

# نوپدیدی و بازچیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار سی و چهارم / دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی، دکتر حمید عمادی

## نوپدیدی ویروس هرپس انسانی تایپ ۸

### فهرست مطالب

۷۵۵.....	مقدمه
۷۵۶.....	سیر طبیعی عفونت ناشی از ویروس هرپس تایپ ۸
۷۵۶.....	عفونت اولیه
۷۵۷.....	سارکوم کاپوزی
۷۵۷.....	تظاهرات بالینی سارکوم کاپوزی
۷۵۸.....	لنفوم حفرات بدن
۷۵۹.....	بیماری کاستلمن
۷۵۹.....	میلوم مولتیپل
۷۵۹.....	آنژیوسارکوما
۷۵۹.....	سارکوئیدوز
۷۶۰.....	انتشار جغرافیائی
۷۶۲.....	روند زمانی و تأثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی
۷۶۲.....	تأثیر عوامل مساعد کننده
۷۶۴.....	حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری و میزان حملات ثانویه
۷۶۴.....	منابع و مخازن HHV۸
۷۶۵.....	نحوه انتقال بیماری
۷۶۶.....	پیشگیری و کنترل
۷۶۶.....	الف - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم
۷۶۶.....	ب - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از عوارض
۷۶۸.....	منابع

## نوپیدی ویروس هرپس انسانی تایپ ۸

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی، دکتر حمید عمادی کوچک

دانشگاه علوم پزشکی تهران

### مقدمه

#### اهمیت بهداشتی

با شیوع گسترده بیماری HIV/AIDS در دنیای امروز و عدم توفیق بشر در پیشگیری و کنترل مؤثر این بیماری عوارض آن روز به روز بیشتر خود را نشان می‌دهد. یکی از عوارض مهم بیماری ایدز، سارکوم کاپوزی می‌باشد. سارکوم کاپوزی، تومور غیرمعمول پوستی است که اولین بار در سال ۱۸۷۲ در مردان مسن منطقه مدیترانه عارض شد و توسط دکتر مورتیز کاپوزی (Moritz Kaposi) پاتولوژیست، گزارش گردید ولی وقتی در دهه ۱۹۸۰ تعدادی از جوانان همجنس باز آمریکائی مبتلا به ایدز، دچار این عارضه شدند شکل پیشرونده آن عارض گردید (۱) این سرطان فرصت طلب که باعث درگیری پوست، مخاطات و احشاء بیماران مبتلا به HIV/AIDS می‌شود، اهمیت قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد. شایان ذکر است که بررسی‌های بعدی نشان داد که سارکوم کاپوزی همه افراد مبتلا به ایدز را درگیر نمی‌کند و در شرایطی که حدود ۳۰٪ مردان همجنس باز مبتلا به ایدز دچار این نوع سرطان می‌شوند، افراد هموفیلی مبتلا به ایدز یا کودکانی که از مادران آلوده متولد شده و دچار ایدز شده بودند بروز سارکوم کاپوزی بسیار نادر می‌باشد و بنظر می‌رسید که ظاهراً عامل ایجاد سارکوم کاپوزی باید یک عامل مسری باشد که در بعضی از افراد که رفتار پرخطر خاصی دارند باعث بروز بیماری می‌گردد (۲). تا اینکه ادامه بررسی در این زمینه منجر به آن شد که سرانجام در سال ۱۹۹۴ با پیشرفت تکنولوژی مولکولی، یک ارتباط تنگاتنگ مابین سارکوم کاپوزی با ویروس هرپس انسانی ۸ (HHV۸) (Human Herpes Virus ۸) پیدا شد و در نهایت علت ایجاد سارکوم کاپوزی HHV۸ معرفی گردید. این کشف یکی از مثال‌های خوبی است که می‌تواند نشان دهد چگونه اطلاعات اپیدمیولوژیک و بیولوژی مولکولی می‌توانند در کنار هم باعث کشف علت یک بیماری شوند (۳).

#### عامل اتیولوژیک

هرپس ویروس انسانی ۸ یا هرپس ویروس همراه با سارکوم کاپوزی Kaposi's Sarcoma – associated

Herpesvirus (KSHV) یکی از اجزاء خانواده گاما هرپس ویروس می‌باشد. از سایر اعضا گاما هرپس ویروس به ویروس ابشتین بار (Epstein Barr virus) و هرپس ویروس سایمیری (Herpes Virus Saimiri) می‌توان اشاره نمود. این ویروس‌های لنفوتروپیک باعث لنفوم می‌شوند و در پرولیفوآسیون سلول‌ها و ایجاد سرطان می‌توانند نقش داشته باشند. ژنوم HHV8 از ۱۴۱ هزار جفت نوکلئوتید تشکیل شده است. سکانس‌های ساختمانی ژنوم این ویروس قادر است که هم در روند سیکل سلول‌های میزبان و هم در تولید و تنظیم سیتوکائین‌ها دخالت نماید. آنالوگ ویروسی اینترلوکین ۶ (VIL6)، پروتئین‌های متصل شونده به کمپلمان، ۳ پروتئین جداگانه التهابی ماکروفاژ (MIP)، رسپتورهای انسانی اینترلوکین ۸ همه در حال بررسی بوده و نقش این آنالوگ‌های ویروسی در پاتوژنز و ترانسفورماسیون سرطانی سلول‌های انسانی در دست مطالعه است (۴، ۹، ۱۰، ۱۲).

سلول‌های ویروسی HHV8 با دخالت در سیستم ایمنی انسان مانع عملکرد طبیعی سیستم ایمنی می‌شوند مثلاً لنفوسیت‌های B آلوده با این ویروس نمی‌توانند لنفوسیت T را تحریک کنند و یا سلول‌های لنفوسیتی آلوده به این ویروس نمی‌توانند در مقابله با ویروس‌ها اثر سیتوتوکسیک خود که منجر به آپوپتوزیس می‌شود را اعمال نمایند. با این ترتیب ویروس قادر خواهد بود به صورت طولانی مدت در سلول‌های آندوتلیال و اپی‌تلیال انسانی باقی بماند و به رشد و تکثیر ادامه دهد (۵، ۱۱).

همانند سایر ویروس‌های خانواده هرپس، تکثیر ویروس HHV8 شامل دو مرحله نهفته (latent) و لیتیک است. ویروس می‌تواند در بسیاری از سلول‌های اپی‌تلیال و آندوتلیال و سلول‌های لنفوسیت B مدت‌ها به صورت نهفته باقی بماند نقش سلول‌های B به عنوان یک مخزن برای ویروس HHV8 بسیار مطرح و در حال بررسی است در مرحله لیتیک که به نظر می‌رسد بیشتر از سلول‌های اپی‌تلیال دهان باشد ویروس سریعاً تکثیر یافته به تعداد زیادی همانندسازی کرده و نقش اونکوژنیک، آنژیوژنیک و آنتی آپوپتوتیک خود را اعمال می‌نماید (۶).

### سیر طبیعی عفونت ناشی از HHV8

دوره کمون بیماری مشخص نیست و اطلاعات ما حتی از عفونت اولیه با ویروس HHV8 نیز بسیار اندک است. بیماری‌هایی که همراه با عفونت HHV8 می‌باشند و نقش HHV8 به عنوان عامل اتیولوژیک این بیماریها مورد بررسی قرار گرفته است عبارتند از: سارکوم کاپوزی، بیماری کاستلن، میلوم مولتیپل، آنژیوسارکوما، لنفوم حفرات بدن (body Cavity based lymphoma)، سارکوئیدوز.

در تمام موارد فوق به نظر می‌رسد که به دنبال ورود ویروس به بدن انسان و ایجاد یک عفونت اولیه بیماری‌های فوق‌الذکر ایجاد شوند، ولی اینکه این عفونت اولیه چه زمانی اتفاق افتاده و علائم آن چیست هنوز اطلاعات ما در این زمینه محدود است (۷).

