ANKEM Derg 16 (No. 3): 263-268 (2002)

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARA NEDEN OLAN İNFEKSİYONLAR

Teoman SOYSAL

İnsanlarda görülen bazı kanserlerin etyolojisinde mikroorganizmaların da yer alabileceği düşüncesi yaklaşık yüz yıllık bir geçmişe dayanır. Bu düşünceyi ilk ortaya atanın Borrel (1903) olduğu yazılmaktadır (2). Yirminci yüzyılın başlarında tavuklarda avian lösemi ve avian sarkomunun bulaştırılabildiği gösterilmiştir. Daha sonra Peyton Rous'un çalışmalarında, tavuklarda görülen bir sarkoma türünden elde edilen hücreden arındırılmış ekstrelerin filtre edildikten sonra enjekte edildikleri diğer tavuklarda orijinal tümörün fenotipik özelliklerini gösteren bir tümör oluşturduğu bilinmektedir (5). Buna benzer çalışmalar daha sonra tavşanlarda Richard Shope tarafından yapılmış ve bunu diğer araştırıcılar izlemiştir.

Virüs ile kanser ilişkisini irdeleyen araştırmalar iki bölümde değerlendirilebilir. Önceleri elektron mikroskopisinin getirdiği olanaklar doğrultusundaki veriler ve 1970'lerden sonra moleküler biyoloji yöntemlerinin getirdiği hızlanma (2). Elektron mikroskopisi ile tümör dokularında virüs benzeri partiküllerin görülmesi önemli bir bulgu olmakla birlikte bu veri tümörün virüs tarafından oluşturulduğunu kanıtlamaktan uzaktır. Buna karşılık moleküler biyoloji çalışmaları, özellikle revers transkriptaz enziminin tanınması ve rekombinan DNA teknolojisindeki gelişmeler ile onkojenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin bulunması kuşkusuz bugünkü onkojenez anlayışımızın temellerini oluşturmuştur. Henüz tümüyle açıklığa kavuşmamış pek çok soruyu da beraberinde getiren gelişmeler ışığında uyanan merak bu konunun çok yaygın bir araştırma alanı olarak devamına da yol açmıştır.

Bu yazının konusu olan lenfoproliferatif hastalıklar kısaca lenfomalar (Hodgkin ve Hodgkin dışı), lenfoid lösemiler ve multipl myelom ve benzeri hastalıkları kapsar. Bu hastalıkların etyolojisinde rol oynayabilecek çeşitli nedenler arasında infeksiyon etkenleri de sayılmakta ve bu bağlamda bazı DNA ve RNA virüsleri ile bakteriler üzerinde durulmaktadır.

I- VİRÜSLER

A) DNA VİRÜSLERİ

Herpes virüsler

1- Epstein – Barr virüsü

Epstein – Barr virüsü (EBV) doğrusal bir çift - sarmal DNA içeren büyük genomlu bir herpes virüsüdür ve ömür boyu süren bir infeksiyon nedenidir. 1964 yılında Epstein, Achong ve Barr tarafından hücre kültürü ortamındaki Afrika tipi Burkitt lenfoma hücrelerinde elektron mikroskopu ile saptanmıştır (5). Bulaşma olasılığı oldukça yüksek olan EBV'nün primer infeksiyonu ergenlik dönemine sarktığında infeksiyöz mononukleoz oluşturmaktadır. Taşıyıcıların çoğunluğunda hastalık yoktur. Buna karşılık bazı olgularda Hodgkin hastalığı, Burkitt lenfoma, immün yetersizliklerde görülen lenfomalar, primer nazal lenfoma, pulmoner lenfomatoid granülomatozis, timik lenfoepitelyoma, nazofainks karsinomu ve mide kanseri gibi tümörlerin oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (4,5). Çeşitli sero-epidemiyolojik çalışmalar farklı insan popülasyonlarında EBV'ne karşı antikor taşıyıcılığının yaygın olduğunu ve Hodgkin hastalığı, Burkitt lenfoma ve nazofarinks karsinomunda yüksek antikor titrelerinin görüldüğünü ortaya koymaktadır (5).

