

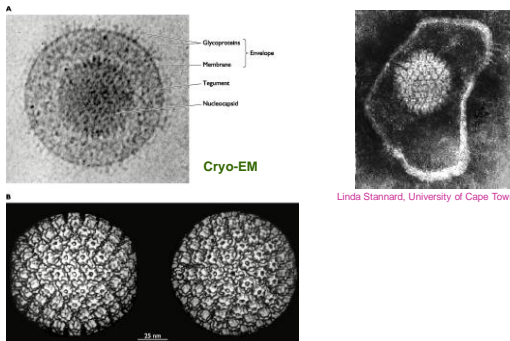
## HUMANI HERPESVIRUS TIPA 8 – HERPESVIRUS POVEZAN S KAPOSIJEVIM SARKOMOM

Oktavija Đaković Rode  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
Zagreb

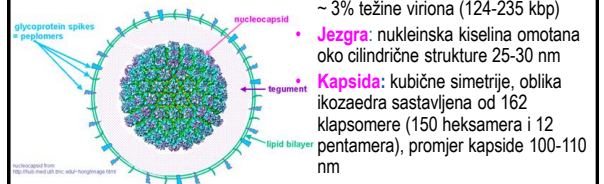
### HUMANI HERPESVIRUSI

VIRUS	KRATICA	ROD	OZNAKA
Herpes simplex virus tip 1	HSV-1	$\alpha_1$	Humani herpesvirus tip 1
Herpes simplex virus tip 2	HSV-2	$\alpha_1$	Humani herpesvirus tip 2
Varicella zoster virus	VZV	$\alpha_2$	Humani herpesvirus tip 3
Humani citomegalovirus	HCMV	$\beta_1$	Humani herpesvirus tip 5
Humani herpesvirus 6	HHV-6	$\beta_2$	Humani herpesvirus tip 6
Humani herpesvirus 7	HHV-7	$\beta_2$	Humani herpesvirus tip 7
Epstein-Barrov virus	EBV	$\gamma_1$	Humani herpesvirus tip 4
Humani herpesvirus 8 = Herpesvirus Kaposijevog sarkoma	HHV-8 (KSHV)	$\gamma_2$	Humani herpesvirus tip 8

### Svi herpesvirusi imaju identičnu morfologiju i ne mogu se razlikovati elektronskim mikroskopom



### HERPESVIRUSES



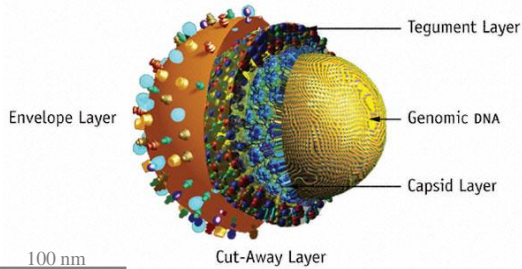
**Tegumentum:** slabo definiran materijal između kapside i ovojnice, sadrži virusne proteine i enzime

**Ovojnica:** dvoslojna lipidna; potječe od jezgrine ovojnice; okružuje tegumentum; glikoproteinski izdanci na površini

**VIRION** promjera 120-200 nm



### Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV)



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.  
Published in The PRN Notebook, Volume 7, Number 1, March 2002 and The PRN Notebook Online at: www.prn.org.  
Three-dimensional model of KSHV created by Louis E. Henderson, Ph.D., Fredrick Cancer Research Center.

## HERPESVIRUSI

- Ubikvitarni u populaciji
  - osim HSV-2, HHV-8
- Primarne infekcije obično inaparentne u djetinjstvu

✓LATENCIJA  
✓REAKTIVACIJA

### HUMANI HERPESVIRUS TIP 8 (HHV-8) – HERPESVIRUS POVEZAN S KAPOSIJEVIM SARKOMOM (KSHV)

- HHV-8 – otkrila Yuan Chang 1994. usporedbom genskih sekvenca KS i zdrave kože
- Virus je preuzeo multiple stanične gene – homologija HHV-8
- Posjeduje gene koji kodiraju proteine s funkcijama sličnim staničnim proteinima
  - Transformacija
  - Anti-apoptoza
  - Angiogeneza
  - Negativna regulacija interferona

