

NON-HODGKİN LENFOMALARDA EPSTEİN-BARR VİRÜS VİRAL KAPSİD ANTİJEN-IgG SIKLIĞI

THE FREQUENCY OF EPSTEIN-BARR VIRUS VIRAL CAPSID ANTIGEN-IgG in NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Salim B. TEKİN, Ali KAYA, Hasan KAYA, Mehmet GÜNDOĞDU, İhrami KİKİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları (SBT, HK, MG, İK) ve İnfeksiyon Hastalıkları (AK) Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Çalışmanın amacı Nonhodgkin Lenfoma (NHL)'li olgularımızda Epstein-Barr Virus Viral Kapsid Antigen (EBV-VCA) IgG sıklığını araştırmaktır. Olgular hematoloji kliniğine yatırılan ve ilk defa NHL teşhisi konan olgulardan seçildi. Çalışma kapsamına 20 NHL olgusu ve 10 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta serumları mikro ELISA yöntemine göre Gull Laboratories test kitleri ile çalışıldı. NHL'li olguların 10(%50)'unda EBV-VCA IgG'nin pozitif olarak belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p > 0.05$). Buna karşılık VCA-Ig'nin histopatolojik subtiplerden diffüz küçük çentikli hücreli lenfositik lenfoma grubunda 8(%40) olguda pozitif olduğu belirlendi ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan aralarında anlamlı farklılık vardı ($P < 0.05$). Sonuç olarak bu çalışmada NHL ile EBV enfeksiyonu arasında aşikar bir ilişki gösterilemedi, ancak histopatolojik subtiplerde böyle bir ilişki var gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: *Non-Hodgkin Lenfoma, EBV-VCA IgG*

Summary

The purpose of this study was research the frequency of Epstein-Barr Virus Viral Capsid Antigen (EBV-VCA) IgG in Non-Hodgkin's lymphoma. The patients of this study were selected among patients who was first diagnosed. There were 20 cases in patients group and 10 subjects in control group. Patient's serum was studied by micro ELISA method with Gull Laboratories test kits. EBV-VCA IgG was positive in 10(%50) patients. There was no significant statistically differences between patients group and control group ($p > 0.05$). Against this, in patients with diffuse small cell lymphocytic lymphoma, 8 patients had positive EBV-VCA IgG and there was statistically differences in hystologic subtypes ($p < 0.05$). As a result, there was not found any correlation between NHL and EBV infection. However, it was appeared a correlation among hystopathologic subtypes.

Key words: *Non-Hodgkin's lymphoma, EBV-VCA IgG*

AÜTD 1996, 28:297-299

MJAU 1996, 28:297-299

Giriş

Epstein-Barr virus (EBV) çok çeşitli lenfoid ve epitelyal neoplazmlarla bir arada görülür. Bu neoplazmlar arasında Burkitt's lenfoma, Hodgkin Hastalığı ve undiferansiye nasofaringeal karsinomalar, posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar bulunur (1). Bu tümörlerde, monoklonal viral genomlar tümör hücrelerinin tamamından identifiye edilmiştir. Bu, EBV enfeksiyonunun neoplastik olayda erken devrede rol aldığı gösterir ve tümör gelişiminde virüsün önemli bir rolünün olduğunu düşündürür (2). AIDS ile ilgili lenfomalarda, EBV seropozitivitesi bir çalışmada, %67 olarak gözlenmiştir (3).

AIDS'de görülen primer beyin lenfomalarında ise EBV antikorları %90'ın üzerinde pozitif bulunmuştur (4). Bu lenfomalar, viral enfeksiyonla tümör hücreleri arasındaki ilişkinin olduğu yegane modeldir(5). EBV, Herpes virus ailesinden bir DNA virusudur ve ilk defa 1964 yılında Afrikalı Burkitt