EBV in-vitro ortamda B lenfositlere tropizm göstermektedir. EBV zarf glikoproteini (gp 350) bu hücrelerin yüzeylerinde bulunan CD21 antijenine bağlanabilmektedir. EBV ile infekte B lenfositlerin kültür ortamlarından elde edilen verilere göre EBV'nün altı farklı nükleer protein (EBNA), iki latent infeksiyon ilişkili membran proteini (LMP) ve iki küçük RNA proteini (EBER) taşıdıkları bilinmektedir (1,5). EBNA1 episomun idamesi ve transkripsiyon aktivitesinde rolü olan ve latent infeksiyonda önem taşıyan bir proteindir. Diğer EBNA proteinleri viral veya hücresel genlerin transkripsiyonunda rol alırlar. EBNA2, EBNA3C ve EBNA-3A Jkappa olarak adlandırılan bir hücresel protein ile etkileşerek viral veya hücresel promotorlar üzerinde etkin hale gelirler. Jkappa ile bu ilişki B lenfosit çoğalmasında Jkappa'ya bağımlı bir gen düzenlemesine işaret etmektedir. Bir T lenfosit lösemi geni olan Notch'un Jkappa aracılığı ile transkripsiyon yeteneği kazandığı bilinmektedir. Bir değerlendirme ile EBNA2 ve EBNA3 proteinlerinin Notch sinyal sistemini gaspettikleri söylenebilir (5). LMP1 EBV'nin oluşturduğu hücre çoğalması ve değişimi için anahtar rol oynayan bir gendir. B lenfositlerde adezyon ve aktivasyon işaretlerinin belirmesine yol açar (5). LMP1 ayrıca TNF (tümör nekroz faktörü) reseptörünün aktif halini taklit ederek TNF reseptörü ile ilişkili proteinlerle etkileşir. Böylece NF-kB uyarımına ve lenfosit çoğalmasına yol açarken, BHRF1 ve BALF1 adlı proteinler Bcl2 benzeri etkiyle apoptozu da önleyebilir. Bu sayede NK ve sitotoksik lenfositlerin infekte B lenfositleri apoptoz mekanizmaları ile ortadan kaldırmaları engellenebilir (1,4). Epitel hücrelerinde ise epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonunu uyararak farklılaşmayı engelleyebilir. BARF1 adı verilen bir viral RNA ise koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1) reseptörü gibi davranıp CSF1'i bağlayarak CSF1' e bağımlı alfa interferon salınımını engeller. BCRF1 adlı bir diğer protein ise interlökin 10'a benzer ve gama interferon sentezine mani olur (3). Ayrıca EBNA1'in antijen sunumunu önleyici rolü de olduğu düşünülmektedir (1).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

Konak EBV ile ilk kez infekte olduğunda, normal şartlarda, infeksiyon orofarinks epitelinde başlamakta ve oradan da B lenfositlere geçmektedir (5). Çoğalmaları aşamasında bu B lenfositler kendi genomları ile birlikte virüs genomunu da çoğaltarak infeksiyonun B lenfosit havuzunda yayılımına yol açarlar (4). Bu dönemde dolaşımdaki B lenfositlerin % 10 kadarı EBV ile infekte durumdadırlar. Bu hücreler önce doğal öldürücü lenfosit yanıtı ile daha sonra da HLA (class-I) ve EBV antijenine spesifik CD8+ T lenfosit yanıtı ile karşılaşırlar. Yanıtçı hücreler sayıca infekte hücrelerden fazladır ve sonuçta infekte B hücre oranı yaklaşık olarak $1/10^4$ - $1/10^6$'ya iner ve bu düzey korunur. Kalan infekte hücrelerde sadece EBNA1, EBNA1 ve LMP veya tüm EBNA ve LMP antijenlerine rastlanır (5). Sadece EBNA1'in varlığı T lenfositler tarafından farkedilemez iken diğer EBNA antijenleri CD8+ T lenfositlerce tanınabilmektedir. T lenfositlerce tanınamayan infekte B lenfositlerin EBV+ B-hücreli lenfomalar için kaynak oluşturduğuna inanılmaktadır (1). Normal koşullarda CD8+ T lenfositlerin bu hafıza fonksiyonu ömür boyu devam eder. Bu özellik EBV ile infekte olmuş lenfositlerin çoğalması ve diğer EBNA antijenlerinin ortaya çıkışını engelleyici niteliktedir. Buna karşılık EBNA ve LMP üretiminin devam ettiği hücrelerin çoğalması söz konusu olduğunda immün sistem uyarılarak CD8+ T lenfositlerin ortamda sürekli varlığı gibi bir durum ortaya çıkar. Virüsler orofaringeal epitelde de bulunabilirse de buradaki varlıkları lenfositlerden geçişleri ile ilgilidir. İmmün baskılanma durumlarında hem kan hem de bu epitel hücrelerinde latent infeksiyon taşıyan hücre sayısında artış olur.

