

Human Herpes Virüsleri 6, 7 ve 8 ile İlişkili Deri Hastalıkları

Dermatological Skin Diseases Associated with Human Herpes Viruses 6, 7 and 8: Review

Esra ADIŞEN,^a
Gülhan AKSOY,^a
A. Burhan AKSAKAL,^a
Mehmet Ali GÜRER^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 23.01.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esra ADIŞEN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eozsoy@gazi.edu.tr

ÖZET Herpes virüsleri ailesi 100'den fazla üyesi olan ve DNA içeren büyük bir virüs ailesidir. İnsanlarda hastalık yapan sekiz herpes virüs tipi tanımlanmıştır. Human herpes virüs HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 bu grubun son tanımlanan üyeleri olup, diğer herpes virüslerine benzer özellikler taşımaktadır; primer enfeksiyona neden olabilmekte, konak hücrelerinde latent olarak kalabilmekte ve immün durum değişikliklerinde yeniden aktive olabilmektedirler. HHV-6 enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır, bulaş yolu tam olarak bilinmemektedir. Tükürükle bulaştığını düşündüren bulgular vardır. Sağlıklı erişkinlerin %90'ında tükürükte polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HHV-6 DNA'sı gösterilmiştir. Altıncı hastalık olarak da adlandırılan roseola infantum HHV-6'ya bağlı gelişen primer bir enfeksiyondur. HHV-7, biyolojik özellikleri bakımından HHV-6 ile yakın ilişkilidir. HHV-7 sadece T-hücreleri ve kord kanı mononükleer hücrelerini enfekte etmektedir, bu özelliği nedeni ile HHV-6 ile kıyaslandığında konakta enfekte ettiği hücreler bakımından daha sınırlı bir hücre profili çizmektedir. Tükürük bezi virüsün çoğalma yeridir. Virüsün büyük bir ihtimalle tükürük vasıtasıyla bulaştığı düşünülmektedir. HHV-7'nin primer olarak rol oynadığı bir hastalık bulunmamaktadır, pitriyazis rosea ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. HHV-8, ilk kez Kaposi sarkomu olan HIV'li hastalarda saptanması nedeni ile "Kaposi sarkomuyla ilişkili herpes virüs" olarak da adlandırılmaktadır. Diğer herpes virüslerinden farklı olarak dünya genelinde yaygın olarak bulunmakta ve seroprevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Sağlıklı kişilerde tükürükteki viral yük, vajinal ve seminal sekresyonlardan daha yüksek olmasına karşın, cinsel yol en sık ve en önemli bulaş yoludur. HHV-8'in primer olarak Kaposi sarkomu gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 ile ilişkili klinik tablolar üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Herpesvirüs 8, insan; herpesviridae enfeksiyonları; deri hastalıkları, enfeksiyöz

ABSTRACT Herpes virus family is a great DNA containing virus family that constitute more than 100 members. Eight types of herpes virus have been reported to cause disease in humans. Human herpes virus HHV-6, HHV-7 and HHV-8 have been lately defined members of this family, and have similar features of other herpes viruses: they may cause primary infection, may cause latent infection in the host, and have ability to reactivate in conditions of immune alteration. HHV-6 infection is common all over the world. Its transmission is not known exactly. There are evidents that suggest it is transmitted by saliva. In 90% of healthy adults HHV-6 DNA is shown by polymerase chain reaction in saliva. Roseola infantum which is also called as sixth disease, is primary infection caused by HHV-6. HHV-7 is closely related to HHV-6 due to its biological properties. HHV-7 infects only T-cells and cord blood mononuclear cells. Virus replicates in the salivary glands. It is thought that the virus probably transmitted by saliva. HHV-7 does not have primary role on a disease, it is suggested that HHV-7 is associated with pityriasis rosea. HHV-8 is first detected in HIV positive patients with Kaposi syndrome. Because of that it is also called 'Herpes virus associated with Kaposi sarcoma'. This virus is not common worldwide, and its seroprevalence varies according to the geographical region. Although viral load in the saliva of healthy people is higher than vaginal and seminal secretions, sexual transmission is the most common transmission way. It is known that HHV-8 is primarily related with occurrence of Kaposi sarcoma. In this article, we aimed to focus on clinical manifestation of HHV-6, HHV-7 and HHV-8.

Key Words: Herpesvirus 8, human; herpesviridae infections; skin diseases, infectious

doi: 10.5336/dermato.2015-48373

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2016;26(1):25-31

Herpes virüsleri ailesi 100'den fazla üyesi olan bir DNA virüsü ailesidir. İnsanlarda hastalık yapan sekiz herpes virüs tipi tanımlanmıştır. Human herpes virüs (HHV)-6, HHV-7 ve HHV-8 bu grubun son tanımlanan üyeleri olup, diğer herpes virüslerine benzer özellikler taşımaktadırlar; primer enfeksiyona neden olabilmekte, konak hücrelerinde latent olarak kalabilmekte ve immün durum değişikliklerinde yeniden aktive olabilmektedirler.^{1,2} Etiyolojisinde HHV'lerin başlatıcı ya da tetikleyici rolü olduğu düşünülen pek çok hastalık bulunmaktadır (Tablo 1).

