

29.

BÖLÜM

EPSTEİN-BARR VİRÜS İLE İLİŞKİLİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Fatma Seher PEHLİVAN¹

GİRİŞ

Onkovirüsler, tüm insan kanserlerinin yaklaşık % 12'sinde patojen olarak yer almaktadır. Günümüzde Epstein-Barr Virüsü (EBV), Human Papillomavirüsü (HPV), Hepatit B ve C virüsleri (HBV ve HCV), Human T-hücresi lenfotropik virüsü-1 (HTLV-1), İnsan Herpesvirüs-8 (HHV-8) ve Merkel Hücresi Poliomavirüsü (MCPyV) olmak üzere yedi farklı tanımlanmış insan onkovirüsü vardır. Epstein Barr Virüsü 1964' te insan kanseri ile ilişkili olduğu belirlenen ilk onkovirüstür (1,2). Virüs ilk olarak 1964'te Epstein Barr ve Achong tarafından Afrika Burkitt lenfomasındaki hücrelerde keşfedilmiştir. İnsan gamma herpes virüsü 4 (HHV-4) veya EBV; alfa, beta ve gammaherpes alt subtipleri bulunan Herpesviridae familyasını Gammaherpesvirinae alt ailesine ait onkojenik virüstür. EBV, tüm dünyada çok yaygın olup, erişkinlerin %90'ından fazlası virüsle enfektedir (3,4). Gelişmiş ülkelerde EBV ile karşılaşma, 5 yaş altında nadir iken, gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Tükürük ve boğaz salgıları ile yakın temasla, kan yoluyla ve bunlarla kontamine eşyalarla bulaşır. Ancak organ nakli ve kan transfüzyonu yoluyla bulaş bildirilmiştir (3,5). Çoğu akut enfeksiyon asemptomatiktir. Birincil enfeksiyon oluştuktan sonra virüs, iki ana fizyolojik

hedefi, farengeal, orofarengeal epitel hücreleri ve farengeal lenfoid doku ve waldeyer halkasındaki B lenfositlerini enfekte ederek latent hastalık oluşturur (3). Epitel ve B hücrelerini enfekte etmenin yanı sıra, virüsün T lenfositleri ve natural killer cells (NK) hücreler gibi hücreleri de enfekte ettiği gösterilmiştir (6). B lenfositler EBV nin devamlılığında majör hücresel rezervuardır. EBV ilişkili maligniteler EBV ile enfekte B hücrelerinden köken alır (7). Ancak son yıllarda Hodgkin lenfoma alt tipi, T hücreli ve NK hücreli lenfomaların bir kısmında, nazofarinks karsinomları, gastrik karsinomların bir kısmı, immunsupresif hastalarda bazı sarkomların oluşumunda da saptanmıştır (8). Primer EBV enfeksiyonu çocukluk çağında subklinik olarak seyredirken yetişkinlerde ateş, lenfadenopati ve farenjit ile karakterize enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açmaktadır

EBV PATOBİYOLOJİSİ;

EBV' nin genomu doğrusal, çift sarmallı bir DNA'dır, yaklaşık olarak 172 Kbp'dir ve 85'ten fazla protein kodlama genine sahiptir. Yapılan çalışmalarda; EBV reseptörleri (CD21) insan ve primat B lenfositlerinin yüzeyinde ve nadir olarak da nazofarengeal epitel hücrelerinde var olduğu bildirilmektedir. B lenfositlerinin uyarılmasında, EBV

¹ Uzm. Dr., Mikropatoloji Laboratuvarı, seherfatma@hotmail.com

Ekstranodal Nazal Tip T/NK Hücreli Lenfoma:

Nazal kavitenin anjiodestrüktive tümörüdür. Genellikle Asya (özellikle Çin) ve Orta Amerika da görülür. Tipik olarak T hücre antigen ekspresyonu yerine NK hücre marker CD 56 ekspresyonu gösterir. Nazal kavite haricinde deri, testis, böbrek, üst GİS ve orbita gibi ekstranodal tutulum da gösterir. Plazmada EBV DNA yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir (30,31)

EBV lenfoproliferatif hastalıklar haricinde nazofaringeal kanser, meme kanseri, gastrik kanser gibi karsinomlarla ilişkili bulunmuştur

EBV aşı teknolojisi son yıllarda EBV enfeksiyonunu önlemenin ve EBV ile ilişkili hastalıkları kontrol etmenin olası bir yolu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen, lisanslı bir EBV aşısı mevcut değildir. Son zamanlarda, hastalık oluşumunda artan yapısal karmaşıklığa ve antijenik içeriğe sahip yeni aşı adayları geliştirilmiştir. Yeni nesil aşılarda B hücresi ve epitel hücre enfeksiyonuna karşı koruma sağlama ve enfeksiyonun tüm aşamalarında enfekte olmuş hücreleri hedefleme yeteneği, EBV enfeksiyonunun insan popülasyonu üzerindeki olumsuz etkisini azaltması beklenmektedir (32).