Yukarıda sayılan habis hastalıklar ile EBV ilişkisine işaret eden çeşitli gözlemler vardır. Adı geçen kanser olgularında yüksek titrede EBV seropozitivitesinin varlığı, tümör hücrelerinde EBV'nin varlığı, tümöral dokuya ait EBV genomunun tek bir klona ait olması bu tür verilerdendir. Tümör dokusunda belirlenen EBV klonuna ait işaretlerin aynı tümörün metastazlarında da görülür olması tüm habis hücrelerin tek bir infekte hücreden kaynaklandığını ve hücre malign değişime uğramadan önce EBV'nin yerleşmiş olduğunu düşündürmüştür (5). EBV hücre düzeyinde NFkappaB, c-myc, immün globulin ve RAG gen ekspresyonunu arttırabilir ve apoptozu önleyebilir. Adı geçen genlerin aşırı ekspresyonları c-myc/Ig translokasyonu olasılığını arttırır. Bu translokasyon c-myc aktivasyonunu düzenli hale getirmektedir. Sürekli c-myc uyarımı ve apoptozun önlenmesi, infekte B lenfosit havuzunu arttırarak hücrelerin daha habis dönüşümlere yol açabilecek genetik değişimlerle karşılaşma olasılığını arttırır. Afrika ve Yeni Gine'de EBV ile ilişkili Burkitt lenfomasının çok görülmesinin altında endemik malarya infeksiyonunun etkisi olduğu düşünülmektedir. Malarya infeksiyonu B lenfosit çoğalmasına yol açarken sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını azaltmaktadır. Benzer bir mekanizma HIV ile infekte veya immün sistemi baskılanmış bireylerde görülen EBV+ lenfomaların oluşumunda da ileri sürülmektedir (11,15).

Bugün için EBV'nün B lenfosit kaynaklı lenfoproliferatif hastalıkların oluşumundaki rolü şöyle özetlenmektedir: EBV B lenfositleri infekte etmekte ve çoğalmasına yol açabilmektedir. Özellikle CD8+ T lenfositler ile ilgili bozuklukların varlığında (immünsupresyon), EBV ile infekte hücreler rahatça çoğalarak aralarından bir klon lenfoproliferatif hastalığa yol açabilmektedir. EBV'nin c-myc gen aktivasyonuna neden olabilecek translokasyonları olası hale getirmesi sonucu,konakta immünsupresyon söz konusu olmadan da habis lenfoproliferatif bir tablo ortaya çıkabilmektedir (5).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da Hodgkin hastalığı olgularının % 30-50'sinde tümör hücrelerinde in situ hibridizasyonla EBER proteinleri gösterilebilmektedir. Aynı hücrelerde ayrıca EBNA1 ve yüksek düzeyde LMP1, LMP2 gösterilirken diğer EBNA proteinleri belirlenmemiştir (4). EBV ile Hodgkin hastalığı arasındaki ilişkinin genç erkek hastalarda, karışık hücre alt tipinde, sosyo ekonomik olarak daha geri kalmış ailelerin çocuklarında daha belirgin olduğu ifade edilmektedir (4). EBV+ Reed–Sternberg hücrelerine rastlama sıklığı Orta ve Güney Afrika ile Orta Amerika'da çok daha fazla bulunmuştur (4). Asya ülkelerinde de Batı'ya göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Viral antijenler taşıyan Hodgkin hücrelerinin immün sistemden nasıl kurtuldukları ise çok iyi bilinmemektedir.

2- İnsan Herpes 8 virüsü (*Human Herpesvirus* 8-HHV8) (Kaposi sarkoma ile ilgili Herpes virüs-KSHV)

İlk defa 1994'de Kaposi sarkomu lezyonlarından elde edilen bir gama herpes virüstür. Epstein –Barr virüsü ve herpes saimiri virüslerine yakındır. Kaposi sarkoma, primer efüzyon lenfoma ve multisentrik Castleman hastalığı etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca multipl myeloma ile ilişkisi konusunda da yayınlar vardır.

Kaposi sarkomu (KS) AIDS infeksiyonlu hastalarda en sık görülen tümördür. Başlangıçta Akdeniz ülkelerinde, daha sonra da Afrika'da sık görüldüğü anlaşılmıştır. AIDS olguları KS için normal populasyona göre 20,000 kat daha fazla bir risk altındadır. Ayrıca organ nakli nedeniyle bağışıklığı baskılanmış olan bireylerde de görülür. Ancak bunlardaki risk AIDS'e göre 300 kat daha azdır. AIDS olguları arasında homoseksüel erkekler en büyük risk altında olan olgulardır. Tümörün polimorfik bir hücre popülasyonundan oluştuğu bilinmektedir. Bu hücreler arasında bulunan iğsi hücrelerin salgıladıkları büyüme ve anjiyogenez uyarıcı maddelerin tümör gelişiminde anahtar etkileri olduğu düşünülmektedir (5). HIV infeksiyonunun KS lezyonlarında bulunan lenfo-mononukleer hücreleri etkilediği ve bunlardan kaynaklanan sitokinler ve HIV'ın tat gen ürünlerinin kültür ortamında iğsi hücrelerin çoğalmasını uyarabildikleri gösterilmiştir (5). Ancak hem AIDS dışı olgularda görülmesi hem de AIDS'li olgulardaki KS dokusundan elde edilen iğsi hücrelerin HIV virüsü taşımamaları bu tümörün oluşumunda HIV dışında bir faktörün varlığını akla getirmektedir. KS'un AIDS'li homoseksüel erkeklerde sık görülür olması cinsel yolla bulaşabilen