Bu çalışmada, güncel literatür bilgileri doğrultusunda HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 ile ilişkili klinik tablolar üzerinde durulmuştur.

HUMAN HERPES VİRÜS-6

HHV-6 ilk kez 1986 yılında Salahuddin ve ark.ları tarafından AIDS ve diğer lenfoproliferatif bozuklukları bulunan hastaların periferik kanlarından izole edilmiştir.³ Sitomegalovirüse (CMV) genomik benzerlikleri nedeni ile HHV-6 betaherpes virüsler içinde sınıflandırılmaktadır.¹ HHV-6 ikozahedral nükleokapsidi ve 162 kapsomeri bulunan zarflı bir virüstür. 160 kb çift sarmal DNA'sı vardır. HHV-6'nın genetik, immünolojik ve biyolojik özellikleri farklı olan iki varyantı (varyant 6A ve 6B) tanımlanmaktadır. HHV-6 esas olarak T-hücre tropik bir virüs olmasına karşın, aralarında epitelyal hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve nöral hücrelerin bulunduğu pek çok hücreyi de enfekte edmektedir.⁴ HHV-6 için selüler reseptör CD46'dır.⁵ Virüsün latent olarak kalabilmesi ve replikasyonunun sınırlandırılmasında U94 geninin rol aldığı düşünülmektedir.⁶

İn vitro çalışmalar, HHV-6'nın immünmodulator özelliklerinin bulunduğunu göstermektedir. Virüs enfekte T-hücrelerde immün aracılı transmembran iletiminde rol alan CD3 ekspresyonunu azaltmaktadır. Virüsün, periferik kan mononükleer hücrelerinde İnterlökin (IL)-2 sentezi ve hücre çoğalması gibi T-hücre fonksiyonlarını azaltabildiği de bilinmektedir. Virüs in vitro olarak proinflamatuar sitokinler olan interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), ve IL-1b ekspresyonlarını uyarmakta, monosit ve makrofajlardan IL-10 ve IL-12 ekspresyonunu artırabilmektedir. İmmün sistem sitokinleri üzerine bu etkilerin virüsün oluşturduğu enfeksiyon tablolarının patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir.⁴

Virüs primer enfeksiyondan sonra uzun süre konakta latent olarak kalabilmektedir. Monositler ve kemik iliğinin progenitör hücrelerinde latent olarak kalabilen virüs, tükürük bezlerinde kronik enfeksiyona neden olabilmektedir.^{4,5} İmmün süpresyon durumları virüsün reaktivasyonuna yol açan en önemli uyaranlardır.^{4,7} Özellikle solid organ transplantasyonlarından sonra HHV-6 enfeksiyonu riski artmaktadır. Bu enfeksiyonların süperenfeksiyon yoluyla mı, yoksa latent virüslerin reaktivasyonu ile mi geliştiği bilinmemektedir.⁵

HHV-6 enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır. Bulaş yolu tam olarak bilinmese de tükürükle bulaştığını düşündüren bulgular vardır. Sağlıklı erişkinlerin %90'ında tükürükte polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle HHV-6 DNA'sı gösterilmiştir.^{5,7} Virüs anneden bebeğe geçebilmekte ve enfeksiyon in utero veya perinatal periyotta ortaya çıkabilmektedir. Anneden alınan servikal sürüntü

TABLO 1: HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 ile ilişkili hastalıklar.

Etken	Hastalık
HHV-6	Rozeola infantum, infantil febril hastalık, graft-versus-host hastalığı, eldiven çorap sendromu, lenfoma, histiyositoz X, Kikuchi hastalığı, pitriyazis rosea, liken planus, skleroderma, Gianotti-Crosti sendromu, DRESS, Stevens-Johnson sendromu, trombositopenik purpura, purpura fulminans, postransplant hastalarda deri döküntüleri
HHV-7	Rozeola infantum, infantil febril hastalık, pitriyazis rosea, liken planus, DRESS, graft-versus-host hastalığı
HHV-8	Kaposi sarkomu, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, Castleman hastalığı, kikuchi hastalığı

:DRESS*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: (sistemik semptomlar ve eozinofili ile seyreden ilaç reaksiyonu),HHV-6: HUMAN herpesvirüs-6,HHV-7: human herpes virüs-7,HHV-8: human herpes virüs-8

