



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Makale Sunumu

15.10.2021

Arş. Gör. Dr. Dicle AYDIN
Dr. Öğr. Gör. Sema AYLAN GELEN
Prof. Dr. Emine ZENGİN
Prof. Dr. Nazan SARPER



Lösemi Gelişimi ve Karantina

Çocukluk Çağı Lösemisi için Gecikmiş Enfeksiyon ve COVID -19 Pandemisi

Check for updates

Received: 10 May 2021 | Revised: 4 June 2021 | Accepted: 8 June 2021

DOI: 10.1002/pbc.29194

SPECIAL REPORT

Pediatric
Blood &
Cancer

pediatric
oncology
international
society
of paediatric oncology

aspho
The American Society of
Pediatric Hematology/Oncology

WILEY

Leukaemia and lockdown: The delayed infection model of childhood acute lymphoblastic leukaemia and the COVID-19 pandemic

Katy Lillie 

University of Oxford, Medical Sciences
Division, Oxford, UK

Correspondence

Katy Lillie, University of Oxford, Medical
Sciences Division, John Radcliffe Hospital,
Headley Way, Oxford OX3 9DU
Email: katy.lillie@gtc.ox.ac.uk

Abstract

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common type of leukaemia diagnosed in children. The prevailing hypothesis regarding pathogenesis of childhood ALL was developed by Greaves, and states that ALL is caused by an abnormal immune response to a common infection. The response arises either due to naivety of the immune system caused by a lack of common childhood infections, or genetic susceptibility due to specific alleles. The former explanation is known as the delayed infection hypothesis. COVID-19 is a new infection that no children in the UK were exposed to prior to 2020. Furthermore, the lockdown measures designed to prevent spread of this virus have also greatly reduced spread of other common infections. It is therefore important to examine the evidence for this hypothesis, and to consider it in the context of the pandemic to determine what effect lockdown measures may have on incidence of ALL in children.

KEYWORDS

ALL, COVID-19, delayed infection hypothesis

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocuklarda teşhis edilen en yaygın lösemi türüdür.
- Çocukluk çağı ALL'sinin patogenezeine ilişkin geçerli hipotez Greaves tarafından geliştirilmiştir.
- ALL'nin yaygın görülen bir enfeksiyona karşı anormal bağışıklık yanıtından kaynaklandığını belirtir.

- Lösemi ya sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonları ile henüz karşılaşmamış deneyimsiz bir bağışıklık sistemi yanıtı sonucudur ya da özgün alellere genetik yatkınlık ile ilişkilidir.
- İlk açıklama, gecikmiş enfeksiyon hipotezi olarak bilinir.

- COVID-19, 2020'den önce İngiltere'de hiçbir çocuğun maruz kalmadığı yeni bir enfeksiyondur.
- Ayrıca, bu virüsün yayılmasını önlemek için tasarlanan karantina önlemleri, diğer yaygın enfeksiyonların yayılmasını da büyük ölçüde azaltmıştır.

- Pandemi ve karantina süreci, bu hipotezin kanıtlarını incelemek ve karantina önlemlerinin çocuklarda ALL insidansı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için önemlidir.

Giriş

- Çocukluk çağı prekürsör B hücreli akut lenfoblastik löseminin (ALL) nasıl ortaya çıktığına dair en belirgin teori ilk olarak 1988'de Greaves tarafından öne sürülmüş.
- 'Two hits(iki vuruş)' hipotezi, ALL'nin iki ayrı olay meydana geldikten sonra ortaya çıktığını öne sürüyor.
- Birincisi, füzyon gen oluşumuna veya hiperdiploidiye yol açan intrauterin süreçteki mutasyondur.
- Bu da çocukların ALL oluşumuna neden olabilecek sekonder çevresel faktörlerden etkilenebilecek prelösemik klon oluşumu anlamına gelir.