### عفونت اولیه

تا به امروز اطلاعات ما در مورد عفونت اولیه ناشی از ویروس HHV8 خصوصاً در افراد با سیستم ایمنی طبیعی بسیار اندک و محدود است. به نظر می‌رسد هنگامی که کودکان سالمی که در مناطق شایع این عفونت زندگی می‌کنند وقتی به عفونت اولیه با این ویروس مبتلا می‌شوند دچار تب و بثورات ماکولوپاپولری می‌گردند که

اول از صورت شروع شده و بعد به تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابد. راش‌ها در حدود ۳ تا ۸ روز ( بطور متوسط ۶ روز) در بدن باقی مانده و تب بیماران حدود ۲ تا ۱۴ روز (بطور متوسط ۱۰ روز) خودبخود بهبود می‌یابد (۸). ولی در عفونت اولیه در افراد دچار نقص ایمنی مثل مردان همجنس باز مبتلا به ایدز، تظاهرات دیگری داشته بطوریکه این بیماران دچار تب، آرترالژی، هیاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی و پانسیتوپنی شده و سارکوم کاپوزی به صورت حاد و در بعضی موارد به صورت موقت در این افراد ایجاد می‌شود و در بیوپسی بعمل آمده هیبرپلازی لنفوئید یا آنژیولنفوئید گزارش می‌شود. ولی هنوز زمان بین عفونت اولیه و ایجاد سارکوم کاپوزی هنوز به درستی معلوم نشده است (۱۳).

### سارکوم کاپوزی

سارکوم کاپوزی معمولاً با یک یا چند ندول واسکولار پوستی خود را نمایان می‌سازد. درگیری مخاطی و احشائی خصوصاً در ریه و مجاری صفراوی هم دیده می‌شود. تحقیقات در مورد یافتن علت سارکوم کاپوزی منجر به کشف ویروس هرپس انسانی ۸ شده است. به طوری که در تمام انواع سارکوم کاپوزی مثل سارکوم کاپوزی وابسته به ایدز، سارکوم کاپوزی کلاسیک، سارکوم کاپوزی آندمیک (آفریقائی) و سارکوم کاپوزی افراد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی اگر نمونه برداری شود و نمونه بافتی PCR شود، ویروس HHV۸ مشاهده می‌شود و تست‌های سرولوژیک HHV۸ در درصد قابل ملاحظه‌ای از افراد مبتلا به سارکوم کاپوزی مثبت است بطوریکه امروزه نقش HHV۸ بعنوان عامل ایتولوژیک سارکوم کاپوزی کاملاً پذیرفته شده می‌باشد.

به طور خلاصه، سارکوم کاپوزی یک تومور عروقی با درجه پائین است که در اثر عفونت با HHV۸ ایجاد می‌شود و چهار شکل اپیدمیولوژیک دارد :

- **فرم کلاسیک:** پرولیفراسیون پوستی مخفی که غالباً مردان مسن مدیترانه‌ای را درگیر می‌کند
- **آفریقائی یا آندمیک:** این فرم که مخصوصاً در مناطق زیر صحرای آفریقا شایع است و معمولاً در زمینه نقص ایمنی ایجاد نمی‌شود
- **همراه با پیوند اعضاء:** بیماری، اغلب در بیماران که پیوند اعضاء توپر می‌شوند، عارض می‌شود و در اینگونه موارد، به نظر می‌رسد منشأ ایجاد آن انتقال ویروس HHV۸ از دهنده پیوند به فرد گیرنده باشد
- **اپیدمیک یا وابسته به ایدز:** شایعترین تومور طَبّی که در افراد مبتلا به ایدز دیده می‌شود سارکوم کاپوزی است. به طوری که در این افراد حدود ۲۰/۰۰۰ برابر شایعتر از افراد جامعه و ۳۰۰ برابر شایعتر از سایر افرادی است که دچار نقص ایمنی هستند (۱۴).

### تظاهرات بالینی سارکوم کاپوزی

**پوست:** ضایعات پوستی بیشتر در اندام تحتانی، صورت (خصوصاً بینی)، مخاط دهان و اندام تناسلی دیده می‌شود. ضایعات، قرینه و بی درد بوده، خارش نداشته و باعث نکروز نمی‌شوند. رنگ ضایعات بیشتر قرمز مایل به صورتی و قهوه‌ای می‌باشد ممکن است به راحتی با پورپورا، هماتوم، آنژیوم، درماتوفیبروم و خال اشتباه شوند. اندازه

ضایعات از چند میلیمتر تا چند سانتیمتر متغیر است ندرتاً ضایعات شبیه پلاک در پاشنه و ران دیده می‌شود و ممکن است ضایعات قارچی بر روی آن سوار شود. گاهی اوقات در صورت و در اندام تناسلی و اندام تحتانی ورم شدیدی ایجاد می‌شود که بعثت انسداد شرایین و لنفادنوپاتی می‌باشد.

**دهان :** در یک سوّم بیماران مبتلا به سارکوم کاپوزی ضایعات دهانی دیده می‌شود و در ۱۵٪ موارد، اولین علامت بیماری در دهان ظاهر می‌گردد و غالباً دندانپزشکان، اولین پزشکانی هستند که آن را تشخیص می‌دهند. در دهان، کام سخت شایعترین محلّی است که درگیر می‌شود. این ضایعات دهانی اغلب در جریان جویدن غذا دچار ضربه و زخمی شده و خونریزی می‌کند و ممکن است عفونت کاندیدیایی بر روی آن سوار شود به طوریکه صحبت کردن و غذا خوردن بیمار با مشکل همراه شود.

**دستگاه گوارشی :** در ۴۰٪ بیماران مبتلا به سارکوم کاپوزی، دستگاه گوارش درگیر می‌شود. ضایعات دستگاه گوارش معمولاً بی علامت بوده و شاید همراه با کاهش وزن، درد شکم، تهوع و استفراغ، خونریزی گوارش، سوء جذب، انسداد روده و اسهال باشد.

بهترین راه غربالگری سارکوم کاپوزی انجام آزمایش مدفوع و بررسی مدفوع از نظر خون مخفی است و ضایعات گوارشی سارکوم کاپوزی به راحتی توسط آندوسکوپی تشخیص داده می‌شود. این ضایعات بطور مشخص ندول‌های خونریزی دهنده‌ای هستند که در هر قسمتی از دستگاه گوارش ممکن است وجود داشته باشند. از آنجا که ضایعات سارکوم کاپوزی بیشتر زیر مخاطی می‌باشند بیوپسی مخاطی از این ضایعات به تشخیص سارکوم کاپوزی کمک نمی‌کند. ضایعات با درجه بالا بیشتر موارد حالت تهاجمی به خود گرفته و منتشر می‌گردند. ضایعات گوارشی نیز همانند ضایعات خود دهان تا زمانی، که علامت دار نشوند احتیاج به درمان ندارند.

**دستگاه تنفس :** درگیری ریوی در بیماران مبتلا به سارکوم کاپوزی وابسته به ایدز شایع است. بیماران مبتلا با مشکل تب، تنگ نفس، سرفه، هموپتیزی یا درد قفسه سینه مراجعه می‌کنند و ممکن است هیچ علامتی نداشته و فقط در عکس قفسه صدی یک یافته اتفاقی مشاهده شود، ضایعات ریوی بسیار متفاوت و شامل ندول‌های ریوی، انفیلتراسیون‌های آلوئولار یا انترستیشیال، تجمع مایع در فضای پلور و آدنوپاتی ناف ریه یا مدیاستن می‌باشد. اگر بیمار برونکوسکوپی شود ضایعات برجسته گرد گیلاسی شکل به قدری مشخص هستند که حتی بدون انجام بیوپسی هم تشخیص سارکوم کاپوزی به راحتی داده می‌شود. اسکن گالیوم - تالیوم هم در تشخیص بیماری می‌تواند کمک کننده باشد به طوری که در سارکوم کاپوزی معمولاً تالیوم avid و گالیوم منفی است در صورتی که در ضایعات عفونی معمولاً گالیوم avid و تالیوم، نتیجه منفی به بار می‌آورد (۱۵).

**سایر قسمت‌های مبتلا :** تقریباً همه ارگان‌های بدن می‌تواند در جریان سارکوم کاپوزی درگیر شوند ولی احتمال آن نادر است ولی درگیری غدد لنفاوی نسبت به بقیه مناطق قابل ملاحظه تر است.

