

HUMAN HERPESVIRUS 8 VE KAPOSI SARKOMU**HUMAN HERPESVIRUS 8 AND KAPOSI'S SARCOMA****Ufuk DİZER¹****Levent HAYAT¹****GİRİŞ**

İlk kez 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından "İdiopatik Multipl Pigmente Sarkom" olarak tanımlanan Kaposi Sarkom (KS), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) olguları ile ilişkisinin belirlendiği 1981 yılından günümüze değin gittikçe popülerite kazanan bir yandaş tümöral yapı olarak ifade edilebilir (1). Hakkında; gerçek bir neoplazm mı, yoksa neoplastik olmayan vasküler bir oluşum mu; endotelyuma ait olduğu kabul edilmekle birlikte, proliferen olan endotelyumun kan damarına mı, yoksa lenfatik endotele mi ait olduğu tartışmaları süregelmişse de çağdaş görüşe göre iki sistemden hiçbirisine ait olmadığı, tümörün immatür mezenşimal hücrelerden kaynak aldığı söylenebilir (2).

KS, epidemiyolojik verilere de başvurularak yapılmış olan kliniko-patolojik klasifikasyona göre dört başlık altında toplanmıştır; klasik tip, Afrika tipi, immünosupressif tedavi altında bulunanlarda görülen tip ve human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu/AIDS'lilerde görülen tip (2,3).

Klasik tip KS, Kaposi tarafından ilk tanımlanan klinik tip olup, yaşlı erkeklerde görülen ve sıklıkla alt ekstremitelerde distalinin cildini tutan, bazıları ödemli olabilen lezyonlar ile karakterizedir. Olguların bir kısmında iç organ tutulumu da vardır. Prognozu oldukça iyidir. Klasik tip ile ilgili olarak "Kişi tümörden değil, tümör ile ölür" deyişi kullanılmaktadır. Afrika tipi KS birkaç subtipten oluşur; genelde çocuklarda görülen

lenfadenopatik tip, generalize tip, agresif tip ve klasik KS'ye benzeyen tip. Yaş arttıkça insidans artar, erkeklerde fazla görülür, prognozu en kötü KS tipidir. İmmünosupressif tedavilerde görülen tip, çeşitli nedenlerle immünosupressif tedavi uygulamasına başlanmış olanlarda aylarca (ortalama 16 ay) sonra gelişen, cinsiyet farkı gözetmeyen, tedavi sonlandırıldıktan sonra gerileyeabilen, klasik tipe göre daha agresif ve multifokal seyrederek genellikle gastrointestinal hemorajiler nedeniyle ölümlerle sonlanabilen tiptir. İmmünosupressif hastalarda normal popülasyondan 400 kat daha fazla görülmektedir. HIV enfeksiyonu/AIDS'lilerde görülen tipteki KS ise % 20 olguda HIV enfeksiyonunun AIDS'e ilerlediğini belirten ilk bulgudur. AIDS olgularında en sık (% 10) görülen malignitedir. Bu fırsatçı tümör HIV ile olmayan homoseksüel ve biseksüel genç erkeklerde de görülmektedir. Farklı risk gruplarında görülme sıklığı açısından da önemli değişiklikler vardır; kan alıcıları gibi diğer HIV enfeksiyonu risk grupları ile karşılaştırıldığında, homoseksüel ve biseksüel erkeklerde 20 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Aynı şekilde, bunların cinsel partneri olan bayanlarda oransal olarak çok daha sık gelişmektedir. Hemofili ve kan alıcılarında oldukça nadir, damar içi ilaç kullanıcılarında ise orta düzeyde görülür. Klasik tipe göre daha erken yaşlarda, gençler ve hatta çocuklarda gelişebildiği rapor edilmiştir. Bir olguda çok sayıda lezyon

¹GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Geliş tarihi : 15.05.2000 Kabul ediliş tarihi : 05.07.2001

