

**OUTI KUITTINEN**

dosentti, osastonyli lääkäri  
Oulun yliopistollinen sairaala,  
syöpätautien toimiala

**HANNE KUITUNEN**

LL, erikoislääkäri  
Oulun yliopistollinen sairaala,  
syöpätautien toimiala

**SAILA KAUPPILA**

dosentti, erikoislääkäri  
Pohjois-Pohjanmaan  
sairaanhoitopiiri, patologian  
osasto

## Epstein–Barrin virukseen yhteydessä olevat lymfoproliferaatiot

- Epstein–Barrin virus (EBV) on ensimmäinen ihmisen virus, jonka osoitettiin yksin kykenevän muuttamaan soluja pahanlaatuisiksi.
- Virus vaurioittaa epiteelisoluja ja B-lymfosyyttejä. Isäntä altistuu niistä lähtöisin oleville kasvaimille sekä yllättäen myös T-solulymfoomille.
- Immunologialtaan terveiden aikuisten B-solulymfoomissa ja Hodgkinin lymfoomassa EBV:tä tavataan harvakseltaan, mutta tietyissä T-solulymfoomissa usein. EBV:n merkitys lymfoomien synnyssä kasvaa immuunivajavuustiloissa.

Epstein–Barrin virus (EBV) infektoi tyypillisesti epiteelisoluja ja B-lymfosyyttejä. Se kykenee aiheuttamaan karsinomia, erityisesti nenänielun karsinoomaa, ja useita eri lymfoomia (1). Sillä on erityisen suuri merkitys immunosuppressoitujen potilaiden lymfoomien synnyssä. EBV on ensimmäinen ihmisen virus, jonka on osoitettu olevan yksinäänkin syöpää aiheuttava.

Tässä artikkelissa käsittelemme EBV:n aiheuttamaa lymfosyytien muuntumista ja sen

Primaari-infektion aikana virus jakaantuu aluksi nielun epiteelisoluissa, myöhemmin CD21-reittiä hyödyntäen B-lymfosyyteissä. Isännän sytotoksiset (CD8+) T-solut reagoivat infektoituneisiin B-soluihin. Tämän seurauksena imukudoksessa voidaan todeta suuren tunteita, morfologisesti epätavallisia lymfosyyttejä.

Mononukleoosi voidaan todeta pikatestillä ja epäselvissä tapauksissa mittaamalla veren vasta-aineita. Primaarisessa EBV-infektiossa syntyy sekä IgA-, IgG- että IgM-vasta-aineita EB-viruksen kapsidiantigeneja (VCA) kohtaan. EBV(VCA)-IgM säilyy sen jälkeen positiivisena muutaman kuukauden ajan ja IgG loppuelämän. IgM-vaste voi kuitenkin puuttua, kun EBV-infektio aktivoituu uudelleen (3).

Primaari-infektion jälkeen virus voi jäädä elimistöön piilevänä. Latentissa infektiossa viruksen tulee kyetä säilyttämään genominsa koskemattomuus mutta kyetä samanaikaisesti piiloutumaan isännän immuunijärjestelmältä. Immunogeenisuuttaan vähentääkseen virus rajoittaa solujen ilmentämien antigeenien määrää. Ilmentyvät antigeenit määrittävät latenssin tyypin. Tyypin I latenssissa solu tuottaa EBV-nukleaarista antigeenia (EBNA-1) ja latent membrane -proteiinia 1–2 (LMP-1 ja LMP-2). Tyypin II latenssissa solu tuottaa EBNA-2 ja -3A sekä -3C ja LMP-1 proteiineja. EBV:n latenssivaiheessa tuottamat antigeenit korreloivat yleisesti potilaan immunologiseen tilaan. Tyypin III latenssi on yleinen immunopuutteisilla potilailla, ja tyypin I ja II latenssi havaitaan immunologialtaan normaaleilla potilailla (4–6).

### *EBV:llä on selvä rooli myös useiden NK/T-solulymfoomien synnyssä.*

biologiaa, muuntumiseen liittyviä EBV-positiivisia lymfoproliferaatioita sekä EBV:tä mahdollisena hoitokohteena. Olemme rajanneet artikkelin ulkopuolelle lapsipotilaat ja HI-virukseen liittyvät lymfoomat.