örneklerinde HHV-6 izole edilmiş ve anti-HHV-6 İmmünglobulin (Ig)M antikoru ve HHV-6 DNA'sı kord kanında saptanmıştır.⁷ Konjenital HHV-6 enfeksiyonu virüsün kromozomlarla bütünleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kromozomal bütünleşmenin kemik iliği progenitör hücreleri gibi farklılaşma özelliği bulunan hücrelerin enfeksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu progenitör hücreler aynı HHV-6 viral sekanslarını taşıyan hücrelerin oluşmasını ve çoğalmasını sağlamaktadır.⁷ Morris ve ark., 1999 yılında HHV-6'nın 17p13,3'e yerleştiğini floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile göstermişlerdir.⁸ Daibata ve ark., önce Burkitt lenfomalı bir hastada virüsün 22q13'te yerleştiğini göstermiş, sonra hastanın eşinde kromozom 1q44'te yerleştiği gösterilen virüsün hastanın kızında her iki kromozomal lokalizasyonda da bulunduğunu göstermişler ve böylelikle HHV-6'nın kromozomlara yerleşebildiğini ispatlamışlardır.^{9,10} Virüsün bu kromozomal etkileşiminin nasıl kontrol edildiği bilinmemektedir.^{8,10} Anne sütünün bulaşa etkisi ise tartışmalıdır.⁵

HHV-6 ile primer enfeksiyon sıklıkla hayatın ilk iki yılında ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon için en riskli dönem 6-12 aylık dönemdir. İlk aylarda anneden geçen IgG antikorları yüksek seviyelerde iken altıncı aydan itibaren bu antikorlar azalmakta ve çocuklar enfeksiyonlara açık hâle gelmektedirler.^{4,5}

HHV-6 primer enfeksiyonu yenidoğanda ateşli hastalığa neden olmaktadır. Altı ay-iki yaş arasındaki infantların sebebi bilinmeyen febril hastalık tablosundan %20-40 oranında HHV-6 ve HHV-7 sorumludur.¹¹ Bu tabloya hemen her zaman HHV-6 varyant B neden olmaktadır. Yenidoğanın ateşli hastalığına deri döküntüsü her zaman eşlik etmektedir.^{2,11}

Altıncı hastalık olarak adlandırılan rozeola infantum (ekzantem subitum), HHV-6 primer enfeksiyonunda ortaya çıkan klinik tablolardan biridir. Yamanishi ve ark. rozeola infantumlu hastaların periferik kan lökositlerinden virüsü izole ederek, kord kan lenfositlerinde kültüre etmiş ve bu virüsün antijenik olarak HHV-6 ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Konvalasans faz serum örneklerinde serokonversiyonun gösterilmesiyle de HHV-6'nın etyolojideki rolü kanıtlanmıştır.¹²

Hastalığın inkübasyon dönemi 5-15 gündür. Bu sürenin sonunda ateş aniden 40°C'ye yükselmektedir. Ateşe, üst solunum yolu enfeksiyonlarına benzeyen bulgular ve servikal lenfadenopati eşlik edebilmektedir. Ateş üç, beş gün sonra düşmekte ve 24-48 saat içinde makülopapüler yaygın bir erüpsiyon gelişmektedir. Lezyonlar beyaz halo ile çevrili, her biri 2-3 mm boyutunda olan makül ve papüller şeklindedir. İlk olarak gövdede başlamakta zamanla boyun ve yüze yayılmaktadır. Palpebral ve periorbital ödem (Berliner bulgusu) eşlik edebilmektedir.^{13,14} Roseola infantumun karakteristik özelliği, aniden ortaya çıkan yüksek ateş ve ateşin düşmesiyle birlikte deride makülopapüler bir erüpsiyon gelişmesidir.^{4,5,13} Sıklıkla sekelsiz olarak iyileşir. Bununla birlikte yüksek ateş nedeni ile nöbetler gelişebilmektedir. Bu nöbetlerin yüksek ateşten mi yoksa HHV-6'nın etkisi ile mi geliştiği bilinmemektedir. Santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları ve virüsün serebrospinal sıvıdan izole edilebilmesi, nörotropik bir virüs olan HHV-6'nın SSS'de replike olduğunu düşündürmektedir.^{2,13} Eşlik eden diğer önemli komplikasyonlar menenjit, ensefalit, diyare, artralji, artrit ve hepatit tablolardır.^{4,5,7}

Altıncı hastalık, kendi kendine düzelen iyi seyirli bir hastalıktır. Antiviral tedaviye gerek yoktur. Eşlik eden yüksek ateş nedeni ile nöbet geliştirme eğilimi olan çocuklarda antikonvülsanlarla profilaksi önerilmektedir.^{1,2,4}

Erişkinlerde ise primer enfeksiyon enfeksiyöz mononükleoz benzeri tabloya neden olabilmektedir. Hepatit, kronik yorgunluk sendromu, kronik kemik iliği süpresyonu, hemofagositik sendrom diğer bildirilen hastalıklardır.¹