### لنفوم حفرات بدن (body Cavity based lymphoma)

لنفوم هوچکین و لنفوم غیرهوچکین از عوارض مهمی هستند که افراد مبتلا به بیماری طول کشیده ایدز با آن مواجه می‌شوند از این تومورها، یک نوع خاصی از لنفوم غیرهوچکین بنام لنفوم حفرات بدن با افیوژن اولیه لنفاوی، ارتباط تنگاتنگ و عمیقی با HHV8 دارد این لنفوم سلول‌های B باعث درگیری حفرات بدن مثل

پلور، پریکارد و پریتون شده و با افیوژن و تجمع مایع در این مناطق همراه است. در سلول‌های مایع این لنفوم HHV۸ و EBV با هم و هم HHV۸ به تنهایی دیده شده است. لنفوم حفرات بدن که در اثر HHV۸ ایجاد می‌شود همیشه در زمینه AIDS نیست و بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی متعاقب پیوند اعضا توپر هم ممکن است در اثر آلوده شدن به HHV۸ مبتلا به این لنفوم شوند (۱۶).

### بیماری کاستلمن (Castelman's disease)

بیماری کاستلمن که اولین بار در سال ۱۹۵۶ توصیف شد یک بیماری لنفوپرولیفراتیو است که باعث لنفادنوپاتی شده به دو نوع موضعی و منتشر تقسیم می‌شود. شکل موضعی آن یک بیماری خوش خیم است که با هیپریپلازی آنژیوفولیکولار غدد لنفاوی همراه می‌باشد و در صورت جراحی و تخلیه کامل، به خوبی درمان می‌شود، ولی شکل منتشر بیماری کاستلمن بیماری کشنده‌ای است که با تب و هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی وسیع، خود را نشان می‌دهد، معمولاً شکل منتشر کاستلمن در افراد HIV مثبت ایجاد می‌شود و همزمان با ایجاد سارکوم کاپوزی در این افراد ظاهر می‌گردد. اگر از غدد لنفاوی بیمار مبتلا به کاستلمن بیوپسی تهیه نمائیم در اغلب موارد، DNA ویروس هرپس انسانی نوع ۸ جدا می‌شود.

شایان ذکر است که بیماری کاستلمن منتشر، سریعاً به سمت لنفوم غیرهوچکین پیشرفت می‌نماید و آنتی ژن HHV۸ در پلاسمابلاست این بیماران یافت می‌شود. ضمناً ایجاد بیماری کاستلمن احتمالاً به دلیل فعالیت اینترلوکین ۶ ویروسی می‌باشد ولی اینترلوکین ۱۰ و CRP هم ارتباط مستقیم با فعال شدن و علامت دار شدن بیماری دارند. جهت درمان شکل منتشر کاستلمن، شیمی درمانی، به صورت ترکیبی از داروهای کموتراپی لازم است (۱۷).

### میلوم مولتیپل

در چندین مطالعه HHV۸ در استرومای سلول‌های دندریتی مغز استخوان بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل جدا شده است. از آنجایی که فاکتور رشد سلول‌های میلوما IL۶ می‌باشد، بنظر می‌رسد که اینترلوکین ۶ ویروس VIL۶ عامل مهمی در پاتوژنز میلوما باشد ولی هنوز ارتباط کامل و دقیقی بین وجود HHV۸ و بیماری میلوم مولتیپل بیان نشده و این تئوری که HHV۸ بتواند در ایجاد بیماری میلوم مولتیپل نقش اتیولوژیک یا کمکی داشته باشد هنوز در دست بررسی است (۱۸، ۳۵، ۳۸).

### آنژیوسارکوما

در یک بررسی در تمام موارد بیماران مبتلا به آنژیوسارکوم، HHV۸ یافت گردید ولی در مطالعات دیگری که انجام شد هنوز ارتباط معنی داری بین وجود این ویروس و آنژیوسارکوم یافت نشده است (۱۹).

### سارکوئیدوز

در یک گزارش سکانس‌های DNA و ویروس هرپس انسانی ۸ با درصد قابل توجهی در نمونه‌های بیوپسی

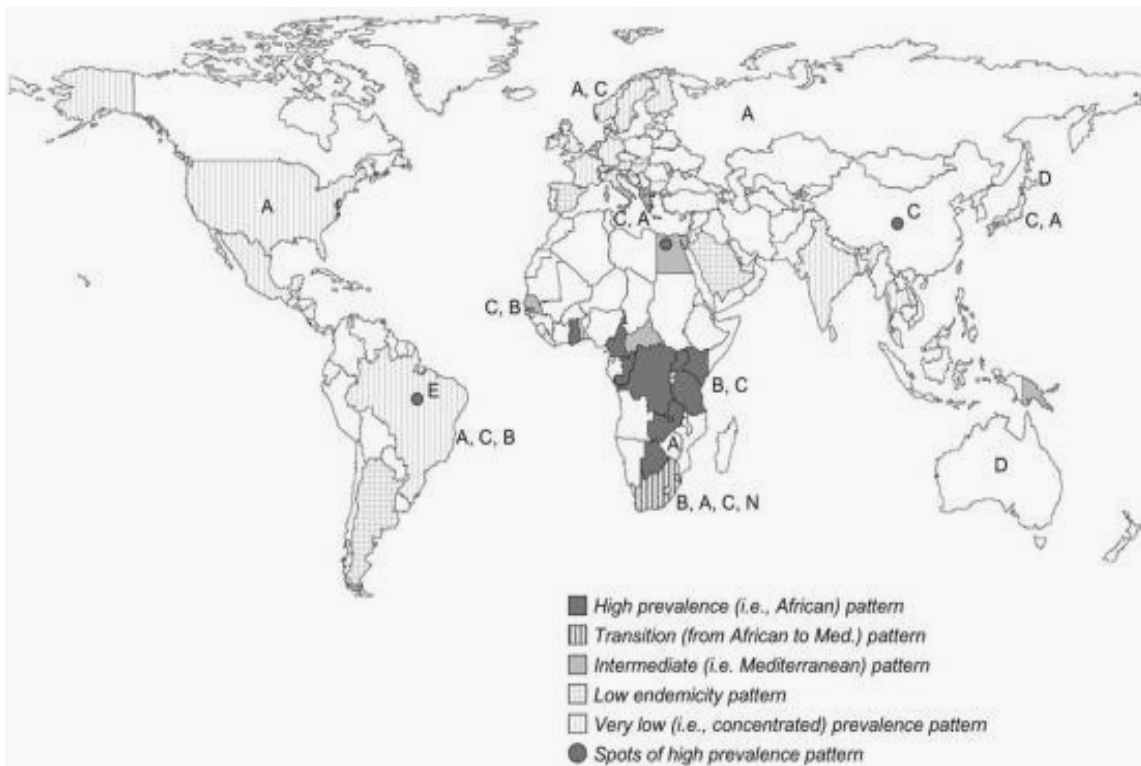
شده از مبتلایان به سارکوئیدوز دیده شده بود، ولی بررسی‌های دیگری در این مورد انجام نشده و اثبات این ارتباط هنوز محتاج بررسی‌های بیشتر می‌باشد (۲۰).

### هیپرتانسیون اولیه ریوی

در یک گزارش به نقش ویروس هرپس انسانی نوع ۸ در ایجاد ضایعات عروقی ریوی و ایجاد فشار خون اولیه ریوی در بیماران مبتلا به عفونت HHV8 اشاره شده است ولی بنظر می‌رسد بررسی این ارتباط احتیاج به مطالعات بیشتر دارد (۲۱).