Yazışma adresi :Dr. Ufuk DİZER, GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.,Etilik, Ankara

meydana gelebilir ve gövde, boyun, kol ve bacaklarda daha sık olmakla birlikte çeşitli cilt bölgelerini tutabilir. Mukozal yüzeyler, başta gastrointestinal ve respiratuvar sistem olmak üzere birçok iç organ da tutulabilmektedir. İlimli ya da agresif/fulminant seyredilemekteyse de genelde ölüm fırsatçı infeksiyon ya da diğer ağır komplikasyonlar nedeni ile gelişmektedir. TGF- β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin tümör gelişimi üzerine etkinliği vardır. Klasik tipe oranla daha genç yaşlarda görülmektedir. Lezyonlar öncelikle ağrısız, asemptomatik eritematöz makül şeklinde başlar. Bu ilk lezyonlar genişler, renk koyulaşır. Bu hali ile melanositik bir lezyona ya da papülloskuamöz bir erüpsiyona benzer. Diğer türlere göre AIDS'de gelişen KS'de oral kavite tutulumu fazladır. Oral tutulum, cilt lezyonu olmaksızın da gelişebilmektedir. Mukozal diğer yüzeylerde de lezyonlar gelişebilmektedir. Bazı olgularda iç organ tutulumu da görülmektedir. Olguların üçte birinde lenf nodları da olaya katılmaktadır. Türü ne olursa olsun yakınma ya da fonksiyon bozukluğuna yol açanların cerrahi olarak çıkarılması ve oldukça radyosensitif bir oluşum olduğu için özellikle lokalize nodüler tümörlerde radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Özellikle yaygın radyoterapi uygulanmış olanlarda lokal uygulamalara göre daha az rekürrens görüldüğü belirtilmiştir. Başta Afrika tipi KS olguları olmak üzere KS, kemoterapötiklerle oldukça duyarlıdır. Tedavide vinkristin, vinblastin gibi vinka alkaloidlerinin tek başına kullanımı ile oldukça olumlu sonuçlar ve uzun süreli remisyona sağlanabilmektedir. İmmünmodülasyon amaçlı olarak yüksek dozda a veya g interferon kullanımı halinde bu olguların üçte birinde remisyona elde edilmiştir (1,2).

Kaposi Sarkomu ve HHV 8 İlişkisi

Kuzey Avrupa'da 1960'dan AIDS pandemisinin başladığı 1980'lere kadar gittikçe artan sayıda KS olgusu görüldüğü bilinmektedir. Bunlarda daha sonra HIV infeksiyonu gelişimine de rastlanmamıştır. Bu nedenle KS'nin gelişiminde HIV'den başka infeksiyöz nedenlerin de bulunması gerektiği düşünülmüştür (4-6).

1994 yılında Chang ve arkadaşları, AIDS hastalarının %90'ının KS lezyonlarında Herpesvirus simiae ile % 66, Epstein-Barr virüsü (EBV) ile %67 ve daha az olarak Varicella zoster virüsü (VZV), Human herpesvirus (HHV) 6 ve 7 gibi diğer herpesvirüslerin genomu ile homoloji gösteren DNA sekanslarını tanımlamayı başarmışlardır (3,4,6). 1995 yılında Moore ve Chang, aynı sekansları HIV infeksiyonu bulunmayan klasik KS olgularında da belirlemişlerdir. Aynı dönemde yapılan pek çok araştırmada, Afrika tipi KS gibi diğer KS türlerinde de tümör dokusunda bu sekansların varlığı gösterilmiştir (7-9). Bu varsayılan virüse KS-associated herpesvirus/human herpesvirus-8 (HHV-8) adı verilmiş ve KS etyolojisinde yer alma olasılığı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda aynı sekanslar transplantasyon yapılan hastalarda görülen seboreik keratoz gibi cilt lezyonlarında, immünsupresse hastalardaki interstisyel pnömoni ve ensefalitlerde, bazal/skuamöz hücreli cilt kanserlerinde, lökoplaki, Paget hastalığı, malign melanom, nörofibrom, kronik dermatit, abdominal B cell lenfomalarda ve Castleman hastalığında (benign mediastinal lenf nodu hiperplazisi, anjiyofoliküler hiperplazi) da belirlenmiştir (5,6,10).

