

Anna Żuk-Wasek¹, Maciej Przybylski^{2*}, Natalia Żeber²,
Grażyna Młynarczyk², Tomasz Dzieciatkowski²

¹Zakład Mikrobiologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

²Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wpłynęło w październiku 2017 r., zaakceptowano w styczniu 2018 r.

Streszczenie: Ludzki herpeswirus typu 4 (HHV-4), znany także jako wirus Epsteina-Barr (EBV) oraz ludzki herpeswirus typu 8 należą do podrodziny *Gammaherpesvirinae*. Oba wirusy mają zdolność ustanawiania latencji w limfocytach B. Zakażenia przez nie wywoływane mają najczęściej łagodny przebieg i samoograniczający charakter, jednak u osób z upośledzeniem odporności mogą wywoływać schorzenia o ciężkim przebiegu. Niedobory odporności mogą prowadzić do zmian nowotworowych związanych z zakażeniami powodowanymi przez gammaherpeswirusy. Dotyczy to zarówno osób poddanych immunosupresji w związku z zabiegami przeszczepienia, jak i osób zakażonych wirusem upośledzenia odporności, u których występuje współzakażenie EBV lub HHV-8. Wirus Epsteina-Barr związany jest także z groźnymi zakażeniami u ludzi obarczonych pewnymi wrodzonymi zespołami niedoborów odporności. W prezentowanym artykule zamieszczono informacje na temat epidemiologii, patogenez, objawów klinicznych oraz leczenia zakażeń EBV i HHV-8 u osób z upośledzeniem odporności.

1. Wstęp. 2. Zakażenia gammaherpeswirusami u osób z HIV/AIDS. 2.1. Chłoniak Burkitta. 2.2. Inne chłoniaki związane z EBV. 2.3. Mięsak Kaposiego. 2.4. Wielogniskowa choroba Castlemana. 2.5. Pierwotny chłoniak wysiękowy jam surowiczych. 3. Zakażenia gammaherpeswirusami u osób poddanych immunosupresji. 3.1. Poprzeczypowa choroba limfoproliferacyjna. 3.2. Limfocytoza hemofagocytarna. 3.3. Chłoniak Hodgkina. 3.4. Zakażenia KSHV. 4. Zakażenia gammaherpeswirusami we wrodzonych zespołach niedoborów odporności. 5. Podsumowanie

Gammaherpesviral infections in patients with immunological disorders

Abstract: Human herpes virus type 4 (HHV-4), commonly known as Epstein-Barr virus (EBV), and human herpes virus type 8 (HHV-8) are members of *Gammaherpesvirinae* subfamily. They both develop latent infections in B lymphocytes. Infection with these viruses in immunocompetent patients is usually mild and self-limiting, but it can have more severe course in immunocompromised individuals. Failure of the immune system often leads to oncogenesis related to gammaherpetic infection. Thus, immunocompromised patients are far more likely to develop proliferative diseases caused by EBV or HHV-8. This problem also applies to HIV-positive individuals co-infected with EBV or HHV-8. Gammaherpesviruses can also be the cause of post-transplantation issues in patients on immunosuppressive drugs and EBV is known to induce severe clinical syndromes in people with specific genetic disorders. Presented article summarizes epidemiology, pathogenesis, clinical syndromes and treatment of EBV and HHV-8 in individuals with immunological disorders.

1. Introduction. 2. Gammaherpetic infections in patients with HIV/AIDS. 2.1. Burkitt's lymphoma. 2.2. Other lymphomas associated with EBV. 2.3. Kaposi sarcoma. 2.4. Multicentric Castleman's disease. 2.5. Primary effusion lymphoma. 3. Gammaherpetic infections in immunosuppressed individuals. 3.1. Post-transplant lymphoproliferative disease. 3.2. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. 3.3. Hodgkin lymphoma. 3.4. KSHV infections. 4. Gammaherpetic infections in intrinsic immune deficiency syndromes. 5. Summary

Słowa kluczowe: gammaherpeswirusy, HHV-4, HHV-8, niedobory odporności, immunosupresja

Key words: gammaherpesviruses, HHV-4, HHV-8, immune deficiency, immunosuppression

1. Wstęp

Do rodziny *Herpesviridae* należą duże, osłonkowe wirusy o ikosaedralnej budowie kapsydu, których materiałem genetycznym jest dwuniciowe DNA. Dotychczas opisano 89 gatunków herpeswirusów, z których dziewięć jest typowymi patogenami człowieka. Charakterystyczną cechą herpeswirusów jest zdolność do ustalania stanu latencji w komórkach gospodarza i reaktywacji zakażenia. Podzielono je na trzy podrodziny: *Alpha-*, *Beta-* i *Gammaherpesvirinae*. Znane są dwa gammaherpeswirusy chorobotwórcze dla człowieka: wirus Epsteina-Barr (EBV – Epstein-Barr Virus, HHV-4, gatunek:

Human gammaherpesvirus 4) oraz wirus związany z mięsakiem Kaposiego (KSHV – Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, HHV-8, gatunek: *Human gammaherpesvirus 8*). Oba wirusy zdolne są do ustalania stanu latencji w ludzkich limfocytach i do pobudzenia ich proliferacji [83]. Historia ich odkrycia związana jest z badaniami nad nowotworami: w przypadku EBV nad chłoniakiem Burkitta [34], zaś w przypadku KSHV – nad mięsakiem Kaposiego [20].

Związek wirusa Epsteina-Barr z rozwojem nowotworów znany jest od dawna. W 1964 roku Michael Epstein i Yvonne Barr wyprowadzili linię komórkową z biopsji chłoniaka Burkitta (BL) i wykryli w niej

* Autor korespondencyjny: dr n. med. Maciej Przybylski, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa; tel.: 22 599 17 74, e-mail: maciej@conexion.pl

wirusa, który od ich nazwisk został nazwany wirusem Epsteina-Barr [33]. Znane są dwa typy herpeswirusa 4: EBV-1 i EBV-2 (określane również czasem jako A i B). Różnią się one pomiędzy sobą regionem kodującym antygen jądrowy wirusa Epsteina-Barr (EBNA) [39]. EBV-1 dominuje w Europie, zaś EBV-2 wywołuje zakażenia przede wszystkim w centralnej części Afryki i na Nowej Gwinei. Występowanie zakażeń EBV-2 jest dużo częstsze u osób z HIV niż w ogólnej populacji. Oba typy mogą powodować jednoczesne zakażenie u tej samej osoby [88].

Genom EBV stanowi cząstka dwuniciowego, liniowego DNA długości 172 kbp, kodującego ponad 85 genów. Dzieli się ona na domeny długie (UL – Long Unique sequence domain) i krótkie (US – Short Unique sequence domain), zawierające fragmenty powtórzone wewnątrznie (IRs – Internal Repeat sequence) oraz terminalnie (TRs – Terminal Repeat sequence) [96]. Po wnikięciu do komórki gospodarza i uwolnieniu nukleokapsydu do cytoplazmy, DNA wirusa transportowane jest do jądra komórkowego. W zakażonej komórce genom wirusa przyjmuje zazwyczaj formę pozachromosomalnego, kolistego epizomu, która związana jest z fazą latentną. Może też czasami ulegać integracji z chromosomami w formie linearnego DNA i ta forma związana jest z fazą lityczną wirusa. [51].