bir faktörü düşündürmüştür. 1994 yılında bunun bir herpesvirüs olduğu anlaşılmış ve HHV8 veya KSHV adı verilmiştir. Daha sonra HIV infeksiyonsuz KS olgularının lezyonlarında da HHV8 bulunduğu gösterilmiştir. HHV8'in KS lezyonlarının iğsi hücrelerinde yerleştiği bilinmektedir. Ayrıca KS olgularının kanlarındaki mononükleer hücrelerin % 30 – 50' sinde de mevcuttur. KS olmayan AIDS olgularından mononükleer hücrelerinde HHV8 taşıyanların daha sonra KS olmaları riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HHV8 seropozitivitesinin KS oluşumundan önce ortaya çıktığı da bilinmektedir (5). Bu veriler KS etyolojisinde HHV8'in rolünü oldukça inandırıcı kılmaktadır. Artık KS'un HHV8 infeksiyonu olmadan ortaya çıkmadığı düşünülmektedir. Ancak HHV8 seropozitif olmasına rağmen KS olmayan bir popülasyon da mevcuttur. Bu bilgi ise KS oluşumunda HHV8 dışında bazı faktörlerin de gerektiğini ortaya koymaktadır. AIDS varlığında bu kofaktör muhtemelen HIV'dır.

HHV8'in tümör oluşumunda nasıl etkili olabildiği ise tam olarak anlaşılabilmiş değildir. HHV8'in yapısal proteinleri ve enzimleri yanında tümör oluşumunda etkili olabilecek 11 kadar hücresel proteini de kodlayabilen bir genomu vardır. Bunlar arasında cyclin D (ORF72), interlökin 6 (ORF K2), bcl2 homoloğu (ORF 16), interferona yanıtlı faktör (ORF K9) ve CC kemokinler (ORF K4 – ORF K6) ile G-protein reseptörü (IL-8 reseptör benzeri - ORF 74), kompleman bağlayıcı protein (ORF 4) sayılabilir (1,3). Bu genler hücre transformasyonunda etkili olabilmektedir. Primer efüzyon lenfoması hücrelerinde IL-6 ve cyclin D' nin latent olarak varlığı gösterilebilmiştir (1,3).

HHV8'in mononükleer hücrelerde yerleşebildiği bilinmektedir. Buradan hareketle virüsün lenfoid tümörlerin gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda AIDS olgularında tanımlanan bir lenfoma türü olan primer efüzyon lenfoması (PEL) bunlardan biridir. Diğer bir lenfoproliferatif hastalık ise multisentrik Castleman hastalığıdır. PEL olgularının tümünde latent HHV8 infeksiyonu mevcuttur. Bunların çoğunluğunda ayrıca EBV infeksiyonu da gösterilebilmektedir (5). Castleman hastalığında ise HHV8 pozitifliği hemen her zaman HIV pozitifliği ile birlikte yer alır. Buna karşılık HIV taşımayan olguların sadece yarısında HHV8 bulunmaktadır (5). Ayrıca multipl myeloma olgularında da HHV8'in rolü üzerinde duran yayınlar mevcut ise de bu konuda aksi görüşü savunan çalışmalar da vardır (2).

B) RNA VİRÜSLERİ

1- HTLV I

Malign bir hastalıkla ilişkisi anlaşılan ilk insan retrovirüsüdür. İlk defa 1980 yılında T-hücreli deri lenfoması olgularının tümör hücrelerinden elde edilmiştir (9). Bu olguların daha sonra ilk kez 1977'de Japonya'da tanımlandığı bilinen erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (ATL) olguları oldukları anlaşılmıştır. HTLV-I ATL dışında kronik nörodejeneratif bir hastalık olan HTLV-I kaynaklı myelopati/tropikal spastik paralizi (HAM/TSP) nedeni olarak da gösterilmekte ayrıca bazı üveit, infektif dermatit, polimyozit, artropati, Sjögren sendromu, fasiyal paralizi olgularında da neden olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (9).

Zarflı, çift sarmal RNA içeren bir C tip virüstür. T-lenfositlere (CD4+, CD8+, CD4- CD8-) tropizm gösterir. Bu hücrelerin çoğalmasına yol açabilir. Bulaşma yolunda hücre içi taşınmaya bağımlıdır. Kan transfüzyonu, emzirme, injeksiyon ve seksüel yolla bulaşabilir. Hücre reseptörü çok iyi bilinmemektedir. Hücre içinde revers transkriptaz enzimi aracılığı ile DNA kopyaları oluşturur ve konak genomuna bir provirüs olarak entegre olur (9). HTLV-I genomunun yapısal genleri gag, pol ve env genleridir. Bu üç yapısal genden gag, p19 ve p24 çekirdek (core) proteinlerini, pol RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (revers transkriptaz)'ı, env ise gp21 adlı transmembran glukoproteini ile gp46 adlı dış zarf glukoproteinini kodlar. Virüsün gag gen ürünlerini yapan bir proteaz enzimi de vardır. Genomda bulunan tax ve rex genleri ise viral replikasyon ve proteinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur. Genomda ayrıca LTR (long terminal repeat) alanları vardır ve bunların aktifleşmesi de tax proteini kontrolündedir. LTR'nin U3 bölgesi ise provirüsün transkripsiyonunu kontrol eder (9).