### GENSKA STRUKTURA HHV-8

Geni klase I	Geni klase II	Geni klase III
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geni sekvence ORF</li> <li>• Homoloji humanih gena</li> <li>• Virusni homoloji citokina i citokinskih receptora (vIL-6, vMIP I/II, vIL-8/GPCR)</li> <li>• Geni povezani sa staničnom proliferacijom i anti-apoptozom (v-cyc D, vIRF, vbcl-2, v-FLIP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kapsin (K)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konzervirani geni za strukturalne i proteine vezane s replikacijom</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• konstitutivni</li> <li>• neosjetljivi na indukciju</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konstitutivno se prepisuju u niskoj razini</li> <li>• ekspresija raste nakon indukcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• detektabilni nakon odgovarajuće stimulacije</li> </ul>
<b>LATENTNA INFEKCIJA</b>	<b>LITIČKA I LATENTNA INFEKCIJA</b>	<b>LITIČKA INFEKCIJA</b>

## HHV-8 U STANICAMA

- limfociti B
- limfociti T
- monociti periferne krvi
- atipične endotelne i vretenaste stanice tkiva Kaposijevog sarkoma
- interfolikularni B-limfociti (kod multicentrične Castelmanove bolesti i u reaktivnim limfadenopatijama)
- stanice primarnih efuzijskih limfoma
- sporadično u endotelnim stanicama i pneumocitima pacijenata s kroničnim intersticijskim pneumonitisom

## KLINIČKI SINDROMI POVEZANI S HHV-8

- Kaposijev sarkom
- “Tekući” (efuzijski) limfom
  - engl. *primary effusion lymphoma*
- Multicentrična Castelmanova bolest
  - engl. *multicentric Castelman's disease*

### “Tekući” limfom

*primary effusion lymphoma (PEL)*

- ranije BCBL (*body cavity based lymphoma*)
- rijetki maligni non-Hodgkinov limfom
- kao pleuralni ili perikardijalni izljev ili ascites, obično bez detektabilne mase ili zahvaćanja limfnih čvorova
- povezan s HIV-infekcijom, no javlja se i u HIV-negativnih osoba

### Multicentrična Castelmanova bolest

*multicentric Castelman's disease (MCD)*

- ne-neoplastička angiofolikularna limfoidna hiperplazija, zahvaća multiple limfoidne organe
- često povezana s HIV- infekcijom i HHV-8
- HHV-8 u oko 40% varijanti MCD HIV-negativnih osoba
- HHV-8 rijetko u lokaliziranom obliku MCD

## **KAPOSIJEV SARKOM (KS)**

- **Je li KS stvarno neoplazma ili bazično reaktivirana proliferacija?**
- Sastoji li se KS od potpuno transformiranih tumorskih stanica ili predstavlja poliklonsku ekspanziju izazvanu endogenim i/ili egzogenim citokinima?

## **KAPOSIJEV SARKOM (KS)**

- ✓ Bolest s upalnim procesom i procesom tipa reaktivne granulacije, koji više sličí hiperplastičnoj infiltraciji nego malignoj neoplazmi
- ✓ Bolest posredovana citokinima i kemokinima
- ✓ Upalni citokini iz lezija KS reaktiviraju latentnu HHV-8 infekciju
- ✓ Za razvoj KS potrebni kofaktori

## **DOKAZI O ULOZI HHV-8 U NASTANKU KS**

- Učestalost HHV-8 veća u zemljama s višom incidencijom KS (npr. Afrika, istočna Europa, Grčka, Italija)
- Viša seroprevalencija u grupama s većim rizikom za razvoj KS (npr. muškarci homo/biseksualci i HIV-inficirani)
- U pojedinaca pod rizikom visoki titar protutijela za HHV-8 i viremija prediktivni su za razvoj KS
  - Viremija HHV-8 se može detektirati u 10% primarnih infekcija neposredno prije serokonverzije