HHV-6'nın pitriyazis rosea ile ilişkili olabileceğini düşündüren yayınlar vardır. Yapılan çalışmalarda, lezyonlu deri, periferik kan ve dokuda HHV-6 araştırılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır.¹⁵⁻¹⁹ Watanabe ve ark. pitriyazis rosealı hastaların lezyonlu deri, sağlam deri, tükürük ve kan örneklerinde virüsü araştırmış, sistemik aktif HHV-6 enfeksiyonunun pitriyazis rosea etiyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁵ Canpolat ve ark.nın yaptığı çalışmada ise pitriyazis rosealı hastalarda kan ve doku örneklerinde HHV-6 ve HHV-7 DNA'ları saptanmıştır.²⁰ Diğer

yayınlarında bu bulgu desteklenmemiştir.¹⁶⁻¹⁹ Bu veriler nedeni ile de HHV-6'nın pitriazis rozea etiyojisindeki fonksiyonu net olarak anlaşılamamıştır.

Eldiven çorap sendromu benign, akral yerleşimli, papüler ve purpurik lezyonlarla seyreden bir hastalıktır. Sebebi bilinmemekle birlikte, kısa hastalık süresi ve spontan olarak hızla iyileşme gibi özellikleriyle viral hastalıklara benzemektedir. En sık neden olan ajan parvovirüs B19 iken, Ruzicka ve ark.ları eldiven çorap sendromu olan 35 yaşındaki bir hastada HHV-6 IgM ve IgG antikorlarını pozitif bulmuş ve hastalığa neden olan virüslerden birinin, özellikle de erişkinlerde HHV-6 olabileceğini öne sürmüşlerdir.²¹

Gianotti Crosti sendromu ile HHV-6 ilişkisini destekleyen bir çalışma bulunmaktadır.²²

Literatürde sülfasalazin ve fenobarbital ile tetiklenen ilaç hipersensitivite sendromlu hastalarda anti-HHV-6 antikor titrelerinin yükseldiği veya deride HHV-6'nın bulunduğu bildirilmiş ve ilaçla tetiklenen şiddetli deri reaksiyonlarının etiyojisinde HHV-6'nın rol alabileceği öne sürülmüştür.⁷

Diğer HHV'lerde olduğu gibi HHV-6 da immün süpresyon durumlarında, transplant alıcılarında ve "human immuno deficiency virüs (HIV)" lilerde enfeksiyon yapmaya eğilimlidir. Bu kişilerde pnömoni, ensefalit ve kemik iliği süpresyonu gibi bozukluklara neden olmaktadır.⁴ Literatürde, HIV'li bir hastada posterior üveite neden olduğu bildirilmiştir.²³ Solid organ transplantasyonlarından sonra HHV-6 enfeksiyonu gelişme sıklığı %31-55 arasındadır.²⁴ HHV-6 enfeksiyonlarının kemik iliği ve solid organ transplant hastalarında graft-versus-host hastalığının gelişimine neden olduğu belirlenmiştir.⁴

HHV-6'nın onkogenik potansiyeli konusunda bilgiler sınırlıdır. HHV-6 özellikle lenfoid maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklarda doku biyopsilerinde gösterilmiştir. Virüsün oral ve servikal kanserler, B hücreli Non Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, Langerhans hücreli histiyositoz ve kronik lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{4,7}

HHV-6'nın multipl skleroz ile ilişkisi net değildir. İmmünfloresan ile analizlerde multipl sklerozlu

hastaların serumlarında HHV-6 antikorları sağlıklı bireylerden daha yüksek titrelerde bulunmuştur.⁷ HHV-6'nın latent enfeksiyon yapabilme ve reaktivasyon yeteneklerinin, multipl sklerozlu bazı hastalardaki atak ve remisyon dönemlerini yansıttığı düşünülmektedir. HHV-6'nın nörotropik bir virüs olması nedeni ile son yıllarda özellikle bu konu üzerinde durulmaktadır.⁴

HHV-6'nın HIV'li hastalarda, hastalığın seyrinde kofaktör ya da opportunistik ajan olarak etkili olduğu düşünülmektedir. CD4 T-hücrelerine afinitesi olan HHV-6'nın CD4 ekspresyonunu artırdığının gösterilmesi, virüsün HIV enfeksiyonunda kofaktör rolde olduğunu ve hastalığın yayılmasına neden olduğunu düşündürmektedir.²⁵ HHV-6 taşıyan organlarda HIV viral yükünün, HHV-6 taşımayan organlardan daha fazla olduğu ve HHV-6 enfeksiyonunun HIV-1 enfeksiyonunun daha hızlı seyretmesine neden olabileceği öne sürülmektedir.⁴

