

Herpes virus 8: Sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman y linfoma de efusión primario

Palabras clave: Virus herpes humano 8, VHH-8, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, linfoma de efusión primario, síndrome de inmunodeficiencia humana, sida.

Key words: Human herpes virus 8, HHV-8, Castleman's disease, Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, acquired immunodeficiency syndrome, AIDS.

Recibido: 19/12/2011
Aceptado: 26/01/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

José Roberto Barba Evia

Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Secretaría de Salud.

Correspondencia: José Roberto Barba Evia
Calle 37 A No. 318 entre 24 y 26.
Fracc. Montealban. C.p. 97114.
Mérida Yucatán, México.
Tel: (01999) 9-22-56-56, ext. 61680 y 61681
E-mail: dr_barba@hotmail.com

43

Resumen

Desde la aparición de la pandemia del sida a finales del siglo pasado, surgió el interés por el aumento en la incidencia del sarcoma de Kaposi. Diversos estudios permitieron descubrir el agente etiológico causal de esta patología y de otras dos enfermedades linfoproliferativas no comunes. En la actualidad se ha logrado establecer la relación entre estas enfermedades neoplásicas y la infección con el virus herpes humano 8 (VHH-8) también llamado virus herpes asociado a sarcoma de Kaposi. En el presente trabajo se plantean las principales características del virus, así como las de las patologías antes mencionadas.

Abstract

From the appearance of the pandemic of the AIDS to ends of last century, the interest for the increase in the incidence of Kaposi's sarcoma (SK) arose. Diverse studies allowed to discover the causal agent of this pathology as well as of another two illnesses linfoproliferative not common. At the present time have been able to establish the relationship between these neoplastic illnesses and the infection with the human herpes virus 8 (HHV-8) called also herpes virus associated with SK. Presently work thinks about the main characteristic of the virus as well as of the pathologies before mentioned.

Introducción

Desde finales del siglo XX, agentes infecciosos, en la gran mayoría virus, han sido implicados como uno de los agentes etiológicos conocidos de diversos tipos de cánceres en humanos, y que contribuyen a una variedad de malignidades alrededor del mundo, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus miembro de la familia de los retrovirus. Históricamente, a estos virus no se les considera como agentes causantes de cáncer en humanos; sin embargo, la patogénesis de las malignidades asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es resultado de la proliferación de un agente oportunista en combinación con un estímulo oncogénico, así como de la depresión del sistema inmune. Uno de los aspectos para considerar estos hallazgos se dio en la década de los 80 con el rápido incremento en la incidencia del sarcoma de Kaposi (SK) preferentemente entre varones homosexuales. En 1990 se propone la transmisión sexual del agente infeccioso relacionado con el sarcoma de Kaposi asociado a sida; pero fue hasta 1994 cuando Chang identificó dos pequeños fragmentos de ADN de un nuevo virus como la causa primaria en todos los tipos epidemiológicos de sarcoma de Kaposi (SK): a) SK epidémico o asociado a sida; b) SK clásico; c) SK endémico o africano y d) SK postrasplante o iatrogénico.

Después de dos años de su descubrimiento, el genoma de este virus, formado por 165 kilobases, fue totalmente secuenciado mediante técnicas de reacción de polimerasa en cadena (PCR). La determinación de la secuencia de estos nucleótidos virales reveló que codifica para numerosas proteínas homólogas a proteínas celulares, las cuales regulan diversas vías celulares, entre las que podemos mencionar: control de la progresión del ciclo celular y la apoptosis.¹⁻⁷

Este nuevo virus fue denominado como virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) o virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi, el cual forma parte del

amplio grupo de virus considerados en la actualidad como oncogénicos (*cuadro I*).⁸

El VHH-8 es, por lo tanto, el agente etiológico del sarcoma de Kaposi y también se le ha implicado en la patogénesis de dos desórdenes linfoproliferativos raros asociados a SIDA: algunas formas de la enfermedad plasmablastica multicéntrica de Castleman (EC) y linfoma de efusión primario (LEP).^{1,10-27}

Características del virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)

Los herpesvirus pertenecen a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Gammaherpesvirinae* tipo 2 (el primer rhadinovirus humano conocido). Son virus envueltos (nucleocápside); contienen un núcleo (core) denso cuyo genoma consta de una doble cadena de ADN, con un tamaño aproximado de 110 nm los cuales se encuentran ampliamente

Cuadro I. Virus que causan de 15 a 20% de todos los cánceres en humanos.⁹

Virus	Tipo de cáncer
Virus de la hepatitis B (VHB)	Carcinoma hepatocelular
Virus de la hepatitis C (VHC)	Carcinoma hepatocelular
Virus Epstein-Barr (VEB)	Linfoma de Burkitt Linfoma de Hodgkin Linfomas postrasplante Cáncer nasofaríngeo Carcinoma gástrico?
Papilomavirus humano (tipo alto riesgo)	Cáncer de cérvix Cáncer anal Cáncer de pene Carcinoma de cabeza y cuello
HTLV 1	Leucemia de células T del adulto Linfoma no Hodgkin en pacientes VIH+
Herpes virus 8	Otros sarcomas de Kaposi asociados Sarcoma de Kaposi Linfoma primario de efusión Enfermedad multicéntrica de Castleman
Poliomavirus, KV, JCV, SV40 ?	Carcinoma de células Merkel Tumores de cerebro?

distribuidos en la naturaleza y una gran cantidad de ellos son causantes de muchas enfermedades humanas. Son virus linfotróficos y, por lo tanto, pueden estar presentes en células mononucleares CD19⁺ de la sangre periférica, lo que les confiere gran habilidad para infectar células humanas dentro de las que se incluyen a los siguientes tipos: endoteliales, linfoides T y B, dendríticas, queratinocitos y fibroblastos. Este virus se encuentra relacionado con otros γ herpesvirus como el virus del Epstein-Barr (VEB) y potencialmente se le considera ser la causa de hipertensión pulmonar primaria.^{10,28-35}

Este virus codifica para un gran número de proteínas o genes homólogos a los celulares que imitan: la regulación del ciclo celular (ciclina D, IRF-1), control de apoptosis (bcl-2, proteínas del dominio DED), interacción célula-célula (OX2), inmunorregulación (CD46+/CR1,CR2), y proteínas de señal de citocinas (CC quimiocinas, CXC receptor de quimiocinas, IL6), las cuales han sido involucradas en la patogénesis del sarcoma de Kaposi, ya que pueden actuar de manera similar a los oncogenes.³⁷

