

# SARCOMUL KAPOSI ASOCIAT INFECȚIEI HIV/SIDA: ACTUALITĂȚI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE

Victoria Aramă\*, Dorina Giurcăneanu\*\*, Violeta Molagic\*\*\*

## REZUMAT

Sarcomul Kaposi este azi una din cele mai frecvente neoplazii întâlnite la pacienții imunodeprimați prin infecție HIV și după transplant de organe. Azi este unanim acceptat că în etiopatogenia sa este implicat HHV8. Mecanismele oncogenezei HHV8 sunt insuficient cunoscute. Localizarea cutanată este cea mai frecventă, ea fiind ușor de diagnosticat. Localizările viscerale sunt dificil de diagnosticat și au un prognostic rezervat. Terapia actuală a sarcomului Kaposi este complexă cuprinzând: chimioterapia, radioterapia, terapia antivirală și excizia chirurgicală.

**Cuvinte cheie:** Sarcom Kaposi, HHV8, chimioterapie, terapie antivirală.

## ABSTRACT

### Kaposi sarcoma and the HIV infection - up to date

Kaposi sarcoma are today the most frequent neoplasm to the immunodeprimated patient with HIV infection or organ transplant recipients. Today it is accepted the involve HHV8 of its pathogenity. The oncogenic mechanism of HHV8 are insufficient known. Skin lesions are most frequent and are easy to diagnostic. The visceral lesions are difficult to diagnostic and they have an reservate prognosis. The therapy of Kaposi sarcoma are complex chemotherapy, radiotherapy, antiviral therapy and surgical.

**Key words:** Kaposi sarcoma, HHV8, chemotherapy, antiviral therapy.

## Scurt istoric

În 1872, Moritz Kaposi a descris un sarcom cutanat pigmentat, multicentric care afecta uneori și viscerele. El era observat mai frecvent la bărbații vârstnici din Europa de Est și Bazinul Mediteranean. Fiind relativ rar întâlnit și indolor, acest sarcom nu a suscitât interes până când s-a observat că el poate fi endemic și agresiv atunci când afectează copiii indigeni din Africa de Est. În 1981, s-a observat că sarcomul Kaposi (SK) este foarte frecvent la bărbații homosexuali cu SIDA din New York și California. De aceea, s-a lansat cu mult timp înainte de descoperirea HHV8, ipoteza că SK ar avea etiologie infecțioasă cu transmitere sexuală.

Mai multe virusuri au fost suspectate de implicare în patogenia SK. Dintre acestea trebuie amintite: HSV, CMV, HHV6, papilomavirusuri umane (HPV), virusul hepatitic B, HIV etc.

În 1994, la Institutul de cercetare a cancerului din Londra, Chang a evidențiat prin PCR în leziunile de SK, ADN-ul unui nou herpesvirus uman. Acest virus numit inițial KSHV (Kaposi sarcoma herpes-virus), a fost catalogat ulterior sub numele de HHV8<sup>3</sup>. S-a utilizat tehnica cunoscută sub numele de analiză reprezentatională diferențiată, cu ajutorul căreia s-au identificat 2 fragmente de ADN numite KS 330 și KS 631<sup>1</sup>.

Inițial, HHV8 a fost asociat numai cu SK, pentru ca ulterior să fie implicat și în unele neoplasme și limfo-proliferații maligne din SIDA. Nu se cunoaște bine mecanismul prin care HHV8 este oncogen și nici implicațiile terapeutice directe ale oncogenezei HHV8.

## Virusul herpetic uman 8 (HHV 8)

### Caractere virusologice

După analiza secvențialității ADN-ului viral s-a observat că HHV8 este un *gama-herpesvirus*, similar virusului Epstein Barr și mai ales herpesvirusului saimiri. De aceea HHV8 a fost plasat în *genul Rhadinovirus*<sup>2</sup>.

HHV8 a fost vizualizat în microscopie electronică. Particulele virale conțin acid nucleic, capsidă și anvelopă.

Genomul HHV8 are un segment lung unic care măsoară 141.000 perechi de baze și care este flancat de multiple fragmente "direct repeats". Aceste fragmente conțin 801 perechi de baze și sunt bogate în guanină și citozină. Se apreciază că 66% din genele HHV8 codifică proteinele replicării virale și proteinele structurale<sup>2</sup>.