#### **EBV ja sen aiheuttamat infektiot**

Epstein–Barrin virus (EBV) eli human herpes virus 4 (HHV-4) on yksi yleisimpiä viruksia. Yli 90 %:lla maailman aikuisväestöstä on sen vasta-aineita. Viruksen tunnistivat 1960-luvulla Anthony Epstein ja Yvonne Barr Dennis Burkittin havaintojen pohjalta (2).

Vaikka virus tunnistettiin ensi kertaa lymfoomasta, niiden yhteyden todentamista vaikeutti se, että myös terveellä väestöllä oli EBV-vasta-aineita. EBV:n yhteyden lymfoomaan osoittivat ruotsalaiset tutkijat 1970-luvulla.



## KIRJALLISUUTTA

- 1 Tsao SW, Tsang C, To Lo KF ym. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015;235:323-33.
- 2 Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1:702-70.
- 3 Smets F, Sokal EM. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. *Rec Res Cancer Res* 2014;193:173-90.
- 4 Ok C, Li L, Young K. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Expl & Mol Med* 2015;47:e132
- 5 Grywalska E, Rolinski J. Viruses and Cancer. *Semin Oncol* 2015;42:291-303.
- 6 Saha A, Robertson ES. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas: pathogenesis and clinical outcomes. *Clin Cancer Res* 2011;17:3056-63.
- 7 Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn* 2008;10:279-92.
- 8 Kanakry J, Ambinder R. EBV related lymphomas: new approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:224-36.
- 9 Carbone A, Ghoghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist* 2008;13:577-85.
- 10 Stuhlmann-Laeisz C, Borchert A, Quintanilla-Martinez L ym. In Europe expression of EBNA2 is associated with poor survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leuk Lymphoma* 2016;57:39-44.
- 11 Martin P, Krsnik I, Navarro B ym. HLA Allele E\*01:01 is associated with a reduced risk of EBV-related classical Hodgkin lymphoma independently of HLA-A\*01/\*02. *PLoS ONE* 2015; 10:e0135512
- 12 Hjalgrim H, Rostgaard K, Johnson PC ym. HLA-A alleles and infectious mononucleosis suggest a critical role for cytotoxic T-cell response in EBV-related Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:6400-5.
- 13 Hjalgrim H, Askling J, Rostgard K ym. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324-32.
- 14 Jaffe E, Nicolae A, Pittaluga S. Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in the WHO classification: pearls and pitfalls. *Modern Pathol* 2013;26:S71-S87.
- 15 Dupuis J, Emile JF, Mounier N ym. Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma unspecified: a group d étude des Lymphomes de l'adulte (GELA) study. *Blood* 2006;108:4163-9.

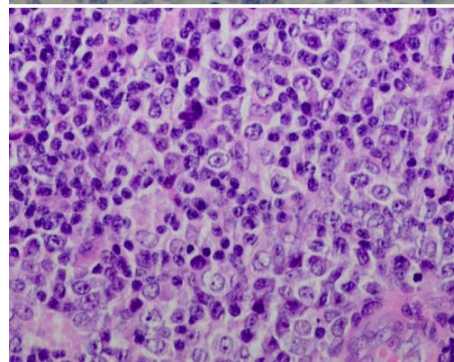
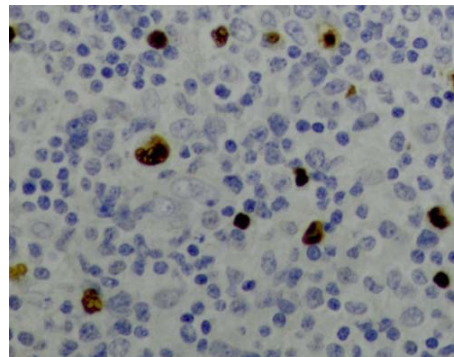
## EBV:n osoittaminen kudoksesta

EBV:n tuottamien RNA-molekyylien määrittämisessä käytetään yleensä EBER in situ -hybridisaatiota, joka tunnistaa kaksi yleisintä virus-transkriptia (EBER1 ja EBER2) latentisti infektoituneissa soluissa. Terveillä aikuisilla EBV-positiivisia soluja voidaan todeta yksittäin, noin 1-50 / 1 x 10<sup>6</sup> lymfosyyttiä.