- Hastalığa yol açan kesin genetik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.
- Anne karnındaki genetik olaylar birinci vuruşu oluşturur, ancak tek başına ALL gelişimi için yetersizdir.
- Çocukluk çağı ALL vakalarının büyük çoğunluğu, Bloom sendromu veya Li-Fraumeni gibi bilinen kansere yatkınlık yaratan genetik anormallikler ile açıklanmaz; lösemiye yatkınlık çok sayıda düşük penetranslı kalıtsal faktörlerle ilişkilidir.

Gecikmiş Enfeksiyon Modeline İlişkin Kanıtlar

- Enfeksiyonların çocukluk çağı lösemisinin patogeneğinde rol oynayabileceğine dair ilk görüş 20. yüzyılın başlarında geldi.
- Bunun nedeni de lösemi ve sık görülen enfeksiyonların yaş dağılımının benzer olması ve birçok çocuğun lösemi teşhisinden hemen önce enfeksiyon geçirmesidir.

- Belirli bir enfeksiyonun lösemiye tetiklediğine dair görüşler ispatlanmamış olsa da Greaves'in hipotezini destekleyen önemli miktarda kanıt vardır.
- Birleşik Krallık Çocuk Kanseri Çalışma Grubu (UKCCS) 1990'larda kuruldu ve radyasyon, kimyasal maruziyet ve enfeksiyon dahil olmak üzere çocukluk çağı ALL'sinin potansiyel nedenlerini araştırdı.

- Kreşe giden çocuklarda enfeksiyon sayısının arttığı iyi bilinir.
- Kreşe 1 yaşından önce devam etmenin ve dolayısıyla bu süre içinde sık görülen enfeksiyonlara yakalanmanın ALL'ye ve prekürsör B ALL'ye karşı önemli bir koruyucu etkisi bulundu.
- Aynı koruma AML veya diğer herhangi bir pediatrik kanser için görülmedi.

- Monokoryonik ikizlerden elde edilen kanıtlar, prelösemik bir klonun ALL'ye ilerlemesini belirleyen faktörlere önemli ölçüde ışık tutmuştur.
- İkizler monokoryonik olduğunda, vasküler anastomozlar ikizler arasında kan hücresi kimerizminin ortaya çıkmasına izin verir.
- Tek yumurta ikizlerinde lösemiye yatkınlığın anne karnındaki ortak genetik yatkınlıktan ziyade bir bebekteki rahimiçi mutasyonun bir bebekten diğerine geçişinin olduğu saptandı. (1962 ve 1971'deki araştırmalar)

- O zamandan beri, birçok çalışma göstermiştir ki; sadece birinin prekürsör B ALL geliştirdiği monokoryonik ikizlerde, sağlıklı ikizde de aynı mutasyona sahip prelösemik hücre popülasyonu mevcuttu.
- Hong ve ark. birine 2 yaşında TEL-AML1-pozitif pre-B-hücreli ALL tanısı konulan ve diğerinin klinik olarak normal kaldığı monokoryonik ikiz kız kardeşi araştırdı.
- Sağlıklı ikiz ayrıca periferik kanda az sayıda TEL-AML1-pozitif B klonuna bağlı CD19+ hücrelerine sahipti, ancak bu hücrelerin hepsi prelösemik durumla uyumlu normal bir TEL aleli içeriyordu.

Berlin Duvarının Yıkımının Lösemi Gelişim Sıklığına Etkisi

- Yeniden birleşmeden sonra, eski Doğu Almanya'da çocukluk çağı ALL insidansı, sadece 6 yılda %25 arttı.
- Aynı dönemde eski Batı Almanya ve Avrupa'nın geri kalanında ise artış yılda %1'di.
- Doğu Almanya'da ALL'deki bu artış AML ve çocukluk çağı solid kanserlerinde görülmedi.
- Bu durum kayıt sistemindeki değişim ile açıklanamazdı.