Genomul HHV conține o serie de gene similare unor gene ale celulelor eucariote: gene reglatoare ale ciclului celular, gene care codifică citokine și chemochine<sup>2,6,7</sup>.

Studiul precis al replicării și persistenței HHV8 în organism nu este bine cunoscut. ADN-HHV8 a fost detectat în salivă, spermă și în mononuclearele periferice. El este un virus limfotrop, a cărui celulă țintă ar putea fi limfocitul B CD19<sup>1</sup>. Nu se cunoaște sediul latenței HHV8.

### Mecanismul oncogenezei HHV8

Mecanismul prin care HHV8 induce dezvoltarea SK și a altor neoplazii este încă speculativ.

Sunt probabil implicate genele care codifică proteine similare proteinelor regulatorii ale ciclului celular și citokinelor celulare<sup>2</sup>. Dintre aceste chemonkin-like, v-MIP I

\*Dr. Victoria Aramă - Medic primar, șef de lucrări, Doctor în științe medicale, Clinica I Boli Infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. M. Balș" București

\*\*Dr. Dorina Giurcăneanu - Medic primar, Șef de lucrări, Clinica Dermato-venerice, Spitalul Clinic Colentina București

\*\*\*Dr. Violeta Molagic - Medic rezident anul V, Clinica I Boli Infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. M. Balș" București

și v-MIP II (viral macrophage inflammatory protein) se pare că au în vitro un efect angiogenetic, sugerând implicarea în patogenia SK, care este o tumoră intens vascularizată<sup>19</sup>. Chemokina v-MIP II se leagă predominant de CCR3, unul din receptorii necesari pătrunderii HIV1 în celulele microgliale.

HHV8 codifică 2 proteine omoloage proto-oncogenelor celulare. Prima se numește ciclina D (BCL-1), care se găsește în fragmentul ORF (open reading frame) 72. Ciclina D este implicat în reglarea ciclului celular. Orice disfuncție a ciclului D se poate asocia cu o varietate de tumori. Exprimarea ciclului D a fost demonstrată în leziunile SK și în liniile celulare provenite din limfoame ale cavităților.<sup>1</sup>

Au fost descrise și alte proteine omoloage ale proto-oncogenelor celulare, codificate pe ORF16. Acestea au un conținut în aminoacizi similar cu ciclina D (BCL-2) umană în proporție de 59%. La om aceasta este o genă anti-apoptotică care întrerupe moartea celulară programată și se asociază cu limfoamele foliculare<sup>1</sup>.

### Interacțiuni între HHV8 - HIV

Este deja unanim acceptat faptul ca HHV8 este implicat în patogenia unor neoplazii asociate infecției HIV: SK, limfomul cavităților și boala Castelman.

Recent s-a lansat ipoteza că patogeniza moleculară a SK poate oferi protecție contra demenței asociate SIDA la pacienții coinfectați cu HIV1 și HHV8.

Complexul demențial asociat SIDA afectează 10 - 20% din indivizii cu infecție avansată cu HIV1. El se datorează în mare parte efectului direct al HIV1 asupra microgliilor din SNC. Demența SIDA este subcorticală și conduce la degradarea progresivă a funcțiilor cognitive, motorii și a comportamentului.

V-MIP II (viral macrophage inflammatory protein II), una din proteinele chemokin-like codificate de HHV8 poate bloca infectarea cu HIV1 a celulelor CD4+ care exprimă receptorul CCR-3. Acesta este receptorul prin care HIV1 pătrunde în celulele microgliale și implicit în creier<sup>19</sup>. Aceasta sugerează că bolnavii cu SK sau cu încărcătură virală mare HHV8 vor avea un risc mai mic pentru apariția demenței asociate SIDA<sup>19,20</sup>.

Această ipoteză este susținută de studii epidemiologice care au arătat că frecvența demenței la pacienții cu SK este mai mică decât la cei fără SK<sup>21</sup>.

### Diagnostic de laborator al infecției HHV8

Diagnosticul de laborator al infecției cu HHV8 se bazează pe tehnici de biologie moleculară pentru evidențierea AND-HHV8 (PCR) și pe teste serologice (ELISA, Western Blot).