Como todos los herpesvirus, VHH-8 exhibe dos fases distintas en su ciclo de vida: una lítica y una latente. La de latencia es la fase que le permite al virus evadir la respuesta inmune y con ello establecer la infección viral persistente. Durante la latencia no se produce progenie viral infectante, persistiendo el largo genoma quiescente como un episoma extracromosoma en el núcleo de la célula infectada. Condiciones desfavorables, como el estrés celular, pueden ser el disparador de la reactivación, induciendo al ciclo lítico con lo que se completa el ciclo de vida viral. En los hospederos sanos, las células infectadas de manera latente forman un reservorio hermético de infección viral crónica controlado por el sistema inmune. Durante esta etapa, el virus es capaz de liberar una serie de proteínas líticas asociadas al ciclo lítico temprano denominadas K-bZIP o K8, las cuales se encuentran localizadas en los dominios oncogénicos. Otras proteínas liberadas durante este ciclo se les ha denominado «latentes mayores» dentro de las que se incluyen

las siguientes: antígeno nuclear asociado a latencia, ORF-50, ORF-59, ORF-65, K2, K8.1, K10, la ciclina viral, enzima convertidora asociada al dominio de muerte FAS-IL-1B, proteína inhibidora, kaposina A/K12, v-ciclina/ORF72, antígeno nuclear asociado a latencia (LANA1/ORF73), v-FLIP/ORF71, micro-ARNs viral y factor regulador del interferón viral. El virus es capaz también de producir proteínas que permiten regular la transición de la fase de la latencia al ciclo lítico, dentro de las que se incluyen: la interleucina 6 viral (IL-6v) y la proteína G viral; sin embargo, IL-6v también puede ser encontrada en células infectadas de manera latentes. Esta IL-6v exhibe aproximadamente 25% de similitud con los aminoácidos de la IL-6 celular. IL-6 celular es una citosina pleiotrópica con un amplio rango de actividades biológicas, entre las que se incluyen: regulación inmune, hematopoyesis, inflamación y oncogénesis. IL-6v induce señales intracelulares de la misma manera que la IL-6 celular; ambas proteínas se unen a la gp130 donde se traducen ciertas señales que fosforilan a la gp130. Estudios experimentales en ratones han demostrado que la expresión de IL-6v recombinante acelera la hematopoyesis e induce factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual se ha implicado en la patogénesis de las patologías asociadas a infección con VHH-8. La infección de nuevas células endoteliales da por resultado la replicación lítica temporal, la cual se caracteriza por la transcripción completa de todos los genes virales (inmediato temprano, temprano, y tardío) de manera temporal. Una vez realizada la replicación viral y el ensamblado del virión, continúa la descarga de la descendencia infecciosa. Durante este ciclo lítico, VHH-8 expresa tres ligasas tipo E3: K3 (MIR 1), K5 (MIR2) y RTA (Orf50). Tanto K3 como K5 tienen como blanco al complejo mayor de histocompatibilidad, lo que le permite impedir la presentación de los antígenos virales.^{8,14,38-50}

Al igual que el virus linfotrófico humano de células T, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, papilomavirus y virus del Epstein-Barr, el VHH-8 es capaz de inducir tumores malignos en humanos.

De la misma manera, como ocurre con esos virus oncogénicos, el VHH-8 ha sido implicado en varios mecanismos para la transformación e inmortalización celular. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los mecanismos implicados radica en el contenido de diversos genes en su genoma, los cuales son homólogos a los protooncogenes (genes celulares capaces de inducir tumores malignos).⁵¹

La respuesta inmune responsable del control y prevención de la infección con el VHH-8 no está clara; sin embargo, la inmunidad mediada por células T, principalmente por medio de las células T CD8+, juega un papel importante en el control de la infección y de las enfermedades asociadas a ésta.^{13,52}

Estudios seroepidemiológicos han establecido que la prevalencia de la infección con VHH-8 varía geográficamente y está influenciada por factores de riesgo ambientales. La infección en países no endémico (Estados Unidos, norte de Europa, Asia con seroprevalencia de 1 a 3%) esencialmente ocurre en varones homosexuales y bisexuales; en esta población, los mayores factores de riesgo específicos identificados para contraer la infección son los siguientes: seropositividad o coinfección con el VIH, múltiples parejas sexuales y antecedentes de enfermedad de transmisión sexual sugestiva de contaminación con VHH-8 durante el acto sexual. En esos países, la contaminación de manera heterosexual con este virus es relativamente infrecuente; sin embargo, se ha reportado una prevalencia importante en mujeres con los mismos factores de riesgo antes mencionados, pero con valor más bajo comparado con pacientes homosexuales masculinos infectados con VIH. Otro hecho que hace sospechar que la infección con este virus puede ser transmitida por vía sexual radica en la prevalencia del ADN del VHH-8 en próstata y semen medidos mediante PCR, el cual ha sido reportado en diversos estudios realizados con un rango tan amplio que va de 0 a más de 90%. En contraste, en países endémicos (Mediterráneo, África, América del Sur con seroprevalencia de 20 a 70%), existe una alta seroprevalencia para el

VHH-8 principalmente en individuos cuyas edades fluctúan entre 1 a 15 años, lo que significa que la mayoría de ellos adquirieron la infección durante la infancia; esto sugiere la existencia de una ruta de transmisión no sexual, particularmente se ha propuesto la transmisión materno-fetal, lo que afianza la hipótesis de una transmisión a través de contacto estrecho de persona a persona, principalmente por la saliva, transfusión sanguínea (incidencia de VHH-8 en donadores de sangre 2 a 5%), así como un bajo pero significativo riesgo asociado con el uso de drogas intravenosas.^{10,12,31,53-63}

El análisis de secuencias de la región altamente variable (ORF K1) han permitido la identificación de cuatro subtipos mayores de VHH-8 (A, B, C, D), los cuales se encuentran distribuidos de manera diferente alrededor del mundo: en Europa y Estados Unidos predominan los subtipos A y C, mientras que el subtipo B predomina en África y el D está presente en las islas del Pacífico. Otros subtipos han sido identificados recientemente los cuales son: E, presente en poblaciones antiguas tipo indios americanos brasileños; Z, detectado en niños de Zambia y F, identificado en la tribu Bantu de Uganda.⁶⁴

Los signos y síntomas que se presentan son inespecíficos, entre ellos se incluyen: fiebre, artralgias, edema, artrosinovitis, esplenomegalia, linfadenopatía, diarrea, fatiga y rash eritematoso, los cuales han sido reportados en asociación con la seroconversión de los anticuerpos a VHH-8, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en sujetos sanos. Se ha observado una fuerte correlación entre las manifestaciones clínicas y los niveles de replicación viral.^{10,12}

Dentro de las herramientas diagnósticas con las que se cuentan para detectar la infección con VHH-8 se encuentran las siguientes:

- a. PCR, la cual amplifica del genoma viral. La secuencia de ADN más comúnmente utilizada para la detección en muestras clínicas mediante PCR es el pequeño locus ORF26.^{51,65-69}

- b. Hibridación mediante técnica de *southern blot* (se utiliza como una prueba adicional confirmatoria).^{51,65-69}
- c. Debido a la localización tisular del virus, en la actualidad se encuentran en desarrollo técnicas inmunohistoquímicas e hibridación *in situ*.^{51,65-69}
- d. Diversas pruebas serológicas de diagnóstico han sido descritas y son frecuentemente utilizadas en ensayos de laboratorio de investigación: inmunofluorescencia indirecta utilizando líneas celulares infectadas con VHH-8, inmunoenzimáticos o inmunoblot basados en proteínas recombinantes; sin embargo, muy pocas se encuentran disponibles comercialmente, además de estar limitadas por su sensibilidad y especificidad.^{51,65-69}

No ha sido establecido un método sensible y específico que sea considerado como "estándar de oro" para identificar individuos infectados.^{51,65-69}