HIV (+) KS hastalarının tümör dokularındaki HHV-8 bulunma sıklığını Rady ve ark. (11) ile Huang ve ark. (8) %90 civarında bildirmişlerdir. Dictor ve ark. ise klasik KS'de % 88, tüm KS olgularında ortalama %92 olarak bulmuşlardır (6). Li ve ark. (12) benign ve malign toplam 42 vasküler kökenli tümörden alınan biyopsi örneklerinde "nested PCR" yöntemi ile yaptıkları çalışmada KS tanısı almış 19 örnekte HHV-8 DNA sekansını pozitif olarak saptarken anjiyosarkom, kapiller hemanjiyom, eozinofili ile birlikte olan anjiyolenfoid hiperplazi, epitelioid hemanjiyom, histiyositoid hemanjiyom, hemanjiyoen-dotelyom ve mikrovenoz hemanjiyom tanısı alan 23 örnekte negatif olarak saptamışlardır. Moses ve ark. (13) virüsün KS gelişimi üzerindeki etkisini görebilmek için dermal mikrovasküler endotel hücrelerini HHV-8 ile infekte etmişler ve hücrelerde KS'dekine benzer şekilde iğsi değişiklikler,

kontakt inhibisyon kaybı ve kontrolsüz çoğalma gözlemlenmiştir.

Çoğu HIV enfeksiyonlu hastada sıklıkla gelişen diğer herpesvirüs enfeksiyonları nedeni ile foskarnet tedavisi uygulanmış olanlarda KS sıklığının oldukça nadir bulunması, bu virüsün KS gelişiminde oldukça önemli bir yer aldığını vurgulamıştır. Özellikle, foskarnet tedavisi uygulanmış erken dönem KS olgularında remisyon sağlanması anlamlı bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda foskarnetten başka gansiklovirin de bu virüs replikasyonu üzerinde etkin olduğunu göstermiştir (4,5). 1984'de Morfeldt ve arkadaşları foskarnet tedavisi ile KS lezyonlarında gerileme sağlanabildiğini, 1995'de ise Jones başka nedenlerle foskarnet kullanmış KS+HIV enfeksiyonlu hastalarda HHV-8 enfeksiyonunun az görüldüğünü vurgulamışlardır (14,15). Ancak bu görüşün aksine HHV-8'in tümör hücrelerinde litik değil latent enfeksiyon yaptığı ve bu nedenle de antiviral tedavinin etkili olmayacağını ileri süren araştırmacılar da vardır (16).

1995 yılında Collandre ve ark., diğer herpesvirüslerin hedef hücrelerini gözönüne alarak yaptıkları çalışmada, aynı sekansların HIV enfeksiyonlu KS'lu olguların periferik kan mononükleer lökositlerinde de (PK-MNL) bulunduğunu göstermişlerdir. Whitby ve ark. da aynı yılda, HIV ile enfekte ancak henüz AIDS'e ilerlememiş olguların PK-MNL'lerinde HHV-8'in bulunmadığını, daha sonraki dönemlerde KS gelişenlerde daha tümörler ortaya çıkmadan birkaç ay önceden itibaren PK-MNL'lerde HHV-8 DNA'sının bulunmaya başladığını belirlemişlerdir. Oysa, daha sonraki (1996) çalışmalarda Lefrère ve ark., HHV-8'in KS gelişmeden önceki sekiz yıl içinde de PK-MNL'lerinde bulunduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, HIV enfekte bireylerde henüz tipik klinik belirtiler vermeyen, gastrointestinal bölge gibi görülemez ya da biyopsi için uygunsuz bölgelerde gelişmekte olan KS lezyonlarının kuşkulandırılması ise erken tanı amacı ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HHV-8 DNA'sı aranması önerilmiştir. Pozitif sonuçlar ön tanı koydurucu olmakla birlikte, negatif sonuçlar da tanıdan vazgeçilmesi için yeterli görülmemektedir. Doğal

olarak, HIV ile HHV-8 eş zamanlı olarak alınmış olabilir ya da HIV enfeksiyonu edinilmeden önce HHV-8 enfeksiyonu bulunuyor olabilir ve daha sonra HIV ile enfeksiyon gelişmiş olabilir. Bu olgularda, sonraki araştırmalarda pozitif bulunmaları tanısal sorun yaratabilir. Bu nedenle, HHV-8 pozitifliği, olgularda KS gelişimi tahmininde tek başına değerlendirilmemeli, kuşkulu olgularda başvurulmalıdır (5).

