

Kliničke manifestacije Epstein-Barr virusne infekcije u osoba zaraženih HIV-om

Ćorluka, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:201053>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Ćorluka

**Kliničke manifestacije Epstein-Barr virusne infekcije u
osoba zaraženih HIV-om**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za virusni hepatitis Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom prof. dr. sc. Adriane Vince, dr. med., spec infektolog i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ABVD- adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin protokol

ADCC- *antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity*, o protutijelima ovisna stanicama posredovana citotoksičnost

AIDS- *acquired immunodeficiency syndrome*, sindrom stečene imunodeficijencije

ALT- alanin aminotransferaza

ART- antiretrovirusna terapija

AST- aspartat aminotransferaza

BARTs- *BamHI A rightward frame transcripts*, prepisci desnostranog BamHI okvira

BCL-2 – *B-cell lymphoma protein 2*, protein 2 B staničnog limfoma

BCL6- BCL6 transcription repressor, BCL6 represor transkripcije

BCL7A- *BAF chromatin remodeling complex subunit BCL7A*, BAF kromatin remodelirajući kompleks podjedinica BCL7A

BEACOPP- bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon protokol

BL- Burkittov limfom

BZLF 1- *BamHI Z Leftward reading frame 1*, BamHI Z ulijevo čitajući okvir 1

cART terapija- *combination antiretroviral therapy*, kombinirana antiretrovirusna terapija

CCR- *chemokine CC receptors*, kemokinski CC receptori

CCR5- *CC chemokine receptor 5*, CC kemokinski receptor 5

CD- *clusters of differentiation*, klasteri diferencijacije

CDK 2- *cyclin dependent kinase 2*, kinaza ovisna o ciklinu 2

cHL- *classic Hodgkin lymphoma*, klasični oblik Hodgkinova limfoma

CHOP- ciklofosamid, doksorubicin, hidroksidanorubicin, vinkristin, prednizon protokol

CNS- *central nervous system*, središnji živčani sustav

CODOX-M- ciklofosamid, vinkristin, doksorubicin, metotreksat protokol

COMB- ciklofosamid, vinkristin, semustin, bleomicin protokol

CRF- *circulating recombinant forms*, cirkulirajući rekombinantni sojevi

CTCF- *CCCTC-binding factor*, CCCTC vezujući faktor

CTL- *cytotoxic lymphocytes*, citotoksični limfociti

CXCR4- *C-X-C chemokine receptor 4*, C-X-C kemokinski receptor 4

DA-EPOCH-R- etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosamid, doksorubicin, rituksimab protokol

DHAP- deksametazon, cisplatina, citarabin protokol

DLBCL- *diffuse large B-cell lymphoma*, difuzni velikostanični B limfom

DNA- *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

DNMT1- *DNA methyltransferase 1*, DNA metiltransferaza 1

EA- *early antigen*, rani antigen

EBERs- *Epstein-Barr virus-encoded small RNAs*, male RNA kodirane Epstein-Barr virusom

EBNA- *Epstein-Barr Virus nuclear antigen*, Epstein-Barr nuklearni antigen

EBNA-LP- *Epstein-Barr nuclear antigen leader protein*, vodeći protein Epstein-Barr nuklearnog antigena

EBV- Epstein- Barr virus

EIA- *enzyme immunoassays*, enzimski imunoeseji

ELISA- *enzyme-linked immunosorbent assay*, imunosorbentni esej povezan sa enzimom

ESHAP- metilprednizolon, cisplatina, etopozid, citarabin protokol

FDG-PET/CT- *fluorodeoxyglucose- positron emission tomography/computed tomography*, fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija/ kompjuterizirana tomografija

FUO- *fever of unknown origin*, vrućica nepoznatog uzroka

GEM-P- gemcitabin, cisplatina, metilprednizolon protokol

HAART- *highly active antiretroviral therapy*, visoko aktivna antiretrovirusna terapija

HAND- *HIV associated neurocognitive disorders*, neurokognitivni poremećaji povezani s HIV-om

HD- MTX- *high dose methotrexate*, visokodozna metotreksatna terapija

HDT/ASCR- *high dose therapy/autologous stem cell rescue*, visokodozna terapija uz spašavanje autoložnih matičnih stanica

HHV 6, 7, 8- *human herpes virus 6, 7, 8*, humani herpes virus 6, 7, 8

HIV- *human immunodeficiency virus*, virus ljudske imunodeficijencije

HL- Hodgkinov limfom

HLH- hemofagocitna limfocitocitoza

HTLV-3- *human T-lymphotropic virus 3*, humani T- limfotropni virus 3

Hyper CVAD-MA- frakcionirani ciklofosamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon, metotreksat, citarabin protokol

ID3- *inhibitor of DNA binding 3*, inhibitor vezanja DNA 3

IGEV- ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednizon protokol

IL-10- interleukin 10

IRIS- *Immune Reconstitution Inflammatory syndrome*, imunorekonstruktivni sindrom

ITAM/Syk- *immune tyrosine activation motif/spleen tyrosine kinase*, imunosni tirozinski aktivacijski motiv/slezenska tirozin kinaza

ITP- imunosna trombocitopenična purpura

IVAC- etopozid, ifosfamid/mesna, citarabin, metotreksat

JNK- *Jun N-Terminal Kinase*, Jun N-terminalna kinaza

LCLs- *lymphoblastoid cell lines*, limfoblastoidne stanice

LDH- laktat dehidrogenaza

LMP- *latent membrane protein*, latentni membranski protein

LTR- *long terminal repeat*, dugi terminalni ponavljajući sljedovi

MHC I i II- *main histocompatibility complex*, glavni kompleks histokompatibilnosti

MINE- mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozid protokol

MSM- *men who have sex with men*, muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima

NAT- *nucleic acid amplification technique*, tehnika pojačavanja nukleinske kiseline

NF- κ B- *nuclear factor kappa B*, jezgrin faktor kapa B

NHL- non-Hodgkin limfom

NK- *natural killer*, stanice ubojice

NLPHL- nodularna limfocitna predominacija Hodgkinovog limfoma

NNRTI- *non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

NRTI- *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

OVL- oralna vlasasta leukoplakija

PAX5- *paired box protein*, protein uparene kutije tj. protein kodiran *PAX5* genom

PbL- plazmablastični limfom

PCNSL- *primary central nervous system lymphoma*, primarni limfom središnjeg živčanog sustava

PEL- primarni efuzijski limfom

PI3/Akt- *phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B*, fosfoinozimid 3 kinaza/protein kinaza B

PI3K- *phosphoinositide 3 kinase*, fosfoinozimid 3 kinaza

PKR- *protein kinase R*, protein kinaza R

Rb- retinoblastom

RNA- *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

RS- Reed Sternberg stanice

SNTB2- *syntrophin beta 2*, sintrofin beta 2

SPECT- *single -photon emission computerized tomography*, jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

STAT- *signal transducer and activator of transcription*, pretvarač signala i aktivator prepisivanja

TCF3- *transcription factor 3*, transkripcijski faktor 3

TNF- *tumor necrosis factor*, faktor tumorske nekroze

URF- *unique recombinant forms*, jedinstveni rekombinantni sojevi

VCA- *viral capsid antigen*, antigen virusne kapside

VPE- višeslojni pločasti epitel

WB- Western blot

WBRT- *whole brain radiotherapy*, radioterapija cijelog mozga

Sadržaj

1. Sažetak	0
2. Summary	0
3. Uvod.....	1
3.1. Epstein-Barr virus	1
3.1.1. Građa.....	1
3.1.2. Epidemiologija	1
3.1.3. Replikacija i patogeneza.....	2
3.1.4. Onkogeneza Epstein-Barr virusne infekcije	2
3.1.5. Putevi prijenosa	4
3.1.6. Imunosni odgovor	5
3.1.7. Kliničke manifestacije (Infektivna mononukleoza).....	5
3.1.7.1. Dijagnoza	7
3.1.7.2. Serološka dijagnostika.....	7
3.1.7.3. Liječenje	9
3.2 Virus humane imunodeficijencije.....	10
3.2.1. Otkriće virusa.....	10
3.2.2. Građa virusa	10
3.2.3. Epidemiologija HIV-a	11

3.2.4. Ulazak u stanicu i replikacija.....	12
3.2.5. Patogeneza.....	14
3.2.6. Prirodan tijek infekcije HIV-om.....	15
3.2.6.1. Ulazak virusa u organizam i diseminacija.....	15
3.2.6.2. Akutni retrovirusni sindrom	16
3.2.6.3. Kronična faza.....	16
3.2.6.4. HIV bolest (AIDS)	17
3.2.7. Dijagnoza.....	18
3.2.8. Liječenje i prevencija	18
3.2.9. Imunorekonstruktivni sindrom	20
4. Kliničke manifestacije EBV infekcije kod osoba zaraženih HIV-om.....	21
4.1. Oralna vlasasta leukoplakija (OVL).....	21
4.2. Hodgkinov limfom	22
4.2.1. Klasifikacija	22
4.2.2. Građa.....	22
4.2.3. Epidemiologija	23
4.2.4. Klinička slika	23
4.2.5. Dijagnoza.....	24
4.2.6. Liječenje.....	25
4.3. Non- Hodgkinovi limfomi	26

4.3.1. Burkittov limfom	26
4.3.1.1. Klasifikacija.....	26
4.3.1.2. Građa	27
4.3.1.3.Epidemiologija	27
4.3.1.4. Klinička slika	27
4.3.1.5. Liječenje	29
4.3.2. Difuzni B velikostanični limfom (DLBCL).....	29
4.3.2.1. Klasifikacija.....	29
4.3.2.2. Epidemiologija	30
4.3.2.3. Klinička slika	30
4.3.2.4. Liječenje	31
4.3.3. Primarni limfom CNS-a (PCNSL).....	31
4.3.3.1. Klasifikacija.....	32
4.3.3.2. Epidemiologija	32
4.3.3.3. Klinička slika i dijagnostika	32
4.3.3.4. Liječenje	33
4.3.4. Plazmablastični limfom	33
4.3.5. Primarni efuzijski limfom	34
5.Zaključak	36
6. Zahvale	37

7. Literatura	38
8. Životopis	43

1.Sažetak

Naslov rada: Kliničke manifestacije Epstein-Barr virusne infekcije u osoba zaraženih HIV-om

Autor: Ivan Ćorluka

Oko 90% svjetske odrasle populacije zaraženo je Epstein-Barr virusom. Do primoinfekcije najčešće dolazi u adolescenciji te ona prolazi inaparentno ili se razvije klinička slika infektivne mononukleoze. Infektivna mononukleoza je samoograničavajuća bolest, dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom i serološki, a liječenje je simptomatsko. Nakon primoinfekcije virus ulazi u fazu latencije i ostaje doživotno prisutan u limfocitima B. Limfociti B zaraženi EBV-om imaju visok antiapoptotički i mitotički potencijal koji je posebno izražen u stanjima imunosupresije. Najčešća stečena imunodeficijencija je uzrokovana HIV-om. Na svijetu živi oko 37 milijuna ljudi zaraženih HIV-om. Bolest se prenosi spolnim putem, krvlju, prolaskom kroz porođajni kanal i dojenjem. Dijagnosticira se posebnim testovima, a uspješno se liječi primjenom ART. Kako je većina odrasle populacije zaražena s EBV-om, osobe zaražene s HIV-om postaju dio populacije koji je u povećanom riziku za razvoj malignih limfoproliferativnih sindroma. U maligne limfoproliferativne sindrome koji su česti kod osoba zaraženih EBV-om i HIV-om ubrajamo Burkittov limfom, DLBCL, PNCSL, plazmablastični limfom, PEL i HL. Cilj ovog rada bio je opisati EBV, HIV, limfoproliferativne sindrome koji ih povezuju te načine i mehanizme preko kojih njihova koinfekcija povećava rizik za obolijevanje od tih sindroma.