ATL'nin sık görüldüğü bölgeler Japonya'nın güneyi, ABD'nin güneydoğusu, Güney Amerika'nın kuzeyi, Orta Afrika, ve Papua Yeni Gine gibi alanlardır. Japonya'da yapılan çalışmalarda ATL olgularında HTLV-I seropozitifliği % 100 olarak belirlenmiştir (12). ATL'nin sık görüldüğü diğer alanlar da HTLV-I seropozitiflik oranı yüksek olan bölgelerdir. ATL olgularından virüs izole edilebilmekte, olguların lösemik hücrelerinde provirüs saptanırken diğer hücrelerinde virüs bulunmamaktadır. Endemik bölgede doğup sonradan başka bir ülkeye göç edenlerde ATL ortaya çıkma riski devam eder. İnfeksiyonun tümör oluşumundan daha önce ortaya çıktığının bir diğer kanıtı ise tümör hücrelerinin monoklonal veya oligoklonal HTLV-I DNA taşımaları ve tek bir T-hücre antijen reseptörü için genetik düzenlemelerin varlığıdır (12). İnfekte T-lenfositler normal T-lenfositlerden farklı olarak kültür ortamında bir ayda ölmezler. İnterlökin-2 (IL-2) varlığında sürekli bölünebilme yeteneği kazanmış durumdadırlar (12). Bir bakıma ölümsüzleşmiş olan bu T-lenfositler arasından ortaya çıkan bir klon zamanla IL-2'ye bağımsız hale gelir.

HTLV-I infeksiyonu çoğunlukla asemptomatik taşıyıcılık şeklindedir. Taşıyıcıların yaşamları boyunca ATL'ye yakalanma riskleri % 5 olarak bildirilmiştir (12). Bu nedenle lösemi oluşumunda virüs infeksiyonu dışında başka nedenlerin de rolleri olmalıdır. Virüsün herhangi bir konak onkojenini kodlamadığı bilinmektedir (12). Tax LTR içinde bulunan promotorları aktive ederken hücresel transkripsiyon proteinleri ile de etkileşir. Bu mekanizmadan etkilenen hücresel kopyalama sistemleri arasında en önemlileri IL-2 ve IL-2 reseptör genleridir. Bu yolla IL-2 reseptörü baskılanamaz biçimde fazla yapılmaya başlar. Bu ise infekte hücrelere sürekli çoğalma

yetisi veren otokrin bir iletişim imkanı sağlar (12). Buna rağmen IL-2 yapımı olmaksızın tek başına fazla IL-2 reseptörü yapımı lösemi gelişimi için yeterli imkanı vermez. Tümör hücreleri IL-2 yapımı yeteneği konusunda homojen değildir. HTLV-I'in bir başka proteini olan p121 ile IL-2 reseptörünün gama alt bölgesi arasında muhtemel bir etkileşim, reseptörün IL-2'den bağımsız uyarımına yol açıyor olabilir diye düşünülmektedir (12). Bunu izleyen kontrolsüz çoğalma sırasında hücreler daha fazla genetik bozukluklar için risk altında kalırlar. Bu noktada tax'ın beta-DNA polimeraz adı verilen ve DNA tamirinde rol oynayan hücresel bir enzimin yapımını baskılaması önem kazanmaktadır (12). Mutasyonların hücreye hasar verme riski bu nedenle de artabilir. Bunlara ek olarak granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF), sınıf I HLA antijenleri, vimentin, tümör nekroz faktörü (TNF), c-fos ve c-sis genleri de tax tarafından aktive edilebilmektedir (12). Bu genlerin ürünleri hücre proliferasyonunda görev alırlar. Ayrıca p53'ün tax aracılığı ile baskılanması apoptozun engellenmesi anlamına gelir (12).

Özetle HTLV-I ile ATL arasında etyopatogenetik bağlantıya işaret eden epidemiyolojik veriler ve serolojik bulgular yanında, tümör dokusunda virüs varlığı ile virüse ait yapıların hücre çoğalması, hücre siklusunun düzenlenmesi, apoptozun önlenmesi gibi etkilerinin tanınması gibi anlamlı bağlantılar da gösterilmiş durumdadır. DNA tamirinin de engellendiği bir ortamda sürekli çoğalma potansiyeli olan hücreler monoklonal habasete yol açabilecek mutasyonlara açık hale geleceklerdir (9,12).