Humphrey ve ark., 1996 yılında yaptıkları çalışmalar sonucunda, 96'sı KS'lu olan 162 HIV enfekte hastanın ve 11 HIV (-) kontrolün PK-MNL'lerinden yaptıkları PCR amplifikasyonu ve Southern blot hibridizasyonu ile kontrollerin hiçbirisinde HHV-8 sekansları belirlemezken, KS+HIV enfeksiyonlu grubun %35'inde, KS'siz HIV enfeksiyonluların ise %19'unda HHV-8 sekanslarının varlığını göstermişlerdir. Burada dikkat çekici olan, KS'lu olsun ya da olmasın HHV-8 pozitifliği en çok HIV enfeksiyonlu homoseksüel erkeklerde saptanmasıdır. Heteroseksüel pıhtılaşma faktör alıcılarında ve diğer risk gruplarında ise daha nadir olduğu görülmüştür (9). Jones ve ark. (15) ile Morfeldt ark. (14) aksine Humphrey, kısa süre önce gansiklovir ve/veya foskarnet tedavisi uygulanmış KS+HIV enfeksiyonlu erkek homoseksüel hastalarda, üstelik tedavi sırasında PK-MNL'lerde HHV-8 sekanslarını belirleyebilmişlerdir. HHV-8 pozitif olan ve gansiklovir ile negatifleşen iki hastada tedaviye foskarnet eklendiğinde HHV-8'in tekrar pozitifleştiğini görmüşlerdir (4).

KS'nin epidemiyolojik verileri incelendiğinde, HHV-8 enfeksiyonunun bulaşında cinsel ilişki önemli yer tutmaktadır. Lin ve ark. genel popülasyonda HIV negatif heteroseksüel Amerikalı erkeklerin spermasında HHV-8 pozitifliğini % 23, HIV pozitif homoseksüel erkeklerinde ise % 91 bulmuşlardır. Gupta ve ark. HIV pozitif KS hastalarında bu oranı % 14, Monini ve ark. ise İtalyanlarda %91 bulmuşlardır (10). Oysa, KS bulunmayan 96 HIV (+) hastada serum ve spermadaki MNL'lerde HHV-8 araştırması yapan Diamond ve ark. serum örneklerinde HHV-8 varlığını gösterirken, sperma örneklerinde hiçbir pozitiflik elde edemediklerini, diğer araştırmalarda laboratuvar kontaminasyonu olabileceğini öne

sürmüşlerdir. Bu sonucun elde edildiği başka çalışmalar da bulunmaktadır (17). Görüldüğü üzere spermada HHV-8 varlığı ile ilgili veriler büyük farklılıklar göstermektedir. Dukers ve ark. nin çalışmasında KS bulunmayan 1458 eşcinsel erkeğin serumları, HHV-8'in litik faz kapsid ve latent faz nükleer proteinlerine karşı oluşan antikorlar yönünden "enzyme immuno assay" (EIA) yöntemiyle incelenmiş ve seroprevalans %20.9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada orogenital cinsel ilişki, Güney Avrupalı veya Latin Amerikalı olmak, ileri yaş ve çok sayıda cinsel partner varlığı HHV-8 enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (18). KS+HIV enfeksiyonlu hastaların cinsel partnerlerinde de HHV-8 enfeksiyonu, böyle bir özelliği bulunmayanlara göre fazladır. HIV enfeksiyonluların önceki yıllarda depolanan serumları incelendiğinde, eskiye göre yeni olgularda HHV-8 insidansının gittikçe azaldığı anlaşılmış, AIDS nedeni KS olgularına da eskiye oranla daha az rastlandığı görülmüştür. Bu, büyük olasılıkla son 10 yıldır homoseksüel erkeklerde cinsel davranışlarda görülen değişikliklerle ve seksüel partner seçiminde daha duyarlı olunması ile açıklanmaktadır (5).