Według różnych źródeł, zakażonych EBV jest 90–95% populacji na całym świecie. Główną drogą zakażenia jest droga kropelkowa, rzadziej przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych oraz zabiegi transplantacyjne. Zakażenie pierwotne następuje w jamie nosowo-gardłowej, gdzie EBV zakaża komórki nabłonkowe. Następnie wirus transportowany jest do okolicznych skupisk tkanki chłonnej, gdzie zakażać może limfocyty B; zdecydowanie rzadziej wirus zakaża limfocyty T bądź komórki NK. W ponad 50% przypadków, z reguły u dzieci, pierwotne zakażenie jest bezobjawowe lub przebiega łagodnie. W krajach rozwiniętych do zakażenia pierwotnego często dochodzi w wieku młodzieńczym i wówczas może ono przybierać postać pełnoobjawowej mononukleozy zakaźnej (IM – Infectious Mononucleosis); okres inkubacji wynosi od 30 do 50 dni [30]. Całkowite wyzdrowienie następuje zwykle po około 3 tygodniach. Należy jednak pamiętać, że odpowiedź immunologiczna – humoralna i komórkowa – nie eliminuje wirusa z organizmu, po zakażeniu pozostaje populacja limfocytów B zawierających latentną formę wirusa, którego genom w postaci epizomu znajduje się w jądrze komórkowym, podlega replikacji wspólnie z komórkowym DNA i jest dziedziczony przez komórki potomne. Genom EBV koduje zestaw białek, które wykazują homologię do wielu komórkowych białek o charakterze antyapoptycznym, cytokin i transduktorów sygnałów w komórce oraz białka, które wchodzi z nimi w interakcje, przez co pro-

mują infekcję EBV, a także immortalizację, proliferację i transformację komórki. W cyklu litycznym ekspresji ulega ponad 80 genów wirusa, podczas gdy w czasie cyklu latentnego ma miejsce synteza tylko części białek wirusowych: sześciu antygenów jądrowych (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, LP), trzech białek membranowych (LMP-1, -2A i -2B) oraz dwóch małych fragmentów RNA (EBERs-1 i -2). Ograniczenie ekspresji genów w fazie latencji jest prawdopodobnie jednym z głównych mechanizmów ucieczki wirusa przed mechanizmami obrony immunologicznej [70]. W ustalaniu latencji biorą udział białka: EBNA-1, EBNA-2 i LMP-1, przy czym kluczowe jest EBNA-2, które wraz z EBNA-1 stymuluje promotor LMP-1 [43, 96].

W zależności od ekspresji antygenów wyróżniamy cztery typy latencji EBV [97]. W przypadku latencji typu 0 większość limfocytów spoczynkowych pamięci nie wykazuje ekspresji żadnych antygenów wirusowych, co pozwala im pozostać niewidocznymi dla systemu immunologicznego gospodarza. Typ I latencji związany z ekspresją EBNA-1 i EBERs jest obserwowany w krążących komórkach B podczas ich podziału oraz w chłoniaku Burkitta. W typie II latencji obok EBNA-1 i EBERs ulegają ekspresji także LMP-1 i LMP-2. Ten typ latencji występuje w przypadku raka jamy nosowo-gardłowej, raka żołądka, choroby Hodgkina i chłoniaka z komórek T. W najbardziej immunogennym typie III latencji dodatkowo wykrywane są białka z rodziny EBNA 3 (-3A, -3B i -3C). Dzieje się tak w przypadku pacjentów poddanych immunosupresji, u których rozwinęła się potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD – Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder) oraz u chorych na AIDS, u których stwierdzono chłoniaka [42, 43, 46].

Ludzki herpeswirus typu 8, nazywany też wirusem związanym z mięsakiem Kaposiego jest jedynym przedstawicielem rodzaju *Rhadinovirus*, który wywołuje zakażenie u człowieka. Na podstawie różnic w sekwencjach genów ORF-K1 i ORF 15 wyróżnia się pięć serotypów wirusa (od A do E), o różnym rozmieszczeniu geograficznym i zbliżonej chorobotwórczości [1]. Znane są trzy choroby, których etiopatogeneza związana jest z infekcją HHV-8. Są nimi: mięsak Kaposiego (MK), rzadka odmiana chłoniaka z limfocytów B znana pod nazwą pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL – Primary Effusion Lymphoma) lub chłoniaka lokującego się w jamach ciała (BCBL – Body Cavity Based Lymphoma) oraz wieloogniskowa choroba Castlemana (MCD – Multicentric Castleman's Disease) [76]. Wyniki badań seroepidemiologicznych wskazują, że przeciwciała przeciwko HHV-8 występują u około 70–100% chorych na mięsaka Kaposiego i tylko 2% populacji ogólnej [101]. Wykazano również znaczną różnicę w odsetku osób serododatnich w zależności od grupy etnicznej, a nawet stylu życia. W ogólnej

populacji krajów europejskich, USA, Kanady i Australii, zakażenie dotyczy około 5% populacji, natomiast w wybranych regionach południowej Europy (południe Włoch, Albania, Grecja) osiąga 20–30%, a w rejonach o wysokiej zapadalności (Sycylia) nawet 70% dorosłej populacji ma przeciwciała przeciwko HHV-8 [14]. W regionach podzwrotnikowych i okołorównikowych Afryki odsetek osób serododatnich przekracza 50%, natomiast w populacji zakażonych HIV-1 homoseksualistów zamieszkałych w Europie i USA wynosi 30–75% [85, 99]. Dla kontrastu, w dorosłej populacji Japonii, przeciwciała przeciw HHV-8 wykrywa się u 0,2% [36]. Za główną drogę przenoszenia wirusa, szczególnie w populacji HIV-dodatniej, uznaje się kontakty homoseksualne, podczas gdy transmisja drogą heteroseksualną pozostaje nadal kwestią dyskusyjną [68]. W regionach endemicznych HHV-8 przenosi się głównie za pośrednictwem śliny, a zakażenia pierwotne dotyczą przede wszystkim dzieci, zakażających się od rodziców i rodzeństwa [27]. Udowodniono ponadto, że wirus może przenosić się drogą wertykalną, jak również poprzez krew i produkty krwiopochodne [47]. Zespół kliniczny związany z zakażeniem pierwotnym nie został do tej pory jednoznacznie opisany. Najprawdopodobniej jest on w większości przypadków bezobjawowy lub też towarzyszą mu objawy nieswoiste. Zakażenie pierwotne HHV-8 stwierdza się u osób poddanych immunosupresji lub zakażonych HIV, przebiega z limfadenopatią, hepatomegalią, zapaleniem stawów, pancytopenią, uszkodzeniem szpiku oraz pojawieniem się zlokalizowanych ognisk mięsaka Kaposiego [62, 74]. W obu grupach w okresie objawowym wykrywa się DNA wirusa w ślinie, we krwi lub w tkankach, a po 3–6 tygodniach następuje serokonwersja. Mimo bardzo ograniczonej liczby obserwacji sugeruje to, że HHV-8, podobnie jak pozostałe herpeswirusy, powoduje zakażenia pierwotne o lekkim i samoograniczającym się charakterze u osób immunokompetentnych, natomiast u osób z niedoborami odporności przybierają one formę ciężką i związaną z ryzykiem poważnych następstw [17].

HHV-8 może zakażać różne typy komórek: śródbłonek naczyń krwionośnych i limfatycznych, limfocyty T CD8+, limfocyty B, makrofagi, keratynocyty i komórki nabłonka gruczołowego [40]. Po zakażeniu wirus pozostaje w komórce gospodarza w postaci episomalnej (która związana jest z cyklem latentnym) i jest przekazywany do komórek potomnych podczas replikacji. W latencji ekspresja genów wirusowych ograniczona jest zaledwie do kilku: LANA (Latency-Associated Nuclear Antygen, ORF73), wirusowej cykliny (vCyclin, ORF72), wirusowego FLIP (vFLIP, ORF71) i mikroRNA, a także białek z rodziny kaposin (ORF K12), regulujących transformację komórek i hamujących apoptozę. W komórce zakażonej latentnie znajduje się od 100 do 150 episomów HHV-8, związanych

z chromosomalnym DNA gospodarza. Podczas reaktywacji ekspresji ulega pełen zestaw genów wirusowych takich jak: ORF50, ORF57, ORF59, ORF40, ORF6, ORF9, K8, wirusowy homolog interleukiny 6 (vIL-6, ORFK2), wirusowe białko G związane z receptorem (vGPCR, ORF74) oraz wirusowe homologi chemokin vCCL-1 (ORFK6) i vCCL-2 (ORFK4) [18, 40, 80].

2. Zakażenia gammaherpeswirusami u osób z HIV/AIDS

EBV i HHV-8 są uznawane za patogeny, które w przypadku zaburzeń odporności wywołują choroby o poważnym przebiegu. Przy nieskutecznym leczeniu antyretrowirusowym lub przy jego braku zakażenie HIV upośledza odpowiedź immunologiczną, prowadząc w efekcie do rozwoju zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) [89]. Zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego sprzyjają reaktywacji latentnych gammaherpeswirusów, a także zaostrzają pierwotne infekcje wywołane przez EBV i HHV-8 [3].