2- HTLV II

HTLV-I'e benzer bir virüsdür. Amino asit düzeyinde aralarında % 70 uyum vardır. Bulaşma şekli HTLV-I gibidir. CD8+ T-lenfositlere tropizmi vardır ve 1982'de tüylü hücreli lösemi olgusunda izole edilmiştir (12). Buna karşılık epidemiyolojik verilerle yeterince desteklenmiş bir ilişkiden söz edilemez. Hücresel transformasyon mekanizmaları da yeterince aydınlatılmış değildir.

3- HIV

Retrovirüslerin lentivirüs ailesinden olan HIV infeksiyonunun çeşitli habis hastalıklara zemin hazırladığı veya AIDS olgularında Kaposi sarkomu başta olmak üzere çeşitli kanserlerin sık görüldüğü bilinmektedir. HIV infeksiyonu olanlarda fazla görülen lenfoproliferatif hastalıklar Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin hastalığı ve plazmositom olarak sıralanabilir. AIDS olgularında lenfoma oluşma riski yılda %1.6 - 8 arasındadır (13). CDC (Centre for Disease Control) high-grade B-hücreli lenfomayı 1985 yılında AIDS tanımlayıcı hastalıklara dahil etmiştir. Önceleri AIDS olgularında normal populasyona göre 60-200 kat olan lenfoma riski yüksek aktiviteli anti-retroviral tedavi kombinasyonlarının kullanıma girmesi ile birlikte azalmıştır. Bu değişiklik primer serebral lenfoma olgularında belirginleşirken sistemik lenfomalardaki azalma daha az olmuştur (1,8). AIDS'le ilişkili lenfoma ortaya çıkışı ile ilgili risk faktörleri yaş, CD4 alt düzeyi ve anti-retroviral tedavi etkinliği olarak belirginleşmektedir.

AIDS olgularında görülen lenfomaların % 90'ından fazlası B-hücreli tümörlerdir. Bunların üçte ikisi diffüz büyük hücreli lenfomalar, üçte biri ise Burkitt lenfoma tipindedir. AIDS'de görülen lenfomaların en önemli özelliklerinden biri ekstranodal tutulumla ortaya çıkmalarıdır. Primer merkezi sinir sitemi lenfoması bunlardan biridir ve hemen tümüyle EBV pozitiftir. HHV8 ile ilişkisi gösterilmiş olan PEL ve multisentrik Castleman hastalıkları da AIDS olgularında karşılaşılan diğer lenfomaları oluşturmaktadır. PEL, seröz boşluklarda sıvı birikimi ile ortaya çıkan, CD30 (Ki-1) pozitif bir anaplastik büyük hücreli lenfomadır. Klonal immünglobulin gen düzenlemeleri varlığına karşılık c-myc, bcl-2 veya p53 değişiklikleri yoktur. Castleman hastalığı ise ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomlar ve lenfadenomegali, hepatosplenomegali, deri döküntüleri, anemi, hipoalbuminemi ve poliklonal hipergamaglobulinemi ile ortaya çıkan agresif bir lenfoma türüdür. Paraneoplastik belirtilerinin altında HHV8'in IL-6 ile benzerlik gösteren gen ürünlerinin rolü olduğuna inanılmaktadır (1,3).

AIDS olgularında lenfoma oluşumu patogenezinde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birisi herpes virüslerinin rolü, diğeri ise immünglobulin gen bölgesini tutan translokasyonlardır. Latent EBV infeksiyonunun reaktivasyonu ve HIV'ın oluşturduğu immün uyarının B-lenfositlerin çoğalmasına yol açtığı düşünülmektedir. B-lenfosit proliferasyonu sırasında immünglobulin gen düzenlemesinde meydana gelen düzensizliklerin bu bölgeyi ilgilendiren translokasyonlara ve onkojen aktivasyonlarına neden olarak lenfoma gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Ancak post-transplant lenfoproliferatif hastalıkta EBV pozitifliği % 100 iken bu oran AIDS-lenfoma olgularında çok daha azdır (13). EBV infeksiyonu olmadan da HIV'ın uyardığı inflamatuar sitokinlerin B-lenfosit uyarımı ve proliferasyonu ile aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (1,8,13,14). Bu olgularda görülen lenfoma dokusundan elde edilen hücrelerin IL-6, IL-10 ve TNF oluşturabildikleri saptanmıştır. Bu durum AIDS'de görülebilen EBV negatif lenfoma gelişme patogenezini, ör: AIDS-Burkitt olgularının % 40'ında EBV bulunmamasını açıklayıcı nitelikte algılanmaktadır (1,8,13,14).