lenfoma hastalarında belirlenmiştir (6). EBV, B lenfositleri üzerindeki spesifik reseptörlere (glikoprotein CD21 (C3d reseptörü)) bağlanır (7). Hem benign (enfeksiyöz mononükleoz (IM)) hem de malign (Burkitt lenfoma, nasofaringeal karsinoma) hastalıklara yol açar (6). EBV enfeksiyonunun delillerine Afrika tipi Burkitt lenfomalı olguların %96'sında, başka bölgelerdeki sporadik Burkitt lenfoma olgularının ise %15'inde rastlanır (8). Bu çalışmanın amacı, klinikte yatırarak takip ettiğimiz non-Hodgkin lenfomalı (NHL) olgularımızda geçirilmiş EBV enfeksiyonunun indirekt bir delili olan EBV-VCA IgG antikorunun görülme sıklığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma hastanemiz Hematoloji kliniğinde yatırılarak non-Hodgkin lenfoma tanısı konan 20 olgu ile 10 sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. NHL'li olgulara teşhis anamnez, fizik muayane bulguları, laboratuvar

Tablo 1. Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun EBV-VCA IgG Sıklığı Yönünden Karşılaştırılması

	Hastalar n=20	Kontrol n=10	p
EBV-VCA IgG(+)	10	2	>0.05
EBV-VCA IgG(-)	10	8	>0.05

bulguları ve lenf düğümünün histopatolojik incelenmesi sonucunda kondu. Evreleme işleminde, klinik hikaye yanında, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, batın USG, göğüs ve/veya alt-üst batın CT'si kullanıldı. Olguların hiçbirisine daha önce tam konmamıştı ve herhangi bir tedavi almamışlardı. Olgulardan alınan venöz kan örnekleri hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Bu kanın serumu ayrıldıktan sonra Gull Laboratories test kitleri ile ve mikro ELISA yöntemi uygulanarak serumdaki EBV-VCA'ne karşı oluşan IgG antikorları belirlendi. İstatistiki analizlerde Chi-Square testi uygulandı. Hesaplamalar için Epi Info isimli paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı.

Sonuç olarak çalışma kapsamına 20 olgu alındı. Bu olguların 7'si kadın, 13'ü erkek ve K/E oranı 1/2 idi. Olguların yaş ortalaması 44.4±19.7 (range: 16-75) yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 29.5±11.0 (range:22-50) yıl idi. Ann-Arbor evreleme sistemine göre olguların 13 (%65)'ü Evre IIIB, 6 (%30)'sı Evre IVB'de, 1 (%5)'i Evre IIB idi. Working Formulation sınıflandırmasına göre, histopatolojik olarak olgularımızın 17(%85)'si intermediate grade olup, bunlardan 12(%70.5)'si diffüz küçük çentikli hücreli, 4(%23.5) diffüz büyük hücreli, 1(%5.8) olgu da diffüz karışık hücreli idi. High grade grubunda 2(%10) olgu vardı ve her ikisi de lenfoblastik lenfoma idi. Bir (%5) olgu folliküler küçük çentikli hücreli lenfoma idi. EBV-VCA IgG pozitif olan 8(%40) olguda histopatolojik tip diffüz küçük çentikli hücreli, 2(%10) olguda diffüz büyük hücreli lenfoma idi. NHL'lı olgularımızda EBV-VCA IgG pozitifliği açısından sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir. Histopatolojik subgruplar EBV-VCA IgG sıklığı yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiki açıdan anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Özellikle diffüz küçük çentikli hücreli lenfositik lenfomada diğerlerine göre EBV-VCA IgG sıklığı bariz derecede farklılık gösterdi (Tablo 2).