Ključne riječi: EBV, HIV, limfociti B, maligni limfoproliferativni sindromi

2.Summary

Title: Clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection in people infected with HIV

Around 90% of world adult population is infected with Epstein-Barr virus. In most cases primary infection occurs during adolescence and passes inaparently or causes infectious mononucleosis. Infectious mononucleosis is a self-limitng disease, it is diagnosed by clinical examination and serology tests while treatment is supportive. After the primary infection the virus enters a latent state but stays in the infected B- cells for lifetime. B-cells infected with EBV have a high antiapoptotic and mitotic potential which is especially manifested in immunosupressed states. The most common acquired immunodeficiency is caused by HIV. Today there are 37 million people living with HIV worldwide. The infection is transmitted by sex, blood, passage through the birth canal and breastfeeding. It is diagnosed by use of special tests and it is treated successfully with ART. As most of world adult population is infected with EBV, persons infected with HIV become part of population that has an incereased risk of malingant lymphoproliferative syndrome development. These lymphoproliferative syndromes include: Burkitt lymphoma, DLBCL, PNCSL, plasmablastic lymphoma, PEL and HL. The aim of this thesis is to describe EBV, HIV, the syndromes which link the two and to review the mechanisms by which their coinfection increases the risk of said syndromes.

Key words: EBV, HIV, B-cells, malignant lymphoproliferative syndrome

3. Uvod

3.1. Epstein-Barr virus

3.1.1. Građa

Epstein-Barr virus (EBV, HHV4) svrstava se u porodicu *Herpesviridae*, potporodicu *gammaherpersivirinae* zajedno s HHV8 (1,2). Otkrili su ga 1964. Epstein, Barr i Achong u staničnoj kulturi limfoblasta iz tkiva pacijenta oboljelog od Burkittovog limfoma (1). To je obavijeni virus s dvostruko zavijenom DNA koja je veličine 172 000 parova baza i koja kodira oko 100 gena (1,2). Prvi je virus koji je kloniran i sekvencioniran u potpunosti (3). EBV je visokospecifičan za ljude, jedini domaćin i izvor infekcije je čovjek (1,3)

3.1.2. Epidemiologija

Pretpostavlja se da je u svijetu oko 90% odraslog stanovništva zaraženo te Dunmire i sur. (4) tvrdi da je to možda i najrasprostranjeniji virus koji zaražava ljude. U istom radu stoji da je vjerojatnost pojave infektivne mononukleoze kod primoinfekcije manja što je osoba mlađa te da su adolescenti u najvećem riziku od razvoja infektivne mononukleoze kod primoinfekcije. Prevalencija EBV infekcije kod djece iznosi 10-90%, ovisno o dobi, geografskoj lokaciji i etnicitetu, socioekonomskom statusu i razini obrazovanja. Dunmire i sur. (4) navodi da je vjerojatno da djeca u razvijenim zemljama budu inficirana EBV kasnije u životu.

3.1.3. Replikacija i patogeneza

Limfociti B su ciljno mjesto i rezervoar EBV infekcije. To potvrđuje činjenica da ljudi s X vezanom agamaglobulinemijom (uopće nemaju limfocita B) ne razvijaju latentnu infekciju niti luče virus (5). Receptor za koji se veže je ujedno i receptor za C3d komponentu komplementa, odnosno CD21 koja se, osim na limfocitima B, nalazi i na stanicama višeslojnog pločastog epitela (VPE) u ždrijelu (1–3). Drugi važan receptor je molekula gp42 koja se veže za MHC II (3). EBV prvo dolazi zaraženim kapljicama na sluznicu ždrijela gdje ulazi u stanice koje čine VPE, a nakon toga ulazi u limfocite B u limfnom tkivu orofarinksa. Zaraženi limfociti počinju proliferirati te se limfom i krvlju šire cijelim tijelom (2). Spajanje virusa sa staničnom membranom uzrokuje prijelaz virusnog genoma iz kružnog u linearni oblik (1). Virus ulazi u stanicu spajanjem svoje ovojnice sa staničnom membranom te virusna DNA ostaje u jezgri u zasebnom episomu. Episom se rijetko ugrađuje u genom stanice te se tijekom mitoze dijeli zajedno sa staničnom jezgrom (3). Ugrađivanje može biti potaknuto bakterijskim polisaharidima i raznim mitogenima. Nakon sinteze virusne DNA i virusnih proteina virusne čestice se oslobađaju pupanjem.

3.1.4. Onkogeneza Epstein-Barr virusne infekcije

Ovisno o fazama virusnog životnog ciklusa EBV antigeni se dijele u tri skupine: 1. rani antigeni koji ne ovise o replikaciji virusne DNA, upućuju na početak virusne infekcije,

2. kasni antigeni koji su proteini virusne kapside i ovojnice te upućuju na produktivnu virusnu infekciju, 3. antigeni latentne faze koji se sintetiziraju u latentno inficiranim stanicama (EBNA 1,2, 3A,B,C, LMP 1,2) (1,6). Razlikujemo latentnu i litičku fazu infekcije. U latentnoj fazi dolazi do transkripcije latentnih gena *EBNA* (engl. *Epstein-Barr nuclear antigen*, *EBNA 1-6*), *LMP* (*Latent membrane protein*, *LMP1,2*) te nekodirajuće RNA (EBER) čiji produkti sprječavaju apoptozu i dovode do transformacije limfocita B (1,3). Ovisno o tome koji se geni ekspimiraju u latentnoj fazi razlikujemo latentna stanja I, II i III te je za svaku malignu bolest uzrokovanu EBV poznato u kojem su latentnom stanju zaražene stanice (7). LMP 1 se smatra glavnim EBV kodiranim onkogenom. Dovodi do aktivacije NF- κ B i interakcije s molekulama povezanim s regulacijom staničnog ciklusa kao što su JNK, STAT, PI3K, CDK2 i Rb. Djelovanjem na navedene molekule potiče stanicu na prelazak stanice s G₁ na S fazu te djeluje antiapoptotički (7). LMP-1 i LMP-2 proteini svoju onkogenu aktivnost izražavaju modulirajući popravak DNA(8). LMP-2 potiče staničnu transformaciju pomoću PI3K/Akt i ITAM/Syk signalnih puteva te potiče pojačanu staničnu proliferaciju potičući ekspresiju MYC i suprimirajući p27_{kip} (7). EBNA-1 se smatra kritično važnim u osiguravanju preživljenja latentno zaraženih stanica regulacijom prepisivanja gena domaćina (9). EBNA-2 direktno aktivira LMP-1 i c-Myc te ima važnu ulogu u olakšavanju proliferacije i preživljavanja zaraženih stanica. Uz EBNA-2 je usko povezana funkcija EBNA-LP. Ta dva proteina zajedno se ekspimiraju i potiču ekspresiju ciklina D2 i tako olakšavaju G₁/S tranziciju u staničnom ciklusu. EBNA-3A ima ulogu u preživljavanju immortaliziranih zaraženih stanica, a EBNA-3C sudjeluje u pretvorbi limfocita B u kontinuirano proliferirajuće limfoblastoidne stanice (LCLs) (7). Zanimljivo je da EBNA-3B po Yin i sur.(7) ima funkciju virusnim genomom kodiranog tumor supresor

gena koji inhibira proliferaciju transformiranih limfocita B kako bi osigurao dulje preživljenje doživotno zaraženog domaćina. EBV-om kodirana mala RNA (EBERs) potiču G₁/S tranziciju aktivirajući PI3K/Akt te inhibirajući p21 i p27 te PKR tumor supresorski gen(7). Zbog svih tih promjena limfocit B zaražen EBV dobiva visok mitotički potencijal koji se posebno izražava u stanjima oslabljene stanične imunosti. Infekcija EBV je povezana s nastankom malignih limfoma i karcinoma nazofarinksa(7). Litička faza infekcije započinje ekspresijom ranih gena BZLF1 i BRLF1 nakon čega se eksprimiraju kasni geni VCA koji su zaduženi za kodiranje proteina virusne kapside. Litičkom infekcijom nastaje veliki broj novih virusnih čestica koje mogu uzrokovati smrt stanice domaćina. Zaražavanjem limfocita B latentna je infekcija uspostavljena doživotno (3).

3.1.5. Putevi prijenosa

Pošto virus brzo ugiba u vanjskoj sredini, potreban je bliski kontakt za prijenos EBV infekcije: najčešće je to slinom tijekom ljubljenja ili dijeljenjem čaša, boca sa zaraženom osobom a moguće je i transfuzijom krvi. Uz to su zabilježeni i slučajevi prijenosa kod transplantacije hematopoetskih stanica i ostalih organa (2,4). Neki radovi navode i spolne odnose kao faktor rizika za prijenos infekcije međutim, tu literatura ne daje jednoznačan odgovor. Kao što je već navedeno, virus uspostavlja doživotnu latentnu infekciju u domaćinu koja se povremeno reaktivira no u imunokompetentnih osoba prolazi asimptomatski. Imunosuprimirane osobe češće imaju reaktivaciju infekcije te luče virus u slini (3).