## **DOKAZI POTREBE DODATNIH RIZIČNIH ČIMBENIKA ZA NASTANAK KS**

- Seroprevalencija HHV-8 u općoj populaciji endemskih područja (mediteranske zemalje) jako je visoka u usporedbi s incidencijom KS
- Seroprevalencija HHV-8 u Africi ostala je nepromijenjena unatoč velikom porastu incidencije KS povezanog s epidemijom HIV-a
  - HIV je neovisan rizični čimbenik za razvoj KS

## EPIDEMIOLOŠKE VARIJANTE KS

- Klasični
- “Afrički”
- U pacijenata pod imunosupresivnom terapijom
  - Epidemijski
- Ne-epidemijski u muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima

## KLASIČNI KS

- 1872. Moritz Kaposi “*idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin*”
- Rijetka bolest – židovi, mediteran
- Prevalencija klasičnog KS:
  - 0.01/100 000 stanovnika u Velikoj Britaniji
  - 1-3/100 000 stanovnika u Italiji
- Češće u muškaraca (M : Ž = 10-15 : 1)
- Početak bolesti između 50. i 70. godine života
- Benigni tijek kroz  $\geq 10-15$  godina sa sporim povećanjem osnovnog tumora
- Česta komplikacija - venska staza i limfedem zahvaćenih donjih ekstremiteta

## “AFRIČKI” KS

- 1950-tih godina – virusno podrijetlo?
  - česte neoplazme (oko 10% svih karcinoma muškaraca) u populacijama ekvatorijalne Afrike
- Nagli **porast incidencije** KS s pojavom epidemije HIV/AIDS-a
  - **prevalencija HHV-8 ostala ista**
- Češće u muškaraca (M : Ž = 10-15 : 1)
- Mlada dob (muškarci 35-39 godina, žene 25-39 godina)
- Dva oblika:
  - benigna neoplazma identična s klasičnim KS
  - agresivna bolest - može zahvaćati supkutano i okolno tkivo uključujući kosti
- Limfadenopatični oblici KS
  - primarno u prepubertetne **djece** (M:Ž = 3:1)
  - generalizirana limfadenopatija sa zahvaćanjem visceralnih organa
  - prognoza loša
  - 100% smrtnost unutar 3 godine

## KS U PACIJENATA POD IMUNOSUPRESIVNOM TERAPIJOM

- 1960-tih godina - nakon renalne transplantacije
  - incidencija KS u imunosuprimiranih nakon renalne transplantacije oko 150-200 puta veća od incidencije u općoj populaciji
- Razvoj KS nakon transplantacije u vremenu od ~ 24 mjeseca (1-230 mjeseci)
- Tumor najčešće ostaje lokaliziran na koži
- Moguće širenje unutar mukokutanih i visceralnih organa
- KS tumor može regresirati nakon redukcije ili promjene imunosupresivne terapije

## EPIDEMIJSKI KS

- 1981. - fulminantni i diseminirani oblik KS u mladog homo/biseksualnog muškarca
- U osoba zaraženih HIV-om
- Seroprevalencija HHV-8 među HIV-inficiranim homoseksualcima u V. Britaniji, SAD, Danskoj, Australiji, Nizozemskoj **25-50%**
- Incidencija KS u HIV-inficiranih heteroseksualnih iv. narkomana **manja od 3%**
- Udio HIV-inficiranih s pratećim KS u opadanju
- Uvođenje visoko aktivne antiretroviralne terapije (HAART) smanjuje rizik oportunističkih infekcija, pa time vjerojatno i KS

## EPIDEMIJSKI KS

- Oboljeli od AIDS-a liječeni u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu od 1986 - 06/2001.
  - mukokutani KS u 24/181 (13%)
  - visceralni oblik KS u 5

## NE-EPIDEMIJSKI KS U HOMOSEKSUALNIH MUŠKARACA

- KS u HIV-negativnih homoseksualaca
- Blagi kožni oblik bolesti s pojavom novih lezija svakih nekoliko godina
- Lezije najčešće na ekstremitetima i genitalijama

