

Lymfomatoidní granulomatóza – minulost a současnost – editorial

Karel Veselý

I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

Komentář k | Editorial on

Sýkorová A et al. Lymfomatoidní granulomatóza – minulost a současnost. Vnitř Lék 2014; 60(3): 225–238.

Článek Sýkorové et al podává velmi přehlednou formou precizní a aktuální informace o vzácné lymfoproliferativní chorobě, která má vztah k infekci virem Epstein-Barrové (EBV). EBV, také nazývaný humánní herpes virus 4 (HHV4), je první virus, u kterého byly popsány přímé karcinogenní účinky. Od jeho objevu v roce 1964 byl EBV identifikován v mnoha typech nádorů. Důkazy asociace EBV s nádorovými onemocněními jsou nejpřesvědčivější u Burkittova lymfomu, NK/T-buněčného lymfomu, Hodgkinova lymfomu a maligních lymfomů imunokompromitovaných. Dále má EBV vztah i k epitelálním malignitám, např. k nazofaryngeálnímu karcinomu, a virus byl nalezen i u řady dalších nádorových onemocnění.

EBV patří do čeledi *Herpesviridae*, virů DNA, které infikují více než 90 % lidské populace. K infekci obvykle dochází již v dětství a infekce je nejrozšířenější v zemích s nižším socioekonomickým stavem, v ekonomicky rozvinutých krajinách se séroprevalence zvyšuje s věkem, od 50 % v dětském věku až po 90–99 % u dospělých. Virus se šíří slinami, ale byly popsány i případy infekce transfuzí, a proto je nutné pamatovat na možnost infekce EBV transfuzí plně krve zvláště u mladých imunokompromitovaných pacientů.

Většina primárních infekcí je inaparentních, i když někdy vyvolá EBV infekční mononukleózu. Po primární infekci jedinec zůstává doživotním nosičem viru, který perzistuje v paměťových B-lymfocytech, jejichž proliferace je kontrolována imunitní odezvou hostitele, zvláště virově specifickými T-lymfocyty. EBV infikuje B-lymfocyty i epitelální buňky, přičemž role epitelálních buněk v životním cyklu EBV dosud není kompletně vyjasněna. Epitelie v orofaryngu zřejmě představují místo primární infekce a replikace viru, po které následuje latentní infekce B-lymfocytů. U zdravých osob EBV perzistuje v paměťových B-lymfocytech, pouze s expresí tzv. malých RNA, známých jako EBER (EBV-encoded RNA). Virus je nepatogenní a imunitní systém jej nedetekuje.

B-lymfotropní povaha EBV je dokumentována schopností imortalizovat klidové B-lymfocyty in vitro, které

jsou jím transformovány na permanentně rostoucí lymfoblastomatoidní buněčné linie. Za jistých okolností dochází k reaktivaci latentní infekce EBV s expresí virových genů, které deregulují nejrůznější buněčné dráhy, mimo jiné i indukci antiapoptotických molekul, s následnou neoplastickou transformací. Platí však, že ačkoli EBV může být v tumorigenezi esenciální, musí se vždy uplatnit i další faktory, jako je selhání určitých funkcí imunitního systému, stimulace proliferace B-lymfocytů jinými infekcemi, či jsou nutné další sekundární genetické aberace či mutace.

EBV asociované lymfomy lze rozdělit na ty, které postihují imunokompetentní jedince, a na skupinu lymfomů objevujících se u imunokompromitovaných pacientů.

U imunokompetentních osob je nejznámější Burkittův lymfom, agresivní nehodgkinský B lymfom, který se vyskytuje ve 3 klinicko-epidemiologických formách: jako endemický, sporadický a asociovaný s HIV infekcí. Studie naznačují, že se tyto formy odlišují vztahem k EBV a jeho geografické distribuci. Endemický Burkittův lymfom je asociován s EBV v 95 % případů a je běžný v rovníkové Africe. Oproti tomu pouze 5–15 % sporadických případů Burkittova lymfomu, které postihují děti a mladé dospělé, a 40 % HIV asociovaných případů Burkittova lymfomu, je EBV pozitivních. Tyto 3 varianty se rovněž liší v lokalizaci nádoru, endemická forma vyrůstá v čelistech a kostech obličeje, sporadická forma v oblasti břicha a horního respiračního traktu, kdežto HIV asociovaná forma v lymfatických uzlinách a kostní dřeni.

Hodgkinův lymfom je další hematolymfoidní malignita asociovaná s EBV, i když ani zde není role EBV zcela známá. Vazbu na EBV dokládají zvýšené riziko výskytu u osob s anamnézou infekční mononukleózy, vyšší titry protilátek proti antigenům virové kapsidy a průkaz viru v nádorových buňkách.

Angioimunoblastický T lymfom a T/NK lymfom nazálního typu, vzácné T lymfomy, jsou prakticky vždy asociované s infekcí EBV.

U imunokompromitovaných pacientů hraje EBV roli zejména u lymfomů objevujících se v rámci infekce HIV.

Zde se mohou vyskytnout jak lymfomy, které postihují rovněž i imunokompetentní osoby, dále lymfomy specifictěji se objevující u HIV infikovaných, a konečně i lymfoproliferativní choroby doprovázející i jiné imunodeficitní stavy.

Z krátkého shrnutí vyplývá, že EBV je prototypickým zástupcem onkogenního viru, a poznání jeho životního cyklu, celulárních účinků a spektra asociovaných malignit je velmi cenným příspěvkem pro pochopení karcinogeneze obecně, nejen u lymfoproliferativních chorob včetně lymfomatoidní granulomatózy, v budoucnu jistě využitelných i pro terapii těchto dosud často neléčitelných onemocnění.

Literatura

1. Chabay PA, Preciado MV. EBV primary infection in childhood and its relation to B-cell lymphoma development: a mini-review from a developing region. *Int J Cancer* 2013; 133(6): 1286–1292.
2. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J* 2012; 59(7): B4485.
3. Kikuchi K, Fukunaga S, Inoue H et al. A case of age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B cell lymphoproliferative disorder, so-called polymorphous subtype, of the mandible, with a review of the literature. *Head Neck Pathol* 2013; 7(2): 178–187.
4. Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Blood* 2013; 122(3): 328–340.
5. Petrara MR, Freguja R, Giansin K et al. Epstein-Barr virus-driven lymphomagenesis in the context of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Front Microbiol* 2013; 4: 311. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3389/fmicb.2013.00311>>.
6. Roschewski M, Wilson WH. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25(1): 75–89.

MUDr. Karel Veselý, Ph.D.

✉ karel.vesely@fnusa.cz

I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny Brno
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce dne 3. 12. 2013