3.1.6. Imunosni odgovor

U ranoj fazi litičke infekcije nastupa prolazna inhibicija CD4+ pomoćničkog odgovora što je posljedica produkcije BCRF 1 proteina. NK stanice i ADCC mehanizam uništavaju zaražene stanice bez prethodne senzibilizacije virusnim antigenima te čine prvu liniju obrane. Nakon nekoliko dana glavnu ulogu preuzimaju specifični citotoksični limfociti (CTL). U akutnoj infekciji prevladavaju CTL specifični za litičke antigene, dok u fazi rekonvalescencije dominiraju CTL usmjereni protiv latentnih antigena. Humoralni odgovor je složen te se također u akutnoj fazi pojavljuju protutijela usmjerena na litičke antigene (VCA i EA), a protutijela protiv latentnih antigena (EBNA 1,2, EBNA 3s, EBNA-LP) se pojavljuju kasnije (3). Kada se uspostavi adekvatan odgovor adaptivnog imunskog sustava na EBV infekciju virus može prijeći u latentni stadij u kojem virusni geni nisu izraženi, ali se virusni genom može dijeliti zajedno sa DNA zaraženih stanica (10).

3.1.7. Kliničke manifestacije (Infektivna mononukleoza)

Primarna infekcija se najčešće očituje kao infektivna mononukleoza. Inkubacija bolesti traje oko 42 dana (4). Kao što je navedeno prije, težina simptoma će ovisiti o dobi bolesnika te varira od subkliničkih infekcija do težih febrilnih oblika. U ranom djetinjstvu i dojenaštvu čak 90% infekcija prolazi inaparentno što se pripisuje nezrelosti imunskog sustava i niskoj infektivnoj dozi (2). Klasična klinička slika infektivne mononukleoze uključuje pacijenta 15-24 godina sa povišenom temperaturom koja traje 1-3 tjedna, pseudomembranoznom anginom, limfadenopatijom te hepatosplenomegalijom.

Limfadenopatija je najizraženija na vratu gdje se često nađu paketi angularnih limfnih čvorova. Naslage na tonzilama su posljedica nekroze epitela, a hepatosplenomegalija je najizraženija u drugom tjednu bolesti (2). Kašalj, curenje i začepljenost nosa su prisutni kod 48% bolesnika. Pacijenti se žale na mialgije, glavobolju, opću slabost, grlobolju i smanjen apetit (4). Bolest se može očitovati i bezbolnim povećanjem jednog ili više limfnih čvorova bez povišene tjelesne temperature. U kasnijoj životnoj dobi se očituje dugotrajnom vrućicom i klonulošću te može biti krivo shvaćena kao FUO (2,3). Kod osoba s oštećenom staničnom imunošću bilo koje etiologije u slučaju akutne infekcije ili reaktivacije može doći do nekontroliranog dijeljenja limfocita B i posljedično do razvoja B staničnih limfoma (5). Osobe s nasljednim X vezanim limfoproliferativnim sindromom mogu umrijeti od razvoja hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) (3). U laboratorijskim nalazima je prisutna limfocitoza sa više od 10% reaktivnih (atipičnih) limfocita u perifernoj krvi. Oko 70% limfocita ima CD8+ imunofenotipizacijski profil, omjer CD4+/CD8+ je smanjen, ali je apsolutni broj CD4+ limfocita očuvan što je važno za razlikovanje mononukleoze od HIV infekcije . Vrijednosti AST, ALT i LDH su često povišene (3). Komplikacije akutne bolesti su rijetke te uključuju opstrukciju dišnog puta, meningoencefalitis, streptokokni faringitis, hemolitičku anemiju te rupturu slezene (3)(5)(4). Također može doći do trombocitopenije zbog produkcije protutijela na vlastite trombocite od strane zaraženih limfocita B (5). U kasne komplikacije se ubrajaju zloćudne bolesti koje mogu nastati zbog onkogenog djelovanja latentnog virusa u limfatičnom tkivu (limfoproliferativni sindromi, nazofaringealni karcinom) (3). Bjornevik i sur. (11) su objavili kohortno istraživanje u kojem je sudjelovalo 10 milijuna mladih ljudi koji su bili dio vojske SAD-a. Utvrđeno je da je rizik od pojave multiple skleroze (MS) povećan 32 puta poslije

infekcije EBV u odnosu na osobe koje nisu preboljele EBV infekciju. Autori navode da se ovi rezultati ne mogu objasniti nikakvim drugim faktorom rizika za MS te se dolazi do zaključka da je EBV infekcija vodeći uzrok MS.

3.1.7.1. Dijagnoza

Pošto sindrom infektivne mononukleoze može biti uzrokovan infekcijom EBV, CMV, HHV tipa 6 i 7, toksoplazmom (*Toxoplasma gondii*) te primarnom infekcijom HIV-1 mora se postaviti etiološka dijagnoza infekcije infektivne mononukleoze. Prvi znak da bi se moglo raditi o infektivnoj mononukleozu je obično limfocitoza s više od 10% atipičnih limfocita u perifernoj krvi. U prošlosti se EBV infekcija dokazivala otkrivanjem heterofilnih protutijela klase IgM usmjerenih protiv eritrocita sisavaca koja nastaju tijekom imunskog odgovora na primarnu infekciju EBV. Međutim, oko 40% djece mlađe od 4 godine ne razvije heterofilna protutijela koja se pojavljuju i u bolestima koje uzrokuju i drugi uzročnici (4). Danas se za dijagnozu koristi detekcija protutijela na određene antigene imunoenzimskim testovima (ELISA). Praćenjem pojave pojedinih protutijela se može odrediti faza infekcije.

3.1.7.2. Serološka dijagnostika

Potkraj prvog tjedna bolesti pojavljuju se IgM anti-VCA (engl. *viral capsid antigen*) protutijela koja nestaju za 2-3 mjeseca (3) te se kod djece i odraslih s akutnom infekcijom ne moraju uvijek pojaviti (12). IgG anti-VCA protutijela koja se pojavljuju usporedno ostaju doživotno prisutna u krvi. IgG anti-EA (engl. *early antigen*) protutijela se pojavljuju kod

većine bolesnika, odraz su replikativne aktivnosti i mogu perzistirati nekoliko mjeseci. Kod 30% bolesnika se ne pojave, a tijekom života se mogu ponovno pojaviti bez simptoma infekcije EBV-om.(3). Također je primjećeno da se povišeni titrovi IgG anti-EA mogu pronaći kod bolesnika s nazofarigealnim karcinomom (13). IgG anti-EBNA-1 protutijela su nedetektabilna tijekom prva 3-4 tjedna bolesti stoga označavaju prošlu infekciju. Također, nedetektabilna su u većine bolesnika s kroničnom EBV infekcijom te kod imunokompromitiranih. IgG anti-EBNA-2 se pojavljuju rano te su prisutna u oko 30% bolesnika (14). Koristeći samo IgG anti-VCA, IgM anti-VCA i IgG anti-EBNA-1 se lako razlikuje akutna od prošle infekcije u imunokompetentnog bolesnika (12). Prisutnost IgG i IgM klase anti-VCA protutijela bez IgG anti-ENBA-1 protutijela označava akutnu infekciju, a prisutnost IgG anti-VCA i IgG anti-EBNA-1 uz odsutnost IgM anti-VCA protutijela označava prošlu infekciju

Tablica 1. Interpretacija seroloških laboratorijskih nalaza kod određivanja faze infekcije EBV-om prema (12).

IgM anti -VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EBNA-1	Tumačenje
-	-	-	nema imunosti
+	-	-	akutna infekcija ili nespecifično*
+	+	-	akutna infekcija
-	+	+	prošla infekcija
-	+	-	akutna ili prošla infekcija*
+	+	+	reaktivacija ili kasna primoinfekcija*
-	-	+	prošla infekcija ili nespecifično*

(*) označava potrebu za daljnjim testovima

Serološke metode postavljanja etiološke dijagnoze nemaju praktičnu vrijednost u imunokompromitiranih i u pacijenata koji boluju od tumora povezanih s EBV(12).

3.1.7.3. Liječenje

Liječenje je simptomatsko i uključuje mirovanje, analgetike, antipiretike i obilan unos tekućine. Kratkotrajna primjena kortikosteroida indicirana je kod akutne opstrukcije gornjih dišnih puteva ili kod jake autoimunosne trombocitopenije ili anemije. Ako nastupi bakterijska superinfekcija ne preporučuje se korištenje amoksicilina i klindamicina zbog mogućnosti pojave osipa (3).

3.2 Virus humane imunodeficijencije

3.2.1. Otkriće virusa

Virus humane imunodeficijencije (HIV) se svrstava u porodicu *Retroviridae*, potporodicu *Orthoretrovirinae*, rod *Lentivirus* (15). U 80-tim godinama prošlog stoljeća u SAD-u je zabilježena neobično visoka smrtnost među tzv. 4 H pacijentima (homoseksualci, hemofiličari, Haićani, heroinski ovisnici) od oportunističkih infekcija i to prvenstveno od pneumonije uzorkovane *Pneumocistis jirovecii*. Prva istraživanja povezala su bolest s nepoznatim mikroorganizmom koji se širi krvlju i spolnim putem. Od 1986. novootkriveni mikroorganizam se službeno naziva virus humane imunodeficijencije (HIV) (15).