### انتشار جغرافیائی HHV8

ویروس HHV8 یک ویروس قدیمی و تاریخی می‌باشد و ژنوم آن با اختلافات زیادی که در ژن K<sub>1</sub> مشاهده می‌شود، به زیرگروه‌های متعددی تقسیم می‌گردد. تصور می‌شود این تفاوت زیر گونه‌های مختلف در طی ده‌ها هزار سال و بتدریج ایجاد شده است. به هر حال زیرگروه‌های ویروس HHV8 به انواع A - B - C - D - E و N تقسیم می‌شود و در هر منطقه جغرافیائی یک نوع زیر گونه شیوع بیشتری دارد. با توجه به بررسی‌های انجام شده با پیشرفت ابداع آزمایش‌های سرولوژیک وضعیت انتشار بیماری در مناطق مختلف جهان با توجه به نوع زیرگونه ویروس مشخص شده (نقشه ۱) که در مورد هر منطقه مختصری توضیح داده می‌شود (۱).



نقشه ۱ - انتشار جغرافیائی HHV8

## منطقه آمریکای شمالی و شمال اروپا

در جمعیت عمومی این مناطق آلودگی با HHV۸ کم و در حد ۱ تا ۳٪ است ولی عفونت در مردان همجنس باز HIV مثبت بسیار شایع بود. به طوری که در ۳۰ تا ۵۰ درصد مردان همجنس باز HIV مثبت تست‌های سرولوژیک HHV۸ مثبت شده است، ولی در سایر گروه‌های افراد HIV مثبت درصد آلودگی با HHV۸ خیلی کم می‌باشد. در صورتی که مردان همجنس باز HIV منفی ۱۵ تا ۲۰ درصد به این ویروس آلوده شده‌اند. روی هم رفته خطر ابتلای زن‌ها و کودکان در این مناطق به HHV۸ بسیار کم است و عفونت فقط در جمعیت مردان همجنس باز، شایع می‌باشد و سارکوم کاپوزی شایع در این مناطق از نوع وابسته به AIDS می‌باشد. ضمناً زیرگونه‌ای که در این مناطق شایعتر است، انواع A و C می‌باشد (۱).

## منطقه مدیترانه

سارکوم کاپوزی اولین بار از این منطقه گزارش شد و بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که آلودگی با ویروس HHV۸ در عده کثیری از جمعیت این مناطق وجود دارد. بطوریکه در ایتالیا در ۱۹٪ اهدا کنندگان خون تست‌های سرولوژیک برای HHV۸ مثبت می‌باشد و این در حالی است که در بعضی از مناطق خاص، مثل جزیره سیسیل درصد آلودگی تا ۳۵٪ جمعیت عمومی گزارش شده است. بنظر می‌رسد شیوع HHV۸ در آلبانی بیشتر از سایر مناطق باشد.

سارکوم کاپوزی که در این مناطق شایع است از نوع کلاسیک بوده و بیماری بیشتر در مردان مسن دیده می‌شود. در بررسی خانواده‌هایی که یکی از افراد آن‌ها مبتلا به سارکوم کاپوزی می‌باشد مشخص شده که درصد آلودگی با HHV۸ حداقل سه برابر جمعیت معمولی است که مؤید این نکته است که بیماری در این مناطق با تماس‌های خانوادگی هم منتشر می‌شود (۱، ۲۲).

## منطقه آفریقا

حتی قبل از شیوع HIV/AIDS، سارکوم کاپوزی در آفریقا شایع بوده است و در این مناطق بسیار مهاجم تر و گسترده تر در بدن منتشر می‌شود و حتی افراد HIV منفی و کودکان و زنان هم به این تومور مبتلا می‌شوند. زیرگروه شایع ویروس هرپس انسانی تایپ ۸ در این مناطق از نوع B می‌باشد، ولی بعد از شیوع HIV/AIDS در آفریقا، شیوع و گستردگی آلودگی با HHV۸ به نحو چشمگیری افزایش یافت. بطوریکه در بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که در بسیاری از مناطق آفریقا آلودگی با HHV۸ شایع می‌باشد و در ۴۲٪ زنان حامله کامرون تست سرولوژیک HHV۸ مثبت بوده و ۵۰٪ افراد HIV مثبت و منفی ساکن اوگاندا تست سرولوژیک مثبت HHV۸ دارند. شیوع این آلودگی در نوزادان کم است و با افزایش سن، بر احتمال آلودگی به این ویروس افزوده می‌شود و زیرگروه N که یک زیرگروه جدید می‌باشد تا بحال فقط در کشور آفریقای جنوبی گزارش شده است. بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک در سایر نقاط جهان مثل آفریقای جنوبی، استرالیا، ژاپن و . . . حاکی از انتشار گسترده این ویروس و آلودگی ساکنان این مناطق با آن است (۱).

## روند زمانی و تأثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی

روند زمانی و الگوی خاصی وجود ندارد. در مطالعات سرواپیدمیولوژیکی که در امریکای شمالی و اروپا انجام شده است، تصور می‌رود ویروس هرپس انسانی ۸ از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود و در مردان همجنس باز، بسیار شایعتر از سایر افراد جمعیت است. دلایلی که جهت اثبات این ادعا می‌توان اقامه نمود عبارتند از:

- علیرغم آنکه ویروس هرپس انسانی ۸ مثل EBV و CMV از خانواده هرپس ویریده است، ولی بر خلاف این دو ویروس که در کودکان بسیار شایع هستند در کودکان امریکائی و اروپائی شایع نیست (۲۳).
- در مردان همجنس باز که آزمون سرمی HHV8 مثبت دارند، در مقایسه با مردان سالم ۳/۸ برابر بیشتر مبتلا به گنوکوک، ۲/۶ برابر بیشتر به سیفیلیس و ۲/۲ برابر بیشتر به ژیاودیوز، مبتلا شده‌اند (۲۴).
- در یک مطالعه کوهورت که در دانمارک انجام شده است مشخص شده است که هرچه دفعات تماس جنسی مردان همجنس باز بیشتر و هرچه سال‌هایی که همجنس بازی داشته‌اند افزونتر بوده، احتمال آلودگی به HHV8 هم بیشتر شده است (۲۵).
- مشخص شده است که در مردان و زنان HIV منفی که تماس جنسی داشته و به درمانگاه‌های بیماری‌های مقاربتی مراجعه می‌کنند، آلودگی با HHV8 بسیار شایعتر از جمعیت عمومی است (۲۶).
- از سوی دیگر در مطالعات انجام شده در حوزه مدیترانه آلودگی با HHV8 در مردان شایعتر از زنان بوده و با افزایش سن، احتمال آلودگی هم بیشتر شده است.