Sonuç olarak; EBV virüsü bir onkojenik virüstür. Tüm dünya popülasyonunun % 90 ı virüsle enfektedir. İnsanda nazofaringeal epitel ve B lenfositlere afinite gösterir ve latent hastalık oluşturur. Nükleer antijenleri ve membran proteinleri farklı yollarla aktifleştirerek malignitelerin oluşmasında rol alırlar. Genetik, moleküler ve viroloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak 2016 WHO sınıflandırmasına EBV pozitif lenfoproliferatif hastalıklar için yeni kavramlar eklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mui UN, Haley C. and Tying S Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. J. Clin. Med. 2017, 6, 111
2. Mui UN, Haley CT, Vangipuram R, Tying SK: Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Hepatitis viruses, human T-cell leukemia viruses, herpesviruses, and Epstein-Barr virüs J Am AcadDermatol 2019 Jul;81(1):2341.
3. Ayee R, Ofori MEO, Wright E, Quaye O. Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans. J Cancer 2020; 11(7):1737-1750. doi:10.7150/jca.37282
4. Esau D. Viral causes of lymphoma: the history of Epstein-Barr virus and human T-lymphotropic virus 1. Virology: research and treatment. 2017;8:1178122X17731772
5. Karaman S, Anak S, Çocukluk çağında görülen EBV pozitif T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar Hematolog 2013; 3-2
6. Saha A, Robertson ES. Epstein-Barr virus associated B-cell lymphomas: pathogenesis and clinical outcomes. Clinical Cancer Research. 2011 clincanres. 2578.011
7. Neparidze N , Lacy J. Malignancies associated with epstein-barr virus: pathobiology, clinical features, and evolving treatments Clin Adv Hematol Oncol . 2014 Jun;12(6):358-71.
8. Purgina B, Rao UN, Miettinen M, Pantanowitz L. AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases. Patholog Res Int. 2011;2011:561548. Published 2011 Mar 10. doi:10.4061/2011/561548
9. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphomas .Semin Oncol. 2015; 42:291-303
10. Petrara MR, Giunco S, Serraino D et al, Post-transplant lymphoproliferative disorders: From epidemiology to pathogenesis-driven treatment. Cancer Letters .369 (2015) 37-44
11. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. Med Microbiol Immunol. 2019;208(5):573-583. doi:10.1007/s00430-018-0570-1
12. İoachim HL, Medeiros LJ (2008) İoachim's Lymph Node Pathology (4 th) Philadelphia,Lippincott Williams and Wilkins,
13. Sarwari NM, Khoury JD , Hernandez CR, Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma Sarwari et al. BMC Hematology (2016) 16:19 DOI 10.1186/s12878-016-0059-3
14. Louissaint A, Ferry J, Soupir C, Hasserjian R, Harris N and Zukerberg L. Infectious mononucleosis mimicking lymphoma: distinguishing morphological and immunophenotypic features. Modern Pathology (2012) 25, 1149-1159
15. Mills SE (2017) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Türkçe (6 th), Ankara, O'Tıp Kitabevi
16. Kimura H, Cohen JI, Chronic Active Epstein-Barr virus Disease. Front. Immunol. 2017 ,8:1867. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867
17. Rezk SA, Weiss LM, Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Human Pathology (2007) 38, 1293-1304
18. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. Front Oncol. 2019;9:713. Published 2019 Aug 6. doi:10.3389/fonc.2019.00713
19. Stein H, Pileri SA, Weiss LM, Poppema S, Gascoyne RD, Jaffe ES, et al. Hodgkin lymphomas: introduction. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., edi-

- tors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised. 4. Lyon: IARC; 2017. pp. 424–430
20. Mathas S , Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology, *Semin Hematol.* 2016 Jul;53(3):139–47.
 21. Uccini S, Al-Jadiry MF, Pepe G, et al. Follicular dendritic cells display microvesicle-associated LMP1 in reactive germinal centers of EBV+ classic Hodgkin lymphoma. *Virchows Arch.* 2019;475(2):175–180. doi:10.1007/s00428-019-02605-w
 22. Carbone A, Gloghini A. Epstein Barr Virus-Associated Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):163. Published 2018 May 25. doi:10.3390/cancers10060163
 23. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging.* 2019;10(1):56. Published 2019 May 21. doi:10.1186/s13244-019-0733-7
 24. Videtta AD, Malagnino V, De Falco G. Current understanding of the role and regulation of miRNAs in Burkitt lymphoma. *Blood Lymphat Cancer.* 2018;8:33–45. Published 2018 May 11. doi:10.2147/BLCTT.S129618
 25. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. *Front Oncol.* 2019;9:109. Published 2019 Mar 7. doi:10.3389/fonc.2019.00109
 26. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. . The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* (2015) 15:2665–73. 10.1111/ajt.13324
 27. Kim HY , Ko YH, Kim JE et al. Epstein-Barr Virus–Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification *J Path Trans Med* 2017; 51: 352–358
 28. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN , et al EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management *Am J Hematol .* 2016 May ; 91(5):529–37. doi: 10.1002/ajh.24370.
 29. Kappen JH, van Zaanen HC, Snelder SM, van Tilburg AJ, Rudolphus A. Lymphomatoid granulomatosis with pulmonary and gastrointestinal involvement. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218369. Published 2017 Feb 6. doi:10.1136/bcr-2016-218369
 30. Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr.* 2019;6:417. Published 2019 Jan 4. doi:10.3389/fped.2018.00417
 31. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2017 372: 20160271.
 32. Zyl D, Mautner J , Delecluse HJ. Progress in EBV Vaccines. *Front. Oncol.,* 2019 (9):104