EBV:hen liittyvien proteiinien osoittamiseen kudoksetilasta voidaan käyttää myös immunohistokemiaa. Sillä voidaan paikantaa sekä latenttiin että lyttiseen infektiin liittyviä tekijöitä, esimerkiksi proteiinit EBNA1, EBNA2, LMP1, LMP2, BHRF1, BZLF1 ja BMRF1. Käytännön lymfomadiagnostiikassa tästä ei kuitenkaan saada erityistä lisäarvoa. EBER on luotettavasti läsnä latentistikin infektoituneissa so-

KUVA 1.

**Angioimmunoblastisen T-solulymfooman monimuotoinen infiltraatti, jossa neoplastisten T-solujen lisäksi B-blasteja ja niihin liittyen EBV-positiivisuutta (EBER).**



luissa – sekä hyvän- että pahanlaatuisissa muutoksissa. Se on siten suosittelavin määrittäminen, kun halutaan selvittää, liittyykö kudoksetilasta nähtävä muutos EBV:hen (kuva 1) (7).

## Lymfoomapotilaan koholla oleva EBV-tiiteri

Aiemmin lymfoomapotilailta mitattiin EBV:tä verenkierrosta vain harvoin. Syvästi immunosuppressoivien hoitojen (kuten allogeeniset siirrot ja alemtutsumabi) yleistyttyä sekä CMV-että EBV-nukleinihapon viikoittainen seuranta PCR-menetelmällä on vakiintunut rutiiniksi.

Tämän käytännön takia aiheutuu ajoittain ongelmallisia tilanteita, joissa lymfoomaa sairastavilta potilailta mitataan hyvinkin suuria EBV-kuormia. On ollut epäselvää, edustavatko ne todellista infektiivistä EB-virusta vai onko kyseessä vain hajoavista kasvainsoluista vapautuva DNA. Tällöin nukleinihapon kvantitatiivinen määrittäminen (P-EBV<sub>Nh</sub>) toimisi enemmänkin tuumorimarkkerina kuin todellisen EBV-infektion merkinä. Kokemuksemme mukaan lymfoomapotilaan suurentunut EBV-kuorma kertoo lähes aina enemmän lymfooman aktiivisuudesta kuin aktiivisesta infektiosta. Myös kirjallisuus tukee tätä näkökulmaa (8).

Toisaalta olemme nähneet näiden immunosuppressiivisten hoitojen jälkeen myös viruksen todellisia aktivoitumisia, kun EBV-kuorma normalisoituu rituksimabihoidon jälkeen. Tähän ei ole kuitenkaan liittynyt merkkejä lymfooman uusiutumisen (kuvio 1).

## EBV:hen assosioituvat B-solualkuiset lymfoomat ei-immuunipuutteisilla potilailla

EBV osallistuu lähes aina endeemisen Burkittin lymfooman syntyyn. Virusta tavataan myös osassa diffuuseja suurisoluisia lymfoomia (DLBCL) ja Hodgkinin lymfoomia (HL).

## Burkittin lymfooma

Burkittin lymfooma on erittäin aggressiivinen B-solulymfooman muoto, joka on länsimaissa harvainen mutta Keski-Afrikassa yleinen. Endeemisissä tapauksissa tuumorin genomista löytyy lähes aina EB-virus. Onkin osoitettu, että endeemisillä alueilla EBV-infektiota seuraa muutaman vuoden mittainen riskiaika, jolloin potilaalle voi kehittyä EBV-positiivinen Burkittin lymfooma (8). Näiltä potilailta todetaan usein samanaikainen malarialinfektio. Sporadisissa taudeissa virusantigeeniä löytyy

- 16 Liu Q, Xuan L, Liu H ym. Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2013;90:550–5.
- 17 Uhlin M, Wikell H, Sundin M ym. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014;99:346–52.
- 18 Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009;114:4002–8.

15–20 %:ssa tapauksista ja immunosuppressiopotilailla noin 30–40 %:ssa (9).

#### Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

DLBCL on harvoin EBV-positiivinen. Poikkeuksena ovat HIV-potilaiden EBV-positiivinen aivolymfooma sekä immunosuppressiopotilaiden ja iäkkäämpien, immunologisesti hauraiden potilaiden EBV:hen yhteydessä olevat DLBCL:t ja hyvin harvinainen krooniseen tulehdukseen liittyvä DLBCL. EBV:hen yhteydessä olevassa iäkkäämpien potilaiden DLBCL:ssä EBNA2-geenin ilmentyminen liittyy huonoon ennusteeseen (10). Ikääntyneiden potilaiden EBV-positiivinen suurisolainen B-solulymfooma on määritelty yli 50-vuotiaiden taudiksi. Tästä ikärajasta

ollaan luopumassa uudessa WHO-luokituksessa (2016), koska tautia on löydetty myös nuoremmilta.

#### Klassinen Hodgkinin lymfooma (HL)

Klassinen HL on monoklonaalinen B-solulähtöinen lymfaattinen neoplasia, jossa esiintyy vaihtelevassa histologisessa ympäristössä mononukleaarisia epätyypillisiä Hodgkinin soluja ja monitumaisia Reed–Sternbergin soluja. Klassinen Hodgkinin lymfooma voidaan jakaa neljään eri alatyypin neoplastista solukkoa ympäröivän reaktiivisen solukon perusteella. Neoplastisen solukon immunofenotyyppiset piirteet ja geneettiset ominaisuudet ovat näissä alatyypeissä samat, mutta kliinisessä kuvassa ja suhteessa EBV:n esiintymiseen on eroja.

Tarttuvana mononukleosina Euroopassa esiintyvään EBV-infektioon liittyy puolesta vuodesta kymmeneen vuoteen kestävä latenssian ajan aikana 2,5-kertaiseksi suurentunut riski sairastua EBV-positiiviseen Hodgkinin lymfoomaan (5). Riski on suurentunut erityisesti henkilöillä, joilla on tiettyjä valkosolujen kudostigeeneja, HLA-genotyyppiä (11,12). Hodgkinin lymfooma mononukleosin jälkeen todetaan kuitenkin vain yhdellä tuhannesta henkilöstä (13).

Pohjois-Amerikassa 30 % Hodgkinin lymfoomista on EBV-positiivisia (8). EBV:n esiintyminen on yleisintä nuorimmilla ja vanhimmilla Hodgkinin lymfooma-potilailla. EBV-positiivisuus vaihtelee alatyypeittäin. Yleisintä se on sekasoluisessa alatyypissä ja vähälymfosyyttisessä alatyypissä, joissa sitä tavataan 75–95 %:ssa tapauksia. Sidekudoskyhmyisessä alatyypissä virusta sen sijaan esiintyy vain 15–20 %:ssa tapauksia, ja lymfosyyttivaltaisessa muodossa sitä ei esiinny käytännössä lainkaan (5).

Nuorilla sidekudoskyhmyistä varianttia sairastavilla potilailla EBV-positiivisuus on yhteydessä parempaan selviytymiseen, kun taas iäkkäämmillä potilailla se on huonomman ennusteen merkki. Muissa alatyypeissä sillä ei ole vaikutusta ennusteeseen.

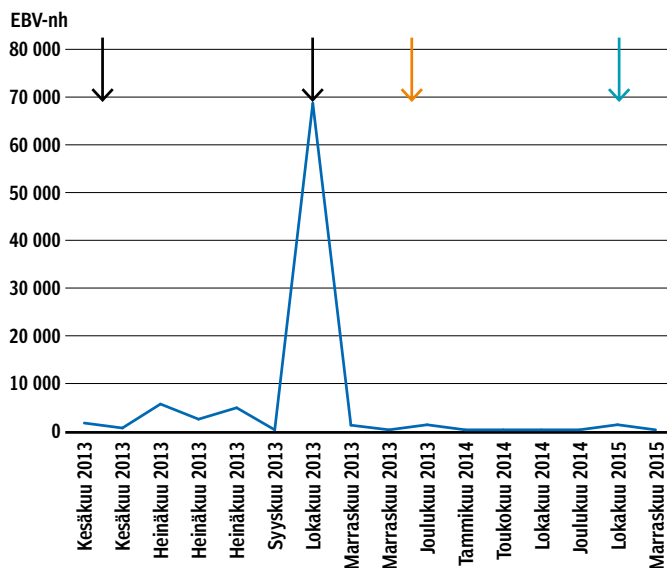
#### EBV:hen assosioituvat T-solualkuiset lymfoomat ei-immuunipuutteisilla potilailla

