

ارزیابی آنتی بادی های IgM و IgG علیه ویروس واریسلا زوستر

در سرم کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد

دکتر علی قاسمی^۱، دکتر زهرا بدیعی^۱، دکتر حمید فرهنگی^۱، دکتر عبدالله بنی هاشم^۲، دکتر سیدجواد سیدی^{۳*}
دکتر راضیه قدسی^۴، دکتر عبدالقاسم مختاری^۵، دکتر آرمین عطارزاده^۶

۱- دانشیار، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۲- استاد، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۳- استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۴- متخصص شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۵- متخصص کودکان، شهرستان کاشمر، کاشمر، ایران. ۶- فلوشیپ مولکولار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: ویروس واریسلا زوستر (Varicella zoster virus: VZV) عامل یک بیماری خفیف در کودکان است؛ اما در کودکان با نقص در سیستم ایمنی می تواند یک بیماری تهدیدکننده محسوب شود. این مطالعه به منظور ارزیابی آنتی بادی های IgM و IgG علیه VZV در سرم کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (acute lymphoblastic leukemia: ALL) انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی - مقطعی روی ۶۶ کودک مبتلا به بیماری ALL تحت شیمی درمانی در بیمارستان فوق تخصصی دکتر شیخ مشهد طی سال ۱۳۹۱ انجام شد. مثبت یا منفی بودن تیتراژ IgM و IgG علیه VZV با استفاده از روش الایزا ارزیابی شد. **یافته ها:** ۱۵ بیمار (۲۱/۷ درصد) دارای سرولوژی مثبت برای آنتی بادی IgG بودند و سابقه ابتلاء به VZV را داشته و نسبت به بیماری آبله مرغان ایمن بودند. ۵۱ بیمار (۷۸/۳ درصد) دارای تیتراژ منفی برای آنتی بادی IgG بودند و در برابر عفونت VZV حساس بودند. **نتیجه گیری:** اکثر کودکان مبتلا به بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد دارای تیتراژ منفی برای آنتی بادی IgG بوده و در برابر عفونت ناشی از ویروس واریسلا زوستر حساسند.

کلید واژه ها: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، ویروس واریسلا زوستر، آنتی بادی، کودک

* نویسنده مسؤول: دکتر سید جواد سیدی، پست الکترونیکی: sayedij@mums.ac.ir

نشانی: مشهد، بیمارستان فوق تخصصی دکتر شیخ، تلفن و نمابر ۰۵۱-۳۷۲۲۳۹۴۳
وصول مقاله: ۱۳۹۴/۴/۲۴، اصلاح نهایی: ۱۳۹۴/۱۰/۲۳، پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۲/۴

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (acute lymphoblastic leukemia: ALL) یکی از شایع ترین بدخیمی در کودکان سراسر جهان است. پیشرفت های حاصله در درمان این کودکان سبب افزایش نرخ درمان و میزان بقاء شده است (۱).

ویروس واریسلا زوستر (Varicella zoster virus: VZV) یک آلفا هرپس ویروس با DNA دو رشته ای است که سبب بیماری آبله مرغان و زونا می شود. بیماری آبله مرغان در دوران کودکی یک بیماری خود محدود است (۲). با این حال گاهی اوقات می تواند یک بیماری تهدید کننده به ویژه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی نظیر بیماران تحت درمان پیوند مغز استخوان، کورتیکواستروئیدها، بیماران تحت شیمی درمانی و یا مبتلایان به ویروس نقص سیستم ایمنی باشد (۳و۴).