Aceste metode de diagnostic sunt încă greu accesibile din cauza costului ridicat al tehnicilor de biologie moleculară, precum și a dificultăților în obținerea antigenelor virale necesare testelor serologice.

#### Epidemiologia infecției HHV8

Actualmente este unanim acceptat că HHV8 produce SK și că infecția HHV8 precede cu 1 - 2 ani debutul clinic al SK, fiind deci un factor predictiv pentru acesta.

### Seroprevalență

Seroprevalența infecției HHV8 în populația generală este dificil de evaluat din cauza utilizării unor tehnici diferite și nestandardizate de diagnostic.

În **tabelul 1** este prezentată o sinteză a datelor existente în literatura de specialitate cu privire la seroprevalența infecției HHV8 în diverse grupuri populaționale<sup>2</sup>.

**Tabelul 1**

**Seroprevalența infecției HHV8<sup>2</sup>**

Grup populațional	Procent de rezultate pozitive	
	Imunofluorescență	PCR**
Bolnavi SIDA cu SK din USA și Anglia	82%	59%
SK clasic în Grecia	94%	60%
Pacienți HIV + fără SK		
- bărbați homosexuali	30%	14%
- femei cu boli sexual transmise	20%	13%
Pacienți HIV +		
- hemofilici	0%	0%
- toxicomani	0%	ND
Pacienți HIV-		
- toxicomani	0%	ND
- bărbați homosexuali	12%	ND
- bărbați heterosexuali cu boli transmise sexual	5%	ND
- femei cu boli transmise sexual	8%	ND
Copii cu rash și febră	0%	ND
Donatori de sânge		
- Anglia	3%	ND
- USA	0%	ND
Grecia	12%	0%
Uganda		
- HIV+	53%	ND
- HIV-	53%	ND

**Legendă:** \* Teste de Imunofluorescență care utilizează antigenul latent al HHV8

\*\* Decelare de ADN-HHV8 prin non-nested PCR; ND - nedeterminat; SK - Sarcom Kaposi

Se poate spune deci că seroprevalența HHV8 evaluată prin teste de imunofluorescență care utilizează antigen latent de HHV8 variază mult în funcție de grupul populațional și zona geografică, fiind apreciată la:

- 70 - 80% pentru bolnavii cu SK
- 25 - 30% pentru bărbații cu HIV+ fără SK
- 2 - 4% pentru femeile HIV+ hemofilice
- 1 - 2% pentru subiecții sănătoși HIV - din SUA

Utilizând aceste teste serologice s-a putut deduce că la bolnavii infectați HIV seroconversia HHV8 precede în medie cu 33 luni apariția SK.

Studiile care au utilizat antigenele ciclului litic au arătat că seroprevalența HHV8 este de:

- 100% la bolnavii cu SK
- 90% la bărbații homosexuali fără SK
- 20 - 25% la toxicomanii HIV+
- 25% la adulții sănătoși
- 8% la copiii sănătoși

### Calea de transmitere

Se presupune că transmiterea HHV8 se face pe cale sexuală deoarece infecția este foarte frecventă la bărbații homosexuali, la care virusul a fost frecvent izolat în lichidul prostatic.

### Prezența HHV în spermă

Prevalența HHV8 în spermă este controversată.

Prin tehnica nested-PCR s-au evidențiat secvențe de ADN-HHV8 în sperma majorității bărbaților homosexuali infectați HIV. În Italia s-a constatat prezența genomului HHV8 în sperma unui procent mare de bărbați heterosexuali sănătoși.

Cu tehnica non-nested PCR, care este mai puțin expusă riscului contaminării exogene, s-au obținut rezultate pozitive la 64% din bărbații homosexuali și 0% din cei heterosexuali<sup>8</sup>. Un alt studiu efectuat cu aceeași tehnică a arătat contrariul: niciunul din cei 99 de bărbați HIV+ nu a avut ADN-HHV8 în spermă<sup>9</sup>.