Sarcoma de Kaposi

La angiogénesis se define como la formación de una nueva red microvascular de vasos sanguíneos agregada a la preexistente. Esta neoformación es importante para muchos procesos fisiológicos normales como son desarrollo de órganos y curación de heridas. Muchos tumores usurpan este proceso, convirtiéndose en el evento central para el crecimiento tumoral y la metástasis. Sarcoma de Kaposi es un tumor vascular muy inflamatorio y angiogénico el cual expresa altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor del crecimiento de fibroblastos ([bFGF]/ FGF-2), necesarios para el mantenimiento de esta lesión.⁷⁰

En 1872, el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi describió por primera vez esta patología. Es la neoplasia más común que se presenta en pacientes con sida. Los pacientes con estas patologías asociadas típicamente presentan un bajo conteo de células CD4+ (< 150 células/mm³), así como una elevada carga viral para VIH (> 10,000 copias/mm³). Por lo tanto, sarcoma de Kaposi se define

como una enfermedad angioproliferativa de celularidad mixta de origen multifactorial que ocurre predominantemente en la piel, vísceras y nódulos linfáticos. Las lesiones del sarcoma de Kaposi involucran desde lesiones tipo parche o placa en los estadios tempranos hasta lesiones nodulares características de los estadios tardíos. La lesión es histológicamente compleja; existe proliferación de células en forma de huso de origen endotelial, las cuales son características y son consideradas como las células tumorales de estas lesiones. A pesar de su homogeneidad morfológica, estas células en huso representan una población heterogénea dominada por células mononucleares endoteliales activadas, mezcladas con fibroblastos, células de músculo liso, células de origen dendrítico y monocítico, así como infiltrado de células plasmáticas y abundantes espacios neovasculares abiertos. Estos vasos sanguíneos prominentes y edema son formas peculiares del sarcoma de Kaposi, principalmente en estadios tempranos. La regresión de estas lesiones se ha reportado que ocurren dentro de los siguientes ocho meses de iniciada la terapia antirretroviral, paralelamente al incremento en el conteo de células CD4+ y descenso en la carga viral de VIH, lo que indica el marcado éxito de la terapia.^{8,12,51,71-76}

La ruta definitiva de transmisión continúa en debate; sin embargo, han sido consideradas las formas: horizontal (sexual), vertical (sanguínea, durante el nacimiento, saliva o por contacto de persona a persona) o a través de órganos trasplantados. Al inicio de la década de los 90, diversos estudios sugirieron que el sarcoma de Kaposi que se presenta en pacientes infectados con el VIH1 se encontraba relacionado a un agente infeccioso transmitido por vía sexual. Aunque la infección con VIH es el factor o cofactor etiológico mayor de riesgo para el desarrollo de sarcoma de Kaposi, estudios epidemiológicos sugieren la presencia de otros cofactores de riesgo (posiblemente transmitidos por vía sexual) los cuales juegan un papel importante en la etiología del tumor. En la actualidad existe suficiente

evidencia acumulada que demuestra que el VHH-8 es el agente causal de todas las formas de sarcoma de Kaposi (SK). Como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad ocurre en cuatro formas epidemiológicas diferentes: SK clásico, SK Africano, SK iatrogénico y SK asociado a sida. A pesar de las diferencias epidemiológicas, los rasgos histológicos de todas las formas de sarcoma de Kaposi son similares; sin embargo, muchas diferencias pueden ser reconocidas. La forma clásica se presenta predominantemente en varones jóvenes descendientes de mediterráneos o europeos orientales, la lesión se desarrolla lentamente, y por lo general inicia e involucra primariamente sólo la piel. La forma endémica del sarcoma de Kaposi (rango de incidencia de 1 a 5 por 100,000 habitantes) se constituye como el tumor que con mayor frecuencia se presenta en varones de ciertos países de África Central; sin embargo, desde el advenimiento de la pandemia del sida se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos en el continente Africano, con una disminución significativa en la relación hombre-mujer de 19:1 a 1.7:1, especialmente en el este de África. El sarcoma de Kaposi que ocurre después de la administración de terapia inmunosupresiva, especialmente en receptores de trasplantes, tiende a ser clínicamente agresiva. En áreas de alta prevalencia alrededor de 5% de receptores de trasplantes son afectados; estos pacientes exhiben lesiones más extensas que pueden ser: linfáticas y orales y frecuentemente pueden desarrollar lesiones viscerales de tipo fatal.^{8,10,12,51,53,71,73,77-78}

Enfermedad multicéntrica de Castleman (EC)

En 1954, el Dr. Benjamín Castleman, patólogo del Hospital General de Massachusetts, describió un desorden benigno inusual caracterizado por la hiperplasia del tejido linfoide. Un par de años después, se publicaron más casos de crecimiento masivo benigno de los nódulos linfáticos similares a los descritos por el Dr. Castleman, por lo que la

patología se le denominó como enfermedad de Castleman (EC) también denominada hiperplasia linfoide angiofolicular. Desde 1996, la enfermedad de Castleman asociada con infección por VIH ha sido ligada a coinfección con VHH-8.⁷⁹⁻⁸¹

Se trata de una entidad clinicopatológica rara, perteneciente a los desórdenes linfoproliferativos localizado en la zona del manto de los ganglios linfáticos y el bazo, de etiología desconocida. Se caracteriza histológicamente por una marcada linfoproliferación de tipo folicular que afecta a los nodos linfáticos (linfadenopatía recurrente), hiperplasia angiofolicular usualmente asociada con proliferación linfocítica policlonal, fiebre, hepatoesplenomegalia, pérdida de peso, sudoración excesiva, anemia hemolítica, edema y neuropatía; frecuentemente progresa a linfoma no Hodgkin por infiltración de células plasmáticas. También puede asociarse con síndrome de POEMS, amiloidosis e insuficiencia renal. Muchos de los casos de esta enfermedad se asocian a infección con VHH-8, lo que virtualmente ocurre en 100% de los casos asociados además con infección por VIH+ y en 40 a 50% de los casos VIH-. La producción irregular de IL-6 humana ha sido considerada como el factor pivote en la patogénesis de esta enfermedad, y la neutralización *in vivo* de IL-6 mediante un anticuerpo anti-IL6 es la causa de las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad. La interleucina 10 (IL-10) también se ha demostrado que participa como un factor de crecimiento del linfoma de células B asociado a infección con VIH. La enfermedad se clasifica en dos formas: localizada y multicéntrica.^{39,74,79,82-87}

Flendring describió tres tipos histológicos de esta enfermedad: dos tipos de variantes mayores (vascular hialino y célula plasmática) y una variante mixta o intermedia. Keller definió a estos patrones diferentes histopatológicamente.^{79-80,85}

