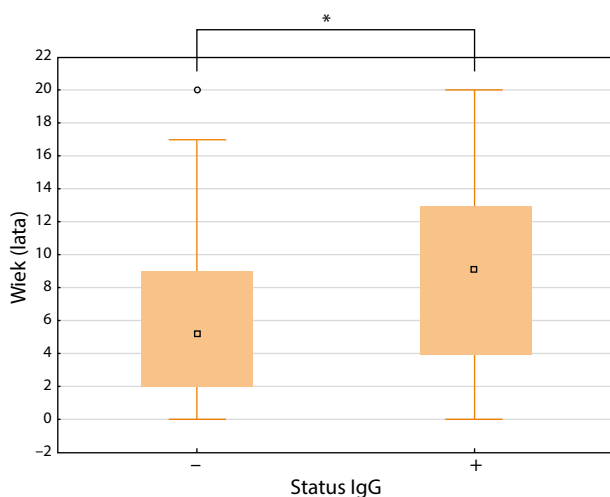
W niniejszej pracy dokonano retrospektywnej oceny statusu zakażenia EBV wśród pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu choroby nowotworowej w latach 2017-2021. O reprezentatywności pozyskanej grupy świadczą przede wszystkim trzy najczęściej występujące nowotwory: białaczki (107, 26,42%), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (58, 14,32%) i chłoniaki (36, 8,89%) [12]. Różnice procentowe udziału poszczególnych nowotworów mogą wynikać ze stosunkowo małej liczebności grupy poddanej analizie.



Ryc. 2. Status zakażenia wirusem Epsteina-Barr w zależności od typu choroby nowotworowej: (A) najczęstsze rozpoznania onkologiczne w grupie badanej; (B) wyniki badań w zakresie IgG, IgM oraz DNA; (C) najczęstsze rozpoznania onkologiczne u pacjentów IgM-pozytywnych; (D) najczęstsze rozpoznania onkologiczne u pacjentów IgG-pozytywnych.

Fig. 2. The status of Epstein-Barr virus infection depends on the type of neoplastic disease: (A) the most common oncological diagnoses in the study group; (B) IgG, IgM and DNA test results; (C) the most common oncological diagnoses in IgM-positive patients; (D) the most common oncological diagnoses in IgG-positive patients.





Ryc. 3. Różnice w medianie wieku polskich pediatrycznych pacjentów onkologicznych w zależności od obecności przeciwciał w klasie IgG przeciwko wirusowi Epsteina-Barr ($p < 0,001$).

Fig. 3. Differences in the median age of Polish paediatric patients with malignancies depend on the presence of IgG antibodies against the Epstein-Barr virus ($p < 0.001$).

Sposoby oznaczania statusu infekcji wirusem Epsteina-Barr

Główną metodę określania statusu infekcji EBV stanowi oznaczanie miana przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi kapsydu wirusowego (anty-VCA) w klasie IgG i IgM oraz przeciwko antygenowi jądrowemu (anty-EBNA-1 IgG). IgG anty-VCA oraz IgM anty-VCA pojawiają się zazwyczaj w podobnym czasie, kilka dni po zakażeniu EBV, i są manifestacją ostrej infekcji. IgG anty-VCA są jednak wykrywalne w badaniach serologicznych nieco później i pozostają pozytywne przez całe życie, podczas gdy IgM anty-VCA zanikają po kilku tygodniach. IgG anty-EBNA-1 pojawiają się zazwyczaj po 3-4 tygodniach po zakażeniu wirusem i dowodzą przebytej infekcji. Wskazaniem do oznaczania wspomnianych powyżej parametrów serologicznych są głównie objawy zespołu mononukleozowego i diagnostyka różnicowa jego etiologii [13]. W wypadku wątpliwości diagnostycznych dysponujemy również innymi parametrami serologicznymi, takimi jak: przeciwciała przeciwko wczesnemu antygenowi (IgG anty-EA), awidność przeciwciał IgG oraz przeciwciała heterofilne [14]. Te ostatnie wykrywane rutynowo przy podejrzeniu zakażenia EBV za pomocą testu Paula-Bunnella są jednak jako jedyne ze wspomnianych wcześniej niespecyficzne i wymagają potwierdzenia metodami specyficznymi [13, 15]. W laboratorium diagnostycznym działającym przy naszym ośrodku istniała