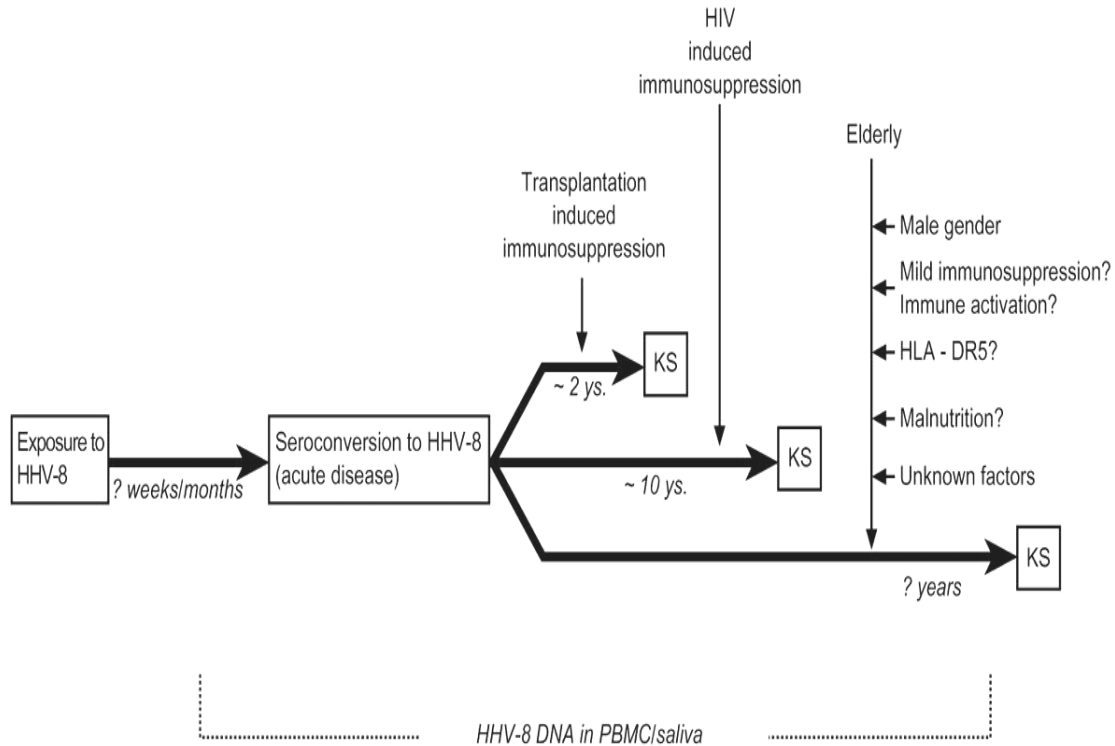
## تأثیر عوامل مساعد کننده

بررسی‌های اپیدمیولوژیک مناطق مختلف در سطح جهان حاکی از این است که کلیه کسانی که مبتلا به عفونت HHV8 می‌شوند دچار سارکوم کاپوزی نمی‌گردند و افراد مختلفی در کشورهای حوزه مدیترانه و آفریقا زندگی می‌کنند که براساس آزمون‌های سرولوژیک، با ویروس HHV8 آلوده شده‌اند ولی هیچگاه دچار سارکوم کاپوزی یا سایر سندروم‌های فوق‌الذکر نشده‌اند و قدر مسلم باید عوامل مساعد کننده‌ای وجود داشته باشد تا فرد آلوده به عفونت HHV8 دچار سندروم‌های بالینی مختلف و از جمله سارکوم کاپوزی شود (شمای ۱) که در اینجا به تأثیر برخی از این عوامل اشاره نموده و به اختصار در مورد هر یک توضیح داده می‌شود.

### ۱- عفونت HIV

در بررسی‌های انجام شده افراد مبتلا به عفونت HHV8 وقتی HIV مثبت هم باشند احتمال ابتلاء به سارکوم کاپوزی هزاران برابر بیشتر بوده و همزمانی این دو عفونت، احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی را به نحو واضحی افزایش می‌دهد. در ضمن مشخص شده که است هرچه نقص ایمنی ناشی از HIV شدیدتر باشد، احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی بیشتر می‌شود. بطوریکه رابطه مستقیمی بین لنفوسیت‌های CD4 مثبت افراد مبتلا به HIV/AIDS و احتمال ایجاد سارکوم کاپوزی وجود دارد. بالاخره نکته آخر آنکه آلودگی به HIV خیلی بیشتر از

HIV<sub>2</sub> شانس ابتلا به سارکوم کاپوزی را افزایش می‌دهد و بطور خلاصه عفونت همزمان HHV<sub>8</sub> و HIV<sub>1</sub> وضع شدید سیستم ایمنی ناشی از HIV<sub>1</sub> عامل مساعد کننده جدی جهت ابتلا به سارکوم کاپوزی می‌باشد (۱).



### شمای ۱ - برخی از عوامل مساعد کننده سارکوم کاپوزی

#### ۲- پیوند اعضا

بروز سارکوم کاپوزی متعاقب پیوند اعضا ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است. بطوریکه در مناطقی که عفونت HHV<sub>8</sub> شایع است ۵ تا ۰/۵ درصد افرادی که پیوند عضو می‌شوند متعاقب پیوند و ضعف ایمنی ناشی از داروهای تضعیف ایمنی دچار سارکوم کاپوزی می‌گردند. ضمناً در بررسی‌های انجام شده این واقعیت مشخص شده است که افرادی که قبل از انجام پیوند دچار عفونت HHV<sub>8</sub> بوده‌اند به مراتب بیشتر از افرادی که بعد از انجام پیوند، آلوده شده‌اند مبتلا به سارکوم کاپوزی گردیده‌اند. به نظر می‌رسد فعال شدن عفونت نهفته HHV<sub>8</sub> متعاقب انجام پیوند باعث بروز سارکوم کاپوزی شده است (۲۷).

#### ۳- سایر عوامل مساعد کننده

در جمعیت عمومی و افرادی که سیستم ایمنی طبیعی دارند نیز عوامل مساعد کننده‌ای وجود دارد که باعث افزایش احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی می‌شوند ولی به دلیل عدم مطالعات کافی هنوز نقش این عوامل به وضوح دو عامل فوق الذکر نیست.

**این عوامل عبارتند از :**

- جنسیت مذکر
- سن
- ضعف سیستم ایمنی (به هر دلیل) از جمله سوء تغذیه
- عوامل زمینه‌ای از جمله وجود HLA-DQ5.

در جمعیت عمومی نسبت ابتلا به سارکوم کاپوزی در جنس مذکر نسبت به جنس مؤنث حدود ده به یک است. در ضمن احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی در مردان با افزایش سن بیشتر شده بطوریکه این بیماری بیشتر در سنین بالای ۵۰ سال دیده می‌شود. در مورد ارتباط ضعف سیستم ایمنی، سوء تغذیه وجود HLA-DR5 گزارش‌هایی وجود دارد که هنوز اثبات این موارد احتیاج به بررسی‌های بیشتر دارد. در یک مطالعه اشاره به این نکته شده است که در افرادی که سیگار می‌کشند احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی کمتر است ولی نقش سیگار هنوز در ارتباط با سارکوم کاپوزی، شناخته شده نیست (۱).

**حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری و میزان حملات ثانویه**

هنوز مطالعات زیادی در مورد ابتلا به عفونت اولیه HHV8 انجام نشده و اینکه چه افرادی بیشتر مبتلا به عفونت اولیه HHV8 می‌شوند هنوز مشخص نیست ولی قدر مسلم آنکه این ویروس هم نظیر سایر اعضا هرپس ویریده با ورود به بدن به حالت نهفته در آمده و در شرایط خاصی مثل ضعف سیستم ایمنی فعال می‌شود و اینگونه نیست که اگر کسی به این عفونت مبتلا شود تا آخر عمر مصون باشد. با توجه به آنکه هنوز اطلاعات کمی در مورد نحوه انتقال بیماری وجود دارد تا به حال بررسی در مورد محاسبه میزان حملات ثانویه انجام نشده است.

**منابع و مخازن HHV8**

به نظر می‌رسد که تنها میزبان ویروس HHV8 انسان باشد و بالطبع مخزن بیماری هم انسان‌های آلوده‌ای هستند که بیماری در آن‌ها به صورت نهفته می‌باشد. در مورد نحوه انتقال و سرایت این عفونت هم هنوز اطلاعات کاملی به دست نیامده است.

ضمناً تا بحال بررسی‌های زیادی در مورد اینکه ویروس در کدامیک از قسمت‌های بدن بیشتر یافت می‌شود انجام شده است و مناطق و مایعات مختلف بدن از نظر وجود ویروس هرپس انسانی با PCR بررسی شده است. (هرچند PCR قادر نیست بین ویروس نهفته و ویروس فعال و در حال تقسیم فرق قائل شود).

در مجموع به این نتیجه رسیده‌اند که در یک بیمار مبتلا به سارکوم کاپوزی فعال، به نظر می‌رسد بهترین محل جدا نمودن ویروس، ضایعات پوستی - مخاطی ناشی از سارکوم کاپوزی می‌باشد ولی در بیمارانی که مبتلا به عفونت نهفته HHV8 هستند با توجه به تمایل ویروس به لنفوسیت‌ها، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی به نظر نمی‌رسد محل مناسبی جهت یافتن ویروس باشند ولی مشخص شده که ویروس فقط در ۵۰

درصد موارد فعال سارکوم کاپوزی در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی یافت شده است. یکی دیگر از منابع مهم ویروس را بزاق انسان تشکیل می‌دهد. با توجه به آنکه ویروس هرپس انسانی ۸ در سلول‌های اپی‌تلیال حفره دهان تکثیر می‌یابد. بزاق محل مناسبی جهت یافتن ویروس است. بعد از بزاق، مایع منی محل دیگری است که احتمال یافتن ویروس در آن وجود دارد هرچند که این احتمال خیلی کمتر از بزاق است و ممکن است در بسیاری از موارد PCR مایع منی منفی باشد ولی محل بالقوه‌ای است که شاید بتوان ویروس را از آن جدا کرد. ترشحات پروستات و ترشحات واژینال و ترشحات روده بزرگ و دستگاه گوارش مناطق دیگری هستند که ممکن است ویروس از آن جدا شود ولی احتمال جدا کردن ویروس از این محل‌ها به مراتب کمتر است (۱).