Zakażenie EBV jest czynnikiem etiologicznym wielu typów chłoniaków u osób z HIV/AIDS, zarówno w obrębie układu limfatycznego, jak i ośrodkowego układu nerwowego [17]. Narastające w przebiegu HIV upośledzenie odporności oraz stała replikacja EBV mogą doprowadzić także do rozwoju leukoplakii włochatej [9]. Jest to stan uznawany za wskaźnikową chorobę w przebiegu AIDS, ale może także wystąpić u pacjentów poddanych immunosupresji. Leukoplakia włochata manifestuje się najczęściej obecnością charakterystycznych, białych, silnie przylegających zmian, zwykle na bocznych powierzchniach języka, błonie śluzowej policzków lub w obrębie dziąseł [3, 98].

Według klasyfikacji WHO HIV-zależne chłoniaki dzielimy następująco [11, 12]:

- I. Chłoniaki występujące również u pacjentów immunokompetentnych
 1. chłoniak Burkitta
 2. chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy
 - centroblastyczny
 - immunoblastyczny
 - 3.3. pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT
 - 4.4. chłoniak węzłowy z limfocytów obwodowych
 - 5.5. chłoniak Hodgkina
- II. Chłoniaki występujące swoiście u pacjentów HIV-dodatnich
 1. Pierwotny chłoniak wysiękowy
 2. chłoniak plasmablastyczny jamy ustnej
- III. Chłoniaki występujące również w innych stanach upośledzenia odporności
 1. polimorficzny chłoniak z komórek B

2.1. Chłoniak Burkitta

Chłoniak Burkitta (BL – Burkitt's Lymphoma) jest od lat wiązany z zakażeniem EBV i występuje w trzech postaciach: endemicznej, sporadycznej oraz związanej z zakażeniem HIV. DNA EBV jest wykrywane w ponad 95% przypadków endemicznych BL i 15–30% sporadycznych BL. Wśród osób zakażonych HIV, u których rozwija się chłoniak Burkitta, obecność wirusa stwierdza się u 40–50% chorych [43]. Bez względu na miejsce występowania i związek z EBV, chłoniak Burkitta jest nieodmiennie związany ze swoistą translokacją chromosomalną długiego ramienia chromosomu 8 niosącego protoonkogen *c-myc* i jednego z *loci* ciężkiego lub lekkiego łańcucha immunoglobuliny na chromosomie 14 (ciężki łańcuch), 2 lub 22 (domeny κ lub λ łańcucha lekkiego). W konsekwencji powoduje to ciągłą ekspresję białka c-MYC, które stymuluje proces dojrzewania i proliferacji komórek oraz warunkuje przejście z fazy G_1 do S cyklu komórkowego [100]. Translokacja ta powoduje również, że transkrypcji ulega wyłącznie białko EBNA-1, które jest nieimmunogenne dla limfocytów T. Wciąż jednak pozostaje wiele nierozstrzygniętych kwestii dotyczących epidemiologii, etiologii i kofaktorów chłoniaka Burkitta nie związanego z zakażeniem EBV [6].

2.2. Inne chłoniaki związane z EBV

Poza chłoniakiem Burkitta, w przebiegu AIDS opisywane są też inne rodzaje chłoniaków związanych z zakażeniem EBV. Stanowią one zróżnicowaną grupę schorzeń, będącą następstwem obniżenia odporności związanej z zakażeniem HIV, czego bezpośrednim skutkiem jest niekontrolowana proliferacja limfocytów zawierających latentną formę EBV [16]. Związane z AIDS chłoniaki podzielone są na wiele podtypów, a EBV wykrywa się u 30% do 90% wszystkich chorych [25]. Dodatkowo, ze względu na charakter zmian, wyróżnia się dwa typy chłoniaków występujących w przebiegu AIDS: immunoblastyczne i centroblastyczne, gdzie w pierwszym przypadku ekspresji ulegają białka LMP-1 i BCL-2, a drugim białko BCL-6, lecz nie LMP-1 czy BCL-2 [58]. Do najważniejszych odmian EBV-zależnych chłoniaków obserwowanych w przebiegu AIDS należą [5]:

- **chłoniaki nieziarnicze**, które aż w 95 % wywodzą się z **limfocytów B**. Najczęściej, bo u 90% pacjentów z AIDS spotyka się chłoniaka rozlanego olbrzymio-komórkowego (DLBCL – Diffuse Large B-cell Lymphoma) i chłoniaka Burkitta. Jest to typ chłoniaka ujawniony podczas epidemii HIV, związany z koinfekcją HIV i HHV-8 [56]. DLBCL u osób zakażonych HIV związany jest z zakażeniem EBV i zwykle przyjmuje typ immunoblastyczny. DLBCL i BL występują

także u osób immunokompetentnych, jednak u osób HIV-dodatnich ryzyko lokalizacji DLBCL w obrębie OUN jest 3600 razy większe niż u osób, u których nie stwierdza się zakażenia HIV [23].

- **chłoniaki nieziarnicze z komórek T/NK:**
 - lokujące się w nosogardzieli (EBV wykrywa się w 90% przypadków)
 - angioimmunoblastyczne (związane z EBV w 0–51% przypadków),
 - rak żołądka o charakterze nabłoniaka limfatycznego (związany z EBV w około 90% przypadków)
 - gruczolakorak (5 do 25% przypadków ma podłoże EBV),
- rzadko obserwowane formy **chłoniaka wysiękowego** zawierającego zarówno EBV, jak i HHV-8, o różnej lokalizacji [24, 84].
- wywodzące się z limfocytów B **chłoniaki z ośrodków rozmnażania** (germinal center), lokujące się w ośrodkowym układzie nerwowym [16].

2.3. Mięsak Kaposiego

Mięsak Kaposiego to powstający wieloogniskowo nowotwór pochodzenia naczyniowego. W zależności od obrazu klinicznego i epidemiologii klasyfikowany jest do czterech postaci: klasycznej, endemicznej, jatrogennej (potransplacyjnej) oraz związanej z HIV/AIDS. Przełomowe znaczenie dla określenia etiologii mięsaka Kaposiego miała praca Chang i wsp. [20], którzy przy użyciu technik molekularnych jednoznacznie udowodnili że DNA HHV-8 występuje w biopsjach MK oraz potwierdzili onkogeny charakter wirusa. Obecnie uważa się, że cechą wspólną wszystkich postaci klinicznych mięsaka Kaposiego jest infekcja i aktywacja HHV-8 w zakażonych komórkach. Związek zakażenia KSHV z mięsakiem Kaposiego potwierdzają także wyniki badań serologicznych: przeciwciała przeciwko HHV-8 wykrywane są u 70–100% chorych, natomiast w ogólnej populacji zaledwie u 1–2% [67, 95]. Wykrycie mięsaka Kaposiego u nosiciela HIV przez lata uważane było za jeden z objawów wskaźnikowych AIDS. W grupie zakażonych HIV, mięsak Kaposiego dotyka zazwyczaj osób, które nabyły wirusa przez kontakt seksualny, natomiast dzieci zakażone drogą wertykalną, a także osoby, które zakaziły się poprzez przyjmowanie narkotyków drogą dożylną rzadko zapadają na tę chorobę [8, 90].

U chorych na MK wirusowe DNA zlokalizowane jest w mających cechy nowotworowe komórkach śródbłonna i komórkach wrzecionowatych [32, 101]. Należy jednak podkreślić, że sama obecność latentnej formy HHV-8 w komórkach jest niewystarczająca do rozwoju nowotworu, muszą zadziałać dodatkowe czynniki aktywujące, takie jak stan zapalny, obniżenie odporności wskutek zakażenia HIV lub leczenie immuno-

supresyjne związane z zabiegiem przeszczepienia [86]. Paradoksalnie zarówno wydzielanie mediatorów prozapalnych, jak i obniżenie odporności może skutkować reaktywacją HHV-8 ze stanu latencji. Reaktywowany herpeswirus pobudza wydzielanie interleukiny 6 oraz stymuluje angiogenezę, zarówno poprzez bezpośrednie oddziaływanie wirusowych homologów aktywatorów angiogenezy (białko K1, K15 oraz kapsyna B), jak i za pośrednictwem białek wirusowych stymulujących aktywatory gospodarza (białko vGPCR, vCCL, K8.1 i glikoproteina B), czego skutkiem jest właśnie rozwój mięsaka Kaposiego [10, 32, 66, 71, 91].