کودکان مبتلا به بیماری ALL تحت درمان، دارای سیستم ایمنی

ضعیفی بوده و ناتوان در پاسخ ایمنی به ویژه ایمنی سلولی و حساس نسبت به عفونت های ویروسی به خصوص ناشی از VZV هستند. از سوی دیگر کودکان در معرض خطر ابتلا طولانی مدت به عفونت های ویروسی هستند که می تواند منجر به طولانی شدن دوره بیماری، ذات الریه، هپاتیت، آنسفالیت و مرگ شود (۵). میزان شیوع عفونت های ویروسی در بین کودکان بیشتر بوده و از سوی دیگر احتمال ابتلاء به این بیماری در بیماران مبتلا به بیماری لوسمی حاد نسبت به سایر سرطان ها بیشتر است (۲). عفونت اولیه با VZV در این کودکان در صورت عدم درمان ضد ویروسی سبب مرگ و میر به میزان ۷-۱۰ درصد می گردد. میزان مرگ و میر در صورت استفاده از درمان های ضد ویروسی در دسترس بسیار نادر است (۶). برای پیشگیری از عفونت ناشی از VZV می توان واکسیناسیون انجام داد (۲). یکی از روش های ارزیابی میزان ایمنی افراد نسب به ویروس VZV بررسی میزان آنتی بادی علیه واریسلا زوستر (IgG) است (۷).

بیماران منفی بود.

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر ۷۸/۳ درصد از کودکان مبتلا به بیماری ALL نسبت به آبله‌مرغان ایمن نبودند و در صورت مواجهه با فرد مبتلا خطر ابتلاء وجود دارد.

در مطالعه شریفی و عمادی در تهران ۸۳/۶ درصد از افراد یک تا ۶۰ ساله دارای تیتراژ مثبت برای عفونت ناشی از VZV بودند و قبلاً به این بیماری مبتلا شده بودند (۱۱). در مطالعه دیگری در شیراز ۶۶/۳ درصد از افراد یک تا ۷۰ سال که قبلاً به بیماری آبله‌مرغان مبتلا شده بودند؛ دارای تیتراژ مثبت آنتی‌بادی علیه ویروس واریسلا بودند (۱۲). در مطالعه پوراکبری و همکاران ۴۰ درصد از کودکان زیر ۱۰ سال مستعد ابتلاء به عفونت ویروسی ناشی از VZV ارزیابی شدند و به عبارتی دارای تیتراژ منفی بودند (۱۳). در مطالعه انجام شده احسانی‌پور و همکاران در تهران روی کودکان یک تا ۱۶ ساله، با افزایش سن تعداد بیشتری از افراد دارای سرولوژی مثبت برای VZV گزارش شدند (۱۴). بر این اساس در کشور ترکیه ۹۲/۲ درصد از کودکان زیر ۱۰ سال دارای سرولوژی مثبت ارزیابی شدند (۱۵) و در پاکستان ۴۱/۵ درصد از کودکان با محدوده سنی ۱۰-۶ سال و ۴۲/۵ درصد کودکان با محدوده سنی ۱۵-۱۱ سال دارای سرولوژی مثبت برای VZV گزارش شدند (۱۶).

با توجه به تعداد زیاد افراد بالغ مستعد ابتلاء به آبله‌مرغان، انجام غربالگری و مطالعات وسیع در مورد ضرورت تجویز واکسن در دوران کودکی به‌خصوص کودکان با سیستم ایمنی ضعیف پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اکثر کودکان مبتلا به بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد دارای تیتراژ منفی برای آنتی‌بادی IgG بوده و در برابر عفونت ناشی از ویروس واریسلا زوستر حساسند. لذا بایستی براساس روش پیشگیری کننده مناسبی نظیر استفاده از واکسن آبله‌مرغان از ابتلا این کودکان جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (۲۷۸۳-ت) آقای دکتر ابولقاسم مختاری برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته کودکان از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بدین وسیله از شرکت کنندگان در مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