### نحوه انتقال بیماری

باتوجه به یافته‌های فوق و طی بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک گسترده‌ای که انجام شده است به نظر می‌رسد در مناطقی که شیوع عفونت کم است مثل آمریکا و اروپای شمالی انتقال جنسی، مهم ترین راه انتقال HHV۸ می‌باشد که آنهم بیشتر در مردان همجنس‌باز HIV مثبت دیده می‌شود. احتمالاً علت شیوع بیماری در این افراد تماس‌های جنسی دهانی و مقعدی متعدد در کنار ضعف سیستم ایمنی ناشی از HIV۱ می‌باشد زیرا دیده شده است که افراد هتروسکسوال HIV منفی هم که تماس‌های جنسی دهانی و مقعدی متعدد داشته‌اند نیز به نحو چشمگیری مبتلا به این عفونت شده‌اند.

اما در مناطقی که شیوع عفونت زیاد می‌باشد مثل کشورهای حوزه دریای مدیترانه و آفریقا، شایعترین راه انتقال بیماری تماس‌های خانوادگی و انتقال از مادر به فرزند در طی دوره حاملگی، نوزادی و کودکی است و با افزایش سن کودکان و افزایش این تماس‌ها، شیوع بیماری هم بیشتر می‌شود.

از دیگر راه‌های مهم انتقال عفونت HHV۸، پیوند اعضا می‌باشد بطوریکه در کشورهای با شیوع کم HHV۸ احتمال ابتلا به سارکوم کاپوزی بعد از پیوند ۰/۱ تا ۱ درصد ولی در کشورهای با شیوع بالای HHV۸ احتمال ابتلا تا ۵ درصد می‌باشد طی چندین مطالعه مشخص شده که عفونت متعاقب پیوند و از فرد دهنده به فرد گیرنده پیوند منتقل شده است. کشور عربستان سعودی یکی از شایعترین مناطقی است که بعد از پیوند اعضا، بیماران دچار سارکوم کاپوزی شده‌اند.

هر چند که احتمال آنکه خود فرد گیرنده هم قبل از انجام پیوند ممکن است آلوده به HHV۸ باشد و بعد از پیوند عفونت فعال شود ولی این مطالعات نشان داده است که تعداد قابل ملاحظه‌ای از افراد که هنگام پیوند از نظر HHV۸ آزمون سرمی منفی داشته‌اند. چند ماه بعد از انجام پیوند، این آزمون، مثبت شده و در نهایت به سارکوم کاپوزی مبتلا گردیده‌اند. علیرغم اینکه احتمال سرایت از طریق پیوند اعضا کاملاً مشخص شده می‌باشد ولی در طی مطالعات متعددی که انجام شده است هیچ مدرکی در مورد انتقال عفونت از طریق انتقال خون و فرآورده‌های آن حاصل نشده و هنوز معلوم نیست که آیا ویروس هرپس انسانی ۸ می‌تواند از طریق نیز منتقل شود یا خیر.

## پیشگیری و کنترل

### الف - پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم

به نظر می‌رسد مهم ترین راه پیشگیری از عفونت HHV8، خصوصاً در مناطق با شیوع کم بیماری این است که از رفتارهای پرخطر که باعث ابتلا به بیماری‌های مقاربتی و HIV/AIDS می‌شود اجتناب شود. افزایش آگاهی توده مردم مبنی بر نحوه انتقال بیماری‌های مقاربتی و AIDS، رعایت تقوی و اجتناب از تماس‌های جنسی با شرکای متعدد و افزایش آگاهی مردم نسبت به اینکه دهان و ترشحات بزاق خصوصاً در تماس‌های جنسی دهانی و بوسه‌های عمیق می‌تواند باعث انتقال این بیماری شود. از راه‌های مهم جهت پیشگیری اولیه می‌باشد. یکی از روش‌های پیشنهادی جهت جلوگیری از انتشار بیماری، غربالگری اهداء کنندگان عضو از نظر HHV8 بخصوص در مناطق شایع و آندمیک و ویروس است. هنوز واکنش شناخته شده‌ای جهت پیشگیری از ابتلا به ویروس هرپس انسانی ۸ وجود ندارد.

### ب - پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از عوارض

#### الف - تشخیص عفونت

جهت تشخیص هرپس انسانی ۸ از چندین روش می‌توان بهره جست.

**۱- روشهای سرولوژیک و یافتن آنتی بادی برعلیه ویروس مثل روش IFA و یا ELISA** این تست‌ها در فرد مبتلا به سارکوم کاپوزی تا ۸۵ الی ۹۰ درصد موارد مثبت می‌باشد ولی بیشترین حساسیت و ویژگی آن‌ها هنگامی که همزمان با هم استفاده شوند حاصل می‌شود (۲۸، ۲۹). توجه به این نکته مهم است که در فرد HIV منفی که هیچ علامت بالینی ندارد اگر این تست‌ها مثبت شود به این معنی است که این فرد در گذشته با این ویروس آلوده شده است و یا آنکه تست به صورت کاذب مثبت شده است و اصلاً به معنی ابتلا به سارکوم کاپوزی یا لنفوم حفرات بدن و . . . نیست و احتیاج به هیچ اقدام درمانی نیست ولی اگر در فرد HIV مثبت تست‌های فوق مثبت شود. ممکن است در آینده و با پیشرفت ضعف سیستم ایمنی مبتلا به سارکوم کاپوزی یا سندرم کاستلمن و . . . شود

**۲- یافتن وجدانمودن ویروس به طریقه PCR، تست PCR** در فاز نهفته و هم در فاز تکثیر ویروسی می‌تواند مثبت شود و قادر به افتراق این دو حالت از هم نیست. این تست می‌تواند در بافت مبتلا هم مثبت شود ولی باید توجه داشت که آلودگی آزمایشگاهی با این ویروس ممکن است باعث آن شود که تست بصورت کاذب مثبت گردد (۳۹).

شایان ذکر است که با توجه به آنکه هیچ رده سلولی شناخته شده‌ای جهت کشت سلولی ویروس شناخته نشده است، امکان کشت ویروس وجود ندارد.

#### ب - درمان

داروهای ضدویروسی برعلیه HHV8 به صورت گسترده‌ای بررسی شده و گزارش‌های متعددی مبنی بر مؤثر بودن داروهای مهارکننده DNA پلی‌مراز بر ویروس هرپس انسانی ۸ منتشر شده است. این داروها بر فاز

لیتیک و ویروس بسیار مؤثر می‌باشد ولی اثر این داروها بر ویروس‌هایی که در بافت سرطانی میزبان بصورت نهفته می‌باشد بسیار کم و محدود می‌باشد.

با مقایسه اثر مهاره‌های داروهای مختلف بر تکثیر ویروس هرپس انسانی ۸ معلوم شد که در *in vitro* داروهای گان‌سیکلوویر، سیدوفوویر، فوسکارنت، آدفوویر و لوبوکاویر بر روی ویروس مؤثر بوده ولی داروی آسیکلوویر قادر به مهار تکثیر ویروس نبوده است (۳۰). در مطالعات *case-control* انجام شده مشخص شده که در بیماران HIV مثبت که به دلایل مختلف گان‌سیکلوویر یا فوسکارنت مصرف می‌کنند، احتمال ایجاد سارکوم کاپوزی به مراتب کمتر از بیماران است که داروهای فوق را استفاده نکرده و یا آسیکلوویر مصرف می‌کنند که این یافته‌ها می‌تواند تأییدی بر مؤثر بودن داروهای فوق بر HHV۸ باشد ولی تا به حال هیچ گزارشی مبنی بر درمان سارکوم کاپوزی یا سندرم کاستلن با داروهای فوق وجود ندارد.