Vaikka EBV infektoi pääasiassa B-lymfosyyttejä, sillä on selvä rooli myös useiden NK/T-solulymfoomien synnyssä. Tällaisia tauteja ovat mm. angioimmunoblastinen T-solulymfooma, ekstranodaalinen nasaalinen NK/T-

KUVIO 1.

#### Potilaan EBV-nh-arvot (EB-virus, nukleiinihappo) sairauden aikana.

Potilaan epäspesifiset yleisoireet alkoivat alkukesällä 2013. Ensimmäisissä biopsioissa oli vain reaktiivisia muutoksia. Tautia hoidettiin aluksi kortisonilla suun kautta (mustat nuolet). Sekä oireet että EBV-nh-taso reagoivat hoitoon suotuisasti, mutta oireet uusiutuivat pian lääkityksen lopettamisen jälkeen. Loppuvuodesta 2013 diagnoosiksi varmistui angioimmunoblastinen T-solulymfooma. Potilaalle aloitettiin sytostaattihoito, johon liitettiin syvän immunosuppression aiheuttava alemtutsumabi-vasta-ainehoito (punainen nuoli). Tällä hoidolla on saavutettu täydellinen hoitovaste. Syksyllä 2015 potilaalla oli flunssan tyyppisiä oireita ja EBV-nh-arvo suureni todennäköisesti EBV-aktivaation takia. Potilaalle annettiin yksi rituksimabi-infuusio, ja sen jälkeen hän on voinut hyvin.



## SIDONNAISUUDET

Outi Kuittinen: (julkaisustavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) apurahat (Gilead), luontopalkkiot (Roche, Teva), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Leiras, Takeda, Roche, Gilead).

Hanne Kuitunen: (julkaisustavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) konsultointi (Takeda, TEVA, Roche, MSD), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Takeda).

Saila Kauppila: ei sidonnaisuuksia.

solulymfooma, gamma/delta-T-solulymfoomat, EBV:hen yhteydessä oleva kutaaninen T-solu-lymfoproliferatiivinen sairaus ja aggressiivinen NK-soluleukemia tai -lymfooma (9,14).

### Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL)

AITL on ollut pitkään haaste sekä patologeille että klinikoille. Viime vuosiin saakka oli epäselvää, onko se alkujaankin pahanlaatuinen sairaus vai epäselvä immunologinen reaktio, johon liittyy malignisoitumisriski.

Nykykäsityksen mukaan kyseessä on selkeästi klonaalinen pahanlaatuinen sairaus. Se esiintyy yleensä laajalle levinneenä tautina, jossa potilaalla on usein yleisoireita, ihottumaa, hepatosplenomegaliaa, artriittia ja keuhkopussiin sekä vatsaonteloon kertyy nestettä.

Taudin lähtösoluksi on tunnistettu follikulaarinen auttaja-T-solu. Tällä solulla on keskeinen osa immuunivasteen säätelyssä, joten ei ole yllättävää, että AITL:ään liittyy laaja-alainen immunologisen säätelyn häiriö ja immuunivajavuus. Taudille on tyypillistä sekä T- että B-solujen huomattava lisääntyminen, johon liittyy vahva verisuonien uudiskasvu.

T-solut ovat lähes aina monoklononaalisia, mutta 20–50 %:ssa tapauksia myös B-solupopulaatio on monoklonaalinen ja siihen liittyy usein EBV-positiivisuutta. Tauti voi jopa edetä EBV-positiiviseksi diffuusiksi suurisoluisiksi B-solulymfoomaksi, tai näin on voinut tapahtua jo ennen kuin AITL diagnosoidaan. EBV todetaan useimmilla potilailla tuumoria infiltroivissa B-soluissa (n. 75 %:ssa tapauksista), kun taas neoplastisissa T-soluissa sitä ei todeta.