Posttransfüzyonel KS gelişimi net olarak gösterilememiştir. Sağlıklı kan donörleri incelenmişse de bunlarda hiçbir HHV-8 DNA pozitifliğine rastlanmamıştır. Bununla birlikte, kan transfüzyonu ile bulaş olasılığı gözardı edilmemelidir. HHV-8 antikorlarının kan donörlerinde beklenen yükseklikte olmadığı, %5-25 gibi genel popülasyon düzeyinde bulunduğu rapor edilmiştir (10,19). Bu gibi epidemiyolojik veriler, bulaşta i.v. ilaç kullanımı ve transfüzyondansa seksüel yolun çok daha etkin olduğunu göstermiştir (5).

Diğer herpesvirüslerin reaktivasyonunda immünsupresyon önemli yer tutmakta olup, bu prensip güdülerek yapılan bir çalışmada Amerikalı immünsupresse çocuklarda hiçbir HHV-8 DNA ve spesifik antikor yanıtı belirlenememiştir. Çocukluk yaşlarındaki seroprevalans EBV için % 50, CMV için ise % 20 civarında bulunduğu için, bu yaşlarda üstelik immünsupresse durumdaki çocuklarda hiç belirlenmemiş olan HHV-8'in bulaş yollarının diğer herpesvirüslerden farklılık

gösterdiği anlaşılmıştır. Bu araştırma sonucunda, HHV-8'in edinilme çağının adolesan dönem olduğu görüşüne varılmıştır (10).

KS, pemfiguslularda da sık karşılaşılan bir malignitedir. KS bulunan ya da bulunmayan HIV negatif bazı pemfigus olgularının cilt lezyonlarında da HHV-8 DNA belirlendiği rapor edilmiş, bu gibi otoimmün hastalıklarda duyarlı konakçıda otoantikorların gelişimini potansiyelize ettiği ya da otoantijenlerin prezantasyonunu arttırdığı kuşkusuz doğmuştur (20-22). Pemfigustan başka skuamoz hücreli kanser, aktinik keratoz, lökoplaki, Paget hastalığı, malign melanom, nörofibrom, kronik dermatit gibi cilt hastalıklarında gelişen lezyonlarda ve nadiren de normal cilt dokusunda HHV-8 DNA sekansları belirlenmiştir (23). Gün geçtikçe hakkında daha ayrıntılı çalışmalar yapılarak yeni bilgiler elde edilmekte olan HHV-8'in immünsupresse hastalarda interstisyel pnömonilere ve beyin biyopsi örnekleri incelenerek kanıtlandığı üzere ensefalitlere de yol açabildiği anlaşılmıştır (24).

Virüsün bir çok dokuda belirlenmiş olması ilginçtir. Bir çalışmada, virüsün sadece primer tümör dokusunda sınırlı kalmadığı, sağlam bölgelere yayılabildiği ve bu yüzden sağlam cilt bölgelerinde bulunmasının kuşku ile karşılanmaması gerektiği vurgulanmıştır (3). Bu bilgi ve olasılıkların çokluğuna bakıldığında, bu virüs hakkında çok şeyin bilinmemekte olduğu anlaşılmaktadır.