احتمالاً علت این امر آن است که ویروس‌های موجود در بافت‌های مبتلای بیماران دچار سارکوم کاپوزی یا سندرم کاستلن بیشتر به حالت نهفته می‌باشد و داروهای فوق هم همانطور که قبلاً ذکر شد بر روی فاز نهفته ویروس تأثیری ندارند. ولی به هر حال از آنجا که امکان دارد این ویروس در دوره‌های خاصی بصورت فعال و لیتیک در آید، لذا مصرف داروی ضدویروس فوق شاید جهت درمان بیماری‌های فوق الذکر خیلی هم بی فایده نباشد، چرا که گزارش‌هایی مبنی بر بهبودی سندرم کاستلن متعاقب مصرف فوسکارنت، اتوپوزید، انترفرون آلفا، آنتی‌بادی‌های ضد اینترلوکین ۶ منتشر شده است. ولی تا بحال هیچ مطالعه *controlled-trial* که بررسی اثر داروهای ضدویروس برای درمان سندرم‌های ناشی از HHV۸ را بررسی کند منتشر نشده است.

برخلاف اثر داروهای ضدهرپس ویروس، بررسی‌های متعددی در مصرف داروهای ضد HIV و اثر فوق‌العاده این داروها در بهبودی علائم بالینی ناشی از سارکوم کاپوزی اپیدمی (وابسته به ایدز) انجام شده و گزارش‌های متعددی منتشر گردیده که همه دلالت بر این معنا دارند که بعد از درمان با HAART ضایعات سارکوم کاپوزی بهبود یافته‌اند و یا با مصرف داروهای آنتی‌رتروویرال احتمال بروز سارکوم کاپوزی کاهش معنی داری پیدا کرده است. دو دلیل مهم بر تأثیر واضح این داروها بر سارکوم کاپوزی وجود دارد؛ اول آنکه با مصرف داروهای آنتی‌رتروویرال، وضعیت ایمنی فرد بهتر شده و لنفوسیت‌های CD۴ مثبت افزایش داشته و با بهبود وضعیت ایمنی، ضایعات سارکوم کاپوزی نیز بهبود می‌یابند. مشابه این امر در موارد سارکوم کاپوزی بعد از پیوند اعضا دیده می‌شود که با قطع داروهای ایمونوساپرسور، وضعیت سیستم ایمنی بیماران بهتر شده و ضایعات سارکوم کاپوزی نیز بهبود می‌یابند (۳۱، ۳۲). علت دوم بهبود ضایعات ناشی از سارکوم کاپوزی را مربوط به اثر داروهای مهار کننده پروتئاز و اثر فوق‌العاده این داروها بر HHV۸ ذکر کرده‌اند (۳۱، ۳۳، ۳۴).

در مطالعات محدودی که در مورد اثر درمانی تالیدومید برای درمان سارکوم کاپوزی انتشار یافته است. ذکر شده که با مصرف داروی تالیدومید و اثر مؤثر این دارو بر ویروس‌های هرپس انسانی ۸، تعداد HHV۸ کاهش قابل ملاحظه یافته و با کاهش مقدار ویروس ضایعات ناشی از سارکوم کاپوزی نیز بهبودی قابل ملاحظه‌ای یافته‌اند (۳۶).

سایر درمان‌هایی که در مورد سارکوم کاپوزی اعمال می‌شود به این ترتیب است که اگر ضایعات ناشی از

سارکوم کاپوزی منفرد باشد آنرا به طریقه بیویسی اکسیزیونال بر می دارند و در صورت تعدد این ضایعات در یک منطقه از روش رادیوتراپی با شدت ۸ تا ۱۲ GY بهره می‌جویند.

در موارد منتشر سارکوم کاپوزی می‌توان از کموتراپی سیستمیک نظیر وین بلاستین، بلنومایسین، دوکسوروبیسین بصورت تک دارو و یا چنددارویی استفاده نمود. ضمناً تزریق انترفرون آلفا ۲b بداخل ضایعات جلدی نیز در درمان سارکوم کاپوزی مؤثر واقع می‌شود (۳۷).

جهت درمان سندرم کاستلمن نیز دیده شده که شکل موضعی بیماری به خوبی با برداشتن و رزکسیون جراحی، درمان می‌شود ولی جهت درمان شکل منتشر بیماری که پیش آگهی بدتری دارد علاوه بر روش‌های جراحی، رادیوتراپی، مصرف دوزهای بالای استروئید، کموتراپی چند دارویی و استفاده از آنتی بادی ضداینترلوکین ۶ و انترفرون آلفا نیز توصیه شده و تجربه‌های موفق با اعمال روش‌های درمانی فوق حاصل گردیده است (۳۸).

### ج - پیشگیری ثالثیه بمنظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیماران

انجام اعمال جراحی و برداشتن ضایعات پوستی - مخاطی که در بالا ذکر شده از اهم روش‌های پیشگیری ثالثیه می‌باشد.

## منابع

- 1) Dukers, Nicole HTM a. Rezza, Giovanni b. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. AIDS. 17(12): 1717-1730, August 15, 2003.
- 2) Casper, C, Wald, A, Pauk, J, et al. Correlates of Prevalent and Incident Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection in Men Who Have Sex with Men. J Infect Dis 2002; 185: 990.
- 3) Jenson, Hal B. MD. Human herpesvirus 8 infection. Current Opinion in Pediatrics. 15 (1): 85-91, February 2003.
- 4) Okano, Hiroshi. Shiraki, Katsuya. Inoue, Hidekazu. Kawakita, Tomoyuki. Yamanaka, Takenari. Deguchi, Masatoshi. Sugimoto, Kazushi. Sakai, Takahisa. Ohmori, Shigeru. Fujikawa, Katsuhiko. Murata, Kazumoto. Nakano, Takeshi. Cellular FLICE/Caspase-8-Inhibitory Protein as a Principal Regulator of Cell Death and Survival in Human Hepatocellular Carcinoma. Laboratory Investigation. 83(7): 1033-1043, July 2003.
- 5) Nasti, Guglielmo. Talamini, Renato. Antonori, Andrea. Martellotta, Ferdinando. Jacchetti, Gaia. Chiodo, Francesco. Ballardini, Giuseppe. Stoppini, Laura. Di Perri, Giovanni. Mena, Maurizio. TAVIO, Marcello. Vaccher, Emanuela. Monforte, Antonella D Arminio. Tirelli, Umberto. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Evaluation of Potential New Prognostic Factors and Assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era-the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. Journal of Clinical Oncology. 21(15): 2876-2882, August 1, 2003.
- 6) Flore, O, Rafii, S, Ely, S, et al. Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Nature 1998; 394: 588.