Se poate spune deci că populațiile la risc pentru dezvoltarea unui SK indus de HHV8 sunt:

- bărbații homo/bisexuali HIV+
- bărbații homo/bisexuali HIV negativi
- femeile HIV pozitive care suferă de boli sexual transmissibile

### Prezența HHV8 în salivă

Saliva provenită de la pacienții HIV+ cu SK conține frecvent HHV8. Virusul este prezent în proporție mai mică și în saliva pacienților HIV+ fără SK. La indivizii sănătoși nu a fost decelat virus în salivă.

După detectarea HHV8 în toate tipurile de SK, inclusiv în

cele apărute la pacienți HIV negativi din țările mediteraneene, unde boala afectează mai ales bărbații vârstnici, s-a pus în mod acut problema existenței altor căi de transmitere a infecției.

Deși HHV8 a fost decelat în mononuclearele periferice, nu există argumente în sprijinul transmiterii transfuzionale a acestei infecții.

## Implicarea HHV8 în etiopatogenia Sarcomului Kaposi

SK a fost prima dată descris de Moritz Kaposi în 1872 sub numele de "sarcomul cutanat pigmentat idiopatic". El constă într-un proces tumoral angiogenic multifocal care poate afecta nu numai pielea, ci se poate extinde la mucoase, ganglioni, tract intestinal sau respirator. Actualmente SK este clasificat din punct de vedere clinico-epidemiologic în 4 forme distincte:

- SK clasic este întâlnit la bărbații vârstnici din țările mediteraneene și se caracterizează prin leziuni cutanate. Afectarea viscerală este rară sau absentă.
- SK endemic este întâlnit în Africa subecuatorială. El afectează deseori viscerele și are o evoluție rapid progresivă.
- SK iatrogen este întâlnit la pacienții imunodeprimați prin terapii imunosupresive după transplante de organe. El afectează 0,5% din pacienții transplantați și apare la 10-22 luni după transplant<sup>1</sup>. Leziunile sunt de obicei localizate și se rezolvă după scăderea dozelor sau întreruperea terapiei imunosupresive.
- SK asociat SIDA este forma cea mai agresivă de SK, cu afectări atât cutanate, cât și viscerale. Epidemiologia variantelor Sarcomului Kaposi este prezentată în tabelul 2<sup>1</sup>.

Implicarea HHV8 în etiopatogenia SK este certă, ea fiind susținută de argumente de biologie moleculară, argumente epidemiologice și clinice.

#### Argumente de biologie moleculară

Asocierea specifică dintre HHV8 și SK a fost studiată prin tehnica PCR, care a utilizat ca primer o secvență de 233 perechi de baze din fragmentul KS 330 al genomului, decelat inițial de Chang. Rezultatele a 9 astfel de studii au arătat că 211 (97%) din totalul celor 224 SK examinate au fost pozitive pentru HHV8, față de numai 8 (2%) din cele 449 țesuturi control examinate<sup>1</sup>. În aceste studii au fost incluse toate cele 4 tipuri de SK.

În Tabelul 3 sunt sintetizate rezultatele unor studii care au cercetat prin PCR prezența ADN-HHV8 în țesutul SK și în leziunile non-SK.

Tabelul 2

Epidemiologia variantelor Sarcomului Kaposi<sup>1</sup>

Tipul de SK	Populația la risc	Vârsta la debut (ani)	Sex ratio (B/F)
SK Clasic	Europa de Est, Bazinul mediteranean	50 - 80	10-15:1
SK endemic african	Adulți negri africani	30	3:1
SK iatrogenic	Grefați medular Boli de țesut conjunctiv Boli autoimune	20 - 60	2-3:1
SK asociat SIDA	Bărbați homosexuali (95%) Alte grupe de risc (5%)	18-65	106:1

Tabelul 3

**Detecția de ADN-HHV8 prin PCR  
în leziunile de SK versus leziuni non-SK<sup>23</sup>**

Tipul de SK	Rezultate PCR (Nr. probe pozitive/Nr. probe testate)	
	Leziuni de SK	Leziuni cutanate non-SK
SK epidemic la HIV+	72/75	7/24
SK epidemic la HIV-	5/5	1/2
SK clasic (vârșnici)	32/33	3/11
SK endemic (African)	15/19	5/5
SK iatrogen (postansplant)	9/9	0/1
Total (p<0,01)	113/141 (94%)	16/43 (37%)