Tabela I. Przyczyna wykonania oznaczenia obecności DNA wirusa Epsteina-Barr (EBV DNA) według danych z dokumentacji medycznej pacjentów onkologicznych leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2017-2021

Table I. The reason for the determination of the presence of Epstein-Barr virus (EBV) DNA according to the data from the medical records of oncological patients treated at the Department of Pediatrics, Oncology and Hematology of the Medical University of Lodz in 2017-2021

Wskazanie do wykonania badania EBV DNA

- Podwyższone miano przeciwciał przeciwko EBV
- Podwyższone miano przeciwciał przeciwko EBV i hepatomegalia
- Hepatomegalia
- Podwyższone próby wątrobowe
- Gorączka niereagująca na leki
- Stan zapalny i podwyższone miano przeciwciał przeciwko EBV

Tabela II. Częstość występowania białaczek, guzów mózgu i chłoniaków u pacjentów IgG-dodatnich i IgG-ujemnych

Table II. The percentage of leukaemias, brain tumours and lymphomas in IgG-positive and IgG-negative patients

	IgG (+)	IgG (-)	Wartość p
Białaczki	66 (47,83%)	29 (42,03%)	0,430
Guzy mózgu	6 (4,35%)	6 (8,70%)	0,344
Chłoniaki	22 (15,94%)	11 (15,94%)	0,840

możliwość oznaczenia jedynie przeciwciał przeciwko VCA, co jednoznacznie zdeterminowało wybór przeciwciał, których miana poddawano dalszej analizie.

Wykrywanie immunoglobulin jest zdecydowanie mniej użyteczne u pacjentów znajdujących się w immunosupresji, leczonych na oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej. Obserwowane u nich zaburzenia układu odpornościowego powodują znaczne zróżnicowanie profilu serologicznego. Co więcej, wybrane sytuacje kliniczne (w tym np. okres podażi preparatów immunoglobulin) mogą rzutować na wiarygodność wyników badań. We wspomnianych przykładach, a także w nowotworach EBV-zależnych przydatne staje się oznaczenie materiału genetycznego EBV (EBV DNA). Z uwagi na znaczne zróżnicowanie metod, rodzaju materiału poddanego diagnostyce oraz jednostek między laboratoriami jest to badanie stosunkowo rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej [13]. Jest to zgodne z danymi zebranymi w naszym ośrodku, gdyż badanie to wykonano u zaledwie 8 pacjentów.

Wirus Epsteina-Barr a ryzyko rozwoju nowotworów

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia udział czynników infekcyjnych można przypisać 15,4% wszystkich przypadków nowotworów, w tym 9,9% przypadków bezpośrednio wiąże się z udziałem wirusów. Wśród nich jako jeden z najczęstszych wymienia się EBV [5]. EBV po raz pierwszy opisano w endemicznej odmianie chłoniaka Burkitta (*Burkitt lymphoma* – BL), którego niemal wszystkie przypadki są związane z obecnością tego wirusa. Oprócz tego wyróżnia się postać BL z niedoborami odporności (EBV+ w 40% przypadków) oraz postać sporadyczną (EBV+ w 10-15% przypadków). Za związane z infekcją EBV uznaje się także inne chłoniaki z komórek B: klasycznego chłoniaka Hodgkina, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz chłoniaka wywodzącego się z limfocytów T i NK [16-18]. Onkogeną rolę EBV opisywano także w kontekście rozrostów nabłonkowych, np. raka nosogardła, rzadko jednak występujących w populacji dziecięcej [19]. Pomimo odnalezienia w wielu jednostkach wyraźnego związku z transformacją nowotworową mechanizmy interakcji EBV z genomem gospodarza są przedmiotem wielu badań.