En 1995, McCarty propuso un sistema para clasificar la heterogeneidad de la enfermedad. Ésta fue hecha para distinguir entre las formas uni y multicéntricas de la enfermedad. Dicha clasificación correlaciona realmente las variantes histopatológi-

cas: el tipo vascular hialino es principalmente unicéntrica, mientras que el tipo celular plasmático y la variante mixta son principalmente multicéntricas. El tipo originalmente descrito es el vascular hialino (localizado en 70% de los casos en el mediastino), el cual se caracteriza por presentarse en niños y adultos de edad media (30 años), quienes presentan una gran masa solitaria en el mediastino o un marcado agrandamiento de los nódulos linfáticos periféricos o abdominales y que histológicamente se caracterizan por hiperplasia folicular linfoide que involucra los centros germinales, los cuales son reemplazados parcial o totalmente con material hialino que penetra rápidamente a los vasos sanguíneos, dando a la estructura la forma característica de "paleta de caramelo", en más de 90% de los casos sin síntomas constitucionales. La segunda variante fue definida como la de tipo célula plasmática con hiperplasia folicular, largos centros germinales en los cuales las áreas interfoliculares están ocupadas por largas hojas de células plasmáticas.^{79,88}

La forma multicéntrica de la enfermedad se presenta como una linfadenopatía difusa frecuentemente asociada con hepatoesplenomegalia y manifestaciones sistémicas como son astenia, pérdida de peso y fiebre.⁸²

No existen marcadores biológicos específicos de esta enfermedad; sin embargo, en la forma multicéntrica puede encontrarse elevación del rango de sedimentación, anemia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal.^{82,85}

La opción de tratamiento para la forma localizada es la resección quirúrgica completa con una fuerte posibilidad de curación sin presencia de recaída.⁸²

En la forma multicéntrica no existe consenso terapéutico, pero diversos autores en muchos casos recomiendan la utilización de radio o quimioterapia, corticosteroides, interferón alfa o anticuerpos monoclonales anti-CD20+ (antirreceptor IL-6), ácido retinoico y ganciclovir. Esplenomegalia dolorosa o citopenia periférica pueden requerir esplenectomía. La terapia no ha mostrado una reducción

de la exacerbación o la prevención de secuelas a largo plazo. El pronóstico de esta forma es menos favorable, con cifras de curación de tan sólo 20% de los casos.^{82-83,85}

Linfoma de efusión primario (LEP)

Descrito por primera vez en 1989 en un paciente VIH+, inicialmente se le denominó "linfoma asociado a cavidad corporal". En 1995, Cesarman identificó genoma de ADN de VHH-8 en linfoma no-Hodgkin relacionado a pacientes con sida localizados en efusiones linfomatosas en cavidades del cuerpo como pleura, peritoneo y pericardio. Estos tumores fueron designados como linfomas de efusión primario para distinguirlos a estos tumores de otras efusiones linfomatosas secundarias. Posteriormente, estos agresivos linfomas fueron agregados a la clasificación europea y americana revisada de linfomas. En el año 2001 LEP se incluyó como una entidad distinta de las enfermedades neoplásicas de los tejidos hematopoyéticos y linfoides en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.⁸⁹⁻⁹³

LEP se define como un raro linfoma de células B no-Hodgkin asociado a coinfección VHH-8 de baja incidencia y pobre pronóstico, el cual se desarrolla principalmente en cavidades serosas sin presencia de masas tumorales palpables, siendo su peculiar patrón linfoproliferativo el crecimiento de fase líquida. Se presenta en pacientes inmunodeprimidos, preferentemente infectados con VIH (incidencia de 3 a 4%) o en pacientes con sida en estado avanzado. Clínicamente se presenta como un crecimiento linfomatoso en fase líquida como se ha mencionado antes, el cual afecta principalmente: pleura, peritoneo y pericardio. Muchas de las células tumorales son pleomórficas, por lo que pueden ser del tipo inmunoblastos; sin embargo, pueden estar presentes algunos linfocitos anaplásicos con numerosos o multilobulados núcleos similares a las células Reed-Sternberg. El diagnóstico

mediante fenotipo puede ser difícil debido a que el marcador restringido al linaje es compartido tanto para linfocitos B como T. Las células tumorales presentan positividad a los siguientes marcadores: CD30+, CD38+, CD45+, CD71+ y CD138+/sindecan-1 o simplemente no expresan marcadores de superficie lo que por lo general ocurre por un rearrreglo genético. Estas formas sugieren que estas células probablemente representan un estadio preterminal de diferenciación de linfocito B hacia célula plasmática.^{51,59,91,94-105}

Un estado de inflamación crónica es común en muchos de los pasos de la génesis tumoral; mecanismo que se cree está involucrado en el inicio de esta enfermedad, con el consecuente incremento de citoquinas proinflamatorias que pueden ser las responsables de la activación del mesotelioma, el cual a su vez secreta quimiocinas y expresa moléculas de adhesión.⁹¹

Como sucede con el sarcoma de Kaposi, en esta patología el VHH-8 por lo general está presente en forma latente y con frecuencia los pacientes se coinfectan con VEB.¹⁰⁶

El diagnóstico de esta enfermedad descansa en el análisis patológico del tejido involucrado, usualmente realizado en preparaciones citológicas provenientes de fluido de efusión, biopsias de cavidades corporales, las cuales pueden también mostrar un pequeño número de células neoplásicas adheridas a las superficies mesoteliales.⁵⁹

Morfológicamente las células neoplásicas son largas, poseen un núcleo irregular redondeado, nucléolo prominente y cantidades variables de citoplasma que de vez en cuando está vacuolado.⁵⁹

El diagnóstico se basa en la utilización de criterios morfológicos, inmunofenotípicos, moleculares y virológicos.⁵⁹

El pronóstico de supervivencia en todos estos pacientes es muy pobre (cuatro a seis meses), ya que raramente responden a los esquemas convencionales de quimioterapia, por lo que las expectativas de vida una vez establecido el diagnóstico son muy cortas.^{91,107-108}

Conclusiones

El cáncer representa una de las fuentes de mayor morbilidad en humanos. Infecciones virales persistentes han sido establecidas como el agente causal en 15 a 20% de todos los cánceres humanos, lo que significa que aquellas personas con ausencia de infecciones virales particulares no desarrollarán cáncer.⁹

Como ya se ha mencionado, el VHH-8 es miembro de la familia de los gamma herpes virus, los cuales se distinguen por su habilidad de transformar las células hospederas infectadas. Dentro de los factores de riesgo para adquirir la infección se enlistan los siguientes: inmunosupresión, perturbación en la expresión de ciertas citoquinas y el efecto de la infección del VIH-1 sobre la proteína Tat. Por otra parte, los factores que se encuentran relacionados con el desarrollo de sarcoma de Kaposi incluyen: tiempo de coinfección con VIH y VHH-8, cantidad de carga viral de VIH y VHH-8, homosexualidad (seroprevalencia 20 a 60%) y grado de inmunosupresión. La evidencia de la transmisión de manera heterosexual es menos consistente.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Los tumores que se asocian con la infección con el VHH-8 incluye a los siguientes: sarcoma de Kaposi, linfoma de efusión primario y enfermedad de multicéntrica de Castleman. En estos cánceres, la mayoría de las células tumorales se encuentran infectadas de manera latente, lo que asegura la supervivencia viral. La tumorigénesis requiere la presencia de ciertas proteínas de latencia de origen viral, mismas que mantienen el genoma viral, así como de otros factores asociados a coinfección con VIH+, tales como: pobre reserva de médula ósea, linfopenia a expensas de linfocitos T CD4+ e infección oportunista, lo que proporciona un pobre pronóstico a este tipo de pacientes.¹¹²⁻¹¹⁴