3.2.2. Građa virusa

HIV je kuglasta oblika promjera 80-110 nm s cilindričnom kapsidom i dvostrukom lipidnom ovojnicom sa 72 glikoproteinska izdanka. Izdanci su sastavljeni od dva dijela: vanjskog (gp120) koji strši iz lipidne ovojnice i unutarnjeg (gp41) koji je utisnut u nju. Na ovojnici su prisutni i različiti proteini stanica domaćina, primjerice MHC I i II koje virusna stanica stječe tijekom procesa pupanja. U središnjem dijelu nalaze se 4 proteina nukleokapside (p24, p17, p9 i p7). P7 i p9 zajedno tvore jezgru virusa u kojoj se nalaze dvije istovjetne kopije jednolančane pozitivne RNA duljine 9,2 kb koje su omeđene ponavljajućim sljedovima nukleotida (engl. *long terminal repeat*- LTR). Za RNA su također vezani i virusni enzimi: reverzna transkriptaza, integraza i proteaza. Tri su glavna gena: *gag* (kodira tvorbu

proteina nukleokapside), *pol* (za enzime reverznu transkriptazu, integrazu i proteazu) i *env* (kodira glikoproteine virusne ovojnice gp120/140 te gp41). Šest regulacijskih gena (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*) su odgovorni za zaražavanje stanice, nastanak bolesti i proizvodnju novih virusnih čestica. Danas razlikujemo dva tipa HIV-a: HIV-1 dominira te je odgovoran za pandemiju i HIV-2 koji je ograničen na zapadnu i središnju Afriku, ima slabiji virulentni potencijal te na ovojnici izražava gp105 (umjesto gp120) i gp36 (umjesto gp41) (16). HIV-1 se dijeli u skupine M, N, O, P, a HIV-2 A-H. Dominantan je HIV-1 skupina M koji se dalje dijeli na podtipove A-D, F-H, J i K. Zbog učestalih rekombinacija u ograničenog broja zaraženih se pojavljuju rekombinantni oblici virusa CRF (engl. *circulating recombinant forms*) i URF (engl. *unique recombinant forms*) (16). Virus je osjetljiv prema fizikalnim i kemijskim sredstvima: sapun, alkohol (70%-tni) inaktiviraju virus pri sobnoj temperaturi. UV zračenje, organski jodni spojevi i grijanje pri 56 stupnjeva tijekom 30 minuta također uništavaju virus. Kao slobodan virus HIV je postojan do 15 dana. (15,16).

3.2.3. Epidemiologija HIV-a

Danas u svijetu živi oko 37 milijuna ljudi s HIV-om, a virus je dosad odnio oko 30 milijuna života. 70% zaraženih je u Africi, više od 20% u Aziji. Oko 20% zaraženih ne zna da ima HIV (17). U Hrvatskoj je registrirano oko 1500 osoba s HIV-om, od toga 500 je imalo AIDS. Glavni putevi prijenosa su: spolnim odnosom, krvlju te s majke na dijete (in utero, pri prolasku kroz porođajni kanal ili dojenjem). Virus se nalazi u krvi, spermi i vaginalnom sekretu zaražene osobe. Ako dođe do kontakta sluznice sa zaraženim izlučevinama

moć je prijenos HIV-a. Rizik prijenosa po jednom spolnom odnosu varira o tome je li zaražena osoba insertivni ili receptivni partner, o stadiju zaraze HIV-om te o broju virusa u izlučevini (dobro korelira s brojem virusa u krvi). Postojanje ulceracija na sluznici i menstruacija povećavaju rizik od prijenosa. Iako se danas strogo kontrolira krv koja je namijenjena za transfuziju, rizik prijenosa tim putem se ne može potpuno eliminirati. Također, prijenos je moguć presađivanjem organa i umjetnom oplodnjom. Neliječene trudnice će svoje dijete zaraziti u do 40% slučajeva, a liječene u manje od 2%. HIV se ne može prenijeti rukovanjem, ručnicima, respiratornim kapljicama, insektima ili preko domaćih životinja (16). Rizične skupine odraslih za infekciju HIV-om su: muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (glavni put prijenosa u razvijenim zemljama), intravenski ovisnici, hemofiličari koji su primali faktore VIII ili IX prije 1985. te osobe koje su primile HIV-om zaraženi krv ili organ. Globalno je heteroseksualni spolni odnos najčešći put prijenosa (17).

3.2.4. Ulazak u stanicu i replikacija

HIV u stanicu ulazi preko svog receptora, molekule CD4 koja je izražena na pomoćničkim limfocitima T, monocitima, makrofagima i dendritičkim stanicama. Sve te stanice mogu biti zaražene HIV-om i postati rezervoari infekcije. Nadalje, potrebni su još jedan ili oba kemokinska koreceptora: CCR5 i/ili CXCR4. Osobe koje su homozigoti za deleciju 32 para baze u genu *CCR* na stanicama nemaju funkcionalan CCR5 te se ne mogu zaraziti HIV-om od strane R5 sojeva virusa (17), a osobe koje su heterozigoti slabije izražavaju

CCR5 te imaju nižu viremiju i sporiju progresiju bolesti. Sojevi HIV-a se dijele na: M tropne koji prvenstveno zaražavaju makrofage i koriste se koreceptorom CCR5 (R5 virusi) te na T tropne koji zaražavaju limfocite T i koriste se koreceptorom CXCR4 (X4 virusi) . Mnogi se virusi ipak mogu koristiti sa oba koreceptora. X4 virusi mogu stvarati sincicije zaraženih i nezaraženih stanica što virusu omogućava prelazak iz stanice u stanicu bez izlaska u krvotok te zarazu stanica koje nemaju receptore za HIV(16). R5 tropni sojevi prevladavaju u fazi transmisije i u ranoj infekciji, a X4 sojevi nastaju kasnije. Kao što je već rečeno, prvo dolazi do interakcije gp120 s CD4 receptorom, a onda gp41 reagira s fuzijskim proteinom te dolazi do spajanja virusa sa staničnom membranom. Zatim se virusna nukleokapsida i genom unose u citoplazmu. Reverzna transkriptaza prepisuje virusnu RNA u jednolančanu DNA te je sklona pogreškama, Kalenić i sur. (15) navodi da do greške dolazi u jednom na svakih 2000 parova baza, što je otprilike 5 parova baza s greškom po genomu HIV-a. Zbog toga nastaju sojevi virusa s novim biološkim osobinama što dovodi do učinkovitijeg prikrivanja virusa od imunskog sustava domaćina i do razvoja rezistencije na antiretrovirusno liječenje. Obje molekule RNA se istodobno repliciraju te dolazi do rekombinacije između njih. Molekule DNA u nastajanju se prebacuju između jedne i druge kopije RNA što se naziva „izbor kopije“. Rekombinacije, isto kao i pogreške reverzne transkriptaze, donose nova svojstva virusu te se stvara niz genetički srodnih virusa. Zatim se virusna RNA razgrađuje, stvorena DNA se podvostručuje i tvori dvolančanu DNA koja je prijelazni oblik virusnog genoma (provirus). Kompleks DNA i integraze se smješta u jezgru gdje se provirusna DNA ugrađuje u DNA domaćina gdje može ostati latentna ili natjerati stanicu na prepisivanje koristeći staničnu RNA polimerazu. Nastaju virusne RNA i nekoliko mRNA koji sadržavaju *gag*, *gag-pol* i *env*

sekvence. Iz tih komponenti se translacijom stvaraju virusni proteini, a kapside se oblikuju blizu stanične stijenke te se tamo cijepaju poliproteinske tvorbe u funkcionalne strukturne proteine i enzime. Nove virusne čestice se oslobađaju pupanjem pri čemu dobivaju lipidnu ovojnici (15).

3.2.5. Patogeneza

Infekcija HIV-om postupno dovodi do uništenja populacije CD4+ limfocita T. CD4+ limfociti mogu biti uništeni izravnim citopatskim učinkom virusa, uništavanjem zaraženih stanica putem imunskog sustava, zbog aberantnog imunskog odgovora ili putem apoptoze. HIV uništava zdravlje zaraženih neprestanom imunoaktivacijom i upalom (što dovodi do kardiovaskularnih incidenata, oštećenja bubrega, karcinoma itd.) i dovođenjem organizma do stanja imunodeficijencije (16). Prilikom aktivacije T stanica antigenima ili citokinima dolazi do pojačane aktivnosti NF- κ B koji se translocira u jezgru gdje se veže za svoja vezna mjesta. LTR sekvence koje okružuju HIV genom integriran u genom domaćina također sadrže vezna mjesta za NF- κ B te on može poticati ekspresiju virusnih gena vežući se na LTR. Nadalje, TNF i mnogi drugi citokini koje proizvode makrofagi mogu stimulirati NF- κ B aktivnost u limfocitima T(17). Proizvodnja proinflammatoryh citokina i posljedična aktivacija NF- κ B može biti uzrokovana antigenima HIV-a ili bilo kojeg drugog mikroorganizma. Stvara se začaran krug u kojem infekcija uzrokuje aktivaciju limfocita T koja sve više širi infekciju HIV-om i smanjuje broj funkcionalnih CD4+ limfocita što posljedično dovodi do smanjene otpornosti na infekciju koja onda ponovno pojačava aktivaciju NF- κ B i proizvodnju citokina (17). Osim imunskog sustava HIV

napada i živčani sustav gdje virus zaražava stanice mikroglije. Abnormalnosti koje HIV infekcija uzorkuje u SŽS očituju se kao meningitis, encefalitis, vakuolarne neuropatije, mijelopatije i progresivna encefalopatija koja se još naziva i HAND (od engl. *HIV associated neurocognitive disorders*). Na obdukciji se zahvaćenost SŽS otkrije u 90% zaraženih, dok 40-60% ima klinički manifestnu neurološku disfunkciju. (17).

3.2.6. Prirodan tijek infekcije HIV-om

Neliječena infekcija HIV-om prolazi kroz sljedeće faze: 1. akutni retroviralni sindrom, 2. kronična faza, 3. AIDS.

3.2.6.1. Ulazak virusa u organizam i diseminacija

Ako HIV dođe u doticaj sa sluznicom može proći kroz nju transportom kroz Langerhansove stanice nakon čega traži stanice sa CD4 receptorom u sluznici i submukoznom tkivu. Nakon što se virus umnoži u limfocitima mukoze i submukoze, širi se u lokalni limfni čvor zaraženim dendritičkim stanicama. Unutar par dana od zaraze dolazi do replikacije virusa u limfnim čvorovima i viremije koja se može dokazati 7-11 dana nakon zaraze. Virus diseminira po cijelom tijelu i zaražava CD4+ limfocite, dendritičke stanice i makrofage. Ako virus dospije izravno u krv, prva meta širenja je slezena i drugi limfoidni organi koji tada postaju mjesto primarne infekcije (16). Širenje infekcije uzrokuje razvoj domaćinovog staničnog i humoralnog imunskog odgovora što dovodi do serokonverzije 3-7 tjedana od infekcije. Prije razvijanja imunskog odgovora dolazi do najveće replikacije virusa i posljedično do propadanja čak do 80% pomoćničkih

limfocita, pogotovo u gastrointestinalnom sustavu. Nastaju i CD8+ limfociti T specifični za HIV za koje se pretpostavlja da uzrokuju pad viremije i stavljaju infekciju pod kontrolu iako i njihov odgovor tijekom vremena postaje sve disfunkcionalniji.