U analizowanych pacjentów IgG (+) najczęstszymi nowotworami były białaczki (66, 47,82%) i chłoniaki (22, 15,94%). Podany rozkład w grupie badanej może wynikać z faktu, że infekcja EBV jest jednym z wielu czynników ryzyka wystąpienia nowotworów wieku dziecięcego (zob. ryc. 1) oraz z powszechności występowania tego czynnika infekcyjnego w populacji ogólnej. Szacuje się, że nawet 90% dorosłych jest przewlekłe zakażonych EBV, najczęściej w postaci latentnej [20]. Wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji rośnie ryzyko infekcji oraz obserwuje się częstsze występowanie przeciwciał IgG (+), co potwierdzają wyniki analizowanej grupy.

W grupie pacjentów IgM (+) najczęściej rozpoznawanymi nowotworami były białaczki (12, 43,29%) i guzy Wilmsa (2, 7,14%). Powyższy rozkład należy traktować jako konsekwencję większej skłonności do zakażeń w trakcie intensywnej terapii przeciwnowotworowej wskutek supresji układu odpornościowego. Duży udział pacjentów z nerczakiem płodowym nie jest ostatecznie wyjaśniony. Shimakage i wsp. zaobserwowali, że ekspresja EBV może być istotnie zaangażowana w patogenezę nowotworów nerki [21]. Wytłumaczeniem może być zwiększona ekspresja genu kodującego insulinopodobny czynnik wzrostu II indukowana ekspresją EBNA2 [21]. Ponadto nie znaleziono istotnej zależności wiekowej między pacjentami IgM (-) oraz IgM (+), co potwierdza powszechność występowania EBV w środowisku natu-

ralnym oraz dużą częstość świeżych zakażeń, niezależnie od wieku pacjenta.

Ścieżka transformacji nowotworowej komórek EBV-dodatnich

Po zakażeniu drogą oralną cząstki wirusa pozostają obecne przez pewien czas w wydzielinach jamy ustnej i gardła. Następnie wnikają do naiwnych limfocytów B okolicznej błony śluzowej, wbudowują swój materiał genetyczny w DNA gospodarza i przechodzą w stan latencji typu III [22]. Cykl komórkowy limfocytów B zainfekowanych EBV jest wówczas uzależniony głównie od sześciu antygenów jądrowych (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C i EBNA-LP) oraz trzech białek błonowych (LMP1, LMP2A i LMP2B), co prowadzi do ich gwałtownej proliferacji [22]. Komórki te następnie wnikają do centrów namnażania węzłów chłonnych i przechodzą w stan latencji typu II, który pozwala im przejść typowy proces różnicowania charakterystyczny dla limfocytów B [22]. Na tym etapie komórki wykazują silną ekspresję genów *EBNA1*, *LMP1* i *LMP2*. *LMP1* jest homologiem funkcjonalnym dla białka CD40, natomiast *LMP2* dla receptora limfocyty B (BCR), co prawdopodobnie zapewnia przetrwanie oraz transformację zainfekowanych komórek w długo żyjące limfocyty B pamięci. Komórki te nabywają zdolność do ucieczki spod nadzoru układu odpornościowego gospodarza przez tłumienie ekspresji wcześniej wspomnianych genów (etap latencji typu 0). Podobnie jak typowe komórki B pamięci okresowo się dzielą, wykazując silną ekspresję *EBNA1*, który zapewnia przekazywanie cząstek wirusa do komórek potomnych (latencja typu I) [23]. W alternatywnym, ale niesprzecznym modelu cząstki wirusa wnikają bezpośrednio do komórek B pamięci, z wcześniejszych etapów różnicowania limfocytów [24].