En todas estas enfermedades se cree que las señales provenientes de la IL-6 juegan un papel importante o un conductor del crecimiento celular y supervivencia o como un inductor de angiogénesis.¹¹⁵⁻¹¹⁹

Cuadro II. Comparación de virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) asociado a desórdenes linfoproliferativos.¹²⁰

Característica	LEP	EC
Presentación clínica	En pacientes inmunocomprometidos con síntomas sistémicos	Predominantemente en pacientes inmunodeprimidos con síntomas sistémicos, pobre pronóstico
Sitios	Cavidades corporales, sitios extranodales	Nodos linfáticos, bazo
Morfología	Inmunoblastos con núcleos pleomórficos y abundante citoplasma	Plasmablastos, preferentemente residentes de la zona del manto
Expresión citoplásmica Ig	Ausente	Elevada, siempre del tipo IgM
CD30	Positivo	Débilmente positivo
Antígenos de células B	Ausente	Débil o ausente
Mutación en genes Ig	Mutado en la mayoría	Ausente
Origen celular	Centro germinal o centro postgerminal de células B	IgMλ expresado en células B

Abreviaturas: LEP = Linfoma de efusión primario. EC = Enfermedad de Castleman.

Existen similitudes y también importantes diferencias entre la asociación del VHH-8 con linfoma de efusión primario (LEP) y enfermedad de Castleman (EC) (*cuadro II*). Estas entidades predominantemente se presentan en individuos inmunodeprimidos y por lo común siguen un curso clínico agresivo, ya que la respuesta es pobre al tratamiento.¹²⁰

Los estudios serológicos se han convertido en una herramienta invaluable para el estudio de la susceptibilidad, transmisión e historia natural de la infección con el VHH-8.¹²¹

Referencias

- Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tüllizer M, Franck N, van Marck E et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 4546-4551.
- Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gioghini A, Schulz T. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009; 113: 1213-1224.
- Lynnette T, Jackson O, Patrick K, Wilson B, Stefano P. EBV, HHV8 and HIV in B cell non Hodgkin lymphoma in Kampala, Uganda. *Infect Agents Cancer* 2010; 5: 12-19.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, Hamilton S, Meei-Li Huang, Wald A. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008; 198:23-30.
- Ichikawa S, Otawa M, Teishikata Y, Yamada K, Fujimuro M, Yokosawa H, Matsuda A. 9-(2-C-Cyano-2-deoxy-β-D-arabino-pentofuranosyl)guanine, a potential antitumor agent against B-lymphoma

- infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nucleic Acids Symposium Series* 2009; 53: 95-96.
- Grzegorz S, Päivi MO. p53 reactivation kills KSHV lymphomas efficiently *in vitro* and *in vivo*. New hope for treating aggressive viral lymphomas. *Cell Cycle* 2007; 6 (18): 2205-2209.
- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J General Virology* 1998; 79: 1573-1591.
- Sunill M, Reid E, Lechowicz MJ. Update on HHV-8-associated malignancies. *Curr Infect Di Rep* 2010; 12: 147-154.
- Karl-Henning Kalland, Xi-Song Ke, Anne Margrete Oyan. Tumour virology – history, status and future challenges. *APMIS* 2009; 117: 382-399.
- Dagna L, Broccolo F, Paties CT, Ferrarini M, Sarmati L et al. A relapsing inflammatory syndrome and active human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 2005; 353 (2): 156-163.
- Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001; 98: 3473-3475.
- Plancoulaine S, Abel L, Trégouët D, Duprez R, van Beveren M, Tortoye P, Froment A, Gessain A. Respective roles of serological status and blood specific antihuman herpesvirus 8 antibody levels in human herpesvirus 8 intrafamilial transmission in a highly endemic area. *Cancer Res* 2004; 64: 8782-8787.
- Wang OJ, Huang XL, Rappocciolo G, Jenkins FJ, Hildebrand WH, Fan Z, Thomas EZ, Rinaldo CR. Identification of an HLA A*0201-restricted CD8+ T-cell epitope for the glycoprotein B homolog of human herpesvirus 8. *Blood* 2002; 99: 3360-3366.
- Aoki Y, Yarchoan R, Wyvill K, Shin-Ichiro Okamoto, Little RF, Tosato G. Detection of viral interleukin-6 in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-linked disorders. *Blood* 2001; 97 (7): 2173-2176.
- Davis DA, Singer KE, Reynolds IP, Haque M, Yarchoan R. Hypoxia enhances the phosphorylation and cytotoxicity of ganciclovir and zidovudine in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected cells. *Cancer Res* 2007; 67 (14): 7003-7010.
- Lubyova B, Kellum MJ, Frisancho JA, Pitha PM. Stimulation of c-Myc transcriptional activity by vIRF-3 of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *J Biol Chem* 2007; 282 (44): 31944-31953.
- Boulanger E, Meignin V, Oksenhendler E. Bortezomib (PS-341) in patients with human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma. *Br J Haematol* 141: 557-563.