- 7) Engels, Eric A. Biggar, Robert J. Marshall, Vickie A a. Walters, Michael AKL a. Gamache, Christine J a. Whitby, Denise a. Goedert, James J. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 17(12): 1847-1851, August 15, 2003.
- 8) Andreoni, M, Sarmati, L, Nicastrì, E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002; 287: 1295.
- 9) Tang, J 1. Gordon, G M 1. Mueller, M G 1. Dahiya, M 2. Foreman, K E 1. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen induces expression of Id-1, a critical cell cycle regulatory protein, in human endothelial cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 121(1), July 2003.
- 10) Uccini, Stefania MD. Scarpino, Stefania PhD. Ballarini, Francesca PhD. Soriani, Alessandra PhD. Chilosi, Marco MD. Montesu, Maria Antonietta MD. Masala, Maria Vittoria MD. Cottoni, Francesca MD. Ruco, Luigi MD. In Situ Study of Chemokine and Chemokine-Receptor Expression in Kaposi Sarcoma. *American Journal of Dermatopathology*. 25(5): 377-383, October 2003.
- 11) West, John T \. Wood Charles \*, \. The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus- $\lambda$  regulator of transcription activation (RTA) in control of gene expression. *Orgaene*. ۲۲(۳۳): ۵۱۵۰-۵۱۶۳, August ۱۱, ۲۰۰۳.
- 12) An, Jiabin \. Sun, Yiping \. Sun, Ren \. Rettig, Matthew B \, \. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encoded vFLIP induces cellular IL- $\gamma$  expression: the role of the NF-[kappa]B and JNK/AP $\gamma$  pathways. *Oncogene*. ۲۲ (۲۲): ۳۳۷۱-۳۳۸۵. May ۲۹, ۲۰۰۳.
- 13) Cannon, Michael J a, b. Dollard, Sheila C b. Black. Jodi B b,c. Edlin, Brian R b, d. Hannah Connie e. Hogan, Susan E a. Patel, Mitesh M b. Jaffe, Harold W b. Offermann, Margaret K a. Spira, Thomas J b. Pellett, Philip E b. Gunthel, Clifford J a. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS*. 17 (2): 215-222, January 24, 2003.
- 15) Cesarman, Ethel.. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-The High Cost of Viral Survival. *New England Journal of Medicine*. 349 (12): 1107-1109, September 18, 2003.
- 16) OZA, UMESH D.M.D. \. MUNN, SAMSON M.D. \. Imaging HIV/AIDS: Body Cavity-Based Lymphoma. *AIDS Patient Care & Stds*. ۱۷(۳): ۱۲۹-۱۳۲, March ۲۰۰۳.
- 17) Oksenhendler, E, Boulanger, E, Galicier, L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Catleman disease. *Blood* ۲۰۰۲; ۹۹: ۲۳۳۱.
- 18) Hsu, HC, Lee, YM Yang, CF, et al. Detection of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus un bone marrow biopsy samples from patients with multiple myeloma. *Cancer* ۲۰۰۱; ۹۱: ۱۴۰۹.
- 19) Lasota, J, Miettinen, M. Absence of Kaposi's sarcoma-associated virus (human herpesvirus- $\lambda$ ) sequences in angiosarcoma. *Virchows Arch* ۱۹۹۹; ۴۳۴:۵۱.
- 20) Maeda, H, Niimi, T, Sato, S, et al. Human herpesvirus  $\lambda$  is not associated with sarcoidosis in Japanese patients. *Chest* ۲۰۰۰; ۱۱۸: ۹۲۳.

- 21) Cool, Carlyne D., Rai, Pradeep R., Yeager, Michael E., Hernandez-Saavedra, Daniel, Serls, Ammanda E., Bull, Todd M., Geraci, Mark W., Brown, Kevin K., Routes, John M., Tuder, Rubin M., Voelkel, Norbert F., Expression of Human Herpesvirus  $\lambda$  in Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. ۳۴۹ (۱۲): ۱۱۱۳-۱۱۲۲, September ۱۸, ۲۰۰۳.
- 22) Cattani, P.  $\lambda$ . Cerimele, F.  $\lambda$ . Porta, D.  $\lambda$ . Graffeo, R.  $\lambda$ . Ranno, S.  $\lambda$ . Marchetti, S.  $\lambda$ . Ricci, R. Capodicasa, N.  $\lambda$ . Fuga, L.  $\lambda$ . Amico, R.  $\lambda$ . Cherchi, G.  $\lambda$ . Gazzilli, M.  $\lambda$ . Zanetti, S.  $\lambda$ . Fadda, G.  $\lambda$ . Age-specific seroprevalence of Human Herpesvirus  $\lambda$  in Mediterranean regions. *Clinical Microbiology & Infection*. ۹(۴): ۲۷۴-۲۷۹, April ۲۰۰۳.
- 23) Baluvelt, A, Sei, S, Cook, PM, et al. Human herpesvirus  $\lambda$  infection occurs following adolescence in the United States. *J Infect Dis* ۱۹۹۷; ۱۷۶: ۷۷۱.
- 24) Martin, JN, Ganem, DE, Osmond, DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus  $\lambda$  infection. *N. Engl J Med* ۱۹۹۸; ۳۳۸: ۹۴۸.
- 25) Melbye, M, Cook, OM, Hjalgrim, H, et al. Risk factors for Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV- $\lambda$ ) seropositivity in a cohort of homosexual men, ۱۹۸۱-۱۹۹۶. *Int J Cancer* ۱۹۹۸; ۷۷: ۵۴۳.
- 26) Simpson, GR, Schulz, TF, Whitby, D, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* ۱۹۹۶; ۳۴۸: ۱۱۳۳.
- 27) Lippi, Mario. Barozzi, Patrizia. Torelli, Giuseppe. Skin Cancers after Organ Transplantation. *New England Journal of Medicine*. ۳۴۹(۶): ۶۱۲-۶۱۴, August ۷, ۲۰۰۳.
- 28) Lennette, ET, Blackbourn, DJ, Levy, JA. Antibodies to human herpesvirus type  $\lambda$  in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* ۱۹۹۶; ۳۴۸: ۸۵۸.
- 29) Enbom, M, Sheldon, J, Lennette, E, et al. Antibodies to human herpesvirus  $\lambda$  latent and lytic antigens in blood donors and potential high-risk groups in Sweden: variable frequencies found in a multicenter serological study. *J med Virol* ۲۰۰۰; ۶۲: ۴۹۸.
- 30) Boivin, G, Gaudreau, A, Toma, E, et al. Human herpesvirus  $\lambda$  DNA load in leukocytes of human immunodeficiency virus-infected subjects: correlation with the presence of Kaposi's sarcoma and response to anticytomegalovirus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* ۱۹۹۹; ۴۳: ۳۷۷.
- 31) Leao, JC, Kumar, N, McLean, KA, et al. Effect of human immunodeficiency virus- $\lambda$  protease inhibitors on the clearance of human herpesvirus  $\lambda$  from blood of human immunodeficiency virus- $\lambda$ -infected patients. *J Med Virol* ۲۰۰۰; ۶۲: ۴۱۶.
- 32) Rey, D, Schmitt, MP, Partisani, M, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV- $\lambda$ -infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: a median follow-up of ۶۴ weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* ۲۰۰۱; ۲۷: ۴۵۹.
- 33) Monini, Paolo. Sgadari, Ceciolia. Barillari, Giovanni. Ensoli, Barbara\*. HIV protease inhibitors: antiretroviral agents with anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-tumour activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. ۵۱(۲): ۲۰۷-۲۱۱, February ۲۰۰۳.
- 34) Portsmouth, Simon. Stebbing, Justin. Gill, Jas. Mandalia, Sundhiya. Bower, Mark. Nelson, Mark. Bower, Mark. Gazzard, Brian. A comparison of regimens of regimens based on non-nucleoside

reverse transcriptase inhibitors oir protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. AIDS. ۱۷(۱۱):F۱۷-F۲۲, July ۲۵, ۲۰۰۳.

35) Marrache, Frederic a. Larroche, Claire a. Memain, Nathalie a. Bouchaud, Olivier a. Robineau, Michel a. Hermine, Olivier b. Lortholary, Olivier a. Prologed remission of HIV-associated multicentric Castelman's disease with an anti-CD۲۰ monoclonal antibody as primary therapy. AIDS. ۱۷(۹):۱۴۰۹-۱۴۱۰, Hune ۱۳, ۲۰۰۳.

36) Stebbing, Justin MA MRCP 1. Portsmouth, Simon BSc MRCP 2. Gotch, Frances PhD 1. Gazzard, Brian FRCP 2. Kaposi's sarcoma – an update. International Journal of STD & AIDS. 14 (4):225-227, April 2003.

37) Nord, J A MD. Karter, D MD. Low dose interferon-[alpha] therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. International Journal of STD & AIDS. ۱۴(۱):۶۱-۶۲, January ۲۰۰۳.

38) Requena, Luis MD. Kutzner, Heinz MD. Palmedo, Gabriele PhD. Calonje, Eduardo MD. Requena, Celia MD. Perez, Gemma MD. Pastor, Maria Antonia MD. Sanguenza, Omar P. MD. Cutaneous Involvement in Multiple Myeloma: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Cytogenetic Study of ۸ Cases. Archives of Dermatology. ۱۳۹(۴):۴۷۵-۴۸۶, April ۲۰۰۳.