Tartışma

EBV enfeksiyonu benign bir hastalık olan enfeksiyöz mononükleozu yol açabildiği gibi Afrika tipi Burkitt lenfoma ve nasofarinks karsinomuna da yol açabilmektedir (6). Enfeksiyöz Mononükleoz (IM)'da EBV virüsü, B lenfositlerini infekte ederek, B lenfositlerin transformasyonuna sebep olur (9). B hücrelerini değişime uğratan EBV antijeni bugün için bilinmemektedir. Enfeksiyöz mononükleozda aynı

zamanda atipik CD8+ hücreler de meydana gelmektedir (10). Enfeksiyöz mononükleoz tablosu tamamen düzelse bile EBV tam olarak elimine olmamakta ve latent bir virus enfeksiyonu devam etmektedir. Bu durum, EBV'un indüklediği lenfoproliferasyonu önleyen çok etkili immünregülatuar bir mekanizmanın varlığını gösterir (6). Virus, orofarinks ve üst solunum yollarından girer. İnfekte bireylerin sadece küçük bir kısmında, kısa bir latent süre sonunda kanser meydana getirir. Bu durum kanserin meydana gelmesinde başka etkenlerin de var olabileceğini düşündürmektedir (11). Konakçı cevabı, hem hümmoral hem de hüccresel tiptedir. Virusun kapsid ve diğer antijenik yapılarına karşı oluşan antikorlar, hastalığın fazını takip etmede kullanılmıştır. Ancak bu antikorların tümörün gelişmesine karşı koymadaki rolü tartışmalıdır. Edinsel immün yetmezlikli hastalar ile EBV'un endemik olduğu bölgelerdeki bireylerde, virusun kapsid ve diğer bazı antijenlerine karşı antikor oluşabilir, ancak Epstein-Barr Nükleer Antigen-1 (EBNA-1)'e karşı zayıf bir antikor cevabı meydana gelir(11). EBV'a karşı çok kuvvetli bir hümmoral cevap vardır. Bu durum EBV'a karşı oluşan çok sayıda antikorla (VCA, early antigen (EA) ve EBNA) gösterilebilir. EBV enfeksiyonunun indüklediği lenfoproliferatif hastalıkların kontrolü ve önlenmesinden asıl sorumlu olan mekanizmanın hüccresel immün cevap olduğuna inanılır. Spesifik immün cevaplar tam olarak anlaşılmamıştır. EBV enfeksiyonunu takiben oluşan hümmoral cevap, rekürren enfeksiyonların önlenmesinde önemlidir. Hüccresel immün cevap bozulursa bu enfeksiyonları kontrol etmek güçleşebilir veya klinikte lenfoproliferatif hastalık olarak kendini gösteren bir takım hastalıklar meydana gelebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, EBV enfeksiyonunun serolojik bulgularına bakılmış; kolej çağındaki çocukların %30-50'sinde antikorun olmadığı görülmüş, antikorların heterofil pozitif enfeksiyöz mononükleozlu olguların tamamında meydana geldiği ve yaş ilerledikçe serokonversiyonun arttığı belirtilmiştir(12). EBV enfeksiyonu, Afrika'da ve diğer bölgelerdeki düşük sosyoekonomik sınıflarda hayatın erken dönemlerinde meydana gelir(12). NHL'de EBV-VCA IgG sıklığını araştırdığımız çalışmamızda, olgularımızın %50'sinde EBV-VCA IgG'yi pozitif bulduk. Bu sonucu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiki açıdan aralarında anlamlı bir farkın olmadığını gördük. Bu durum bölgesel özelliklere bağlı olabileceği gibi olgu sayımızın az olmasına da bağlı olabilir. Ancak, sonuçlar her ne kadar istatistiki yönden anlam ifade etmese de kontrol grubundan oldukça farklıdır. Olgu sayısının artırılmasıyla aradaki farkın istatistiki açıdan da anlam kazanabileceği düşüncesindeyiz. Working Formulation'a göre intermediate grubunda

Tablo 2. Histopatolojik Subgrupların EBV-VCA IgG Sıklığı Yönünden Karşılaştırılması

	DSCLL*	DLCLL**	LL***	DMLL****
EBV-VCA IgG (+)	8+	2	0	0
EBV-VCA IgG (-)	4	1	2	3

*DSCLL:Diffüz Small Cell Lymphocytic Lymphoma, **DLCLL:Diffüz Large Cell LenfocyticLymphoma, ***LL:Lymphoblastic Lymphoma, ****DMLL:Diffüz Mixt Lymphocytic Lymphoma. +P<0.05 DSCLL EBV-VCA IgG sıklığı yönünden diğer gruplarla karşılaştırıldığında