EBV:n rooli taudin biologiassa on epäselvä. Ei tiedetä, kuvastaako viruksen läsnäolo immunosuppressiosta johtuvaa latentin viruksen aktivoitumista vai onko sillä oma spesifinen roolinsa taudin patogeenisissä.

### Nasaalinen NK/T-solulymfooma

Tämä lymfooman alatyypin on vahvasti yhteydessä EBV:hen, ja virusgenomi löytyy käytännössä lähes kaikilta potilailta. Tauti on Euroopassa hyvin harvinainen, mutta yleisempi Aasiassa sekä Keski- ja Etelä-Amerikassa. Pohjois-Amerikassa tautia esiintyy eniten alkuperäisväestöllä, mikä viittaa siihen, että taudille on geneettinen alttius. Tauti vaurioittaa yleensä kasvojen keskiosaa, nenän ja kitalaen seutua. Vauriot ovat usein huomattavia (14).

### Perifeerinen T-solulymfooma NOS

T-solulymfoomien esiintyvyys on pienempi kuin B-solulymfoomien, ja siksi myös niiden biologiaa ymmärretään huonommin ja niiden luokittelu ja optimaalinen hoito tunnetaan heikommin kuin B-solulymfoomien. Perifeerinen T-solulymfooma NOS on poissulkudiagnosi, jolla tarkoitetaan kaikkia niitä perifeerisiä T-solulymfoomia, joita ei voida tarkemmin luokitella. Tautiryhmä on biologialtaan ja kliiniseltä kuvaltaan heterogeeninen (14). Näistä taudeista 40 % on EBV-positiivisia, mikä liittyy huonoon ennusteeseen (15).

### Aggressiivinen NK-soluleukemia/-lymfooma

Tämä hyvin harvinainen ja erittäin huonoennusteinen T-solulymfoomatyyppi on lähes aina yhteydessä EB-virukseen. Kliinistä kuvaa dominoivat epäspesifiset lymfooman yleisoireet, massiivinen hepatosplenomegalia ja maksan vajaatoiminta. Suurin osa potilaista kuolee kahden kuukauden kuluessa diagnosista (14).

### Immuunivajavuuteen liittyvät lymfoproliferatiiviset tilat

Immuunivajavuuteen liittyvät lymfoproliferatiiviset tilat voidaan jakaa primaariseen immuunivajavuuteen, HIV-infektioon liittyviin lymfoomiin, elinsiirron jälkeisiin lymfoproliferatiivisiin tiloihin (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) ja muihin hoitoperäisiin immuunivajavuutta aiheuttaviin tiloihin.

Primaarista immunitteettia heikentäviä tiloja tunnetaan yli 60. Ne ovat monimuotoisia, kuten niihin liittyvät lymfoproliferatiiviset tilatkin. Niihin liittyy hyvin usein EBV-aktivaatioita, joiden ajatellaan heijastavan T-solujen kyvyttömyyttä hallita virusta.

Immunitteettiin vaikuttavia sekundaarisia tekijöitä ovat mm. autoimmuunitaudit ja niiden hoitoon käytetyt immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten metotreksaatti ja TNF-alfa-antagonistit. Ne altistavat EBV:n aiheuttamille lymfoproliferaatioille, ja niihin on ajateltu liittyvän jopa hieman suurempi riski sairastua lymfoomaan.

Elinsiirron jälkeinen PTLD voi kehittyä joko allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirto-hoidon tai kiinteän elimen siirron jälkeen. PTLD on merkittävä allogeenisen kantasolusiirto-hoidon jälkeinen komplikaatio. Sen esiinty-

vytteen vaikuttavat siirteen T-soludepleetio, antitymosyyttiglobuliinin käyttö, siirteen sopivuus, yli 50 vuoden ikä, aiemmat kantasolusiirtohoidot sekä käänteishyljinnän ehkäisyssä käytetyn immunosuppression syvyys.

PTLD:n ilmaantuvuus on keskimäärin alle 2 %:n luokkaa, mutta nousee 10–20 %:n tasolle, kun potilaalla on useita riskitekijöitä (16). Suurin riski PTLT:n ilmaantumiseen hematopoieettisen kantasolusiirtohoidon jälkeen on 2–3 kuukauden kuluessa hoidosta. Valtaosa häiriöistä kehittyi puolen vuoden kuluessa siirrosta (17).