## KLINIČKA SLIKA KS

### KOŽNE PROMJENE

- Najčešći oblici
- Početak obično na glavi, vratu, gornjem dijelu prsnog koša ili ekstremitetima
- Simetrične, pigmentirane promjene od roza do purpurne ili smeđe i smeđecrne boje
- Plosnate ("patch") forme, u obliku plakova ili nodula
- Veličina od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara
- Mogu se spajati i stvarati velika tumorozna područja
- Velike lezije često povezane s edemima

**KAPOSJIJEV SARKOM - KOŽNE LEZIJE**



**KS**



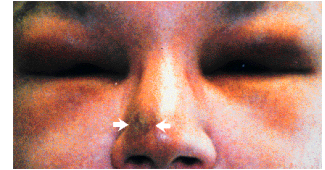
**KS**



## KS



## KAPOSIJEV SARKOM LICA



## EKSTRAKUTANE MANIFESTACIJE KS

- Zahvaćanje **GASTROINTESTINALNOG TRAKTA** (želudac, debelo i tanko crijevo) – **najčešći** oblik ekstrakutanog KS
  - simptomi abdominalne boli, gubitka težine ili proljeva, koji može biti krvav
- **PLUĆNI OBLIK** - drugi najčešći ekstrakutani oblik KS s najčešćim smrtnim ishodom
- Zahvaćanje **VISCERALNIH ORGANA** u > 50% slučajeva ⇒ samo dio pacijenata ima simptome
  - Opisane su lezije **jetre, slezene, pankreasa i omentuma**
- **USNA ŠUPLJINA** zahvaćena u oko 20% početnih stadija KS
  - oštećenja kao purpurni ili smeđasti plakovi na mekom nepcu ili gingivi
  - obično asimptomatske, no mogu izazvati bol i nelagodu i mogu krvariti

## KAPOSIJEV SARKOM USNE ŠUPLJINE





### KAPOSIJEV SARKOM GINGIVE



### BIOLOGIJA HHV-8

- Gdje se u tijelu nalazi virus?
  - Načini prijenosa?
- Virus se **najčešće** nalazi u usnoj šupljini
  - 60% HHV-8 inficiranih ima HHV-8 u ustima (Corey Casper)
  - Mnogo mogućnosti prijenosa virusa!
- HHV-8 se **rijetko** nalazi u sjemenjnoj tekućini, rektumu, uretralnim i prostatičnim sekretima

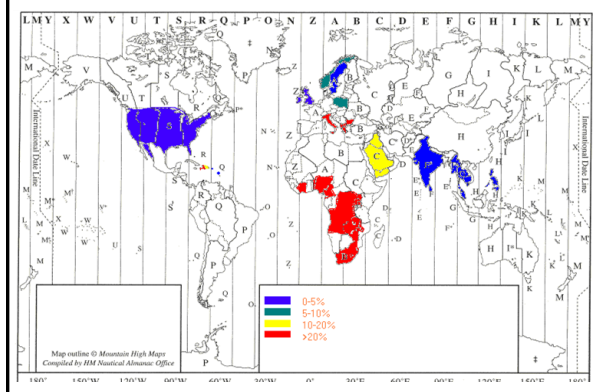
### PUTOVI PRIJENOSA HHV-8

- Spolni kontakt
  - HIV-infekcija, muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima, (starija dob)
  - Slina
  - Sjemenjna tekućina
  - Krv
  - Transplantati
  - Transfuzija krvi (PBMC)
- Djeca u endemskim krajevima mlađa od 10 godina – **horizontalni** prijenos unutra obitelji

### SEROPREVALENCIJA HHV-8 U OPĆOJ POPULACIJI

- 3-5% Velika Britaniji, Sjeverna Amerika, Nizozemska, Francuska, Njemačka, Danska i Švedska
- 4-12% mediteranske zemlje
- 5-35% Italija
  - značajne razlike – južna Italija, Sardinija vs. sjeverna Italija
- 17.6% Albaniji i talijanski mediteran
- 35-60% subsaharska Afrika – Uganda, Egipat