özellikle diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma olgularında EBV-VCA IgG pozitifliğine diğer gruplara göre daha yüksek oranda rastlanılmaktadır. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıkmaktadır. EBV-VCA IgG pozitifliği ikinci sıklıkta diffüz büyük hücreli lenfoma grubunda karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgulara dayanılarak EBV-VCA IgG pozitifliği ile NHL gelişmesi arasında ilişki kurmak mümkün müdür? Bu soruya, mevcut bulgulara dayanarak kesin bir cevap vermek zordur. Ancak, EBV enfeksiyonu ile Afrika tipi Burkitt lenfoma ilişkisi kesin olarak ortaya konmuştur. Ayrıca transplantasyon sonrası gelişen lenfomalarla da ilişkisi açık bir şekilde ortaya çıkarılmıştır (6,13). NHL'li olgularımızda da böyle bir ilişki var olabilir ancak bu ilişkiyi daha kesin bir şekilde ortaya koyabilmek için olgu sayısının artırılması yanında tümör dokusu içinde bulunan malign hücrelerde ve dokuda EBV antijenlerini ve virusun genomunu ortaya çıkarıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Niedobitek G, Agathangelou A, Rowe M, Jones EL, Jones DB, Turyaguma P, Oryema J, Wright DH, and Young LS: Heterogenous expression of Epstein-Barr Virus latent proteins in endemic Burkitt's lymphoma. *Blood* 1995; 86(2):659-665.
2. Niedobitek G: Patterns of Epstein-Barr Virus infection in non-Hodgkin lymphomas. *J Pathol* 1995;175:259.
3. Hamilton-Dutoid S, Raphael M, Audoin J, Diebold J, Lisse I, Pederson C, Oksenhendler E, Marelle L, Pallesen G: Insitu demonstration of Epstein-Barr Virus small RNAs (EBER1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993; 82:619.
4. Mac-mahon EME, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becher PS, Charache P, McArthur JC, Ambinder RF: Epstein-Barr Virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338:969.
5. Camilleri-Broet Ş, Davi F, Feuillard J, Bourgeois C, Seilhean D, Hauw J-J, and Raphael

M: High expression of latent membrane protein 1 of Epstein-Barr Virus and Bcl-2 oncoprotein in Acquired Immunodeficiency Syndrome-related primary brain lymphomas. *Blood* 1995; 86(2):432-435.

6. Sullivan JL: Epstein-Barr Virus and lymphoproliferative disorders (Rev). *Seminars in Hematol* 1988; 25(3):269-279.
7. Nemerow GR, Wolfort R, McNaughton ME, Cooper NR: Identification and characterization of the Epstein-Barr Virus receptor on human B lymphocytes and its relation to the C3d complement receptor (CR2). *J Virol* 1988; 55:347.
8. Patter M, Mushinski JF:Oncogenes in B-cell neoplasia. *Cancer Invest* 1984; 2:285.
9. Robinson JE, Smith D, Niederman J:Plasmocytic differentiation of circulating Epstein-Barr Virus infected B lymphocytes during acute infectious mononucleosis. *J Exp Med* 1982;153:235-244.
10. Tosato G, Magrath I, Koski I, Dooley N, Blaese M. Activation of supressor T cells during Epstein-Barr Virus-induced infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1979;301:1133-1137.
11. Sullivan AK: Classification, pathogenesis and etiology of neoplastic diseases of the hematopoietic system. In Wintrobe's Clinical Hematology, Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Ninth edition. Vol. 2. Philadelphia-London. Lea and Febiger. 1993, 1762-1765.
12. Cheeseman SH: Infectious mononucleosis. *Seminars in Hematology* 1988; 25(3):261-268.
13. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczakaska KJ, et al:Polymorphic diffuse B cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41:4262-4279.

Yazışma Adresi:

Dr. Salim B. TEKİN

Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Erzurum
Telefon:0 442 2331122'den 1749

Fax: 0 442 218 69 82