18. Marshall V, Parks T, Bagni R, Dian Wang C, Samols MA, Hu J, Wyvil KM, Aleman K, Little RF, Yarchoan R, Renne R, Whitby D. Conservation of virally encoded microRNAs in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in primary effusion lymphoma cell lines and in patients with Kaposi sarcoma or multicentric Castleman disease. *J Infect Dis* 2007; 195: 645–59.
19. Rinat Abada, Tsolia Dreyfuss-Grossman, Yifat Herman-Bachinsky, Haim Geva, Shiri Rivka Masa, Ronit Sarid. SIAH-1 Interacts with the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Encoded ORF45 Protein and Promotes Its Ubiquitylation and Proteasomal Degradation. *Journal of Virology*, 2008; 82 (5): 2230–2240.
20. Sang-Hoon Sin, Debasmitta Roy, Ling Wang, Michelle R. Staudt, Farnaz D. Fakhari, Dhavalkumar D. Patel, David Henry, William J. Harrington Jr, Blossom A. Damania, Dirk P. Dittmer. Rapamycin is efficacious against primary effusion lymphoma (PEL) cell lines in vivo by inhibiting autocrine signaling. *Blood* 2007; 109: 2165–2173.
21. Ferry JA, Sohani AR, Longtine JA, Schwartz RA, Harris NL. HHV8-positive, EBV-positive Hodgkin lymphoma-like large B-cell lymphoma and HHV8-positive intravascular large B-cell lymphoma. *Modern Pathol* 2009; 22: 618–626.
22. Di Bartolo DL, Cannon M, Yi-Fang Liu, Renne R, Chadburn A, Boshoff C, Cesarman E. KSHV LANA inhibits TGF- β signaling through epigenetic silencing of the TGF- β type II receptor. *Blood* 2008; 111: 4731–4740.
23. Gregory SM, West JA, Dillon PJ, Hilscher C, Dittmer DP, Damania B. Toll-like receptor signaling controls reactivation of KSHV from latency. *PNAS* 2009; 106 (28): 11725–11730.
24. Sarek G, Kurki S, Enbäck J, Iotzova G, Haas J, Laakkonen P, Laiho M, Ojala PM. Reactivation of the p53 pathway as a treatment modality for KSHV-induced lymphomas. *J Clin Invest* 2007; 117 (4): 1019–1028.
25. Sarek G, Järviuoma , Moore HM, Tojkander S, Vartia S, Biberfeld P, Laiho M, Ojala PM. Nucleophosmin phosphorylation by v-cyclin-CDK6 controls KSHV latency. *PLoS Pathogens* 2010; 6 (3): 1–13.
26. Tomlinson CC, Damania B. Critical role for endocytosis in the regulation of signaling by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K1 protein. *J Virol* 2008; 82 (13): 6514–6523.
27. Yan-Jin Zhang, Bonaparte RS, Patel D, Stein DA, Iversen PL. Blockade of viral interleukin 6 expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Mol Cancer Ther* 2008; 7 (3): 712–720.
28. Mesri EA, Cesarman E, Arvanitakis L, Rafii S, Moore MAS et al. Human herpesvirus-8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a new transmissible virus that infects B cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2385–2390.
29. Corbellino MB, Scalomogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L, Manganaro D, Fasan M, Moroni M, Galli M, Parravicini C. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001; 98: 3473–3475.
30. Du Ming-Qing, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabecadas J, Dong HY, Harris NL, Chan JKC, Rees JW, Dogan A, Isaacson PG. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 2002; 100: 3415–3418.
31. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Saavedra D, Serls AE, Bull TM, Geraci MW, Brown KK, Routes JM, Tuder RM, Voelkel NF. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349: 1113–1122.
32. Durrington HJ, Upton PD, Hoer S, Boname J, Dunmore BJ, Yang J, Crilley TK, Butler LM, Blackbourn DJ, Nash GB, Lehner PJ, Morrell NW. Identification of a lysosomal pathway regulating degradation of the bone morphogenetic protein receptor type II. *J Biol Chem* 2010; 285 (48): 37641–37649.
33. Subramanian R, D'Auvergne O, Kong H, Kousoulas KG. The cytoplasmic terminus of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus glycoprotein B is not essential for virion egress and infectivity. *J Virol* 2008; 82 (14): 7144–7154.
34. Grzegorz S, Päivi MO. p53 reactivation kills KSHV lymphomas efficiently *in vitro* and *in vivo*. New hope for treating aggressive viral lymphomas. *Cell Cycle* 6: 18, 2205–2209.
35. Judde JG, Lacoste V, Brie`re J, Kassa-Kelembho E, Clyti E, Coup`pie` P, Buchrieser C, Tulliez M, Morvan J, Gessain A. Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 729–736.
36. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol* 1998; 79: 1573–1591.
37. Tisdale JF, Stewart AK, Dickstein B, Little RF, Dube I, Cappe D, Dunbar CE, Brown KE. Molecular and serological examination of the relationship of human herpesvirus 8 to multiple myeloma: ORF 26 sequences in bone marrow stroma are not restricted to myeloma patients and other regions of the genome are not detected. *Blood* 1998; 92 (8): 2681–2687.
38. Kishimoto Tadimitsu. IL-6: From its discovery to clinical applications. *Internat Immunol* 2010; 22 (5): 347–352.
39. Hong L, Nicholas J. Identification of amino acid residues of gp130 signal transducer and gp80 α receptor subunit that are involved in ligand binding and signaling by human herpesvirus 8-encoded interleukina-6. *J Virol* 2002; 76 (11): 5627–5636.
40. Gómez Román JJ, Ocejo VG, Sánchez VP, Hernández NE, Leyva CF, Val Bernal JF. Presence of human herpesvirus-8 DNA sequences and overexpression of human IL-6 and cyclin D1 in inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). *Lab Invest* 2000; 80: 1121–1126.
41. Ye J, Gradoville L, Daigle D, Miller G. De novo protein synthesis is required for lytic cycle reactivation of Epstein-Barr virus, but not Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, in response to histone deacetylase inhibitors and protein kinase C agonists. *J Virol* 2007; 81 (17): 9279–9291.
42. González CM, Wang L, Damania B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a viral deubiquitinase. *J Virol* 2009; 83 (19): 10224–10233.
43. Petre CE, Sang-Hoon Sin, Dittmer DP. Functional p53 signaling in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lymphomas: Implications for therapy. *J Virol* 2007; 81 (400): 1912–1922.
44. Cloutier N, Flamand L. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen inhibits interferon beta (IFN- β) expression by competing with IFN regulatory factor-3 for binding to IFN- β promoter. www.jbc.org by guest, on June 11, 2011.
45. Günther T, Grundhof A. The epigenetic landscape of latent Kaposi sarcoma-associated herpesvirus genomes. *PLoS Pathogens* 2010; 6 (6): 2–19.
46. Punjabi AS, Carroll PA, Chen L, Lagunoff M. Persistent activation of STAT3 by latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of endothelial cells. *J Virol* 2007; 81 (5): 2449–2458.
47. Wies E, Mori Y, Hahn A, Kremmer E, Stürzl M, Fleckenstein B, Neipel F. The viral interferon-regulatory factor-3 is required for the survival of KSHV-infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 2008; 111: 320–327.
48. Dyson OF, Oxendine TL, Hamden KE, Ford PW, Akula SM. Differential regulation of the attachment of KSHV infected human B cells to ECM by KSHV encoded gB and cellular α V integrins. *Cell Microbiol* 2008; 10 (7): 1546–1558.
49. Dalton-Griffin L, Wilson SJ, Kellam P. X-box binding protein 1 contributes to induction of the Kaposi's sarcoma-associated