HHV-6'nın akut apandisit ve aortta kronik arterite yol açtığına dair yayınlar da bildirilmiştir.^{26,27}

Ayrıca, HHV-6 reaktivasyonu ile skleroderma arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmektedir.²⁸

HHV-6 için tanısal testler seroloji, kültür, immünohistokimya ve nükleik asit incelemelerinden ibarettir. Tanıda en önemli zorluk, hastalığın yaygın bulunması ve aktif enfeksiyon ile latent ve reaktivasyon durumlarının ayırımındaki zorluklardır. Ayrıca doku kültürleri zaman alıcı olduğundan, pratikte önerilmemektedir. Hastalığın akut fazında toplanan serumlar da sıklıkla seronegatifdir. Anti-HHV-6 antikorları laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmakta, hemen sadece çalışma amacıyla kullanılmaktadır. Genel populasyonda IgG antikorlarının pozitiflik oranı yüksek olduğu için, titrenin en az dört kat arttığı durumların pozitif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Plazma PZR'nin spesifisite ve sensitivitesi yüksektir.^{4,5} Eşzamanlı olarak kan ve tükürük örneklerinde PZR analizi tanıda kullanılabilir.⁴ HHV-6 serolojisi asıl olarak primer enfeksiyon ile reaktivasyon durumunun ayırt edilmesinde faydalı olmaktadır, ancak seroloji viral aktiviteyi tam olarak yansıtmaktadır. Sağlıklı çocuklarda HHV-6 reaktivasyon

oranı düşüktür ve serolojide değişiklikler yapmamaktadır.²⁹

HHV-6 enfeksiyonlarının antiviral tedavisi gerekli değildir, bununla birlikte gansiklovir, sidofovir ve foskarnet denenebilmektedir.^{5,24,30} Virüsün viral timidin kinazı olmadığı için asiklovir ilk sıradaki tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.^{5,24} Virüs pensiklovire dirençlidir.^{24,30}

HUMAN HERPES VİRÜS-7

Virüs, 1990 yılında sağlıklı bir bireyde periferik kan T hücrelerinde, 1992 yılında ise kronik yorgunluk sendromunda tanımlanmıştır.^{31,32} HHV-7, biyolojik özellikleri bakımından HHV-6 ile yakın ilişkilidir. Betaherpes virüs ailesindedir. Genomu 145 kb'dir. HHV-7 sadece T-hücreleri ve kord kanı mononükleer hücrelerini enfekte etmektedir, bu özelliği nedeni ile HHV-6 ile kıyaslandığında konakta enfekte ettiği hücreler bakımından daha sınırlı bir hücre profili çizmektedir. HHV-7, CD4'ü reseptör olarak kullanmakta, ancak T-hücrelerinde bir enfeksiyon oluşturmamaktadır. HHV-7, CD4 ekspresyonunu inhibe etmekte, bu özelliği nedeni ile de HIV-1 replikasyonunu bozabilmektedir.^{1,7} CD4'ün antikorlarla blokajı HHV-7 enfeksiyonunu önlemektedir.⁵ Bu nedenle de HIV-1 ile HHV-7 arasındaki etkileşim daha önemli olmaktadır. Bu özelliği nedeni ile HHV-7'nin gelecekte HIV tedavisinde "aracı" olarak kullanılması üzerinde durulmaktadır.^{1,7} Tükürük bezi virüsün çoğalma yeridir. Virüsün büyük bir ihtimalle tükürük vasıtasıyla bulaştığı düşünülmektedir. HHV-7 tükürükte HHV-6'dan daha kolay izole edilebilmektedir.¹ Virüsün servikal sürüntülerde de saptanması perinatal veya konjenital enfeksiyon olasılığını ortaya çıkarmaktadır.⁷ HHV-7'nin latent enfeksiyonu periferik kan mononükleer hücrelerindedir.¹

HHV-7'nin etiyolojisinde, primer rolde olduğu bir hastalık tanımlanmamıştır. Çocukların %80'inden fazlası infant dönemde HHV-7 ile enfekte olmaktadır, ancak primer enfeksiyon HHV-6'dan daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır.¹ Çocuklarda primer enfeksiyon sıklıkla iki yaş civarındadır, prevalans 6-10 yaşları arasında %90'ların üzerine çıkmaktadır.⁵ HHV-7 reaktivasyon oranı ise %46'dır.²⁴

Rozeola infantumun ilk ya da ikinci atağında HHV-7'nin rolü olduğu düşünülmektedir.⁷ HHV-7 ile enfekte olan hücrelerde latent fazda bulunan HHV-6'nın aktive olduğu ve HHV-7'nin ortadan kalktığı gösterilmiştir.¹ HHV-7, HHV-6'nın reaktivasyonuna yol açarak rozeola infantum gelişimine neden olabilmektedir. Bu ajanlardan birine karşı oluşan antikorlar diğerine çapraz reaksiyon verebilmektedirler. HHV-6'ya karşı aktifleşen sitotoksik T-hücrelerinin HHV-7'ye karşı da aktif olduğu gösterilmiş ve HHV-6'ya karşı oluşturulan bağışıklığın kişiyi HHV-7 enfeksiyonuna karşı koruduğu kabul edilmiştir.⁷