Gecikmiş Enfeksiyon Teorisinin Kanıtı

- Spix et al. bu muazzam artışı 1989'dan sonra kreşe devam etmedeki ani değişikliğe bağladı.
- Doğu Almanya'da neredeyse tüm bebekler anneleri çalışabilsin diye 3 aylıktan itibaren devlet gündüz bakımevlerine gitti.
- Birleşmeden sonra ise yaşamlarının ilk yılında kreşe gitmeyen bu çocuklarda daha yüksek ALL geliştirme riski olacağı 3-5 yaşlarına geldiklerinde doğrulandı.

Gecikmiş Enfeksiyon Teorisinin Kanıtı

- 2017'de Milano'da önemli bir prekürsör B hücreli ALL kümesi tespit edildi.
- 4 haftalık bir süre içinde, dördü aynı bölgede yaşayan ve bu dördünden üçü birlikte okula giden yedi çocuğa ALL teşhisi konuldu.
- Radyasyon veya kimyasal maruziyet ile hiçbir ilişki bulunmadı, ancak yedi hastanın tümü 3-6 ay önce AH1N1 domuz gribi virüsüne yakalanmıştı.

Viral Enfeksiyon Lösemi Gelişimi İlişkisi

- Yedi kişiden altısı da ilk doğan çocuklardı ve hiçbiri yaşamın ilk yılında kreşe gitmemiştir.
- Bu, böyle bir kümeyi belirli bir viral enfeksiyona bağlayan ilk rapordu; 1976 ve 1990'daki mevsimsel grip salgınlarından yaklaşık 6 ay sonra Birleşik Krallık'ta çocukluk çağı ALL insidansında belirgin artış gözlenmiştir.
- Elbette bu sadece küçük bir çalışmadır, ancak bu kümenin özellikleri erken dönemde enfeksiyonların koruyucu etkisini doğrulamaya hizmet etmektedir.

COVID-19 ve Lösemi

- Gecikmiş enfeksiyon hipotezi bağlamında, koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonunun lösemi gelişimi için ikinci vuru olarak hareket edip etmeyeceği merak konusudur.
- COVID-19'un lenfositlere olan etkisinin lösemiye neden olabileceğinin ilk göstergesi, 2020'nin sonlarında Largeaud ve ark. tarafından raporlandı.
- COVID-19'lu bir hastada kronik lenfoid lösemi klonu gelişti.Ancak enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla bu klon geriledi.Fakat bu klon hala az sayıda da olsa saptanabiliyordu.
- Bunun sitokin uyarısıyla olduğu ileri sürüldü.

- Bu sadece bir vaka olmasına ve KLL'nin çocukluk çağı ALL'sinden açıkça farklı bir hastalık olmasına rağmen, bu rapor yine de COVID-19'un hızlı klonal proliferasyona neden olabileceğini gösterdi.

- Bu vakanın yayınlanmasının ardından, 4 haftadan daha kısa bir süre önce COVID-19'a maruz kalmış 9 yaşındaki bir erkek çocukta ALL geliştiği rapor edilmiştir.
- Hasta başlangıçta lösemiye dair klinik bir kanıt yoktu. COVID-19 ile hastaneye kaldırıldı ve tam kan sayımı normaldi.
- Ancak taburcu olduktan 7 gün sonra kemik ağrısı ve iştahsızlık başvurduğunda kemik iliğinin lenfoblastlarla infiltre olduğu görüldü.
- İmmünofenotipleme prekürsör B hücreli ALL ile uyumluydu.
- Gecikmiş enfeksiyon hipotezindeki ikinci darbeyi çocuğun daha önce maruz kalmadığı SARS-CoV-2nin oluşturduğu düşünüldü.

- Taub ve meslektaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı yenidoğanlardan alınan kan örneklerinin %5 ine kadarında ETV-6-RUNX1 füzyon geninin tanımlandığını belirtiyorlar.
- Covid 19 tüm çocuklar için daha önce karşılaşmadıkları bir virüs olduğundan bu füzyon genine sahip çocuklarda pandemi ALL'ye artış neden olabilir.