Opisane powyżej sekwencje zdarzeń stały się podstawą dalszych badań wyjaśniających proces transformacji nowotworowej w przebiegu przewlekłego zakażenia EBV. Ostatecznie wykazano, że komórki Reed-Sternberga charakterystyczne dla chłoniaka Hodgkina mają podobną morfologię i profil ekspresji genów do centrocytów w stanie latencji typu II. Program genetyczny komórek chłoniaka Burkitta wykazuje znaczne podobieństwo do dzielących się limfocytów B pamięci EBV-dodatnich (latencja typu I). Z kolei komórki chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka z dużych komórek oraz chłoniaków należących do grupy potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej cechuje analogia do limfocytów w stanie latencji typu III [24]. Na tej podstawie wysnuto tezę, że wytwarzane przez wirusa w zainfekowanych limfocytach białka mają zdolność prze-

mowania kontroli nad cyklem komórkowym oraz procesami śmierci komórki, promując transformację nowotworową [6, 23]. Do transformacji nowotworowej prowadzą także inne dodatkowe czynniki, np. wystąpienie aberracji chromosomowych, charakterystycznych mutacji oraz prozapalny profil cytokin w mikrośrodowisku komórkowym [25]. Pomimo wielu cennych wniosków ścieżka transformacji nowotworowej komórek EBV-dodatnich pozostaje nadal skomplikowana i nie jest ostatecznie wyjaśniona.

WNIOSKI

Status przeciwciał przeciwko EBV jest często mierzonym parametrem w praktyce onkohematologicznej,

podczas gdy status EBV DNA wydaje się praktycznie nieużywany.

Dodatni wynik badań w kierunku obecności przeciwciał w klasie IgG przeciw EBV jest często wykrywany u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej, szczególnie u pacjentów starszych niż 9 lat.

Do głównych zalet badania należy analiza danych z 5 lat od pacjentów leczonych w jednym z wiodących ośrodków onkohematologii dziecięcej. Ponadto wszystkie wyniki były wydawane w rygorze badań diagnostycznych.

Badanie charakteryzuje się jednak istotnymi niedoskonałościami. Przede wszystkim jest ono retrospektywne i jednoośrodkowe. Nie pozwala również na jasną ocenę związku przyczynowo-skutkowego infekcji EBV z rozwojem nowotworów u dzieci.