HHV-6 gibi HHV-7'nin de pitriyazis rosea ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Akut pitriyazis rosea hastalarda PZR ile deri, periferik kan mononükleer hücreleri ve plazmada HHV-7 DNA'sı belirlenmiş, ancak iyileşmiş hastalarda ve sağlıklı kontrollerde saptanmamıştır.¹⁵ Bir başka çalışmada, akut ve konvalesans hastalıkta plazmada HHV-7 DNA'sı saptanmış, kontrollerde ise rastlanmamıştır.³³ Bu bulgular geç primer enfeksiyonu desteklemekte ise de HHV-7'nin genel popülasyondaki yaygınlığı, insandan insana bulaşın düşük oranda olması, relapsların nadir olması, immün yetmezlik durumlarında oluşması, pitriyazis roseanın virüsün yeniden aktive olması ile geliştiğini destekleyen bulgulardır. Bu nedenle HHV-7'nin pitriyazis rosea ile ilişkisi hâlâ gizemini korumaktadır.¹

HHV-7'nin liken planus etiyolojisinde rol oynadığı da düşünülmektedir. Otuz üç hastanın biyopsi örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, liken planus lezyonlarında lezyonsuz deriye göre anlamlı derecede fazla HHV-7 ile enfekte hücreler izlenmiştir.³⁴

Ayrıca, nörosarkoidozlu bir hastada serebros spinal sıvıda HHV-7 saptandığı bildirilmiştir.³⁵

HHV-7 tanısında kullanılan testler ve testlerin değerlendirilmesindeki zorluklar HHV-6'ya benzetilmektedir.^{4,5} HHV-7 in vitro koşullarda tedaviye HHV-6'dan daha dirençlidir. Virüsün viral timidin kinazı olmadığından HHV-7 enfeksiyonlarında asiklovir etkili değildir. Ancak gansiklovir, foskarnet ve sidofovirin kullanılabilir. Virüs pensiklovire de dirençlidir.^{24,30}

HUMAN HERPES VİRÜS-8

İlk kez 1994 yılında Chang ve ark. tarafından ilk olarak ilk olarak Kaposi sarkomu olan HIV'li hastalarda saptanması nedeni ile "Kaposi sarkomuyla ilişkili herpes virüs" olarak da adlandırılmaktadır. HHV-8 gamma herpes virüsüdür. İkozahedral bir kapsidi olan virüsün 162 kapsomeri vardır.^{36,37} Diğer herpes virüsleri gibi latent kalabilen virüsün rezervuarı CD19+ B-hücreleridir.³⁸ Virüs CD19+ B-hücrelere ek olarak Kaposi sarkomunun işçi hücrelerinde de bulunur.^{37,38} Diğer herpes virüslerinden farklı olarak dünya genelinde yaygın olarak bulunmakta ve seroprevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir.²⁴ HHV-8 epidemiyolojisi Kaposi sarkomunun dünya genelindeki dağılımına paralellik göstermektedir. Afrika'da seroprevalansı %30-60 oranında olan virüs, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde %20'nin üzerindedir. Kuzey ve Orta Avrupa'da, Kuzey Amerika ve Asya'nın büyük kısmında bu oran %5'in altındadır.³⁸

Sağlıklı kişilerde tükürükteki viral yük, vajinal ve seminal sekresyonlardan daha yüksek olmasına karşın, cinsel yol en sık ve en önemli bulaş şeklidir.³⁹ HIV pozitif homoseksüellerde seroprevalans, HIV pozitif ilaç kullanıcıları ve hemofili hastalarından daha yüksektir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar polikliniğine başvuran hastalarda seroprevalans diğer insanlardan daha fazladır.¹ Virüsün endemik olmadığı ülkelerde çocuklarda HHV-8 enfeksiyon oranı düşüktür (<%3). Endemik bölgelerde ise erişkinlere yakın seroprevalans değerlerine ulaşılabilir, bu nedenle de virüsün çocuklarda cinsel temas dışında bir yolla da bulaşabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu bölgelerde tükürük yoluyla bulaş daha önemlidir.^{38,39} Kan ürünleri ve vertikal yol ile bulaş daha az tanımlanmaktadır.³⁹ HHV-8 ile primer enfeksiyon, endemik bölgelerde çocuklarda ateş, makülopapüler döküntü ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile ortaya çıkarmaktadır. HIV negatif erişkin homoseksüel erkeklerde primer enfeksiyon diyare, lokalize erüpsiyon, hâlsizlik, lenfadenopati şeklinde bulgu vermektedir.³⁸ Transplant hastalarında HHV-8, ateş ve kemik iliği baskılanmasına neden olmaktadır.²⁴