3.2.6.2. Akutni retrovirusni sindrom

U 40-90% zaraženih dolazi do akutnog retrovirusnog sindroma koji predstavlja odgovor domaćina na inicijalno širenje virusa, očituje se kao samoograničavajuća bolest slična gripi ili mononukleози te traje do 4 tjedna. Nakon 5-8 mjeseci uspostavlja se ravnoteža između viremije i broja CD4+ limfocita što se u stranoj literaturi naziva „viral set point“. Što je veća viremija i manji broj CD4+ limfocita u „set point-u“ brža je progresija prema AIDS-u.

3.2.6.3. Kronična faza

Nakon akutnog retrovirusnog sindroma nastupa asimptomatsko (kronično) razdoblje koje može trajati nekoliko godina bez liječenja i koje može, a ne mora imati neke lakše manifestacije kao što su oralna ili vaginalna kandidijaza, herpes zoster, ali i neke teže kao što su tuberkuloza. Kao što je već spomenuto, tijekom infekcije dolazi do mutacija i razvoja novih „kvazispecijesa“ HIV-a koji za posljedicu imaju to da organizam ne može potpuno uništiti virus koji utemeljuje kroničnu infekciju koja polako uništava imunosti sustav. Stvara se rezervoar latentno zaraženih mirujućih CD4+ stanica na koje CD 8+ limfociti nemaju utjecaja i koje nalazimo i u osoba na antiretrovirusnoj terapiji (ART). Te stanice miruju s virusnom DNA integriranom u svojem genomu dok ne dobiju aktivacijski

signal o čemu je također već ranije bilo govora. Tijekom svih faza infekcije HIV-om dolazi do stalnog umnažanja virusa što dovodi do pojačanog umiranja i stvaranja limfocita te se njihov broj polagano smanjuje. Kako opada broj CD4+ limfocita imunski odgovor dodatno slabi te su viremija i postotak zaraženih CD4+ limfocita sve viši.

3.2.6.4. HIV bolest (AIDS)

Kada desetak godina nakon zaraze broj limfocita CD4+ padne ispod 200/mm³ dolazi do drastičnog povećanja viremije, dugotrajne vrućice, prostracije, gubitka težine, proljeva i generalizirane limfadenopatije. Može doći do pojave oportunističkih infekcija kao što su one uzrokovane *P.jirovecii*, *C.neoformans*, *T.gondii*, CMV, atipičnim mikobakterijama itd. te do pojave neoplazmi (Kaposijev sarkom, B stanični limfomi, karcinomi cerviksa i anusa) ili neuroloških bolesti. Takvo stanje se naziva AIDS (od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*) ili hrvatskim nazivom kopnica te u neliječenih osoba zaraženih HIV-om neizbježno dovodi do smrti.(16,17). Kod manjeg broja neliječenih bolest ne slijedi ovaj obrazac te razlikujemo: brze progresore (kronična faza kod njih traje samo 2-3 godine), dugoročne neprogresore (čine 15% zaraženih, ni nakon 10 godina ne dobiju AIDS, asimptomatski su sa stabilnim brojem CD4+ stanica i niskom viremijom) i elitne kontrolore (imaju nemjerljivo nisku viremiju). Tijekom infekcije HIV-om organizam je u stanju kronične imunosne aktivacije što može dovesti do disfunkcije endotela i posljedično do kardiovaskularnih incidenata, osteopenije, osteoporoze, dijabetesa, oštećena jetre i bubrega. Nadalje, u osoba zaraženih HIV-om se češće pojavljuju bolesti sa autoimunomnom podlogom kao što su psorijaza, Gravesova bolest, ITP, primarna bilijarna ciroza itd.

3.2.7. Dijagnoza

Prvo se serološki određuju protutijela na HIV EIA ili ELISA metodama, uzorak za dijagnostiku je serum iz pune krvi, a razvijene su i metode koje koriste slinu, kapljicu krvi iz prsta ili osušenu kapljicu krvi na filtrirnom papiru. Rezultat EIA može biti negativan, reaktivan ili neodređen, a svaki koji nije negativan zahtjeva daljnju obradu. Ako je test reaktivan ili neodređen, dijagnoza HIV infekcije se potvrđuje WB testom (može razlikovati protutijela na HIV-1 i HIV-2). Ako je WB negativan ili neodređen, a postoji sumnja na recentnu HIV infekciju može se provesti i EIA Ag-At test ili NAT na HIV RNA. Suvremeni testovi četvrte generacije detektiraju protutijela na HIV-1 i 2 i p24 antigen (sposobnošću testa da detektira antigene moguće je ranije otkrivanje infekcije) te se nazivaju kombinirani Ag/At testovi za HIV, a testovima treće generacije se određuju samo protutijela na HIV. Dijagnostički prozor za testove treće generacije je oko 21-28 dana, za testove četvrte generacije 14-17 dana, a za molekularnu dijagnostiku 7-14 dana nakon zaraze. Ako je prošlo više od 3 mjeseca od infekcije, a test četvrte generacije je negativan, infekcija se može isključiti (16)

3.2.8. Liječenje i prevencija

Glavni cilj je suzbijanje virusne replikacije. Liječenje osoba zaraženih HIV-om se sastoji od uzimanja 2 ili više antiretrovirusnih lijekova te se naziva kraticama ART, cART ili HAART. Osobe koje se pridržavaju ART mogu doživjeti normalnu starost te se očekuje da osoba zaražena u 20. godini života živi bar još 50. Postoji pet skupina antiretrovirusnih

lijekova: nukleozidni ili nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), inhibitori proteaze, inhibitori integraze i inhibitori ulaska HIV-a u stanice. Ako pacijent koristi tri antivirusna lijeka viremija se snižava na nedetektibilne razine i ostaje takva sve dok se pacijent pridržava terapije. Također se razina CD4+ limfocita ustabili i počinje polagano rasti dok ne dosegne normalne razine. ART također smanjuje vjerojatnost prijenosa infekcije s majke na dijete. Usprkos napretku koje je ART uveo u borbu protiv HIV-a postoje i brojne nuspojave: niže opisan IRIS, lipoatrofija, lipoakumulacija, povećana koncentracija lipida u krvi, inzulinska rezistencija, periferne neuropatije i štetni učinci na funkciju jetre, bubrega i KV sustava. Pacijenti koji se liječe ART-om najviše umiru od karcinoma te nabrojanih disfunkcija organskih sustava za koje se smatra da su posljedica stalne upalne aktivnosti i disfunkcije imunskog sustava. Prevencija HIV infekcije se sastoji od prakticiranja sigurnih spolnih odnosa, obuhvata svih osoba zaraženih HIV-om s ART-om (pogotovo trudnica) te davanjem postekspozicijske profilakse novorođenčadi i osobama za koje se sumnja da su imali rizičan spolni odnos. Predekspozicijska primjena antiretrovirusnih lijekova je osobito korisna u populacijama u kojima je velika učestalosti HIV infekcije (MSM). Prijenos iglama i štrcaljkama se prevenira programima dijeljenja čistih igala ovisnicima i programima razmjene igala, uputama za dezinfekciju pribora, a prijenos transfuzijom krvi i krvnim derivatima se smanjuje testiranjem davatelja krvi i tretiranjem donirane krvi postupcima koji dovode do inaktivacije virusa (17,18).

3.2.9. Imunorekonstruktivni sindrom

Imunorekonstruktivni sindrom ili IRIS (od engl. *Immune Reconstitution Inflammatory syndrome*) je autoimunosni fenomen koji se pojavljuje prilikom oporavka imunskog sustava zbog početka ART i zahvaća oko 25% osoba zaraženih HIV-om. Najčešće se pojavljuje unutar 3 mjeseca od početka terapije i nastaje zbog poremećene regulacije imunskog odgovora na infektivne (gljivice, mikobakterije, virusi) i neinfektivne antigene. Razlikujemo paradoksnu i razotkrivajući oblik. Kod paradoksnog postoji oportunistička infekcija koja je uspješno otkrivena i liječena prije početka ART, a nakon početka terapije se bolest pogoršava uz nove znakove i simptome. U razotkrivajućem obliku je oportunistička bolest također ranije prisutna, ali nije otkrivena ni liječena. IRIS može biti blag i samoograničavajući, ali može perzistirati i godinama. Najčešći znakovi koji se nalaze su: lokalizirani limfadenitis, dugotrajna vrućica, hepatitis, uveitis, sarkoidoza, hipertireoza i plućni infiltrati. Može zahvatiti i SŽS te tada postaje opasan za život. Dijagnoza se postavlja isključivanjem, a liječenje se provodi kortikosteroidima (19).

4. Kliničke manifestacije EBV infekcije kod osoba zaraženih

HIV-om

4.1. Oralna vlasasta leukoplakija (OVL)

Očituje se kao mrežolike bijele lezije smještene na lateralnim stranama jezika, a ponekad i na sluznici obraza. Posljedica je reaktivacije EBV i litičke infekcije kod imunosuprimiranih bolesnika u stanicama VPE ždrijela (3). Osim kod imunosuprimiranih osoba zaraženih HIV-om, OVL se pojavljuje i kod pacijenata koji primaju radioterapiju, kemoterapiju, koji su primatelji transplantata i kod osoba uznapredovale dobi (20). Lezije se ne mogu sastrugati te ju je važno razlikovati od kandidijaze u kojoj se naslage lagano skidaju. Pojavljuje se u ranoj simptomatskoj fazi HIV infekcije (0.-5. godine nakon zaraze) kad je broj CD4+ limfocita 100-500/mm³ (21,22). Pod mikroskopom je vidljiva akantoza i hiperkeratoza uz prisustvo baloniranih stanica. EBV RNA se može izolirati iz stanica (20). Kod HIV pozitivnih osoba, vlasasta leukoplakija se ne smatra premalignom lezijom. Testiranje na HIV treba ponuditi svim osobama koje se prezentiraju s oralnom vlasastom leukoplakijom jer se ona smatra stanjem s mogućom prevalencijom HIV-a >0,1% (18). Liječi se aciklovirom.

4.2. Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom (HL) je zloćudna neoplazma koja nastaje u limfnim čvorovima. Prvi ga je opisao Sir Thomas Hodgkin 1832. (23). Spada u ne-AIDS definirajuće tumore te čini 6% svih limfoma kod osoba zaraženih HIV-om(24).