Stosowanie wysokoaktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) prowadzi do ograniczenia zmian nowotworowych MK i spadku wirerii HHV-8. Może przebiegać to dwutorowo – z jednej strony stosowanie HAART poprawia funkcje układu odpornościowego i tym samym zwiększa kontrolę nad zakażeniem HHV-8, zaś z drugiej strony obniża również poziom wirerii HIV, czego efektem jest zmniejszenie poziomu proteiny Tat (transactivating protein), która prawdopodobnie ma właściwości naczyniotwórcze; może także chronić komórki mięsaka przed apoptozą [28, 31]. Ponadto, w zależności od zaawansowania zmian, możliwe jest leczenie miejscowe oraz radio- lub chemioterapia. W chemioterapii ogólnoustrojowej stosuje się przede wszystkim antracykliny [59]. W przypadku rozsianych zmian o lokalizacji poza płucnej w terapii mięsaka stosuje się winkrystynę lub winblastynę, niszczące komórki nowotworowe, a także podskórnie podawany interferon α , który działa antyproliferacyjnie, przeciwwirusowo i proapoptotycznie. Gdy zmiany nowotworowe obejmują skórę i narządy wewnętrzne, dobre efekty terapeutyczne osiąga się przy zastosowaniu liposomalnej daunorubicyny i doksorubicyny [44].

Kolejnym istotnym problemem związanym z zakażeniem HHV-8 u pacjentów HIV-dodatnich jest rozwój mięsaka Kaposiego w przebiegu zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS-KS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome-associated Kaposi's Sarcoma) [22]. Zespół ten jest stanem przejściowym, który pojawia się krótko po wdrożeniu HAART, szczególnie u pacjentów leczonych po raz pierwszy, z wyjściową wysoką wiracją HIV, niską liczbą limfocytów CD4+ oraz ciężkimi zakażeniami oportunistycznymi. Kryteria rozpoznania IRIS-KS obejmują nasiloną lub nietypową reakcję immunologiczną na istniejące zakażenia oportunistyczne, pojawienie się reakcji skórnych o charakterze nadwrażliwości typu późnego, powiększenie węzłów chłonnych oraz pojawienie się ziarniniaków lub ognisk martwicy [2]. Od 7 do 29% pacjentów z IRIS-KS, u których w trakcie zakażenia HIV pojawił się mięsak Kaposiego, cierpi z powodu jego rozrostu lub pojawienia się nowych ognisk nowo-

tworu. Niebezpieczeństwo związane jest szczególnie z rozwojem trzewnej formy IRIS-KS, obciążonej wysokim wskaźnikiem śmiertelności [2, 7]. Kłopotliwy jest także mięsak zlokalizowany w okolicy szyjno-twarzowej, ponieważ jego skutkiem może być obrzęk błony śluzowej krtani i zaburzenia oddychania [22]. Nie ma obecnie jednoznacznie ustalonej terapii dotyczącej ciężkich postaci IRIS-KS; w praktyce leczenie obejmuje podawanie etopozydu, bleomycyny oraz pegylowanej liposomalnej formy doksorubicyny, a w uzasadnionych przypadkach także odroczenie terapii przeciwretrowirusowej [2, 26].

2.4. Wieloogniskowa choroba Castlemana

Wieloogniskowa choroba Castlemana jest odczynowym rozrostem limfocytów B i/lub plazmacytów w węzłach chłonnych i zaliczana jest do łagodnych chorób limfoproliferacyjnych. Występuje w dwóch postaciach: zlokalizowanej, zazwyczaj u młodszych osób oraz wieloogniskowej (rozsianej) u pacjentów w podeszłym wieku i o znacznie gorszym rokowaniu [92]. Dotychczas brak jest danych sugerujących możliwość transformacji postaci zlokalizowanej w wieloogniskową. Zmiany dotyczą najczęściej węzłów chłonnych śródpiersia i płuc oraz węzłów chłonnych szyjnych i pachowych, rzadziej o innej lokalizacji. Zazwyczaj MCD obserwuje się u chorych z AIDS, rzadko u poddanych immunosupresji pacjentów HIV-seronegatywnych [75, 92]. Leczenie postaci zlokalizowanej polega na chirurgicznym usunięciu guza. W terapii wieloogniskowej choroby Castlemana brak jest konkretnych wytycznych; stosuje się głównie przeciwciała monoklonalne anti-IL-6 i kortykosteroidy [26, 73].

Nie jest jasne, czy występuje bezpośredni związek między MCD a opisanym niedawno u pacjentów HIV-dodatnich zakażonych HHV-8 zespołem cytokinowo-zapalnym związanym z KSHV (KICS – KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome). W przebiegu choroby Castlemana obserwuje się nasiloną i niekontrolowaną odpowiedź zapalną, wyrażającą się w nadmiernej syntezie IL-6. Stwierdzono, że reakcja zapalna tego typu może występować także w postaci izolowanej KICS [77], i podobnie jak w MCD, jest wynikiem nadmiernej reakcji autokrynowej na ekspresję endogennej IL-6, jak również jej wirusowego homologu (vIL-6), jednak bez towarzyszących zmian patologicznych charakteryzujących chorobę Castlemana [77].

2.5. Pierwotny chłoniak wysiękowy jam surowiczych

Pierwotny chłoniak wysiękowy jam surowiczych jest rzadką, agresywną odmianą chłoniaka B-komórkowego, rozwijającą się w jamach surowiczych opłucnej, otrzewnej, a czasem w osierdziu. Typowy jest dla niego

pierwotny wysięk, przy braku obecności guza [57]. PEL należy do bardzo złośliwych nowotworów, bowiem czas przeżycia chorych od momentu postawienia diagnozy waha się od 1 do 14 miesięcy. Ponadto, w prawie 50% przypadków, u pacjentów z PEL rozwija się także mięsak Kaposiego. Choroba ta występuje u około 5% pacjentów z AIDS i jest nowym typem chłoniaka, ujawnionym podczas epidemii HIV w latach 80-tych XX w. i zawsze związanym z zakażeniem HHV-8. W 7–80% przypadkach chłoniaka w komórkach wykrywany jest również EBV prezentujący I typ latencji [15, 56].

3. Zakażenia gammaherpeswirusami u osób poddanych immunosupresji

3.1. Poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna

Poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna (PTLD – Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder) jest heterogenną grupą chorób, charakteryzującą się niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego, najczęściej limfocytów B (90%), rzadziej limfocytów T (9%) lub komórek NK (0,5%) [52]. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju PTLTD jest rozwój zakażenia EBV po transplantacji, co może wynikać zarówno z reaktywacji wirusa latentnego, jak i z zakażenia pierwotnego. Ryzyko rozwoju PTLTD wzrasta gdy biorca przeszczepu jest EBV-seroujemny, i oceniane jest na 23% do 50%, podczas gdy u biorców EBV-serododatnich wynosi od 0,7% do 1,9% [50]. Przyczyną rozwoju PTLTD jest transformacja blastyczna komórek zakażonych EBV przy współistniejącym upośledzeniu funkcji limfocytów T, wynikającym z immunosupresji. Powoduje to zahamowanie eliminacji zakażonych komórek przez limfocyty T-cytotoksyczne, naruszenie stanu równowagi poprzez zmniejszenie liczby swoistych dla EBV komórek CD8+ prowadzące do niekontrolowanego namnażania EBV, czego skutkiem jest zakażenie i transformacja kolejnych limfocytów B. Ze względu na różnice występujące w przebiegu i w obrazie klinicznym wyróżnia się wczesną i późną postać PTLTD [52]. W ujawniającej się przed upływem roku od włączenia immunosupresji wczesnej postaci PTLTD znacznie częściej stwierdza się związek z zakażeniem EBV.