Lenette ve ark., kendinden önceki bazı araştırmacıların da yaptığı gibi, serolojik testlerde kullanılmak üzere antijen eldesinde vücut kavitesi B hücre lenfoma dizilerini (BCBL-1) kullanmış ve genel popülasyonda immünfloresan yöntemle HHV-8'in litik (sitoplazmik) ve latent antijenlerine karşı antikor varlığını araştırmıştır. 1435 bireyin serum veya plazmasının kullanıldığı bu çalışmada; çocuklarda % 4, erişkin heteroseksüellerde ise % 23 HHV-8 anti-litik antijen antikor pozitifliği belirlenmiş, bu seroprevalans Herpes simplex virüs tip 2 ile paralel bulunmuştur. En yüksek oranlar Afrikalılara (Fildişi Sahili %100, Uganda %80) aittir. Bu antikorlar; HIV negatif Afrikalı KS

hastalarında %100, çoğu HIV pozitif olan Amerikalılarda ise %96, KS bulunmayan HIV pozitif homoseksüellerde %93, HIV pozitif heteroseksüel damar içi ilaç bağımlısı ve kadınlarda %23, kan/kan ürünü kullananlarda %15 bulunmuş, yöntemin KS için duyarlılığı %97 olarak hesaplanmıştır. İnfeksiyonun çocuklarda da görülüyor olması, seksüel yayılımdan başka yolların da bulunması gerektiğini vurgulamaktadır. Etkenin PK-MNL'lerde belirlenmiş olmasına rağmen kan/kan ürünü kullananlarda prevalansın düşük bulunması ilginçtir. Bu nedenle bu konunun aydınlatılması için daha pek çok araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu araştırmada ilginç bir sonuç, kullanılan latent antijenlere karşı homoseksüel bireylerde % 22 sıklıkla antikor belirlenirken, i.v. ilaç kullananlarda ve genel popülasyonda belirlenmemiş olmasıdır. Üstelik, bu antikor pozitifliğinin HIV enfeksiyonu ile de ilişkisi belirlenmemiştir; ABD'li HIV pozitif KS olgularında %52, Afrikalı HIV negatif olanlarda ise %100 bulunmuştur. Litik antijenlere karşı ise toplumun her kesiminde antikor mevcutken,

risk gruplarında % 100'lere varan pozitiflikler belirlenmiştir (24).

HHV-8, elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalara rağmen henüz şeklen gösterilememiş bir virüstür (25). Benzerleri diğer Herpes virüslerin DNA'larında da yer almakla birlikte, HHV-8 DNA'sına özel bir gen parçası tanımlanmış (KS330233) ve bundaki varyasyonlar incelenmiştir. HIV pozitif KS'lulardan izole edilen HHV-8'de, HIV negatif olanlara göre daha belirgin olmak üzere bu fragmanda aminoasit sekans değişkenlikleri belirlenmişse de henüz önemleri tam olarak anlaşılamamıştır (5,20).

Çabuk, ucuz, deneyim gerektirmeyen serolojik tanı yöntemlerinin henüz rutin kullanıma girmemiş olması nedeni ile toplumun diğer kesimleri ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılamamıştır. İleriki günlerde HHV-8 ile ilgili daha somut bilgilerin edinilmesi HHV-8 ile KS ve belki de HHV-8 ile etyolojisi bilinmeyen pek çok hastalık ilişkileri gün ışığına çıkarılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jaffe HW, Frankel SS. Kaposi's Sarcoma and Human Herpesvirus 8. In: Horsburgh CR, Nelson AM (ed). Pathology of Emerging Infections. ASM Press, Washington DC, 1997: 107-17.
2. Strutton GM. Kaposi's sarcoma. In: Emmet AJJ, O'Rourke MCE. Malignant skin tumours. 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1991: 183-8.
3. Noel J-C, Hermans P, Andre J, Fayt I, Simonart Th, Verhest A, Haot J, Burny A. Herpesvirus-like DNA sequences and Kaposi's Sarcoma. Relationship with epidemiology, clinical spectrum, and histologic features. Cancer 1996; 77: 2132-6.
4. Humprey RW, O'Brien TR, Newcomb FM, Nishihara H, Wyvill KM, Ramos GA, Saville MW, Goedert JJ, Straus SE, Yaarchoan R. Kaposi's Sarcoma (KS)- associated Herpesvirus-like DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells: Association with KS and persistence in patients receiving anti-Herpesvirus drugs. Blood 1996; 88: 297-301.
5. Lefrère JJ, Mayohas MC, Mariotti M, Meynard JL, Thauvin M, Frottier J. Detection of Human Herpesvirus 8 DNA sequences before the appearance of Kaposi's Sarcoma in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-positive subjects with a known date of HIV seroconversion. J Infect Dis 1996; 174: 283-7.
6. Dictor M, Rambech E, Way D, Witte M, Bendsøe N. Human Herpesvirus 8 (Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus) DNA in Kaposi's Sarcoma lesions, AIDS Kaposi's Sarcoma cell lines, endothelial Kaposi's Sarcoma simulators, and skin of immunosuppressed patients. Am J Pathol 148: 1996; 2009-16.