Kiinteitä elinsiirtoja tehdään entistä enemmän. Kun tulokset paranevat ja potilaat elävät yhä kauemmin, lymfoproliferaatiot elinsiirtojen jälkeen ovat kasvava ongelma. Lymfoomarisiki riippuu siirteen laadusta. Munuaisensiirron jälkeen riski on 1–3 %, maksansiirron jälkeen 1–6 %, sydän-keuhkosiirron jälkeen 4–10 % ja ohutsuolensiirron jälkeen jopa 20 % (18).

Immuunivajavuuteen liittyvien tautien histomorfologinen kuva on niiden kliinisen kuvan tavoin hyvin vaihteleva. Plasmasyyttistä hyperplasiaa ja infektiöosin mononukleosin kaltaista lymfoproliferaatiota pidetään ns. varhaismuutoksina, joissa imukudoksen arkkitehtuuri on säilynyt ja solujen poikkeavuus on minimaalista.

Polymorfinen immuunivajavuuteen liittyvä lymfoproliferaatio on destruktiivinen muutos,

joka voi esiintyä myös massana imusolmukkeiden ulkopuolella. Taudissa esiintyy B-lymfosyyttien vaihtelevia kypsyyssasteita, mikä erottaa sen monomorfisesta immuunivajavuuteen liittyvästä lymfoproliferaatiosta.

Monomorfinen lymfoproliferaatio on histologiselta kuvalta täysin lymfooman kaltainen, ja se tuleeekin luokitella morfologisesti vastaavan lymfooman mukaan. Se on useimmiten B-solulähtöinen ja edustaa diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa. Se voi kuitenkin täyttää myös Burkittin lymfooman tai plasmasytooman ja joskus harvoin T-soluisen lymfooman diagnostiset kriteerit. EBV:n osuus näissä taudeissa vaihtelee. Lähes puolet imusolmukkeiden ulkopuolella esiintyvistä taudeista on EBV-positiivisia.

#### Lopuksi

EBV:tä on karsinoomien lisäksi huomattavassa joukossa erilaisia lymfoomia. Osassa viruksen rooli tunnetaan hyvin ja sillä on keskeinen osuus lymfooman synnyssä. Osassa lymfoomia viruksen merkitystä ei tunneta tarkemmin. Virukseen kohdennetuilla hoidoilla on nykyään merkitystä lähinnä PTLT:ssä. Tällaisia hoitoja kuitenkin tutkitaan myös immunologialtaan terveiden potilaiden taudeissa. Tutkimusten avulla toivotaan löydettävän uusia hyvin siedettyjä keinoja hallita näitä vaikeita sairauksia. ●

**OUTI KUITTINEN**

Docent, Chief Specialist  
Oulu University Hospital,  
Department of Oncology  
e-mail:outi.kuittinen(at)ppshp.fi

**HANNE KUITUNEN**  
**SAILA KAUPPILA**

# Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders

Epstein-Barr virus was the first human virus that was shown to be capable of inducing malignant transformation of infected cells by itself. It infects both epithelial cells and B-cells, and has been linked with epithelial malignancies, especially nasopharyngeal carcinoma and lymphomas. Even though the virus infects merely B-lymphocytes, it can be detected in both B- and T-cell lymphomas. Among the immunocompetent population EBV antigens have been detected in Burkitt's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma NOS and nasal type NK/T-cell lymphoma. EBV's role in the genesis of lymphatic neoplasms is especially remarkable in immunocompromised hosts, mainly in patients with organ transplantation and HIV infection. Immunosuppression associated lymphatic diseases include plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD). This article discusses the role of EBV in lymphomagenesis, and characteristics of EBV related malignancies. We limit the scope to adult, immunocompetent patients and posttransplant lymphoproliferative disorders.

To induce a latent infection the virus has to be able to escape immunological control. During the latent period the virus restricts its gene expression to proteins integral in maintaining the integrity of viral genome and no lytic proteins are expressed. The pattern of protein expression determines the type of latency. Different latency types are pathognomic for different lymphoma subtypes.