Kaposi sarkomu, vasküler endotelial hücrelerden orijin alan multifokal, anjiyojenik inflamatuvar

neoplazmdır. HHV-8'in uyardığı CD8 hücreler, Tip 1 yardımcı T-hücrelerinin sitokin ekspresyonları ile onkojen ve onkosüpresör genlerin bozulmuş ekspresyonlarının Kaposi sarkomu gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.³⁸

İlk tanımından sonra, HHV-8'in hastalığın endemik ve HIV ilişkili formlarının gelişiminde rolü olduğu anlaşılmıştır.^{1,37,40} Kaposi Sarkomlu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde %50 oranında bu virüse rastlanmaktadır. Bu oran CD4 sayısı ve Kaposi sarkomunun evresi ile ilişkilidir.¹ HIV negatif klasik ve Afrikan endemik Kaposi sarkomlu hastalarda da HHV-8 DNA'sı %70-100 oranında bulunmektedir.⁴¹

HHV-8 enfeksiyonuna karşı oluşturulan immünolojik yanıt konağın immün durumu ile ilişkilidir.³⁹ Organ transplantlarında HHV-8 ilişkili Kaposi sarkomu gelişme riski 500 kat artmıştır.³⁸ HIV pozitif hastalarda Kaposi sarkomu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek oranda HHV-8 bulunduğu PZR ile gösterilmiştir.⁴¹ Bu nedenle de HIV pozitif homoseksüellerin periferik kan mononükleer hücrelerinde HHV-8 saptanmasının bu kişilerde Kaposi sarkomu gelişimine işaret ettiği kabul edilmektedir.⁴¹

Kaposi sarkomlu hastalarda HHV-8 spesifik T-hücreleri, asemptomatik HHV-8 taşıyıcılarından daha azdır. Bu ise HHV-8 ile enfekte olan hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarını ve tümör oluşumundaki rollerini açıklayabilmektedir. HHV-8 litik antijenlerine T-hücre yanıtının olmayışı Kaposi sarkomunun onkojenezinde önemli olan bir durumdur.³⁹

Pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigid ile HHV-8 enfeksiyonlarının ilişkisini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Vücut boşluğu orijinli lenfomalar, multipl miyelom ve Castleman hastalığının da etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir.^{40,42,43}

HHV-8'in laboratuvar tanısı serolojik yöntemlerle yapılmaktadır. Standart bir tanısal test bulunmamaktadır. ELISA, Western Blot, immüno floresan gibi yöntemlerin sensitivitesi %80'in üzerindedir. Bu testler özellikle transplant hastalarında ve immün yetmezlik durumlarında Kaposi sarkomu riski olan hastalarda önerilmektedir.³⁸

HHV-8 tedavisinde en önemli özellik, virüsün enfeksiyonundan kısa bir süre sonra ya da immün süpresyon durumlarında HHV-8 proliferasyonunun baskılanmasıdır. HIV'li hastalar içinde, diğer viral

hastalıkları nedeni ile gansiklovir tedavisi alanlarda Kaposi sarkomu gelişme riskinin belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir.³⁰ HHV-8'e etkili olan bir diğer ajan sidofovirdir.^{1,30}