4.2.1. Klasifikacija

HL dijelimo na nodularnu limfocitnu predominaciju Hodgkinovog limfoma (NLPHL) koja čini 5% slučajeva i na klasični Hodgkinov limfom (cHL) u koji spada 95% slučajeva (25). Potonji je povezan s EBV-om i AIDS-om te se dalje se dijeli na četiri tipa: 1. nodularnu sklerozu, 2. mješovitu celularnost, 3. limfocitnu depleciju i 4. limfocitima bogat cHL(26).

4.2.2. Građa

cHL je histološki karakteriziran pojavom binuklearnih tumorskih Reed-Sternbergovih stanica (RS) koje potiču od limfocita B. Uz RS, cHL se sastoji od mononuklearnih Hodgkinovih stanica i raznih upalnih stanica čiji sastav ovisi o histološkom podtipu cHL (26). RS čine manje od 1% tumorske celularnosti, komuniciraju s mikrookolišem te formiraju stanični milje koji ih štiti od imunskog odgovora domaćina, a taj milje zauzvrat potiče rast i razvoj RS. Smatra se da jaka imunosupresija, kao ona u AIDS-u, remeti tu „simbiozu“ RS i staničnog miljea pa je incidencija HL najveća kod umjereno sniženog broja CD4+ stanica (27). Aries i Montoto (25) navode da incidencija HL raste kako se broj CD4+ stanica približava rasponu 225-249/mm³, ali kako njihov broj pada još niže pada i

incidencija. Time se može objasniti zašto ART koja dovodi do djelomičnog oporavka CD4+ stanica može povećati rizik za razvoj HL (27).

4.2.3. Epidemiologija

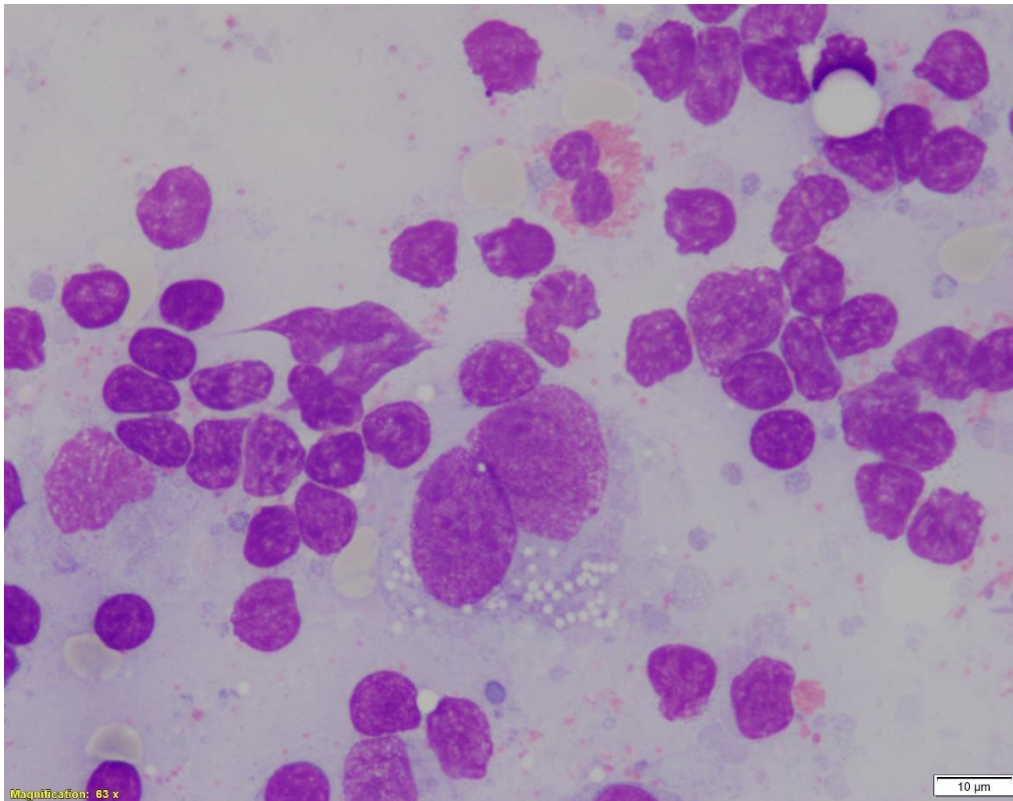
Van konteksta HIV-a Hodgkinov limfom ima bimodalnu distribuciju te je najučestaliji u dobnom rasponu 20-30 godina i 50-65 godina, a medijan starosti u kojoj se pojavljuje u osoba zaraženih HIV-om su rane 30te i to oko 7 i pol godina od zaraze(27). U populaciji osoba zaraženih HIV-om pojavljuje se oko 10 puta češće nego u općoj populaciji (19). U osoba zaraženih HIV-om oboljelim od HL nalazimo češću pojavu mješovite celularnosti (čini oko 50% slučajeva kod HIV pozitivnih) i limfocitne deplecije u odnosu na bolesnike koji su HIV negativni. EBV se može detektirati u gotovo svim slučajevima HL kod HIV pozitivnih osoba: RS izražavaju latentno stanje II te su eksprimirani LMP1, 2, EBNA 1 i EBERs i BARTs (7).

4.2.4. Klinička slika

Bezbolni limfni čvorovi koji rastu tijekom više mjeseci su čest znak. Tri najčešća mjesta prezentacije bolesti su medijastinum i limfni čvorovi na vratu. Pruritus koji ne popušta na topikalnu terapiju može biti rani simptom (28). Često se javljaju B simptomi (vrućica, noćno znojenje i gubitak tjelesne težine). U usporedbi s općom populacijom HIV bolesnici s limfomima češće imaju B simptome, češće je ektranodalno širenje bolesti te je veća vjerojatnost pojave bolesti koja zahvaća koštanu srž (25).

4.2.5. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja biopsijom i imunohistokemijom na CD20, CD3, CD15, CD30, BCL-2 i LMP-1. FDG-PET/CT i biopsija koštane srži su također nužni. Staging se provodi po Ann- Arbor klasifikaciji.



Slika 1. Hodgkinov limfom u punktatu limfnog čvora osobe zaražene HIV-om.
(Ljubaznošću prof.dr.sc. Adriane Vince)

4.2.6. Liječenje

Prva linija uključuje kemoterapijske protokole kao što su ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) i, ako je potrebno, radioterapiju. Za nepovoljnije slučajeve su rezervirani toksičniji protokoli kao Stanford V ili BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin i prednizolon). Primjena ART i kemoterapije može dovesti do veće toksičnosti: inhibitori proteaze se trebaju izbjegavati jer njihova upotreba uz kemoterapeutike dovodi do povećane mijelotoksičnosti. Uz ABVD protokol uspješno se primjenjuje i ART. Posebna terapija za HIV-HL bolesnike nije definirana te je prognoza za njih prije uvođenja ART bila izrazito loša. Mnoge studije dolaze do zaključka da se HIV-HL bolesnici mogu uspješno liječiti kao i imunokompetentni bolesnici s HL. Druga linija liječenja se primjenjuje u refraktornim slučajevima i u relapsima: „salvage“ kemoterapija (ESHAP, DHAP, IGEV, MINE, GEM-P protokoli) i visokodozna terapija uz spašavanje autolognih matičnih stanica (HDT/ASCR). Nade se polažu i u anti-CD30 monoklonsko protutijelo brentuksimab vendotin čija primjena još nije zaživjela kod HIV-HL pacijenata (25).

4.3. Non- Hodgkinovi limfomi

Non-Hodgkinovi limfomi (NHL) čine oko 80-85% limfoma kod osoba zaraženih HIV-om(24,29). Oko 45% Non Hodgkinovih limfoma kod HIV pozitivnih se klasificira kao DLBCL, a ostatak čine Burkittov limfom (30-40%) i limfomi koji se ne mogu klasificirati (do 30%) (19,30).

4.3.1. Burkittov limfom

Burkittov limfom (BL) je rijedak i agresivan NHL koji se svrstava u AIDS definirajuće zloćudne bolesti.

4.3.1.1. Klasifikacija

Dijeli se na endemski (pojavljuje se u ekvatorijalnoj Africi, obično se prezentira kao tumor čeljusti te su u više od 90% stanice pozitivne na EBV), sporadični (pojavljuje se i izvan Afrike, najčešće se prezentira kao abdominalni tumori, stanice su pozitivne na EBV u 25% slučajeva) i BL povezan s imunodeficijencijama (najčešće s HIV-om, pozitivan je na EBV u 25-40% slučajeva) (3,31). U gotovo svim slučajevima BL nalazi se translokacija *MYC* gena na kromosomu 8 koja uzrokuje povećanu ekspresiju *MYC* i posljedično dovodi do nastanka BL. Najčešća translokacija (nalazi se kod 80% BL) je t(8;14)(q24;q32). Također, u BL povezanom s HIV-om češće se nalaze mutacije gena *ID3* i *TCF3* nego kod endemskih oblika. Nadalje, u BL povezanim s HIV-om rjeđe se nalaze mutacije u *DNMT1*, *SNTB2* i *CTCF* genima, a češće su mutacije u *BCL7A* i *BCL6* genima u odnosu na

sporadične oblike (31). Stanice zaražene s EBV u BL su u latentnom stanju I te u skladu s tim izražavaju gene *EBNA1* i *EBERs* (7).

4.3.1.2. Građa

Sastoji se od malih nezarezanih limfocita B s obilnom bazofilnom citoplazmom. Makrofazi s kracima koji se protežu između stanica limfoma daju BL karakterističan zvjezdast izgled. BL povezan s HIV-om se histološki ne razlikuje od sporadičnog ili endemskog BL (3,31).

