

Riziko akutní lymfoblastické leukémie u dětí jejichž matka prožila infekce vyvolávané herpesviry

(Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia to the Offspring)

Lehtinen M., Koskela P., Ögmundsdottir Helga M., et al.
American Journal of Epidemiology, Vol. 158, 2003, č. 3, s. 207 – 213
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Akutní lymfoblastická leukémie (**ALL**) se podílí asi 25 % na všech nádorových onemocněních dětí a na 75 – 85 % všech leukémií u dětí. Nepřímá epidemiologická pozorování, jako je místo narození, počet sourozenců, život v nestejnorodé populaci a nakupení případů ALL, naznačují souvislost ALL s neznámým infekčním agens. Studie z poslední doby, ač lze mít k nim výhrady, stále podporují představu o nákaze plodu, o stimulaci mikrobiálním antigenem v perinatálním období a/nebo o pozdější infekci, jako příčině vzniku ALL. Většina těchto nálezů však byla získána při ekologických či průřezových studiích, což ponechává široké pole pro dohady o možném specifickém původci a způsobu expozice.

Autoři uskutečnili retrospektivní kontrolovanou studii nahromaděných případů ALL mezi 550.000 matkami a jejich dětmi během celkem 7 milionů človekoročků sledování. Pomocí jednoduchých sérologických testů hledali souvislost mezi infekcí matky virem Epstein-Barrové (**EBV**) nebo lidským herpesvirem 6 (**HHV6**) a vznikem lymfomů u jejich dětí. Pro kontrolu vyšetřili také protilátky proti ubikvitárním herpesviru- cytomegaloviru (**CMV**).

Metodika (zkráceně)

V kohortové studii finských matek bylo během let 1983-97 nasbíráno a v Národním ústavu zdraví uloženo 750 000 vzorků sér od 500 000 gravidních žen. Vzorky odebírali obvodní lékaři ve 12.-14. týdnu těhotenství za účelem skrínungu intrauterinních infekcí, včetně infekce HIV. Registr této studie obsahoval údaje o počtu dřívějších těhotenství a místě pobytu v době odběru krve.

Sérová banka virologického ústavu Islandské university sebrala během let 1975-97 celkem 75 000 sér od 50 000 gravidních žen ve 12.-14. týdnu těhotenství za účelem skrínungu zarděnek. Data matek byla ukládána do Islandského registru porodů.

Při výběru pacientů s leukémií postupovali tak, že je rozdělili do dvou skupin: pacienti s ALL a ostatní leukemici. Matky těch dětí, u nichž vznikla leukémie před dosažením patnácti let, vyhledávali v matrikách. Konečný počet vybraných matek od nichž měli vzorky sér, odebraných v prvním trimestru, byl 403 (342 ALL a 61 jiných leukémií). Do kontrolní skupiny matek zařazovali 3-4 matky dětí bez nádorových onemocnění, které v době odběru séra byly zhruba stejně staré (± 2 roky), s podobným datem odběru séra (± 2 měsíce), s podobným datem porodu (± 2 měsíce) a stejného pohlaví. Kontrolní skupinu matek tvořilo 1 216 žen.

Ke zjištění, zda matka již prožila herpetickou infekci, nebo vnímavosti dětí na perinatální infekci, vyšetřovali v sérech pomocí ELISA přítomnost IgM a IgG proti třem lidským herpesvirům: CMV, EBV a HHV6. Specifičnost protilátek typu IgM ověřovali dalšími testy. Vyšetřovali také přítomnost DNA EBV v sérech. Všechna séra byla vyšetřována pod zakódovanými čísly, které byly odkryty po statistickém zpracování výsledků.

Výsledky

Séropozitivita matek dětí s ALL a s jinými leukémiemi a matek z kontrolní skupiny vůči cytomegaloviru, viru Epstein-Barrové a lidskému herpesviru typu 6

Agens	N	ALL (n=342)		non-ALL (n=61)			Matky leukemiků celkem (n=403)		
		% pozitiv.		N	% pozitiv		N	% pozitivních	
		IgG	IgM		IgG	IgM			IgG
CMV	342/1028	75/78	11/9	61/185	82/78	5/10	403/1213	76/78	10/9
EBV	341/1025	97/96	9/5	61/185	95/95	8/3	402/1210	97/96	5/9
HHV-6	342/1031	73/77	12/14	61/185	74/74	20/20	403/1216	73/76	13/15

Procentuální vyjádření : sledované matky / kontrolní matky

Soubor obsahuje všechny případy leukémií dětí narozených ve Finsku a na Islandu v letech 1983-97, resp. 1975-97. Medián dětí byl 3,1, resp. 3,2 roků. Medián věku jejich matek v době odběru krve byl 28,4 či 27,0 roků.

Ač se zdá, že vyšší riziko ALL provází nález IgG anti-CMV, nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl. IgG ani IgM anti.HHV6 nesouvisely s leukémiemi.