İkinci Vuruşun Karantina Önlemleriyle Önlenmesi

- Virüsün yayılmasını önlemek için alınan önlemlerin aslında ALL vakalarını azaltması da mümkündür.
- Bu, 2003 yılındaki SARS salgınının ardından Hong Kong'da görüldü.
- Okulların 2 ay süreyle kapatılması ,açıldığında maske ve havalandırma önlemleri mevsimsel viral enfeksiyonları azalttı.
- Prelösemik klonu olanların ikinci enfeksiyon vuruşunu önledi.
- Bu, SARS salgını sırasında çocukluk çağı prekürsör B ALL vakalarındaki azalmaya yansıdı.
- 2003'ün daha az sayıda ALL vakasına sahip olduğu bulundu, bu da su çiçeği gibi daha az yaygın bulaşıcı hastalık sayıları da azaldı.

- COVID-19 pandemisi çok daha uzun sürdüğü için, İngiltere’de uygulanan katı karantinanın ardından, belki de Hong Kong SARS salgını sırasında olduğundan daha büyük ölçüde benzer bir modelin gözlemlenmesi mümkündür.
- Bu, önümüzdeki yıl ALL’li çocuklarda önemli bir düşüşe neden olabilir.
- Eğer öyleyse, bu, okullarda normalde uygulanan enfeksiyon önleme adımları ve örneğin daha sık el yıkama gibi bazı yeni önlemleri yerinde tutmanın herhangi bir yararı olup olmadığı hakkında birçok önemli soruyu gündeme getiriyor.

- İngiltere nüfusunun ve dolayısıyla çocuk nüfusunun fazla olması önümüzdeki dönemde COVID-19 ALL gelişimi konusunda daha çarpıcı istatistiksel veriler verebilir.

- SARS salgını sırasında doğan bebeklerin, öncesinde veya sonrasında doğanlara göre çok daha az sosyal teması oldu.
- Gecikmiş enfeksiyon hipotezi ışığında, bağışıklık sistemleri yaşamın erken dönemlerinde pek çok yaygın enfeksiyonla karşılaşmadığından, bu onları çocukken ALL geliştirme riskiyle karşı karşıya bırakabilir.

- Yakın tarihli bir makale, COVID-19 salgını sırasında Oslo Üniversite Hastanesinde çocukluk çağı ALL vakalarının sayısında bir azalma olduğunu bildirdi.
- Sokağa çıkma yasağının ilk dört ayında yeni ALL hastası teşhis edilmedi.
- 2017-2019'da gözlemlenen orana göre, bu olayın olasılığı $<0,001$ 'dir.
- Nisan ve Mayıs 2020'de çocuklarda PCR ile tanımlanan hava yolu patojenlerinde 2017-2019 döneminde bu ayların ortalamasına göre %82 ve %76'lık bir azalma bulunurken, yapılan toplam test sayısı benzer kalmıştır.

- Pek çok yenidoğan, bırakın kreşteki birçok çocukla karışmak şöyle dursun, aylarca ev dışından hiç kimseyle karşılaşmadı.
- Bu nedenle, 2020-2021'de doğan bebeklerin çoğunluğunun, önceki yıllara kıyasla çok naif (deneyimsiz) bağışıklık sistemlerine sahip olması bekleniyor; bu çocukların ileride ALL geliştirip geliştirmeyeceği önümüzdeki yıllarda ortaya çıkacaktır.

Sonuç

- ALL, en yaygın çocukluk çağı kanseridir ve bunun için etkili tedaviler olmasına rağmen şu anda önlenemez değildir.
- Tartışıldığı gibi, pandemi sonrası ALL insidansında artışa veya azalmaya yol açabilecek birçok faktör vardır.
- Bunu yapmanın bir yolu, COVID-19 ile enfekte olduğu bilinen çocuklar üzerinde, enfekte olmayan bir kontrol grubu ile ALL oranlarını karşılaştıran ileriye dönük bir kohort çalışması olacaktır.

- Bu nedenle, amacımız çocukluk ALL'sini önlemekse, patogenezi hakkındaki bilgimizi daha da derinleştirmek için pandemi bir fırsattır.

- ***Teşekkürler***