Bir diğer ilginç nokta ise AIDS olgularında ortaya çıkan Burkitt lenfoma olgularının içerdikleri translokasyonlar, t(8:14), t(8:22), t(2:8), bakımından endemik Burkitt lenfomadan çok sporadik Burkitt lenfomaya benzemeleridir. Önemli bir kısmı (% 30-40) EBV+ olmamasına karşılık % 75 sıklıkla c-myc onkojen değişiklikleri göstermektedir (14). Bu onkojenin aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonuna neden olurken farklılaşmayı engellemektedir. Büyüme faktörlerinin yokluğunda ise apoptozu uyarabilir.

Diffüz büyük hücreli lenfomaların % 30-40'ında c-myc onkojen aktivasyonu görülür. Bu lenfomaların % 30-55'i EBV infeksiyonu ile birliktedir (14). EBV infeksiyonu bunların immünoblastik tiplerinde % 85 sıklıktadır. Diffüz büyük hücreli lenfomalarda rastlanan bir translokasyon olan t(3:14) sonucunda da bcl-6 aktivasyonu meydana gelmektedir.

Bu gen diffüz büyük hücreli lenfomaların % 30-40'ında, AIDS'le ilişkili lenfomaların tümünün ise % 20'sinde yeniden düzenlenmektedir (1). Transformasyonda nasıl bir rol oynadığı ise tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca tüm AIDS-lenfoma olgularının % 40'ında p53 mutasyonları gösterilmiştir. Bunların çoğunluğu ise Burkitt tipinde veya küçük çentiksiz hücre tipinde lenfomalardır (1).

Özetle AIDS olgularında sık görülen lenfomaların etyopatogenezinde HIV virüsünün kendisi, AIDS koşullarında oluşan immünsupresyon ve bu arada latent virüs infeksiyonlarının yeniden aktifleşmesi, virüs kaynaklı veya hücresel sitokin uyarımlarının devreye girerek lenfositlerin çoğalması, hücre genetik yapısında değişiklikler ve onkojen aktivasyonları gibi çeşitli mekanizmalar birlikte veya ayrı ayrı suçlanmaktadır.

AIDS olgularında Hodgkin hastalığının daha sık görüldüğüne işaret eden gözlemler de vardır. Bu olguların yaş dağılımları normal populasyonun Hodgkin dağılımına benzer ise de AIDS olgularında daha fazla sıklıkla karışık hücreli tipin görüldüğü ve olguların önemli bir kısmının uyuşturucu bağımlısı erkekler olduğu yazılmaktadır (14). "B" semptomları ve ileri evrede prezentasyon ile kemik iliği tutulumunun sıklığı bu olguların diğer özellikleri olarak tanımlanmıştır. Bazı serilerde % 75 sıklıkla EBV genomunun varlığına ait veriler bildirilmektedir (8,14). Bu ilişki ise etyopatogenetik bir zemine dayandırılabilmiş değildir.

4- HCV

Hepatit C virüsü hepatosellüler karsinom etyolojisinde yer alması dışında hematopoetik hücreler olan CD34+ hücreler ve lenfositleri de infekte edebilmektedir. Bu virüsün infeksiyonunun B-hücreli lenfoma riskini arttırdığı düşünülmektedir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi ile HCV infeksiyonu arasında da ilişki gösterilmiştir. Lenfoma olgularında normal populasyona göre daha fazla sıklıkla HCV infeksiyonu belirlenirken bu ilişki en çok monositoid B-hücreli lenfomalar ile lenfoplazmositoid lenfomalarda görülmüştür (5,10,12). HCV ile lenfoma arasında gözlenen bu ilişki patogenetik bir açıklama ile desteklenebilmiş değildir.

II- BAKTERİLER

Helicobacter pylori (HP)

Lenfoproliferatif hastalıkların etyolojisinde adı geçen bakterilerin başında HP gelir. Özellikle ülser ve mide tümörlerinde rolü olan bu bakteri midenin MALT lenfomalarının da etyolojik ajanı olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer bakteri ise Borrelia Burgdorferi olup bazı deri lenfomaları ile ilişkisine işaret eden yayınlar mevcuttur. Bu bölümde HP ve MALT lenfoma ilişkisine değinilecektir.

Yeni lenfoma sınıflamalarında (ör: REAL) B-hücreli ekstranodal marginal zone lenfoma olarak adlandırılan ve MALT lenfoma olarak da bilinen lenfomalar mukoza yerleşimli lenfoid dokudan (MALT) kaynaklanan lenfoma türleridir. MALT'ın normalde bulunan şekline örnek barsaktaki Peyer plaklarıdır. Buna karşılık kronik antijenik uyarımın oluştuğu alanlarda sonradan MALT ortaya çıkabilmektedir. Hashimoto tiroiditi veya diğer otoimmün süreçler ilgili dokularda MALT oluşumuna neden olabilir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku yoktur. Kronik gastrit gibi bir nedenle sürekli antijenik uyarım olması durumunda mide mukozasında da MALT oluşabilir. *Helicobacter pylori* gastriti bunun en sık nedenidir. Malt lenfomaların da en sık yerleşim yeri midedir. Burada midenin MALT lenfomalarından söz edilecektir.