KAYNAKLAR

1. Drago F, Rebora A. The new herpesviruses: emerging pathogens of dermatological interest. *Arch Dermatol* 1999;135(1):71-5.
2. Caserta MT, Hall CB. A practitioner's guide to human herpesvirus-6 (HHV-6) and human herpesvirus-7 (HHV-7). *AIDS Patient Care STDS* 1998;12(11):833-42.
3. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBV1, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;243(4776):596-601.
4. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2000;10(3):155-73.
5. De Araujo T, Berman B, Weinstein A. Human herpesviruses 6 and 7. *Dermatol Clin* 2002;20(2):301-6.
6. Rotola A, Ravaoli T, Gonelli A, Dewhurst S, Casai E, Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(23):13911-6.
7. Kosuge H. HHV-6, 7 and their related diseases. *J Dermatol Sci* 2000;22(3):205-12.
8. Morris C, Luppi M, McDonald M, Barozzi P, Torelli G. Fine mapping of an apparently targeted latent human herpesvirus type 6 integration site in chromosome band 17p13.3. *J Med Virol* 1999;58(1):69-75.
9. Daibata M, Taguchi T, Taguchi H, Miyoshi I. Integration of human herpesvirus 6 in a Burkitt's lymphoma cell line. *Br J Haematol* 1998;102(5):1307-13.
10. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood* 1999;94(5):1545-9.
11. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpes virus 6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331(7):432-8.
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus 6 as causal agent for exanthema subitum. *Lancet* 1988;1(8594):1065-7.
13. Erdal E. [Viral diseases]. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, eds. *Pediyatrik Dermatoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.607-45.
14. Dolar N, Serdaroğlu S. [Herpes viruses and skin]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(13):8-15.
15. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, et al. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpes virus 7 and human herpes virus 6. *J Invest Dermatol* 2002;119(4):793-7.
16. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizon RG, Campadelli-Fiume G, et al. Pityriasis rosea is not associated with human herpes virus 7. *Arch Dermatol* 1999;135(9):1070-2.
17. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, et al. Epidemiological study of human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2001;143(4):795-8.
18. Wong WR, Tsai CY, Shih SR, Chan HL. Association of pityriasis rosea with human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in Taipei. *J Formos Med Assoc* 2001;100(7):478-83.
19. Yasukawa M, Sada E, Mac Hino H, Fujita S. Reactivation of human herpes virus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1999;140(1):169-70.
20. Canpolat Kirac B, Adisen E, Bozdayi G, Yuçel A, Fidan I, Aksakal N, et al. The role of human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the aetiology of pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(1):16-21.
21. Ruzicka T, Kalka K, Diercks K, Schuppe HC. Papular pruritic 'gloves and socks' syndrome associated with human herpesvirus 6 infection. *Arch Dermatol* 1998;134(2):242-4.
22. Yasumoto S, Tsujita J, Imayama S, Hori Y. Case report: Gianotti-Crosti syndrome associated with human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol* 1996;23(7):499-501.
23. Malamos P, Maselos S, Andrianopoulos K, Georgalas I, Chryssos G, Markomichelakis NN. Human herpes virus-6 as a cause of recurrent posterior uveitis in a HIV-positive patient. *Retin Cases Brief Rep* 2013;7(2):131-3.
24. Other herpesviruses: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. *Am J Transplant* 2004;10:66-71.
25. Emery VC, Atkins MC, Bowen EF, Clark DA, Johnson MA, Kidd IM, et al. Interactions between b-herpesviruses and human immunodeficiency virus in vivo: evidence for increased human immunodeficiency viral load in the presence of human herpesvirus 6. *J Med Virol* 1999;57(3):278-82.
26. Katzoli P, Sakellaris G, Ergazaki M, Charissis G, Spandidos DA, Sourvinos G. Detection of herpes viruses in children with acute appendicitis. *J Clin Virol* 2009;44(4):282-6.
27. Toyabe S, Harada W, Suzuki H, Hirokawa T, Uchiyama M. Large vessel arteritis associated with human herpesvirus 6 infections. *Clin Rheumatol* 2002;21(6):528-32.
28. Wolz MM, Sciallis GF, Pittelkow MR. Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective. *Mayo Clin Proc* 2012;87(10):1004-14.
29. Caserta MT, McDermott MP, Dewhurst S, Schnabel K, Carnahan JA, Gilbert L, et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr* 2004;145(4):478-84.
30. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, Schols D, Zhang Y, Neyts J. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 2001;11(6):381-95.
31. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al. Isolation of new herpesvirus from CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(2):748-52.
32. Berneman ZN, Gallo RC, Ablashi DV, Frenkel N, Katsafanas G, Kramarsky B, et al. Human herpesvirus 7 (HHV-7) strain J1: independent confirmation of HHV-7. *J Infect Dis* 1992;166(3):690-1.
33. Watanebe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human herpes virus 7 and pityriasis rosea. *J Invest Dermatol* 1999;113(2):288-9.
34. De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol* 2006;154(2):361-4.
35. Martikainen MH, Grönroos JO, Vuorinen T. Detection of human herpesvirus 7 DNA from the CSF in association with neurosarcoïdosis. *J Med Virol* 2013;85(11):1935-9.
36. Chang Y, Ceserman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266(5192):1865-9.
37. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr, Ceserman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):439-64.
38. Bhaduri-McIntosh S. Human herpesvirus-8: clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):81-2.
39. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(2):152-6.
40. Mikala G, Xie J, Berencsi G, Kiss C, Márton I, Domján G, et al. Human herpesvirus 8 in hematologic diseases. *Pathol Oncol Res* 1999;5(1):73-9.
41. Humphrey RW, Davis DA, Newcomb FM, Yarchoan R. Human herpesvirus 8 (HHV-8) in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma and other diseases. *Leuk Lymphoma* 1998;28(3-4):255-64.
42. Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Tyring SK. Human herpesvirus-8 DNA sequences in a patient with pemphigus vulgaris, but without HIV infection or Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1997;108(10):118-9.
43. Gaspari AA, Marchese S, Powell D, Rady PL, Tyring SK. Identification of HHV-8 DNA in the skin lesion of Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(5 Pt 2):843-7.