## HHV-8 U SVIJETU



## DIJAGNOSTIKA HHV-8

➤ PCR

➤ Serološki testovi: IFA, ELISA

➤ Imunoblot testovi

\* Različiti antigeni korišteni u testovima:

- Latentni antigeni
- Litički antigeni

\* Izvor antigena:

- iz staničnih kultura limfoma tjelesne šupljine (BC-3 ili PEL-1) sa ili bez indukcije
- rekombinantni HHV8 proteini ili peptidi

## ŠTO ZNAČI POZITIVNI TEST ZA HHV-8?

- U područjima niske prevalencije KS za osobe sa zdravim imunostim sustavom nema dokaza povećanog rizika za nastanak bolesti.
- Nema pouzdane terapije za HHV-8.
- Ako osoba oboli od HIV-a, povećan je rizik za nastanak KS.
- Osoba je pod rizikom prijenosa virusa na partnera iako su mehanizmi nepoznati. Nisu nužne promjene ponašanja.

## HHV-8 U HRVATSKOJ

### • Određivanje IgG anti-HHV-8 u serumu

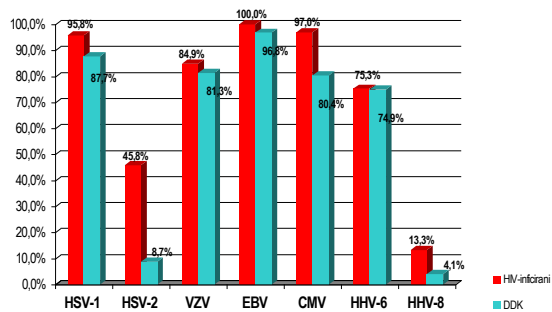
- ELISA
  - antigen u testu = pročišćeni solubilni ekstrakt HHV-8 dobiven iz stanične kulture KS-1, kojim se detektira glavnina latentnih i litičkih proteina
- ISPITANICI:
  - 166 odraslih osoba zaraženih HIV-om
  - 219 dobrovoljnih darovatelja krvi (DDK)
    - 160 DDK iz Zagreba i 59 DDK iz Dubrovnika
  - od svibnja 1999. do kolovoza 2001.

## Seroprevalencija HHV-8

PRETRAGA	HIV pozitivni		DDK		OR (95% IP)	P
	N	%	N	%		
<b>HHV-8 IgG</b>					<b>3,56</b>	<b>0,001</b>
Pozitivno	22	<b>13,25</b>	9	<b>4,11</b>	(1,51-9,03)	
Negativno	144	86,75	210	95,89		

HIV-pozitivni u odnosu na DDK (DDK je referentna kategorija)

## Seroprevalencija herpesvirusa u Hrvatskoj u HIV-inficiranih osoba i dobrovoljnih darovatelja krvi



## NEZAVISNI PREDIKTORI ZA HHV-8 (multivarijatna analiza)

- HIV-infekcija  
(OR 2.72; 95%CI 1.11-6.65)
- Muški spol  
(OR 5.00; 95%CI 1.12-20.0)
- HSV-2 infekcija  
(OR 2.53; 95%CI 1.09-5.89)

## HHV-8 IgG u HIV-inficiranih prema rizičnom ponašanju

HIV-pozitivni Homo/ biseksualci	HHV-8 IgG POZITIVNO		HHV-8 IgG NEGATIVNO		OR (95% IP)	P
	N	%	N	%		
Da	14	29,17	34	70,83	<b>5,66</b> (1,99-16,79)	<b>0,0003</b>
Ne	8	6,78	110	93,22	1	
UKUPNO	22	13,25	144	86,75		

## HHV-8 U HRVATSKOJ

- Hrvatska ima nisku seroprevalenciju HHV-8
- Spolni put prijenosa HHV-8 čini se najznačajniji način prijenosa HHV-8 u odraslih osoba u Hrvatskoj