مطالعه میزان تیتراژ آنتی‌بادی بر روی ۲۰۰۰ نفر که تا قبل از سن ۱۱ سالگی به آبله‌مرغان مبتلا شده بودند؛ نشان داد در ۹۰ درصد موارد میزان تیتراژ آنتی‌بادی آنان مثبت بوده است (۷). در افرادی با عدم سابقه آبله‌مرغان، تنها در ۱۰ درصد موارد میزان تیتراژ آنتی‌بادی مثبت است (۸). بیش از ۹۵ درصد از افراد مبتلا به عفونت ناشی از VZV دارای آنتی‌بادی علیه این ویروس هستند (۹) که تا یک دوره زمانی طولانی قابل تشخیص است (۱۰). این مطالعه به منظور ارزیابی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG علیه ویروس واریسلا زوستر در سرم کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - مقطعی روی ۶۶ کودک زیر ۱۴ سال (۳۲ پسر و ۳۴ دختر) مبتلا به بیماری ALL تحت شیمی درمانی در بیمارستان فوق تخصصی دکتر شیخ مشهد طی سال ۱۳۹۱ انجام شد. از والدین کودکان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد. معیارهای ورود به مطالعه سن زیر ۱۴ سال و تشخیص قطعی ابتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد توسط پزشک معالج بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل عدم تشخیص قطعی بیماری ALL و عدم سابقه شیمی درمانی بود.

از بیماران ۵ میلی‌لیتر نمونه خون برای تعیین میزان تیتراژ آنتی‌بادی IgG اخذ و سرم هر نمونه جداسازی و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس با استفاده از روش الایزا (کیت Varciella IgG EIA well, RADIM Italy) میزان تیتراژ آنتی‌بادی IgG و IgM علیه ویروس واریسلا زوستر مورد سنجش قرار گرفت. نتایج به صورت مثبت و منفی گزارش گردید. در صورت OD کمتر از ۰/۲ آزمایش منفی و بالاتر از ۰/۷ مثبت و مابین آنها (دو بار تکرار آزمایش) نامعین گزارش شد.

یافته‌ها

از ۶۶ بیمار مورد مطالعه، ۱۰ بیمار (۱۵/۱۵ درصد) در محدوده سنی ۱-۵ سال، ۴۲ بیمار (۶۳/۶۳ درصد) در محدوده سنی ۵-۱۰ سال و ۱۴ بیمار (۲۲/۲۱ درصد) در محدوده سنی ۱۴-۱۰ سال قرار داشتند.

۱۵ بیمار (۲۱/۷ درصد) دارای سرولوژی مثبت برای آنتی‌بادی IgG (یک‌چهارم از کل افراد مورد مطالعه) بودند و همگی سابقه ابتلاء به عفونت ناشی از VZV را داشته و نسبت به بیماری آبله‌مرغان ایمن بودند. ۵۱ بیمار (۷۸/۳ درصد) دارای تیتراژ منفی برای آنتی‌بادی IgG و در برابر عفونت ناشی از VZV حساس بودند. به عبارتی این کودکان نسب به آبله‌مرغان ایمن نبودند. تیتراژ آنتی‌بادی IgM همه

References

1. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation. N Engl J Med. 2009 Jun; 360(26): 2730-41. doi: 10.1056/NEJMoa0900386
2. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillanassociate JA. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove, Illinois: American Academy of Pediatrics. 2006; pp: 711-25.
3. Balkis MM, Ghosn S, Sharara AI, Atweh SF, Kanj SS.

Disseminated varicella presenting as acute abdominal pain nine days before the appearance of the rash. *Int J Infect Dis.* 2009 May; 13(3): e93-5. doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.036

4. Kernbach-Wighton G, Oehmichen M, Saternus KS. Fatal outcome of varicella in children. *Leg Med (Tokyo).* 2003 Mar; 5(Suppl 1): S233-6.

5. Caniza MA, Hunger SP, Schrauder A, Valsecchi MG, Pui CH, Masera G. The controversy of varicella vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jan; 58(1): 12-6. doi: 10.1002/pbc.22759

6. Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K, Sasse M, Cario G, Moericke A, et al. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 2007 Jul; 369(9568): 1232. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60567-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60567-4)

7. Perez-Farinos N, Garcia-Comas L, Ramirez-Fernandez R, Sanz JC, Barranco D, Garcia-Fernandez C, Ordobas M. Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. *Cent Eur J Public Health.* 2008 Mar; 16(1): 41-4.