**Argumente epidemiologice**

SK a fost rar întâlnit înainte de izbucnirea epidemică a infecției HIV (1981), dar actualmente el este cel mai frecvent cancer asociat infecției HIV la bărbații homo și bisexuali. Se apreciază că riscul acestora de a dezvolta un SK este de 20.000 - 100.000 ori mai mare decât în populația generală<sup>1,2,3</sup>. Bărbații homo și bisexuali seropozitivi HIV dezvoltă SK de 20 de ori mai frecvent decât hemofilicii seropozitivi HIV. Aproximativ jumătate din bărbații homo sau bisexuali seropozitivi HIV vor fi afectați de SK în cursul vieții. Riscul este mare și printre femeile care au contacte sexuale cu bărbații bisexuali HIV+ și pentru copiii născuți din mame cu factori de risc pentru SK asociat SIDA. S-a observat că și bărbații homosexuali seronegativi HIV au un risc mai mare pentru SK.

Pe baza acestor observații se poate spune că SK are un agent etiologic transmis pe cale sexuală și că factorii de risc pentru SK sunt homo și bisexualitatea, precum și factorii geografici.

În 1995, Lin<sup>10</sup> a efectuat un studiu retrospectiv asupra probelor de spermă recoltate de la bărbați homosexuali HIV+ în 1989 și 1990. El a cercetat prezența secvențelor de ADN-HHV8 în spermă. Apoi a urmărit pacienții timp de 5 ani și a observat că 43% din cei cu probe pozitive au dezvoltat un SK, față de 0% din cei cu probe negative. Tot Lin<sup>10</sup> a arătat că 91% din bărbații homosexuali HIV+ aveau secvențe de ADN-HHV8 în spermă, față de numai 23% din donatorii sănătoși.

Alte studii au raportat cu totul alte rezultate asupra incidenței secvențelor HHV8 în spermă bărbaților HIV+ și a donatorilor sănătoși. Astfel un studiu italian<sup>11</sup> a găsit secvențe

de HHV8 în sperma provenită de la 50 - 91% din donatorii sănătoși.

În concluzie, se poate spune că există 3 argumente epidemiologice majore<sup>19</sup> care susțin implicarea HHV8 în etiopatogenia SK:

- Secvențele de HHV8 sunt prezente în aproape 100% din prelevările proaspete efectuate din țesut de SK.
- HHV8 nu este numai un simplu pasager, ci această infecție are valoare predictivă mare pentru dezvoltarea ulterioară a SK.
- Epidemiologia HHV8 este foarte asemănătoare cu cea a SK, atât în ceea ce privește prevalența, cât și factorii de risc.

**Argumente clinice**

Asocierea cauzală dintre HHV8 și SK este susținută clinic de faptul că infecția precede apariția bolii.

**Date de biologie moleculară**

Cercetarea legăturii temporale dintre infecția HHV8 și dezvoltarea SK a fost cercetată retrospectiv de Moore<sup>12</sup> în 1996. El a examinat comparativ mononuclearele periferice ale pacienților cu SIDA recoltate în 2 momente diferite: proba nr. 1 în momentul descoperirii infecției HIV și proba nr. 2 imediat înaintea sau după apariția SK. La pacienții cu SK asociat SIDA s-a observat mult mai frecvent prezența ADN-HHV8 înaintea debutului SK, față de pacienții grupului control care nu au dezvoltat SK (Tabelul 4<sup>12</sup>).

Tabelul 4<sup>12</sup>

Grupul de studiu	Proba nr. 1	Proba nr. 2
Bolnavi cu SK asociat SIDA		
- Nr. mediu de luni înainte/după apariția SK - SIDA	- 13	+1
- Nr. mediu de CD4/mm <sup>3</sup> 432	124	
- Nr. (%) probe pozitive	9 (43%)	12 (57%)
Barbați homosexuali cu SIDA fără SK		
- Nr. mediu de luni înainte/după apariția SK - SIDA	- 55	- 5
- Nr. mediu de CD4/mm <sup>3</sup> 612	215	
- Nr. (%) probe pozitive	1 (4%)	2 (9%)
Bolnavi hemofilici cu SIDA fără SK		
- Nr. mediu de CD4		344
- Nr. (%) probe pozitive		2 (11%)

Whitby<sup>13</sup> în 1995 a găsit secvențe de ADN-HHV8 în mononuclearele periferice provenite de la 52% din pacienții cu SK asociat SIDA și numai 8% din bolnavii cu SIDA fără SK. Dintre cei 11 pacienți fără SK dar cu probe pozitive 6 (55%) au dezvoltat ulterior SK, față de numai 12 din cei 132 (9%) de pacienți cu probe negative.