Ryzyko zależy również od rodzaju przeszczepianego narządu: w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych wynosi ono około 1%, nerki – 2%, serca – 5%, płuca – od 5 do 10%, wątroby – od 5 do 15%, i do 20% w przypadku przeszczepienia jelita cienkiego [21, 29]. Choroba rozwija się zazwyczaj w przeciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu przeszczepienia. Leczenie PTLTD jest trudne i polega głównie na zmniejszeniu dawki leków immunosupresyjnych, co może się przyczynić do odrzucenia przeszczepionego narządu. Z tego powodu

sugerowane też jest zamienianie typowo stosowanych leków immunosupresyjnych na inhibitory mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin), takich jak sirolimus lub ewerolimus [72]. Niektóre ośrodki wykonujące zabiegi przeszczepiania narządów unaczynionych, stosując się do wytycznych stosowanych w transplantacjach komórek krwiotwórczych, wprowadzają terapię wyprzedzającą z użyciem rytuksymabu (przeciwciała monoklonalne anty-CD20) [72]. Nie ma jednak wystarczających danych, aby przyjąć tę strategię jako zalecenie w przeszczepieniach narządów unaczynionych, a przeprowadzone dotychczas obserwacje nie potwierdziły skuteczności rytuksymabu w leczeniu rozpoznanej klinicznie PTLTD; bardziej celowe wydaje się jego stosowanie w profilaktyce tego schorzenia [49, 82, 93].

3.2. Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH – Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) jest potencjalnie śmiertelnym stanem hiperzapalenia, spowodowanym silną, lecz nieefektywną odpowiedzią immunologiczną, która może być wywoływana przez czynniki wrodzone (pierwotne HLH) lub nabyte, takie jak reakcje autoimmunologiczne, nowotwory czy zakażenia [48, 63]. Wśród czynników zakaźnych mogących skutkować rozwinięciem HLH jednym z najpowszechniejszych jest wirus Epsteina-Barr [78]. Fizjologicznie, podczas infekcji wirusowej w wyniku stymulacji limfocytów Th₁ dochodzi do pobudzenia komórek NK i limfocytów Tc, które dokonują eliminacji czynnika wywołującego odpowiedź immunologiczną, co skutkuje jego ograniczeniem. Jednak w przypadku braku stosownej odpowiedzi ze strony limfocytów Tc i komórek NK, limfocyty Th₁ z pomocą makrofagów (w tym także makrofagów tkankowych – histiocytów) wydzielają coraz wyższe stężenia cytokin, by tę odpowiedź wywołać. Efektem powyższego jest stan „burzy cytokinowej”, będącej niekontrolowanym procesem zapalnym, którego ograniczenie jest dla organizmu niemożliwe i prowadzi do niewydolności wielonarządowej [48]. Taki stan, bez właściwego leczenia, skutkuje zgonem. Śmiertelność nawet w leczonej HLH indukowanej przez infekcję EBV jest wysoka i waha się między 18 a 24% [55, 63, 78].

Do rozpoznania nabytej HLH potrzebne jest wystąpienie u pacjenta co najmniej 5 z 8 następujących objawów: wysoka gorączka, splenomegalia, cytopenia w co najmniej dwóch liniach komórkowych, hiperferrytynemia, hipertrójglicerydemia lub hipofibrinogenemia, wzrost stężenia CD25, zmniejszona aktywność komórek NK, hemofagocytoza w śledzionie, szpiku kostnym lub węzłach chłonnych [63, 64].

W HLH kluczowe dla rokowań pacjenta jest szybkie postawienie właściwej diagnozy i wdrożenie lecze-

nia. W przypadku HLH indukowanego przez wirusa Epsteina-Barr, infekcję wirusową kontrolować można za pomocą rytuksymabu podawanego dożylnie, a odpowiedź immunologiczną usiłuje się wyciszyć za pomocą kortykosterydów, takich jak deksametazon oraz cytotatyków w rodzaju etopozyny [64, 78].

3.3. Chłoniak Hodgkina

Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina, HD – Hodgkin Disease) to grupa limfoidalnych chorób nowotworowych, morfologicznie wyróżniająca się występowaniem charakterystycznych olbrzymich komórek, nazywanych komórkami Reed-Stenberga (komórkami RS) [102]. Geneza chłoniaka Hodgkina nie jest w pełni wyjaśniona. Hipermutacje w genach immunoglobulin oraz stwierdzone w komórkach RS typ II latencji EBV wskazują, że HD może wywodzić się z limfocytów B z ośrodków rozmnażania. Jednak znane są rzadkie odmiany chłoniaka wywodzące się z limfocytów T [37].

W obecnej klasyfikacji wyróżnia się pięć postaci HD [4, 13, 37]:

1. chłoniak guzkowy Hodgkina z przewagą limfocytów (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma) – około 5% wszystkich przypadków HD, w komórkach nowotworu nie stwierdza się materiału genetycznego EBV;
2. ziarnica typu NS (nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma) to około 65–75% przypadków HD, w tej odmianie rzadko stwierdza się wcześniejsze zakażenie EBV;
3. ziarnica typu MC (mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma) to około 20–25% HD; w ponad 70% komórek RS wykrywa się genom EBV;
4. ziarnica typu LD (lymphocyte depleted classical Hodgkin lymphoma) stanowi mniej niż 5% przypadków ziarnicy złośliwej, często wiąże się z zakażeniem EBV;
5. klasyczna ziarnica bogata w limfocyty (lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease) to dość rzadka postać ziarnicy, w około 40% stwierdza się zakażenie EBV

Szczyt zachorowań na ziarnicę przypada na dwa przedziały wiekowe: wczesne dzieciństwo i okres po ukończeniu 60 roku życia. Ryzyko rozwoju nowotworu u osób starszych jest trzykrotnie wyższe, jeśli w młodości przeszli oni mononukleozę zakaźną [4]. Wydaje się, że wystąpienie ziarnicy złośliwej u osób po 60 roku życia wiąże się z osłabieniem reakcji immunologicznej wynikającym z zaawansowanego wieku, z tego powodu sam chłoniak Hodgkina częściej dotyka osób starszych [45, 53]. Chłoniak Hodgkina związany z EBV występować może u biorców przeszczepów (szczególnie narządów unaczynionych), u osób HIV-dodatnich, jak i u osób immunokompetentnych.

Standardowe leczenie chłoniaka Hodgkina nie zależy od tego, czy jest on związany z EBV, czy też nie. Postępowanie terapeutyczne określa się na podstawie wyników badań histologicznych, stopnia zaawansowania choroby oraz oceny prognostycznej. Za złoty standard uznaje się leczenie przy użyciu doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD), wspomagane w razie konieczności radioterapią obszarów pierwotnie zajętych [72]. Eksperymentalne leczenie HD związanego z EBV obejmuje terapię adoptywną z zastosowaniem cytotoksycznych limfocytów T aktywowanych EBV, jednak wiąże się ona z dość wysokim ryzykiem wywołania choroby przeszczep-przeciwo-gospodarzowi [37].

3.4. Zakażenia KSHV

U biorców przeszczepów, u których nie stwierdza się zakażenia HIV, choroby o podłożu KSHV obserwowane są rzadko, jednak ich ryzyko wystąpienia jest około 200 razy większe niż w populacji ogólnej [41]. Dotyczy to przede wszystkim mięsaka Kaposiego, dla którego podstawowym kofaktorem wydaje się być podawanie leków immunosupresyjnych. Pozostałe schorzenia wywoływane przez KSHV, takie jak chłoniaki plazmablastyczne o podłożu KSHV (w tym PEL), choroba Castlemana oraz zespół cytokinowo-zapalny, obserwowane są w tej grupie pacjentów skrajnie rzadko [26, 54, 61, 69].