4.3.1.3. Epidemiologija

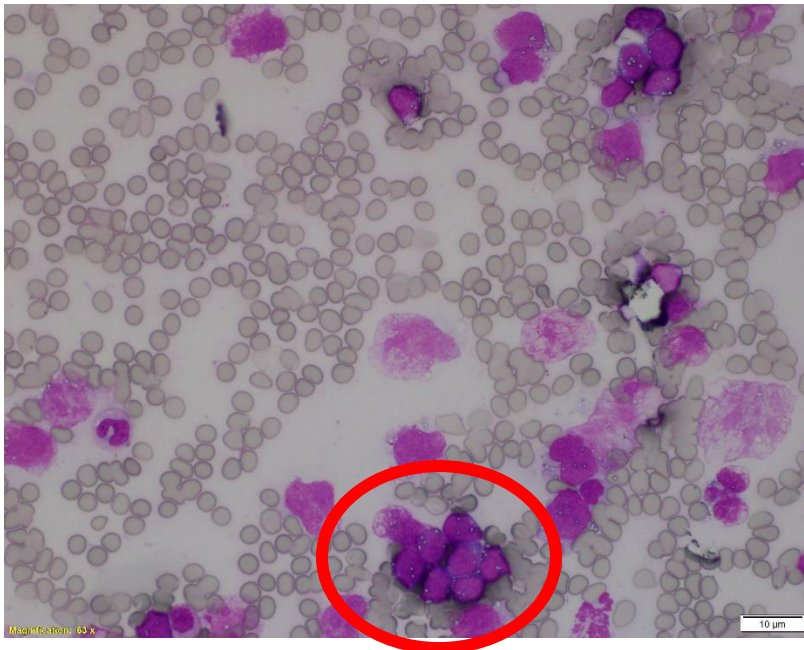
BL čini 1-2% NHL u općoj populaciji te na njega otpada 40% s HIV-om povezanih limfoma. Osobe zaražene HIV-om imaju do 20% povećan cjeloživotni rizik od razvoja BL bez obzira na ART te se uvođenjem ART kod njih nije smanjila incidencija BL. Nadalje, incidencija ne ovisi ni o broju CD4+ stanica (31).

4.3.1.4. Klinička slika

BL povezan s HIV-om se češće prezentira nodalnom bolešću u odnosu na endemski oblik, ali prvi simptomi se obično pojave zbog ekstranodalnog širenja u koštano srž i gastrointestinalni sustav. Osobe zaražene HIV-om koje razviju BL češće će imati B simptome i kasnije će im biti postavljena dijagnoza u odnosu na HIV negativne osobe s BL (31–33).



Slika 2. Burkittov limfom u desnoj maksilarnoj molarnoj regiji. Pacijent je 42-godišnji muškarac kojemu je to bila prva manifestacija HIV infekcije. Prema (34)



Slika 3. Nakupine stanica Burkittovog limfoma u punktatu koštane srži osobe zaražene HIV-om. (Ljubaznošću prof.dr.sc. Adriane Vince)

4.3.1.5. Liječenje

Standardni kemoterapijski protokol je CHOP (ciklofosfamid, hidroksidanorubicin, vinkristin, prednizon), a u literaturi se ističe učinkovitost kombinacije agresivnijeg protokola CODOX-M (ciklofosfamid, vinkristin, doksorubicin i metotreksat) sa IVAC protokolom (ifosfamid, etopozid, citarabin) (31). Barnes i sur. (35) navodi da je preživljenje pacijenata veće kad se CODOX-M-IVAC koristi s rituksimabom u odnosu na primjenu protokola bez rituksimaba. Također, u literaturi se navodi i efektivnost protokola B-ALL/NHL2002 (36). U pacijenta bez širenja bolesti u CNS može se primijeniti manje toksičan DA-EPOCH-R protokol (31).

4.3.2. Difuzni B velikostanični limfom (DLBCL)

DLBCL (od engl. *diffuse large B-cell lymphoma*) spada u AIDS definirajuće zloćudne bolesti te uz Burkittov limfom čini najveći broj NHL koji se pojavljuju kod osoba zaraženih HIV-om. (19).

4.3.2.1. Klasifikacija

DLBCL je heterogena bolest. Healey i Dave (37) u svome radu prilažu tablicu sastavljenu prema SZO klasifikaciji DLBCL iz 2008. Iz nje se zaključuje da su stanice tumora pozitivne na EBV u 100% slučajeva u DLBCL povezanim s kroničnom upalom, u 80% slučajeva u plazmablastičnom limfomu (najčešće povezan s HIV-om) i u oko 20% slučajeva u B

velikostaničnom limfomu bogatom T stanicama/histiocitima. Uz podjele iz spomenute tablice postoje još i podjele po anatomskoj lokaciji bolesti, dobi pacijenta i virusnim koinfekcijama (primjerice HHV8).

4.3.2.2. Epidemiologija

Od ukupnog broja DLBCL 10% je pozitivno na EBV s tim da je incidencija EBV pozitivnih limfoma povećana kod starijih i imunokompromitiranih.(38). Kod HIV pozitivnih osoba oboljelih od DLBCL EBV je dokazan u 30-60% slučajeva te se takvi pacijenti javljaju u uznapredovalim stadijima i imaju lošu prognozu čak i u eri ART (30).

4.3.2.3. Klinička slika

Osobe zaražene HIV-om imaju agresivnije varijante DLBCL-a, češće imaju B simptome i javljaju se u uznapredovalijim stadijima u odnosu na HIV negativne osobe (39). U literaturi postoje oprečni podaci o duljini preživljenja osoba zaraženih HIV-om kada se liječe standardnom terapijom za DLBCL u smislu da neke studije navode da je preživljenje osoba zaraženih HIV-om kraće (39), a druge da nema razlike u preživljenju između HIV pozitivnih i negativnih (40). Povišene vrijednosti EBV-DNA u krvi su povezane s lošijom prognozom (41).



Slika 4. DLBCL koji zahvaća slezenu. (Ljubaznošću dr. Mark Flemminga, Department of pathology, Boston Children's hospital)

4.3.2.4. Liječenje

Standardna terapija uključuje kemoterapijske protokole R-CHOP, EPOCH te autolognu transplantaciju matičnih stanica (42).

4.3.3. Primarni limfom CNS-a (PCNSL)

Primarni DLBCL CNS-a (PCNSL od engl. *primary central nervous system lymphoma*) je agresivna maligna bolest s karakterističnim biološkim i kliničkim osobinama. Spada u AIDS definirajuće zloćudne bolesti.

4.3.3.1. Klasifikacija

90-95% PCNSL je histološki klasificirano kao DCBCL. Manjina slučajeva PCNSL je povezana s imunokompromitiranim stanjima ijetrogene etiologije ili HIV infekcijom. Incidencija u osoba zaraženih HIV-om se smanjila uvođenjem ART, ali je prognoza za njih još uvijek lošija nego kod imunokompetentnih(43,44). PCNSL povezan s imunodeficijencijom je okarakteriziran pozitivnim nalazom EBV i prisutnošću multifokalnih nekrotičnih lezija na MR. Incidencija je obrnuto proporcionalna broju CD4+ stanica.

4.3.3.2. Epidemiologija

Čini 2,2% svih tumora u CNS-u. Obuhvaća limfome koji isključivo zahvaćaju mozak, kralježničnu moždinu, oči, moždane ovojnice i kranijalne živce. Većina PCNSL je sporadična te se incidencija povećava sa starenjem (43).

4.3.3.3. Klinička slika i dijagnostika

Lokalizacija ovog tumora predstavlja dijagnostički i terapijski izazov te objašnjava zašto je prognoza kod primarnog CNS limfoma lošija nego kod sistemskih DLBCL. Fokalni neurološki defeciti, promjene u mentalnom statusu i simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka su česti pri prezentaciji. Izbor lijekova je sužen u odnosu na sistemske limfome zbog nemogućnosti mnogih od njih da prođu kroz krvno moždanu barijeru(43)(45). Slikovne metode najčešće otkriju homogenu supratentorijalnu leziju. Međunarodna PCNSL kolaborativna grupa preporučuje da se za stupnjevanje tumora učini MR mozga i po potrebi kralježnične moždine te analiza likvora i oftalmološki pregled. Također, kako bi se

isključila sistemska bolest potrebno je obaviti PET/CT i biopsiju koštane srži. Zlatni standard je stereotaktična biopsija lezije u mozgu, a ako je u pitanju okularna bolest preporučuje se vitrektomija (45). Moguće je dijagnozu postaviti i analizom limfocita iz likvora (43). Rubenstein i sur. (46) su utvrdili da su koncentracije kemokinskog liganda CXCL13 i interleukina IL-10 u likvoru potencijalni biomarkeri za limfome CNS-a. Kod HIV pozitivnih osoba se dijagnostika nadopunjava SPECT-om i analizom likvora na EBV (47,48).

4.3.3.4. Liječenje

Osnovni kemoterapijski protokol je visokodozna metotreksatna terapija (HD-MTX). U literaturi se navodi veća učinkovitost HD-MTX ako se kombinira sa citostaticima kao što su citarabin, temozolomid, prokarbazin, tiotepa i rituksimab (43,49,50). Uz kemoterapiju se koristi i zračenje cijelog mozga (WBRT od engl. *whole brain radiotherapy*), ali je njen ograničavajući čimbenik to što se kod trećine pacijenata javlja odgođena neurotoksičnost (51,52). Kod relapsa bolesti i kod mlađih pacijenata dobrog općeg stanja može se pokušati s kombinacijom kemoterapije i autologne transplantacije matičnih stanica (53).

4.3.4. Plazmablastični limfom

Plazmablastični limfom (PbL) je podvrsta DLBCL-a karakteristična po plazmablastičnoj diferencijaciji, agresivnosti te visokim stopama relapsa i smrtnosti. Relativno je nova

bolest koju su prvi put opisali Delecluse i sur. 1997. (54). Sastoji se od velikih stanica sa CD20 i PAX5 negativnim fenotipom. Na početku je bio opisan isključivo kod HIV pacijenata, ali je u međuvremenu dijagnosticiran i u transplantiranih i u imunokompetentnih pacijenata. Istraživanja pokazuju da postoji snažna veza između pojave PbL i imunosupresije (54,55). PbL je povezan s EBV u 80% slučajeva kod osoba zaraženih HIV-om i u 50% slučajeva u HIV negativnih. Također, kod PbL je utvrđeno postojanje mutacije na *MYC* onkogenu koja uzrokuje povećanu ekspresiju MYC proteina. PbL je doveden u vezu i s mutacijama *PDRM1* gena (56). Najčešće zahvaća muškarce te se obično pojavljuje u usnoj šupljini, probavnom sustavu i na koži. Pacijenti se javljaju u uznapredovalom stadiju kad je zahvaćena koštana srž, a obično su prisutni i B simptomi. HIV pozitivni pacijenti obole od PbL u prosjeku 10 godina ranije, ali prognoza i preživljenje ne ovisi o HIV statusu što djelomično može biti objašnjeno uspješnošću ART. Liječenje uključuje kemoterapiju protokolima kao što su CHOP, Hyper-CVAD-MA, CODOX-M/IVAC, COMB i EPOCH te radioterapiju(55).