8. Kurukulasooriya GM, Thevanesam V, Agampodi SB, Abeykoon AM, Amarasiri SP, Goonasekera KP. Susceptibility of New Entrant University students in Sri Lanka to varicella zoster infection. *Asia Pac J Public Health.* 2010 Apr; 22(2): 219-24. doi: 10.1177/1010539509334625

9. Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP. Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination status after treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2010

Jan; 54(1): 128-33. doi: 10.1002/pbc.22256

10. Bhavé SY. Controversies in chicken-pox immunization. *Indian J Pediatr.* 2003 Jun; 70(6): 503-7.

11. Sharifi Z, Emadi Ghanjin S. The seroepidemiology of Varicella Zoster Virus (VZV) in different age groups in Tehran, Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2005 Jun; 4(2): 95-8.

12. Ziyaeyan M, Alborzi A, Jamalidoust M, Moieni M, Pourabbas B. Seroepidemiology of Varicella Zoster Virus infection among 1-70 year individuals in Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2010; 12(2): 176-180.

13. Pourakbari B, Shahbazinezhad L, Parvaneh N, Nikkhah S, Mahmoudi S, Teymuri M, et al. Seroepidemiology of Varicella Zoster Virus among children, adolescents and medical students in a referral children medical center, Tehran, Iran. *Iran J Microbiol.* 2012 Sep; 4(3): 136-8.

14. Ehsanipour F, Shayanfar N, Salariyan K. [Surveying of protective antibody against varicella zoster virus (VZV) infection in children referring to Hadrat-e-Rasool Akram hospital (2005)]. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2009; 16(64): 38-44. [Article in Persian]

15. Alp H, Altinkaynak S, Ertekin V, Kiliçaslan B, Gıiraksın A. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in a cosmopolitan city (Erzurum) in the eastern Turkey. *Health Policy.* 2005 Apr; 72(1): 119-24.

16. Akram DS, Qureshi H, Mahmud A, Khan AA, Kundi Z, Shafi S, et al. Seroepidemiology of varicella-zoster in Pakistan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000 Dec; 31(4): 646-9.

Short Communication

Evaluation of IgG and IgM antibodies against Varicella zoster virus in children with acute lymphoblastic leukemia

Ghassemi A (M.D)¹, Badiie Z (M.D)¹, Farhangi H (M.D)¹, Banihashem A (M.D)²
Sayedi SJ (M.D)³, Ghodsi R (Ph.D)⁴, Mokhtari A (M.D)⁵, Attaranzadeh A (Ph.D)⁶

¹Associate Professor, Department of Pediatric Hematology & Oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. ²Professor, Department Pediatric Hematology & Oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. ³Associate Professor, Department of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. ⁴Associate Professor, Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. ⁵Pediatrician, Kashmar, Iran. ⁶Fellowship & Cytogenetics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Background and Objective: Varicella zoster virus (VZV) can cause a moderate disease in children, but with high risk of serious disease or death in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Vaccination from infection can be safe, immunogenic, and effective in children with leukemia. This study was done to evaluate the IgG and IgM antibodies against VZV in children with acute lymphoblastic leukemia.

Methods: The descriptive-analytic study was performed on 66 children who were on chemotherapy in Dr Shigh hospital in Mashhad, Iran during 2012. Patients were received VZV vaccine. The title negative or positive serum sample for IgG-anti-VZV avidity was determined by using a test kit before and after injection of vaccines VZV for considering the efficacy of vaccines on pediatric patients.

Results: Title serum sample IgG were positive in 32.6% patients, these children have history of chicken pox disease and to be safe against of VZV. 78.3% of the patients were negative for IgG antibody and sensitive against of VZV.

Conclusion: Children with ALL receiving chemotherapy are sensitive to chicken pox disease according to negative IgG titer against VZV.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Varicella zoster virus, Antibody, Child

* Corresponding Author: Sayedi SJ (M.D), E-mail: sayedij@mums.ac.ir

Received 15 Jul 2015

Revised 13 Jan 2016

Accepted 23 Feb 2016