4. Zakażenia gammaherpeswirusami we wrodzonych zespołach niedoborów odporności

Choroba Duncana, czyli występujący u chłopców zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X (XLP – X-linked Lymphoproliferative syndrome), charakteryzuje się niezwykle ciężkim przebiegiem zakażenia pierwotnego EBV. W jego przebiegu, antygeny oraz DNA EBV wykrywa się w węzłach chłonnych, śledzionie, grasicy i innych narządach wewnętrznych [79]. Schorzenie to charakteryzuje się patologiczną reakcją na pierwotne zakażenie EBV i masywną poliklonalną proliferacją limfocytów B, T oraz makrofagów, co skutkuje rozwojem następujących postaci choroby: (i) mononukleozy zakaźnej o bardzo ciężkim przebiegu, z reguły z towarzyszącym nadoстрыm zapaleniem wątroby i rozwojem zespołu hematofagocytozy (HLH, patrz wyżej); (ii) skrajnie obniżonym poziomem syntezy gammaglobulin (dysgammaglobulinemią); oraz (iii) rozwojem złośliwych chłoniaków. Przebieg zakażenia EBV jest różny nawet w przypadku bliźniąt z XLP, a trzy wymienione postaci choroby mogą tworzyć praktycznie dowolne kombinacje kliniczne [103]. Genetyczne podłożo XLP związane jest z mutacjami

w genie *SLAM* (Signalling Lymphocytic Activation Molecule), określanym też jako *SH2D1A* [94]. Zlokalizowany w Xq25 gen *SH2D1A* koduje białko SAP, które jest ważnym mediatorem uczestniczącym w transdukcji sygnału między komórkami NK i limfocytami T [87], jednak dokładny mechanizm zależności między zaburzeniem komunikacji NK-T, a rozwojem ciężkich postaci zakażenia EBV nie jest znany. Podstawą oceny prenatalnego ryzyka wystąpienia XLP u dziecka są badania genetyczne rodziców i rodzeństwa, zwłaszcza w przypadku rodzinnej historii XLP. Monitorowanie rozwoju zakażenia EBV u dziecka z rozpoznaniem nieprawidłowym genotypem *SH2D1A* obejmuje monitorowanie DNA EBV w próbkach krwi obwodowej, ocenę markerów HLH oraz monitorowanie poziomu immunoglobulin [35]. Śmiertelność w przebiegu zakażenia pierwotnego EBV u pacjentów z XLP uzależniona jest od konkretnej postaci schorzenia i wynosi od 9% (chłoniaki) do 66% (HLH). Leczenie XLP jest w praktyce bardzo podobne do leczenia stosowanego odpowiednio w zespole hematofagocytozy, przewlekłej agammaglobulinemii lub w chłoniakach o podłożu EBV [103].

Dwa kolejne zespoły dziedziczne, usposabiające do występowania ciężkich postaci zakażeń EBV, związane są z obniżoną aktywnością cytotoksyczną komórek NK oraz zmniejszoną liczbą, a nawet brakiem, limfocytów NKT. Pierwszy z nich, czyli związany z chromosomem X rodzinny wariant HLH (X-linked familial HLH), traktowany jest przez niektórych autorów jako odmiana XLP [103]. Wiele jednak przemawia za tym, że jest to odrębny zespół, którego podłożem są mutacje w genie inhibitora apoptozy związanego z chromosomem X (*XIAP*, Xq25), nie zaś w genie *SH2D1A* [65]. Zespół ten charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia HLH, przy niewielkim prawdopodobieństwie rozwoju zmian limfoproliferacyjnych. Drugi z nich, to zespół limfoproliferacyjny związany z EBV, którego podłożem genetycznym są mutacje w genie indukowanej przez interleukinę 2 kinazy limfocytów T (*ITK*). Przebieg zakażenia EBV u pacjentów z *ITK*-zależną chorobą limfoproliferacyjną jest ciężki, towarzyszy mu masywna wiremia, a skutkiem jest intensywny rozwój chłoniaków, w tym ziarnicy złośliwej [38]. Leczenie polega przede wszystkim na przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, natomiast w odróżnieniu od PTLH, stosowanie monoklonalnych przeciwciał anti-CD20 (rytuksymabu) skutkuje tylko przejściową poprawą stanu klinicznego [38].

Opisany niedawno zespół XMEN (X-linked immunodeficiency, Magnesium defect, EBV infection and Neoplasia) spowodowany jest mutacjami w genie *MAGT1* (Xq21.1). Produkt tego genu odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu prawidłowego wewnątrzkomórkowego stężenia Mg^{2+} , co wskazuje pośrednio na znaczenie homeostazy jonów magnezu w reakcjach

odpornościowych [60]. Zaburzenie równowagi magnezowej prowadzi do nieprawidłowej ekspresji receptora aktywującego komórki NK (NKG2D), zarówno na powierzchni samych NK, jak i limfocytów T CD8+, co skutkuje obniżeniem ich aktywności cytotoksycznej wobec komórek zakażonych EBV. Od strony klinicznej, przebieg zakażenia pierwotnego EBV w zespole XMEN przypomina przewlekłe aktywne zakażenie EBV (CAEBV – chronic active EBV), przy czym, w odróżnieniu od CAEBV, obarczone jest wysokim ryzykiem wystąpienia zmian limfoproliferacyjnych [60]. W zespole XMEN obserwuje się także ogólne upośledzenie odporności, czego skutkiem są towarzyszące narządowe i ogólnoustrojowe wirusowe zakażenia oportunistyczne. Leczenie ma charakter eksperymentalny i obejmuje podawanie rytuksymabu, aktywowanych przeciw EBV limfocytów T od dawcy spokrewnionego oraz wysokich dawek magnezu. Rozważana jest także możliwość przeszczepiania komórek krwiotwórczych, jednak dotychczasowe wyniki takiego leczenia nie są zachęcające ze względu na wysoką śmiertelność biorców [81]. Podstawą monitorowania przebiegu choroby jest ocena ilościowa DNA EBV we krwi, natomiast badania serologiczne są w praktyce nieprzydatne. Z diagnostycznego punktu widzenia pomocna jest ocena ekspresji genu *MAGT1*, a także badanie poziomu receptora NKG2D we krwi pełnej [19].

W odróżnieniu od EBV, jak do tej pory nie stwierdzono związku między konkretnym dziedzicznym zespołem upośledzenia odporności a zwiększoną zapadalnością lub swoistą formą przebiegu zakażenia HHV-8.

5. Podsumowanie

Gammaherpeswirusy stanowią wciąż poważne zagrożenie dla pacjentów z upośledzeniem odporności. U ludzi immunokompetentnych zakażenia wirusami z tej podrodziny przebiegają często bezobjawowo lub z łagodną manifestacją kliniczną. Niedobory immunologiczne powodują jednak zaburzenia w kontroli procesu replikacji EBV i HHV-8, wpływając na inicjację onkogenezy wirusowej i prowadząc do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. EBV i HHV-8 stanowią także poważne zagrożenie dla pacjentów zakażonych HIV. Część chorób wywoływanych przez te patogeny jest tak ściśle związana z obniżeniem odporności, że mogą być uznawane za choroby wskaźnikowe pojawiające się w przebiegu AIDS. Z powodu poważnych konsekwencji zakażeń gammaherpeswirusami u pacjentów z niedoborami odporności konieczne jest monitorowanie replikacji wirusów i ewentualna wczesna interwencja, w postaci obniżenia dawek leków immunosupresyjnych i/lub wdrożenia stosownego leczenia przeciwnowotworowego, przeciwzapalnego i immunomodulującego.