### Date serologice

Au fost identificate 2 antigene HHV8 împotriva cărora au fost decelați prin immunoblot anticorpi specifici în serul pacienților HIV+ cu SK.

În 1996, Gao<sup>16</sup> a studiat prezența anticorpilor anti-antigen nuclear (*latency associated nuclear antigens*) la următoarele grupuri de pacienți: HIV+ cu SK, bărbați homosexuali HIV+ fără SK, hemofilici HIV+ și donatori de sânge. El a observat că 52% din indivizii infectați HIV au devenit seropozitivi HHV8 înainte de debutul clinic al SK. Durata medie între seropozitivarea HHV8 și diagnosticarea SK este de 33 de luni<sup>1</sup>. Pentru acești bolnavi rata seropozitivării crește linear în timp, fapt ce arată că rata infecției este constantă. Aceste observații sugerează că infecția apare înaintea dezvoltării sarcomului, iar timpul de incubare este scurt și riscul de SK după infectarea cu HHV8 nu este dependent de durata infecției<sup>1</sup>. Donatorii sănătoși și seropozitivii HIV fără SK nu au anticorpi anti-*latency associated nuclear antigens*, ceea ce sugerează că HHV8 nu este prezent în mod uzual la populațiile cu risc redus pentru infecția HHV8.

În concluzie se poate spune că infecția HHV8 spre deosebire de cea HHV6 și 7 nu este o infecție ubicuitară.

### Patogeneza SK

Deși argumentele epidemiologice au stabilit cu certitudine legătura causală dintre HHV8 și SK, mecanismele moleculare ale patogenezei SK sunt încă insuficient cunoscute.

Patogeneza SK pare complexă, cumulând un număr mare de factori care interacționează între ei: HIV1, HHV8, citokine, integrine, alterarea apoptozei și a controlului ciclului celular etc. În timp s-au lansat mai multe teorii care nu se exclud reciproc și care concură probabil geneza SK. Citokinele eliberate de celulele vasculare fuziforme și de celulele inflamatorii pot stimula creșterea tumorală prin căi complexe autocrine și paracrine, similar cu proteinele codificate pe gena *tat* a HIV<sup>2</sup>.

HHV8 are un număr de gene care codifică niște proteine citokin-like și chemokin-like: beta-chemochina, IL6, proteine reglatoare ale ciclului celular, factorul anti-apoptotic, proteine fixatoare de complement, receptorul IL8, factorul reglator al interferonului etc. Dintre acestea, v-MIP I și v-MIP II (viral macrophage inflammatory protein) se pare că au în vitro un efect angiogenic, sugerând implicarea virusului în patogenia SK, care este o tumoră intens vascularizată<sup>19</sup>.

Proteina virală IL6 (v-IL6) este similară în proporție de peste 50% cu IL6 endogenă umană, în ceea ce privește structura în aminoacizi și funcțiile biologice. Astfel, v-IL6 codificată de HHV8 poate preveni în vitro apoptoza în liniile celulare dependente de IL6<sup>30</sup>.

Studierea expresiei genelor virale în celulele din leziunile SK a demonstrat că majoritatea celulelor sunt infectate latent cu HHV8 și că replicarea litică a HHV8 este probabil restricționată la o subpopulație mică de celule<sup>30</sup>.

În cazul SK asociat SIDA s-a postulat că HHV8 poate cauza alterări ale caracterelor fenotipice și funcționale ale celulelor mezenchimale progenitoare, favorizând apariția SK.