Midenin MALT lenfomaları ile HP arasında ilişki olduğuna işaret eden epidemiyolojik veriler bulunmaktadır. HP infeksiyonunun sık görüldüğü alanlar mide MALT lenfomalarının da sık görüldüğü alanlardır (6,7,16). Kuzey İtalya bu duruma örnektir (6). MALT lenfomaların hemen tümünde midede HP infeksiyonu belirlenebilmektedir. HP infeksiyonu ile MALT dokusunun ortaya çıkışı lenfomadan önce gerçekleşmektedir. Ayrıca HP infeksiyonunun tedavisi ile mide MALT lenfomaları gerilemektedir. Ancak tüm HP infeksiyonları tümör oluşumu ile sonlanmamaktadır. Bu durumda MALT lenfomaların patogenezinde HP dışında çevresel, genetik vd faktörlerin de katkıları olabileceği akla gelmektedir (6,7,16).

Bugünkü bilgiler ışığında MALT lenfomaların ortaya çıkış mekanizması şöyle özetlenir: Midede kronik HP infeksiyonuna yanıt olarak B ve T-lenfositler yerleşmekte, HP'ye spesifik T-lenfositler ve sitokinler aracılığı ile B-lenfositler çoğalmaya başlamaktadır. B-lenfositlerin infeksiyona spesifik T-lenfositlere bağımlı olmaları nedeniyle yerleşimleri mideye lokalize kalmaktadır. HP eradikasyonundan sonra lenfoid dokunun gerilemesi de bu nedenledir. Ancak bir noktadan sonra bu bağımlılık ortadan kalkarak otonom bir çoğalma süreci başlar. Bu aşamada genetik değişikliklerin rolü üzerinde durulmaktadır. Dahası, önceleri düşük dereceli olan bu lenfoma dokusu giderek saldırgan bir lenfomaya da dönüşebilir. Her HP infeksiyonunun bu sürece yol açmaması da suşlar arasındaki farklılıklarla açıklanmaktadır. CagA proteini (cytotoxin associated gene A) taşıyan suşlar daha agresif bulunmaktadır ve MALT lenfoma olgularında belirlenen HP suşlarında bu özellik mevcuttur. Ayrıca bu proteinin varlığı ile tümörün agresif histoloji göstermesi arasında da bir ilişkiden söz edilmektedir (6,7,16).

MALT lenfomaların etyopatogenezinde HP infeksiyonunun rolünün gösterilmesi tedavi seçeneklerinde de anlamlı değişikliklere yol açmıştır. Bugün için mide MALT lenfomalarının tedavisinde HP eradikasyon tedavisi çok önemli ve etkinliği bilinen bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

1- Bower M: Acquired immunodeficiency syndrome related systemic non-Hodgkin's lymphoma, *Brit J Haematol 112 :* 863 (2001).

2- de Harven E: Viral etiology of human cancer: A historical perspective, *J Hematol 84:*385 (1999).

3- Dietz M: Viral cytokines, *Oncologist 5:*77 (2000).

4- Genoveffa F, Ambinder RF, Barry M: *Viral Disease in Hematology, Education Book,* American Society of Hematology, Washington (2000).

5- Howley PM, Ganem D, Kieffz E: Etiology of cancer. DNA viruses, "De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A (eds): *Principles and Practice of Oncology,* 6th ed." kitabında Ch.10.2, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).

6- Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE et al: The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori, *Lancet 342:*571 (1993).

7- Isaacson PG: The pathology of gastric MALT lymphomas, *Trends Oncol-Hematol 4:*52 (1996).

8- Levine MA, Scadden DT, Krishnan A: *Hematologic Aspects of HIV/AIDS, Education Book,* American Society of Hematology, Washington (2001).

9- Manns A, Hisade M, Grenade L: Human T-lymphotropic virus type I infection, *Lancet 353:*1951 (1999).

10- Montella M, Crispo A, de Bellis G et al: HCV and cancer: a case-control study in a high endemic area, *Liver 21:*335 (2001).

11- Paya V C, Fung JJ, Nalesnik MA et al: Epstein Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders, *Transplantation 68:*1517 (1999).

12- Poeschla EM, Buchschacher GL, Wong-Staal F: Etiology of cancer. RNA viruses, "De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A (eds): *Principles and Practice of Oncology,* 6th ed." kitabında Ch.10.1, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).

13- Scadden DT, Howard WW: AIDS related malignancies, *Oncologist 3:*119 (1998).

14- Straus DJ: Human immunodeficiency virus-associated lymphomas, *Med Clin North Amer 81:*495 (1997).

15- Swinnen LJ: Overview of posttransplant B-cell lymphoproliferative diseases, *Seminars in Oncology 26 (Suppl 14):* 21 (1999).

16- Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al: The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type, *Blood 96:*410 (2000).