Piśmiennictwo

1. Ablashi D.V., Chatlynne L.G., Whitman J.E. Jr, Cesarman E.: Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 439–464 (2002)
2. Achenbach C.J., Harrington R.D., Dhanireddy S., Crane H.M., Casper C., Kitahata M.M.: Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin. Infect. Dis.* **54**, 424–433 (2012)
3. Adamczyk K., Byczkowska K., Kowalska-Piaskowska A., Mozer-Lisewska I.: Zakażenia wywołane przez wirusy z rodziny Herpesviridae u osób HIV dodatnich. *Now. Lek.* **79**, 474–478 (2010)
4. Andersson J.: Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma. *Herpes*, **13**, 12–16 (2006)
5. Aozasa K., Zaki M.A.: Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review. *ScientificWorld Journal.* **11**, 422–428 (2011)
6. Bornkamm G.W.: Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int. J. Cancer.* **124**, 1745–1755 (2009)
7. Bower M., Nelson M., Young A.M., Thirlwell C., Newsom-Davis T., Mandalia S., Dhillon T., Holmes P., Gazzard B.G., Stebbing J.: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 5224–5228 (2005)
8. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf W. (red.). *Dermatology*. Wyd. 2. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2000, s. 1486–1488
9. Braz-Silva P.H., de Rezende N.P., Ortega K.L., de Macedo Santos R.T., de Magalhães M.H.: Detection of the Epstein-Barr virus (EBV) by in situ hybridization as definitive diagnosis of hairy leukoplakia. *Head Neck Pathol.* **2**, 19–24 (2008)
10. Brinkmann M.M., Pietrek M., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Schulz T.F.: Modulation of host gene expression by the K15 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Virol.* **81**, 42–58 (2007)
11. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S.: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, **117**, 5019–5032 (2011)
12. Carbone A., Ghoghini A.: AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br. J. Haematol.* **130**, 662–670 (2005)
13. Carbone A., Ghoghini A., Caruso A., De Paoli P., Dolcetti R.: The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int. J. Cancer.* **140**, 1233–1245 (2017)
14. Cattani P., Cerimele F., Porta D., Graffeo R., Ranno S., Marchetti S., Ricci R., Capodicasa N., Fuga L., Amico R., Cherchi G., Gazzilli M., Zanetti S., Fadda G.: Age-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin. Microbiol. Infect.* **9**, 274–279 (2003)
15. Cesarman E., Chang Y., Moore P.S., Said J.W., Knowles D.M.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1186–1191 (1995)
16. Cesarman E., Mesri E.A.: Virus-associated lymphomas. *Curr. Opin. Oncol.* **11**, 322–332 (1999)
17. Cesarman E.: Gammaherpesvirus and lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients. *Cancer Lett.* **305**, 163–174 (2011)
18. Cesarman E.: Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu. Rev. Pathol.* **9**, 349–372 (2014)
19. Chaigne-Delalande B., Lenardo M.J. i wsp.: Mg2+ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science*, **341**, 186–191 (2013)
20. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S., Lee F., Culpepper J., Knowles D.M., Moore P.S.: Identification of herpesvirus-like DNA sequence in AIDS-associated KS. *Science*, **266**, 1865–1869 (1994)
21. Clavies A., Tiemann M., Wagner H.-J., Dreger P., Suttorp M.: Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease after bone marrow transplantation mimicking graft-versus-host disease. *Pediatr. Transplant.* **4**, 151–155 (2000)
22. Connick E., Kane M.A., White I.E., Ryder J., Campbell T.B.: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1852–1855 (2004)
23. Cote TR, Manns A, Hardy CR i wsp.: Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 675–679 (1996)
24. Crane G.M., Ambinder R.F., Shirley C.M., Fishman E.K., Kasamon Y.L., Taube J.M., Borowitz M.J., Duffield A.S.: HHV-8-positive and EBV-positive intravascular lymphoma: an unusual presentation of extracavitary primary effusion lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **38**, 426–432 (2014)
25. Davi F, Raphaël M. i wsp.: Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: Characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* **16**, 3788–3795 (1998)
26. De Paoli P, Carbone A.: Kaposi's Sarcoma Herpesvirus: twenty years after its discovery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **20**, 1288–1294 (2016)
27. Dow D.E., Cunningham C.K., Buchanan A.M.: A Review of human herpesvirus 8, the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, in the pediatric population. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* **3**, 66–76 (2014)
28. Dupin N., Escande J.P. i wsp.: The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br. J. Dermatol.* **140**, 875–881 (1999)
29. Durandy A., Sutton L., Bordigoni P., Garnier J., Bidois J., Deist F., Blanche S., Fischer A.: Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood*, **92**, 3137–3147 (1998)
30. Ebell M.H.: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am. Fam. Physician.* **70**, 1279–1287 (2004)
31. Ensoli B., Barillari G., Salahuddin S.Z.: Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature*, **345**, 84–86 (1990)
32. Emuss V., Lagos D., Pizzey A., Gratrix F., Henderson S.R., Boshoff C.: KSHV manipulates notch signaling by DLL4 and JAG1 to alter cell cycle genes in lymphatic endothelia. *PLoS Pathog.* **5**, e100016 (2009)
33. Epstein M.A., Barr Y.M., Achong B.G.: A second virus-carrying tissue culture strain (EB2) of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Pathol. Biol.* **12**, 1233–1234 (1964)
34. Epstein M.A., Henle G., Achong B.G., Barr Y.M.: Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J. Exp. Med.* **121**, 761–770 (1965)
35. Filipovich A.H., Zhang K., Snow A.L., Marsh R.A.: X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood*, **116**, 3398–3408 (2010)
36. Fujii T., Taguchi H., Katano H., Mori S., Nakamura T., Nojiri N., Nakajima K., Tadokoro K., Juji T., Iwamoto A.: Seroprevalence of human herpesvirus 8 in human immunodeficiency virus 1-positive and human immunodeficiency virus 1-negative populations in Japan. *J. Med. Virol.* **57**, 159–162 (1999)
37. Geng L., Wang X.: Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: experimental and clinical developments. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**, 14656–14671 (2015)

38. Ghosh S., Bienemann K., Boztug K., Borkhardt A.: Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) deficiency – clinical and molecular aspects. *J. Clin. Immunol.* **34**, 892–899 (2014)
39. Görzer I., Niesters H.G., Cornelissen J.J., Puchhammer-Stöckl E.: Characterization of Epstein-Barr virus Type I variants based on linked polymorphism among EBNA3A, -3B, and -3C genes. *Virus Res.* **118**, 105–114 (2006)
40. Gramolelli S., Schulz T.F.: The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *J. Pathol.* **235**, 368–380 (2015)
41. Grulich A.E., Vajdic C.M.: The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin. Oncol.* **42**, 247–257 (2015)
42. Hardie DR.: Human gamma-herpesviruses: a review of 2 divergent paths to oncogenesis. *Transfus. Apher. Sci.* **42**, 177–183 (2014)
43. zur Hausen H.: Epstein-Barr virus. (w) Infections Causing Human Cancer. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2006, s. 65–95
44. Hengge U., Ruzicka T., Tyring S.K., Stuschke M., Roggendorf M., Schwartz R.A., Seeber S.: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV-8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations and therapy. *Lancet Infect. Dis.* **2**, 281–292 (2002)
45. Henke-Gendo C., Viejo-Borbolla A., Schulz T.F.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (Human herpesvirus 8) (w) Principles and practice of clinical virology, red. A.J. Zuckerman, J.E. Banatvala, B.D. Schoub, P.D. Griffiths, P. Mortimer, Wiley-Blackwell, Oxford, 2009, s. 245–261
46. Heslop HE.: How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*, **114**, 4002–4008 (2009)
47. Hladik W., Pellett P.E., Hancock J., Downing R., Gao H., Packel L., Mimbe D., Nzaro E., Mermin J.: Association between transfusion with human herpesvirus 8 antibody-positive blood and subsequent mortality. *J. Infect. Dis.* **206**, 1497–1503 (2012)
48. Jędrzejczak W.W.: Limfohistiocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol. Pol.* **38**, 515–526 (2008)
49. Kalinova L., Indrakova J., Bachleda P.: Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* **153**, 251–257 (2009)
50. Karst J., Konopka L.: Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol. Pol.* **8**, 209–216 (2005)
51. Kieff E., Rickinson A.B.: Epstein-Barr virus and its replication. (w) Fields Virology, wyd. 4, red. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, s. 2511–2575
52. Kim H.J., Huh J. i in.: Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J. Pathol. Transl. Med.* **51**, 352–358 (2017)
53. Klein G.: Perspectives in studies of human tumor viruses. *Front. Biosci.* **7**, 268–274 (2002)
54. Klepfish A., Zuckermann B., Schattner A.: Primary effusion lymphoma in the absence of HIV infection – clinical presentation and management. *QJM.* **108**, 481–488 (2015)
55. Kleynberg R.L., Schiller G.J.: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **10**, 726–732 (2012)
56. Knowles D.M., Inghirami G., Ubriaco A., Dalla-Favera R.: Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood.* **73**, 792–799 (1989)
57. Kotlarek-Haus S., Haus O.: Chłoniaki u osób zakażonych HIV. *Acta. Haematol. Pol.* **31**, 249–258 (2000)
58. Larocca L.M., Gaidano G., i wsp.: The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood.* **92**, 1011–1019 (1998)
59. Levine A.M., Tulpule A.: Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur. J. Cancer.* **37**, 1288–1295 (2001)
60. Li F.Y., Chaigne-Delalande B., Kanellopoulou C., Davis J.C., Matthews H.F., Douek D.C., Cohen J.I., Uzel G., Su H.C., Lenardo M.J.: Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*, **475**, 471–476 (2011)
61. Liu M., Liu B., Liu B., Wang Q., Ding L., Xia C., Dong L.: Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: a comprehensive analysis of 114 cases. *Oncol. Rep.* **33**, 1615–1620 (2015)
62. Luppi M., Barozzi P., Schulz T.F., Setti G., Staskus K., Trovato R., Narni F., Donelli A., Maiorana A., Marasca R., Sandrini S., Torelli G.: Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1378–1385 (2000)
63. Machaczka M.: Limfohistiocytoza hemofagocytarna – współczesny problem medyczny. *Pol. Merk. Lek.* **187**, 59–63 (2012)
64. Machowicz R., Drozd-Sokołowska J., Zduńczyk D., Górnicka B., Boguradzki P., Jędrzejczak W.: Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) indukowana przez chłoniaka – opis przypadku. *OncoReview*, **1**, 304–307 (2011)
65. Marsh R.A., Madden L., Kitchen B.J., Mody R., McClimon B., Jordan M.B., Blesing J.J., Zhang K., Filipovich A.H.: XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*, **116**, 1079–1082 (2010)
66. Martin D., Galisteo R., Molinolo A.A., Wetzker R., Hirsch E., Gutkind J.S.: PI3Kgamma mediates kaposi's sarcoma-associated herpesvirus vGPCR-induced sarcomagenesis. *Cancer Cell*, **19**, 805–813 (2011)
67. Mckee P.H., Calonje E., Granter S.R.: Pathology of the skin with clinical correlations. Elsevier Mosby, London, 2006, s. 1830–1836.
68. Minhas V., Wood C.: Epidemiology and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Viruses.* **6**, 4178–94 (2014)
69. Mularoni A., Conaldi P.G. i wsp.: Successful Treatment of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrome After Kidney-Liver Transplant: Correlations with the Human Herpesvirus 8 miRNome and Specific T Cell Response. *Am. J. Transplant.* doi: 10.1111/ajt.14346 (2017)
70. Münz C., Moormann A.: Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin. Cancer Biol.* **18**, 381–387 (2008)
71. Mutlu A.D., Mesri E.A. i wsp.: In vivo-restricted and reversible malignancy induced by human herpesvirus-8 KSHV: A cell and animal model of virally induced kaposi's sarcoma. *Cancer Cell*, **11**, 245–258 (2007)
72. Neparidze N., Lacy J.: Malignancies associated with Epstein-Barr virus: pathobiology, clinical features, and evolving treatments. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **12**, 358–371 (2014)
73. Newlon J.L., Couch M., Brennan J.: Castleman's disease: three case reports and a review of the literature. *Ear Nose Throat J.* **86**, 414–418 (2007)
74. Oksenhendler E., Cazals-Hatem D., Schulz T.F., Barateau V., Grollet L., Sheldon J., Clauvel J.P., Sigaux F., Agbalika F.: Transient angiolymphoid hyperplasia and Kaposi's sarcoma after primary infection with human herpesvirus 8 in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1585–1590 (1998)