7. Ambroziak JA, Blackburn DJ, Herndier BG, Glogau RG, Gullett JH, McDonald AR, Lennette ET, Levy JA. Herpes-like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's Sarcoma patients. *Science* 1995; 268: 582-3.
8. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, Poiesz B, Katabira E, Zhang WC, Feiner D, Friedman-Kien AE. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's Sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 759-60.
9. Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S, Lamy F, Leibowitz M, Huraux JM, Escande JP, Agut H. Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's Sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 761-2.
10. Blauvelt A, Sei S, Cook PM, Schulz TF, Jeang KT. Human Herpesvirus 8 infection occurs following adolescence in the United States. *J Infect Dis* 1997; 176: 771-4.
11. Rady PL, Yen A, Martin RW, Nedelcu I, Hughes TK, Tyring SK. Herpesvirus-like DNA sequences in classic Kaposi's Sarcoma. *J Med Virol* 1995; 47: 179-83.
12. Li N, Anderson WK, Bhawan J. Further confirmation of the association of human herpes virus 8 with Kaposi's sarkoma. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 413-9.
13. Moses AV, Fish KN, Ruhl R, et al. Long-term infection and transformation of dermal microvascular endothelial cells by human herpes virus 8. *J Virol* 1999;73: 6892-902.
14. Morfeldt L, Torssander J. Long-term remission of Kaposi's Sarcoma following foscarnet treatment of HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:749.
15. Jones J, Hanson D, Chu S, Ward J, Jaffe H. AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Science* 1995; 267:1078.
16. Blauvelt A. The role of human herpes virus 8 in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Adv Dermatol* 1999; 14: 167-206.
17. Diamond C, Meei-Li H, Dean HK, Speck C, Rankin GW, Ganem D, Coombs RW, Rose TM, Krieger JN, Corey L. Absence of detectable Human Herpesvirus 8 in the semen of Human Immunodeficiency Virus-infected men without Kaposi's Sarcoma. *J Infect Dis* 1997; 176:775-7.
18. Dukers NH, Renwick N, Prins M et al. Risk factors for human herpes virus 8 seropositivity and seroconversion in a cohort of homosexual men. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 213-24.
19. Rozenzwaig M, Fery N, Damaj G, et al. Human herpes virus 8 (HHV8) serology in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 351-4.
20. Said JW, Tasaka T, de Vos S, Koeffler HP. Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus/Human Herpesvirus type 8 encephalitis in HIV-positive and -negative individuals. *AIDS* 1997; 11: 1119-22.
21. Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Yen A, Tyring SK. Human Herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1247-51.
22. Gaspari AA, Marchese S, Powell D, Rady PL, Tyring SK. Identification of HHV-8 DNA in the skin lesions of Kaposi's Sarcoma in an immunosuppressed patient with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 843-7.
23. Nishimoto S, Tnagi R, Yamanishi K, Hosokawa K, Kakibuchi M, Yoshikawa K. Prevalence of Human Herpesvirus-8 in skin lesions. *Br J Dermatol* 1997; 137: 179-84.
24. Lennette ET, Blackburn DJ, Levy JA. Antibodies to Human Herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's Sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348: 858-61.
25. Huang YQ, Li JJ, Zhang WG, Feiner D, Friedman-Kien AE. Transcription of Human Herpesvirus-like agent (HHV-8) in Kaposi's Sarcoma. *J Clin Invest* 1996; 97: 2803-6.