4.3.5. Primarni efuzijski limfom

Primarni efuzijski limfom (PEL) nastaje od limfocita B i najčešće se pojavljuje kod pacijenata s HIV-om, starijih, pacijenata s transplantiranim organom ili cirozom (57). Očituje se kao limfomatozni izljev u serozne tjelesne šupljine bez detektibilne solidne tumorske mase. Kod pacijenata je česta koinfekcija EBV sa HHV8 (58). Simptomi nastaju zbog prisutnosti malignog izljeva u pleuralnoj, perikardijalnoj ili peritonealnoj šupljini. Klinička slika uključuje tamponadu, dispneju i oticanje abdomena. Dijagnoza se postavlja

slikovnim metodama i citologijom izljeva. EBV je povezan sa 70-80% slučajeva PEL-a (57). Stanice PEL-a izražavaju CD45, CD38 i CD138, a obično im nedostaju CD3, CD4, CD8, CD19, CD20 i CD79a. Za dijagnozu je potrebno detektirati HHV8. Za liječenje se koriste se klasični kemoterapijski protokoli za NHL kao što su CHOP ili EPOCH. Zbog malog broja pacijenata napredak na novim protokolima je spor. Svim HIV pacijentima s PEL-om se preporučuje nastavak ART(57).

5. Zaključak

Epstein-Barr virus i virus humane imunodeficijencije napadaju ljudske limfocite. EBV po primoinfekciji ostaje latentan u jezgri limfocita B. Tijekom koinfekcije HIV-om dolazi do progresivnog uništenja limfocita T (CD4+) te se time otvaraju vrata neometanoj aktivaciji i replikaciji EBV-a. To dovodi do poliklonalne proliferacije limfocita B koja će kod daljnjeg pada broja CD4+ limfocita prijeći u monklonsku proliferaciju i doći će do razvoja malignih limfoproliferativnih sindroma. Ti sindromi se mogu pato-histološki klasificirati kao non-Hodgkin i Hodgkin limfomi. Stoga limfomi predstavljaju najčešće maligne bolesti u osoba zaraženih HIV-om te se kod njih javljaju češće nego u općoj populaciji, nerijetko se prezentiraju u kasnijem stadiju s težom kliničkom slikom i lošijim ishodima liječenja. Isto tako svakog bolesnika s novodijagnosticiranim limfomom treba testirati na HIV protutijela kako bi se na vrijeme započelo liječenje HIV-infekcije.

6. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Adriani Vince, dr. med., spec infektolog na stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori tijekom pisanja ovoga rada kao i tijekom cijelog studija.

Zahvaljujem i svim profesorima Medicinskog fakulteta koji su se istinski trudili prenijeti mi znanje koje će jednoga dana činiti ovaj svijet boljim mjestom.

7. Literatura

1. Herpesvirusi U. Kalenić S i sur. ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str. 410-424.
2. Vince A, Dušek D. Herpesvirusi kao uzročnici spolno prenosivih bolesti. Medicus [Internet]. 2006 [pristupljeno 19.02.2022.];15(2_UG infekcije):317-326. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18166>
3. Vince A. Virus Epstein-Barr. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 470-8
4. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol. svibanj 2018.;102:84–92.
5. Frank KM, McAdam AJ. Infectious diseases. U: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ur. Robbins&Cotran Pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier, 2021. Str. 357-359
6. Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. Methods Mol Biol. 2017.;1532:33–55.
7. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. Med Microbiol Immunol. listopad 2019.;208(5):573–83.
8. Wasil LR, Wei L, Chang C, Lan L, Shair KHY. Regulation of DNA Damage Signaling and Cell Death Responses by Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 (LMP1) and LMP2A in Nasopharyngeal Carcinoma Cells. J Virol. kolovoz 2015.;89(15):7612–24.
9. Tempera I, De Leo A, Kossenkov AV, Cesaroni M, Song H, Dawany N, i sur. Identification of MEF2B, EBF1, and IL6R as Direct Gene Targets of Epstein-Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen 1 Critical for EBV-Infected B-Lymphocyte Survival. J Virol. 01. siječanj 2016.;90(1):345–55.
10. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2020.;11:587078.
11. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, i sur. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 21. siječanj 2022.;375(6578):296–301.
12. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol. 12. veljača 2012.;1(1):31–43.

13. Coyle PV, Wyatt D, Connolly JH, Lynch GA. Antibodies to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma in Northern Ireland. *Ir J Med Sci.* lipanj 1987.;156(6):182–4.
14. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, West B, Richards VA. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. *J Infect Dis.* studeni 1975.;132(5):546–54.
15. Retrovirusi U. Kalenić S i sur. ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str. 517.-528.
16. Begovac J, Đaković Rode O. Uzročnik, imunopatogeneza, dijagnostika i rasprostranjenost infekcije HIV-om. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str 352.-369.
17. Diseases of the immune system U: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ur. Robbins&Cotran Pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier, 2021. Str. 247.-259.
18. Begovac J. Antiretrovirusno liječenje i prevencija zaraze HIV-om U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str 418.-428.
19. Begovac J. Oportunističke infekcije, tumori i imunorekonstruktivni sindrom. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str 400.-417.
20. Lingen MW, Cipriani NA. Head and Neck. U: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ur. Robbins&Cotran Pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier, 2021. Str. 733.-734.
21. Begovac J. Tijek zaraze virusom humane imunodeficijencije U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str 370.-378.
22. Begovac J. Bolesti pojedinih organskih sustava tijekom infekcije virusom humane imunodeficijencije U: Begovac J, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada 2019. Str 379.-399.
23. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832.;17:68–114.
24. Wu D, Chen C, Zhang M, Li Z, Wang S, Shi J, i ostali. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. *Sci Rep.* 29. ožujak 2019.;9(1):5381.

25. Aries J, Montoto S. Managing HIV and Hodgkin lymphoma in the twenty-first century. *Curr Hematol Malig Rep.* rujan 2014.;9(3):227–32.
26. Dominis M, Nola M, Gašparov S, Škrtić A, Dotlić S, Ilić I i sur. Bolesti krvotvornih organa i limfnih čvorova U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada 2018. Str.303.-352.
27. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART. *Adv Hematol.* 2012.;2012:507257.
28. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* ožujak 2018.;68(2):116–32.
29. Lymphoma Action | Lymphoma and HIV [Internet]. Lymphoma Action. [citirano 06. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma/lymphoma-and-hiv>
30. Wu J, Miao Y, Qian C, Tao P, Wang X, Dong X, i sur. Clinical characteristics and outcomes in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in China: A retrospective single-center study. *J Cancer.* 15. ožujak 2021.;12(10):2903–11.
31. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol.* kolovoz 2020.;7(8):e594–600.
32. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol.* srpanj 2017.;34(4):352–63.
33. Han X, Jemal A, Hulland E, Simard EP, Nastoupil L, Ward E, i sur. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* ožujak 2017.;26(3):303–11.
34. Ajila V, Gopakumar R, Hegde S, Babu GS. Intraoral Burkitt's lymphoma in an HIV positive patient. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS.* 01. srpanj 2012.;33(2):118.
35. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, Toomey CE, Neuberg D, Michaelson JS, i ostali. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.* kolovoz 2011.;22(8):1859–64.
36. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, i sur. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer.* 01. srpanj 2008.;113(1):117–25.
37. Healy JA, Dave SS. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015.;390(1):315–37.

38. Heslop HE. Biology and Treatment of Epstein-Barr Virus–Associated Non-Hodgkin Lymphomas. *Hematology*. 01. siječanj 2005.;2005(1):260–6.
39. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, i sur. HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS*. 24. travanj 2015.;29(7):811–8.
40. Besson C, Lancar R, Prevot S, Algarte-Genin M, Delobel P, Bonnet F, i sur. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 28. studeni 2017.;31(18):2493–501.
41. Muncunill J, Baptista MJ, Hernandez-Rodríguez Á, Dalmau J, Garcia O, Tapia G, i sur. Plasma Epstein-Barr Virus Load as an Early Biomarker and Prognostic Factor of Human Immunodeficiency Virus-related Lymphomas. *Clin Infect Dis*. 15. veljača 2019.;68(5):834–43.
42. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. siječanj 2018.;50(1):74–87.
43. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014.;9(3):243–53.
44. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol*. siječanj 2011.;101(2):257–65.
45. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20. srpanj 2017.;35(21):2410–8.
46. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, Gao HX, Barajas R, Chen L, i sur. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*. 06. lipanj 2013.;121(23):4740–8.
47. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D, i sur. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. veljača 1999.;17(2):554–60.
48. Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Intern Med*. 2013.;52(9):955–9.
49. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, i sur. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone

in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 31. listopada 2009.;374(9700):1512–20.

50. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, i sur. Intensive Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *JCO*. rujan 2013.;31(25):3061–8.
51. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, i sur. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. studeni 2010.;11(11):1036–47.
52. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA, Schorb E, Schlegel U, Rogowski S, i sur. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology*. 02. srpanj 2013.;81(1):84–92.
53. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, i sur. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 20. svibanj 2008.;26(15):2512–8.
54. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, i sur. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 15. veljača 1997.;89(4):1413–20.
55. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer*. 04. listopada 2018.;8:63–70.
56. Montes-Moreno S, Martinez-Magunacelaya N, Zecchini-Barrese T, Villambrosía SG de, Linares E, Ranchal T, i sur. Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. *Mod Pathol*. siječanj 2017.;30(1):85–94.
57. Arora N, Gupta A, Sadeghi N. Primary effusion lymphoma: current concepts and management. *Curr Opin Pulm Med*. srpanj 2017.;23(4):365–70.
58. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The Viral Etiology of AIDS-Associated Malignancies. *Adv Pharmacol*. 2008.;56:509–57.

8. Životopis

Rođen sam u Slavonskom Brodu 16.8.1997. Osnovnu školu sam pohađao u Grudama, BiH. Opću gimnaziju završavam u Srednjoj školi Antuna Branka Šimića u Grudama te sam maturirao s odličnim uspjehom. 2016. godine upisujem studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.