IgM anti-EBV souvisely s vyšším rizikem dětské leukémie (relativní pravděpodobnost **OR** = 1,9; 99% interval spolehlivosti **IS** byl 1,1 – 3,4). Při hodnocení IgM anti-EBV dětí, které neměly protilátky proti CMV a HHV6 byla pravděpodobnost vzniku ALL ještě vyšší (**OR** = 2,3; **IS**=1,1-5,0).

Ve vzorcích sér dvou matek leukemiků a tří matek z kontrolní skupiny byla DNA EBV. Obě děti s leukémií měly ALL vzniklou ve věku 11 a 19 měsíců. Další souvislosti nebyly významné pro malý počet podobných nálezů.

Diskuse

Podle výsledků této studie souvisela nákaza matky virem EBV, definovaná přítomností specifických IgM v séru, odebrané ve 12.-14. týdnu těhotenství, statisticky významně ($p=0,002$) s onemocněním ALL u jejího dítěte. Primární úloha mateřské infekce EBV je logická, ale přítomnost IgG protilátek proti nukleárnímu antigenu EBV u všech vyšetřených matek leukemiků primoinfekci téměř vylučuje. Tento druh protilátek je detekovatelný asi za 6 měsíců po primoinfekci EBV. Během této doby IgM anti-EBV obvykle vymizí. Je proto třeba uvážit čtyři možnosti: 1) náhodná souvislost po špatné klasifikaci případu; 2) nahodilé pozorování; 3) kauzální reaktivace EBV nebo reinfekce EBV u těhotné ženy; 4) reaktivace EBV v těhotenství způsobená jinou příčinou vzniku leukémie dětí.

ad 1) interpretace sérologických nálezů při infekci EBV je velmi složitá, nález protilátek je ovlivňován např. přítomností revmatického faktoru, polyklonální aktivací, zkříženou reakcí na jiné herpetické viry, ale i citlivostí a specifičností použitých testů. Proto i když výsledky EBV polymerázové řetězové reakce (PCR) a testy IgM EBV vedly k porovnatelnému relativnímu riziku vzniku ALL, výsledek PCR neodstraní problém možné nízké citlivosti testů.

ad 2) na adresu náhodného pozorování je třeba uvést, že v jiných velkých studiích byly zjištěny souvislosti mezi běžnými infekcemi (*Chlamydia trachomatis*, lidský papilomavirus, EBV) s častějšími nebo méně častými nádorovými nemocemi než je ALL (rakovina děložního čípku, orofaryngu, Hodgkinova nemoc). Aby bylo možné zcela spolehlivě vyloučit náhodnost našeho pozorování, bude nutné uskutečnit další nezávislé studie ve velkých populačních skupinách.

ad 3) reaktivace viru EBV byla jako příčina leukémií podezírána již dlouho. Stejně tak se ale uvažuje infekci jinými agens. Nepodařilo se však dosud ověřit ani možnou kongenitální infekci, ani specifického původce, např. virus chřipky. Ovšem podle kontrolovaných studií, podobné souvislosti s místem narození, počtu sourozenců nebo sezonality vzniku ALL a Hodgkinovy nemoci se zdá, že přijatelným vysvětlením může být pozdější infekce. Subklinické a opakované infekce EBV genitálního traktu žen i mužů jsou běžné. V některých rizikových skupinách dochází téměř výlučně k přenosu EBV 2. typu pohlavním stykem. Je možné, že expozice EBV 2. typu během gravidity je příčinou opakované nákazy. Často také dochází k reaktivaci EBV během těhotenství.

Hlavním důvodem onemocnění mladistvých Hodgkinovou nemocí je podle epidemiologických studií, průkazu virové DNA a proteinů nádorové tkáně, nejspíše expozice viru EBV až ve vyšším dětském věku. Intrauterinní nákaza EBV může způsobit genotoxická poškození, odpovědná např. za odlišnosti fúze genů *MLL* a *TEL-AML1*, pozorovaná při leukémii dětí a běžná u ALL.

Ad 4) Reaktivace EBV v těhotenství však může být jen jakýmsi projevem expozice některým zevním faktorům (např. prekurzorům quinonu), které mohou podporovat vznik leukémie v dětství..

Závěr

Byla prokázána epidemiologické souvislost mezi infekcí virem EBV matky a následným rizikem vzniku ALL u jejího dítěte. Stále však ještě zůstává otevřená možnost, že tato souvislost se týká jen určitých, dosud nezjištěných subtypů EBV.

39 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele

Důvod pro zařazení článku do SMD je jasný zejména z posledního odstavce. Hypotéza o virové etiologii nádorových onemocnění získala v této práci významnou podporu. Pozoruhodný je také široký sběr dat a jejich využití. Milovník statistických hříček a tajů najde v kapitole o statistickém zpracování bohatý materiál k přemýšlení. Jeho překlad by byl zdlouhavý a nepopírám, že také velmi náročný i pro zkušeného statistika. Tím já nejsem, proto se omlouvám za jeho vypuštění