- herpesvirus lytic cycle under hypoxic conditions. *J Virol* 2009; 83 (14): 7202–7209.
50. Marcos-Villar L, Lopitz-Otsoa F, Gallego P, Muñoz-Fontela C, González SJ, Campagna M, Shou-Jiang G, Rodríguez MS, Rivas C. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus protein LANA2 disrupts PML oncogenic domains and inhibits PML-mediated transcriptional repression of the survivin gene. *J Virol* 2009; 83 (17): 8849–8858.
 51. Sarid R, Klepfish A, Schattner A. Virology, pathogenetic mechanisms, and associated diseases of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 941–949.
 52. Lepone L, Rappocciolo G, Knowlton E, Jais M, Piazza P, Jenkins FJ, Rinaldo CR. Monofunctional and polyfunctional CD8+ T cell responses to human herpesvirus 8 lytic and latency proteins. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17 (10): 1507–1516.
 53. Plancoulaine S, Gessain A, van Beveren M, Tortevoeye P, Abel L. Evidence for a recessive major gene predisposing to human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in a population in which HHV-8 is endemic. *JID* 2003; 187: 1944–1950.
 54. Sam M, Mbulaiteye, Ruth M, Pfeiffer, Denise Whitby, Glen R. Brubaker, John Shao, Robert J. Biggar. Human Herpesvirus 8 Infection within Families in Rural Tanzania. *JID* 2003; 187: 1780–1785.
 55. Xing W, Bin H, Zhaoxia Z, Tao L, Hui W, Xu L, Qiong Z, Ke L, Xiaomei L, Hao W. Human herpesvirus-8 in northwestern China: epidemiology and characterization among blood donors. *Virol J* 2010; 7: 62–68.
 56. Greenblatt R, Jacobson L, Levine A, Cohen M, DeHovitz J, Young M, Burns D, Miotti P, Koelle D. Human herpesvirus 8 infection and Kaposi's sarcoma among human immunodeficiency virus-infected and -uninfected women. *J Infect Dis* 2001; 183: 1130–1134.
 57. Pellett PE, Spira TJ, Bagasra O, Boshoff C, Corey L, de Lellis L, Huang ML, Lin JC, Matthews S, Monini P, Rimessi P, Sosa C, Wood C, Stewart LA. Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 8 DNA in semen. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (5): 1298–1301.
 58. Gambús G, Bourboulia D, Esteve A, Lahoz R, Rodríguez C, Bolao F, Sirera G, Muga R, del Romero J, Boshoff C, Whitby D, Casabona J. Prevalence and distribution of HHV-8 in different subpopulations, with and without HIV infection, in Spain. *AIDS* 2001; 15: 1167–1174.
 59. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 2007; 12: 569–576.
 60. Queiroga EM, Gualco G, Chioato L et al. Viral studies in Burkitt Lymphoma. Association With Epstein-Barr virus but not HHV-8. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 186–192.
 61. Mark R. Howard, Denise Whitby, Gulam Bahadur, Fiona Suggett, Chris Boshoff, Melinda Tenant-Flowers, Thomas F. Schulz, Stuart Kirk, Steve Matthews, Ian V.D. Weller, Richard S. Tedder, Robin A. Weiss. Detection of human herpesvirus 8 DNA in semen from HIV-infected individuals but not healthy semen donors. *AIDS* 1997; 11: F15–F19.
 62. Melbey M, Cook PM, Hjalgrim H, Begtrup K, Simpson GR, Biggar RJ, Ebbesen P, Schulz TF. Risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981–1996. *Int J Cancer* 1998; 77: 543–548.
 63. Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, McQuillan GM, Gamache C, Mbisa G, Cohn S, Whitby D, Goedert JJ. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 2007; 196: 199–207.
 64. Mancuso R, Biffi R, Valli M, Bellinva M, Athanasia T, Ferrucci S, Brambilla L, Delbue S, Ferrante P, Tinelli C, Clerici M. HHV-8 A subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. *J Med Virol* 2008; 80 (12): 2153–2160.
 65. Zong JC, Kajumbula H, Boto W, Hayward GS. Evaluation of global clustering patterns and strain variation over an extended ORF26 gene locus from Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J Clin Virol* 2007; 40 (1): 19–25.
 66. Tedeschi R, De Paoli P, Schulz TF, Dillner J. Human serum antibodies to a major defined epitope of human herpesvirus 8 small viral capsid antigen. *J Infect Dis* 1999; 179: 1016–1020.
 67. Rabkin CS, Schulz TF, Whitby D, Lennette ET, Magpantay LI, Chatlynne L, Biggar RJ. Interassay correlation of human herpesvirus 8 serologic tests. *J Infect Dis* 1998; 178: 304–309.
 68. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, Dukers NHTM, Simpson GR, Coutinho RA, Lange JMA, Schulz TF, Goudsmit J. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: 2481–2488.
 69. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1209–1215.
 70. Ling W, Blossom D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus confers a survival advantage to endothelial cells. *Cancer Res* 2008; 68 (12): 139–143.
 71. Zhong W, Wang H, Herndier B, Ganem D. Restricted expression of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6641–6646.
 72. Davis MA, Stürzl M, Blasing C, Schereier A, Guo HG, Reitz M, Opalenik SR, Browning PJ. Expression of human herpesvirus 8-encoded cyclin D in Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1968–1974.
 73. Blasig C, Zietz C, Haar B, Neipel F, Esser S, Brockmeyer NH, Tschachler E, Colombini S, Ensoli B, Stürzl M. Monocytes in Kaposi's sarcoma lesions are productively infected by human herpesvirus 8. *J Virol* 1997; 71 (10): 7963–7968.
 74. Du MQ, Liu H, Diss TC, Ye H, Hamoudi RA, Dupin N, Meignin V, Oksenhendler E, Boshoff C, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM) but polyclonal naïve B cells in Castlemans disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001; 97: 2130–2136.
 75. Toby M, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* 2007; 357 (13): 1352–1353.
 76. Martró E, Esteve A, Schulz TF, Sheldon J, Gambús G, Muñoz R, Whitby D, Casabona J. Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer* 2006; 120: 1129–1135.
 77. Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M, Gessain A. High titers of anti-human herpesvirus 8 antibodies in elderly males in an endemic population. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1333–1335.
 78. Skalsky RL, Samols MA, Plaisance KB, Boss IW, Riva A, Lopez MC, Baker HV, Renne R. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes an ortholog of miR-155. *J Virol* 2007; 81 (23): 12836–12845.
 79. de Vries IAC, van Acht MMS, Demeyer TBJ, Lybeert MLM, de Zoete JP, Niuwenhuijzen GAP. Neoadjuvant radiotherapy of primary irresectable unicentric Castlemans disease: A case report and review of the literature. *Radiation Oncology* 2010; 5 (7): 1–6.
 80. Casper C. The etiology and management of Castlemans disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2004; 129: 3–17.

81. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MFG, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, Sigaux FG. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemans disease. *Blood* 1995; 86 (4): 1276-1280.
82. Montani D, Achouch L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni O, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Case study. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castlemans disease. *Eur Respir J* 2005; 26: 969-972.
83. Corey C, Nichols WG, Huang L, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castlemans disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103: 1632-1634.
84. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, Agbalika F. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069-2073.
85. Guihot A, Couderc L-J, Agbalika F, Galicier L, Bossi P, Rivaud E, Scherrer A, Zucman D, Katlama C, Oksenhendler E. Pulmonary manifestations of multicentric Castlemans disease in HIV infection: A clinical, biological and radiological study. *Eur Respir J* 2005; 26: 118-125.
86. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castlemans disease. *Eur Respir J* 2005; 26: 969-972.
87. Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest* 2011; 121 (2): 752-768.
88. McClain K, Natkunam Y, Swerdlow S. Atypical cellular disorders. *Hematology* 2004; 283-296.
89. Fadi B, Rene PM, Karim K, Manon A. Primary effusion lymphoma. A series of 4 cases and review of the literature with emphasis on cytomorphologic and immunocytochemical differential diagnosis. *Cancer* 2007; 111: 224-233.
90. Niino D, Tsukasaki K, Torii K, Imanishi D, Tsuchiya T, Onimaru Y, Tsushima H, Yoshida S, Yamada Y, Kamihira S, Tomonaga M. Human herpes virus 8-negative primary effusion lymphoma with BCL6 rearrangement in a patient with idiopathic CD4 positive T-lymphocytopenia. *Haematologica* 2008; 93: e21-e22.
91. Calabro ML, Gasperini P, Di Gangi IM, Indraccolo S, Barbierato M, Amadori A, Chieco-Bianchi L. Antineoplastic activity of lentiviral vectors expressing interferon- α in a preclinical model of primary effusion lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4525-4533.
92. O'Hara AJ, Wang L, Dezube BJ, Harrington WJ Jr, Damania B, Dittmer DP. Tumor suppressor microRNAs are underrepresented in primary effusion lymphoma and Kaposi sarcoma. *Blood* 2009; 113: 5938-5941.
93. Boulanger E, Hermine O, Ferman J, Radford-Weiss I, Brousse N, Meignin V, Gessain A. Human herpesvirus 8 (HHV-8)-associated peritoneal primary effusion lymphoma (PEL) in two HIV-Negative Elderly Patients. *Am J Hematol* 2004; 76:88-91.
94. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranet J, Chevret S, Oksenhendler E. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4372-4380.
95. Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 2001; 15(2): 280-282.
96. Ikebe T, Amemiya Y, Saburi M, Ando T, Kohno K, Ogata M, Hiramatsu K, Kadota J. Rare primary effusion lymphoma associated with HHV-8 in Japan. *Inter Med* 2010; 49: 1303-1306.
97. Terasaki Y, Okumura H, Saito K, Sato Y, Yoshino T, Ichinohasama R, Ishida Y. HHV-8/KSHV-negative and CD20-positive primary effusion lymphoma successfully treated by pleura drainage followed by chemotherapy containing rituximab. *Inter Med* 2008; 47: 2175-2178.
98. Wang HY, Fuda FS, Chen W, Karandikar NJ. Notch1 in primary effusion lymphoma: a clinicopathological study. *Modern Pathology* 2010; 23: 773-780.
99. Melo NCV, Salesb MM, Santanab ANC, Costalongaa EC, Pedreira AB, Ianheza LE. Pleural Primary Effusion Lymphoma in a Renal Transplant Recipient. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 906-907.
100. Harbell JW, Dunn TB, Fauda M, John DG, Goldenberg AS, Tepermana LW. Transmission of anaplastic large cell lymphoma via organ donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2008; 8: 238-244.
101. Hussain AR, Al-Jomah NA, Siraj AK, Manogaran P, AlHussein K, Abubaker J, Platanius LC, Al-Kuraya KS, Uddin S. Sanguinarine-dependent induction of apoptosis in primary effusion lymphoma cells. *Cancer Res* 2007; 67 (8): 3888-3897.
102. Rimessi P, Bonaccorsi A, Stürzi M, Fabris M, Brocca-Cofano E, Caputo A, Melucci-Vigo G, Falchi M, Cafaro A, Cassai E, Ensolì B, Monini P. Transcription pattern of human herpesvirus 8 pen reading frame K3 in primary effusion lymphoma and Kaposi sarcoma. *J Virol* 2001; 75 (15): 7161-7174.
103. Nun TK, Kroll DJ, Oberlies NH, Soejarto DD, Case RJ, Piskaut P, Matainaho T, Hilscher C, Wang L, Dittmer DP, Gao SJ, Damania B. Development of a fluorescence-based assay to screen antiviral drugs against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (8): 2360-2370.
104. Boulanger E, Meignin V, Afonso PV, Duprez R, Oksenhendler E, Agbalika F, Gessain A. Extracavitary tumor after primary effusion lymphoma: Relapse or second distinct lymphoma? *Haematologica* 2007; 92: 1275-1276.
105. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, Talamini R, Tedeschi R, Gloghini A, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: A single-institution study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3948-3954.
106. Chen D, Sandford G, Nicholas J. Intracellular signaling mechanisms and activities of human herpesvirus 8 interleukin-6. *J Virol* 2009; 83 (2): 722-733.
107. O'Hara AJ, Vahrson W, Dittmer DP. Gene alteration and precursor and mature microRNA transcription changes contribute to the miRNA signature of primary effusion lymphoma. *Blood* 2008; 111: 2347-2353.
108. Chen D, Choi YB, Sandford G, Nicholas J. Determinants of secretion and intracellular localization of human herpesvirus 8 interleukin-6. *J Virol* 2009; 83 (13): 6874-6882.
109. Xu D, Coleman T, Zhang J, Fagot A, Kotalk C, Zhao L, Trivedi P, Jones C, Zhang L. Epstein-Barr virus inhibits Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication in primary effusion lymphomas. *J Virol* 2007; 81 (11): 6068-6078.
110. Rhodes DA, Boyle LH, Boname JM, Lehner PJ, Trowsdale J. Ubiquitination of lysine-331 by Kaposi's sarcoma associated herpesvirus protein K5 targets HFE for lysosomal degradation. *PNAS* 2010; 107 (37): 16240-16245.
111. Wilson SJ, Tsao EH, Webb BLJ, Ye H, Dalton-Griffin L, Tsantoulas C, Gale CV, Du MQ, Whitehouse A, Kellam P. X Box binding protein XBP-1s transactivates the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) ORF50 promoter, linking plasma cell differentiation to KSHV reactivation from latency. *J Virol* 2007; 81 (24): 13578-13586.

112. Boulanger E, Marchio A, Hong SS, Pineau P. Mutational analysis of TP53, PTEN, PIK3CA and CTNNB1/b-catenin genes in human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma. *Haematologica* 2009; 94 (8): 1170-1174.
113. Liu J, Martin H, Shamay M, Woodard C, Tang QQ, Hayward SD. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA protein downregulates nuclear glycogen synthase kinase 3 activity and consequently blocks differentiation. *J Virol* 2007; 81 (9): 4722-4731.
114. Rainbow L, Platt GM, Simpson GR, Sarid R, Gao SJ, Stoiber H, Herrington CS, Moore PS, Schulz TF. The 222- to 234 kilodalton latent nuclear protein (LNA) of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) is encoded by orf73 and is a component of the latency-associated nuclear antigen. *J Virol* 1997; 71 (8): 5915-5921.
115. Emilie D, Wijdenes J, Gisselbrecht C, Jarrousse B, Billaud E, Blay JY, Gabarre J, Gaillard JP, Brochier J, Raphael M, Boue F, Galanaud P. Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: Effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms. *Blood* 1994; 84 (8): 2472-2479.
116. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranet J, Chevret S, Oksenhendler E. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4372-4380.
117. Grossman Z, Iscovich J, Schwartz F, Azizi E, Klepfish A, Schattner A, Sarid R. Absence of Kaposi sarcoma among Ethiopian immigrants to Israel despite high seroprevalence of human herpesvirus 8. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 905-909.
118. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Gollfier JB, Vaccher E, Carbone A, Coiffier B, Chichino G, Bosly A, Tirelli U, Gisselbrecht C. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006; 107: 3832-3840.
119. Nun TK, Kroll DJ, Oberlies NH, Soejarto DD, Case RJ, Piskaut P, Matainaho T, Hilscher C, Wang L, Dittmer DP, Gao SJ, Damania B. Development of a fluorescence-based assay to screen antiviral drugs against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(8):2360-2370.
120. Du MQ, Diss TM, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabecadas J, Dong HY, Harris NL, Chan JKC, Rees JW, Dogan A, Isaacson PG. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 2002; 100: 3415-3418.
121. Durrington HJ, Upton PD, Hoer S, Boname J, Dunmore BJ, Yang J, Crilley TK, Butler LM, Blackbourn DJ, Nash GB, Lehner PJ, Morrell NW. Identification of a lysosomal pathway regulating degradation of the bone morphogenetic protein receptor type II. *J Biol Chem* 2010; 285 (48): 37641-37649.