75. Palac-Siczek M., Pierniczka-Załęska M., Borowska K.: Ograniczona choroba Castlemana o łagodnym przebiegu klinicznym – opis przypadku. *Otolaryngol. Pol.* **65**, 108–111 (2011)
76. Pierangeli A., Antonelli G., Gentile G.: Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. *Clin Microbiol Infect.* **21**, 975–983 (2015)
77. Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Hu D., Yarchoan R.: Clinical manifestations of Kaposi sarcoma herpesvirus lytic activation: Multicentric Castleman Disease (KSHV-MCD) and the KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome. *Front. Microbiol.* **3**, 73 (2012)
78. Przybylski M., Dzieciatkowski T., Zduńczyk D., Jędrzejczak W.W., Luczak M.: Microbiological findings and treatment of EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. **58**, 247–252 (2010)
79. Purtilo D.T., Cassel C.K., Yang J.P.S., Harper L.: X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet.* **1**, 935–940 (1975)
80. Purushothaman P., Dabral P., Gupta N., Sarkar R., Verma S.C.: KSHV genome replication and maintenance. *Front. Microbiol.* **7**, 54 (2016)
81. Ravell J., Chaigne-Delalande B., Lenardo M.: X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia disease: a combined immune deficiency with magnesium defect. *Curr. Opin. Pediatr.* **26**, 713–719 (2014)
82. Reddy N., Rezvani K., Barrett A.J., Savani BN.: Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **17**, 591–597 (2011)
83. Lieberman P., Hu J., Renne R.: Gammaherpesvirus maintenance and replication during latency (w) Human Herpesviruses, Biology, Therapy and Immunoprophylaxis, red. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K., Cambridge University Press, Cambridge, 2007, s. 379–403
84. Ruiz-Cordero R.R., Lewis J., Blieden C., Campuzano-Zuluaga G., Hernandez J., Lossos I.S., Ikpat F., Chapman J.R., Vega F.: Unusual immunophenotypic variant of large B-cell lymphoma associated with HHV-8 and EBV in an HIV positive patient. *Human Pathol.: Case Reports.* **2**, 49–54 (2015)
85. Sarmati L.: HHV-8 infection in African children. *Herpes*, **11**, 2–8 (2004)
86. Schulz T.: The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J. Path.* **208**, 187–198 (2006)
87. Schwartzberg P.L., Mueller K.L., Qi H., Cannons J.L.: SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat. Rev. Immunol.*, **9**, 39–46 (2009)
88. Shu C.H., Chang Y.S., Liang C.L., Liu S.T., Lin C.Z., Chang P.: Distribution of type A and type B EBV in normal individuals and patients with head and neck carcinomas in Taiwan. *J. Virol. Methods.* **38**, 123–130 (1992)
89. da Silva S.R., de Oliveira D.E.: HIV, EBV and KSHV: viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Lett.* **305**, 175–185 (2011)
90. Simon K., Knysz B., Szybejko-Machaj G., Gładysz A.: Mięsak Kaposiego u pacjentów z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) — obserwacje własne. *Współcz. Onkol.* **1**, 21–24 (2000)
91. Sodhi A., Montaner S., Patel V., Gomez-Roman J.J., Li Y., Sausville E.A., Sawai E.T., Gutkind J.S.: AKT plays a central role in sarcomagenesis induced by kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded g protein-coupled receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4821–4826 (2004)
92. Soumerai J.D., Sohani A.R., Abramson J.S.: Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* **21**, 266–278 (2014)
93. Stojanova J., Caillard S., Rousseau A., Marquet P.: Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Pharmacological, virological and other determinants. *Pharmacol. Res.* **63**, 1–7 (2011)
94. Sumazaki R., Kanegane H., Osaki M., Fukushima T., Tsuchida M., Matsukura H., Shinozaki K., Kimura H., Matsui A., Miyawaki T.: SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Blood*, **98**, 1268–1270 (2001)
95. Tappero J.W., Conant M.A., Wolf S.F., Berger T.G.: Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **28**, 371–395 (1993)
96. Thompson MP, Kurzrock R.: Epstein-Barr virus and cancer. *Clin. Cancer Res.* **10**, 803–821 (2004)
97. Thorley-Lawson D.A., Gross A.: Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1328–1337 (2004)
98. Tserenpuntsag B., Kołacińska A., Jabłonowska E.: Nowotwory związane z AIDS w erze skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (HAART). *Przegl. Epidemiol.* **61**, 529–534 (2007)
99. Uldrick T.S., Whitby D.: Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett.* **305**, 150–162 (2011)
100. Vereide D., Sugden B.: Proof for EBV's sustaining role in Burkitt's lymphomas. *Semin. Cancer Biol.* **19**, 389–393 (2009)
101. Viejo-Borbolla A., Schulz T.F.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV8): key aspects of epidemiology and pathogenesis. *AIDS Rev.* **5**, 222–229 (2003)
102. Weiss L.M., Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. *Curr. Oncol. Rep.* **2**, 199–204 (2000)
103. Zhang K., Wakefield E., Marsh R.: Lymphoproliferative Disease, X-Linked. 27.02.2004 [aktualizacja 30.06.2016]. (w) Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. i in. (red.): *Gene Reviews*® [Internet], University of Washington, Seattle, (1993–2016)