PIŚMIENNICTWO

- Kowalczyk J.R., Dutkiewicz E.: Częstość występowania nowotworów złośliwych w Polsce i możliwość wczesnego rozpoznawania. *Przegląd Pediatryczny* 1999; 29 (3): 188-202. <https://onkologia-dziecieca.pl/aktualnosci/news/id/2923-choroby-nowotworowe-u-dzieci-na-co-zwracac-uwage> [data dostępu: 11.07.2022].
- Perek D., Dembowska-Bagińska B.: Choroby nowotworowe u dzieci. [W:] Kawalec W., Grenda R., Kulus M. (red.): *Pediatrics*. T. I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018: 651-708.
- Kowalczyk J.: Choroby układu krwiotwórczego. [W:] Kawalec W., Grenda R., Kulus M. (red.): *Pediatrics*. T. I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018: 610-650.
- Szmyd B., Młynarski W., Pastorczak A.: Genetic predisposition to lymphomas: overview of rare syndromes and inherited familial variants. *Mutat Res* 2021; 788: 108386. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108386> [data dostępu: 11.07.2022].
- Zapatka M., Borozan I., Brewer D.S. i wsp.: The landscape of viral associations in human cancers. *Nat Genet* 2020; 52 (3): 320-330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025001/> [data dostępu: 6.12.2020].
- Vockerodt M., Yap L.F.F., Shannon-Lowe C. i wsp.: The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol* 2015; 235 (2): 312-322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294567/> [data dostępu: 8.12.2020].
- Brianti P., De Flammis E., Mercuri S.R.: Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017; 40 (2): 80-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368072> [data dostępu: 11.07.2022].
- Yarchoan R., Uldrick T.S.: HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018; 378 (11): 1029-1041. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146623/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Hashemieh M., Shirvani F.: Epstein Barr virus-associated pediatric neoplasms. *Arch Pediatr Infect Dis* 2020; 8 (1): 94371. <https://brieflands.com/articles/apid-94371.html> [data dostępu: 11.07.2022].
- Hoover K., Higginbotham K.: Epstein Barr virus. [W:] *StatPearls*. StatPearls, Treasure Island 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644711> [data dostępu: 11.07.2022].
- Bakkalci D., Jia Y., Winter J.R. i wsp.: Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health* 2020; 10 (1): 010405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644711/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Zahnreich S., Schmidberger H.: Childhood cancer: occurrence, treatment and risk of second primary malignancies. *Cancers* 2021; 13 (11): 2607. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/11/2607/htm> [data dostępu: 11.07.2022].
- De Paschale M., Clerici P.: Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: problems and solutions. *World J Virol* 2012; 1 (1): 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27873265/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Lamy M.E., Favart A.M., Cornu C. i wsp.: Study of Epstein Barr virus (EBV) antibodies: IgG and IgM anti-VCA, IgG anti-EA and Ig anti-EBNA obtained with an original microtiter technique: – serological criteria of primary and recurrent EBV infections and follow-up of infectious mononucleosis – seroepidemiology of EBV in Belgium based on 5178 sera from patients. *Acta Clin Belg* 1982; 37 (5): 281-298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6297194/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Stuempfig N.D., Seroy J.: Monospot test. [W:] *StatPearls*. BMJ Publishing Group, Treasure Island 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969561> [data dostępu: 11.07.2022].
- Ambinder R.F.: Epstein-Barr virus and Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 204-209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024631/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Healy J.A., Dave S.S.: The role of EBV in the pathogenesis of diffuse large B cell lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390: 315-337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424652/> [data dostępu: 11.07.2022].
- Meijer C.J.L.M., Jiwa N.M., Dukers D.F. i wsp.: Epstein-Barr virus and human T-cell lymphomas. *Semin Cancer Biol* 1996; 7 (4): 191-196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8946603/> [data dostępu: 11.07.2022].

19. Jarrett R.F.: Viruses and lymphoma/leukaemia. *J Pathol* 2006; 208 (2): 176-186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16362996/> [data dostępu: 11.07.2022].
20. Dunmire S.K., Verghese P.S., Balfour H.H.: Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 2018; 102: 84-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525635/> [data dostępu: 11.07.2022].
21. Shimakage M., Kawahara K., Harada S. i wsp.: Expression of Epstein-Barr virus in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007; 18 (1): 41-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549343> [data dostępu: 11.07.2022].
22. Wagener R., López C., Siebert R.: Pathogenesis of B-cell lymphoma. [W:] Ablá O., Attarbaschi A. (red.): *Non-Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence*. Springer International Publishing, Cham 2019: 33-50. http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11769-6_4 [data dostępu: 30.11.2020].
23. Hui K.F., Yiu S.P.T., Tam K.P. i wsp.: Viral-targeted strategies against EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Front Oncol* 2019; 9: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873380/> [data dostępu: 11.07.2022].
24. Khanna R.: EBV and memory B cells: an affair with consequences. *Blood* 2015; 126: 2655-2656. <https://ashpublications.org/blood/article/126/25/2655/34900/EBV-and-memory-B-cells-an-affair-with-consequences> [data dostępu: 11.07.2022].
25. Ferreiro J.F., Morscio J., Dierickx D. i wsp.: EBV-positive and EBV-negative posttransplant diffuse large B cell lymphomas have distinct genomic and transcriptomic features. *Am J Transplant* 2016; 16 (2): 414-425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780579/> [data dostępu: 8.12.2020].

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. WOJCIECH MŁYNARSKI

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź
e-mail: wojciech.mlynarski@umed.lodz.pl

Finansowanie: B.Sz. i W.M. otrzymali finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w projekcie Preludium BIS 2 (2020/39/O/NZ2/02954).