În acest proces de transformare indus de HHV8 se pare că un rol important îl are modularea oncostatinei M sau a receptorului pentru IL6<sup>24</sup>. În timpul imunosupresorilor postransplant are loc o eliberare directă de citokine ca IL1, TNF, oncostatina M și IL6, care ar putea induce mitogeneza celulelor progenitoare mezenchimale. Infecțiile oportuniste pot conduce la o creștere a producției de citokine și de factori de creștere (IL1, IL6, TNF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, *platelet-derived growth factor*, *basic fibroblast growth factor* și *vascular endothelial growth factor*) care pot determina o creștere rapidă a ratei de apariție și de dezvoltare a leziunilor de SK<sup>31</sup>. Aceste citokine pot induce creșterea celulelor SK pe căi autocrine și paracrine, atrăgând către SK și alte celule (fibroblaste și celule musculare netede). Leziuni SK sunt reprezentate de proliferări ale celulelor vasculare fuziforme, însoțite de prezența de celule inflamatorii și fibroblaste, de neoangieneză și de edem.

### Tabloul clinic

SK este un proces tumoral angiogenic multifocal, care poate afecta nu numai pielea, ci se poate extinde la mucoase, ganglioni, tract intestinal sau respirator.

SK este clasificat în funcție de elementele de evolutivitate în 3 stadii:

- stadiul I: forma cutanată sau mucoasă, foarte limitată și puțin evolutivă
- stadiul II: forma cutaneomucoasă evolutivă, care nu pune în joc un prognostic vital
- stadiul III: forma viscerală (pulmon, pericard, tub digestiv etc.) care în absența unei terapii adecvate are risc vital.

Această stadializare este foarte utilă pentru alegerea atitudinii terapeutice adecvate. Astfel, la debut este suficient tratamentul local: radioterapie, laser, crioterapie, chirurgie, injecții intratumorale cu bleomicină, produși sclerozanți, interferon sau vinblastină. În formele severe este obligatorie polichimioterapia.

SK este cea mai frecventă neoplazie întâlnită la bolnavii cu SIDA, afectând 15 - 20% din aceștia, cifră care se ridică însă la peste 50% în cazul bărbaților homosexuali. Astfel, SK este de 20 de ori mai frecvent la homosexualii cu SIDA față de hemofilicii cu SIDA. Riscul de apariție al SK la homosexualii HIV+ este de 20.000 - 100.000 ori mai mare decât în populația generală.

După introducerea și extinderea terapiei antiretrovirale HAART (Highly active antiretroviral therapy) incidența SK la pacienții seropozitivi HIV a scăzut semnificativ. Astfel, numărul cazurilor noi de SK în 1990 era de 25,6/1000 bolnavi/an, iar în 1998 acesta a scăzut la 7,5/1000 pacienți/an.

După localizare SK poate fi:

● **SK cutaneomucos** este cea mai frecventă localizare a SK și se caracterizează prin prezența de maculopapule infiltrate, roz-vioacee, angiomatoase, bine delimitate, rotunjite, care nu dispar la presiune și nu sângerează la palpare. Aceste leziuni sunt indolore, nepruriginoase, au dimensiuni diferite (0,5 - 2 cm), sunt localizate simetric în lungul liniilor de tensiune cutanată. Zonele de elecție sunt fața, jumătatea superioară a trunchiului, extremitățile membrelor inferioare (plante, periungual), zonele perioronazală, perioronazală și retroauriculară. Inițial apar maculopapule rozacee, care se infiltrează progresiv, transformându-se în noduli sau plăci violacee, semănând deseori cu echimozele de dimensiuni mici. La pacienții de

culoare leziunile de SK sunt negricioase. Uneori, leziunile SK confluează în mase tumorale burjonante, alteori apare o adevărată eflorescență de noduli sau plăci violacee. La nivelul gâtului și trunchiului plăcile de SK au formă alungită sau lineară, fiind orientate în jos și către linia mediană, asemănător ramurilor de brad. Această dispoziție urmează liniile cutanate de drenaj cunoscute sub numele de liniile Langer. Leziunile multiple la nivelul coapselor se pot însoți de edem masiv al membrului inferior afectat. Deseori este afectată mucoasa conjunctivală, orofaringiană (palat dur, gingii, amigdale) și genitală. Afectarea palatului dur impune căutarea sistematică a localizării viscerale la nivelul tubului digestiv (esofag, stomac, duoden). Întotdeauna cavitatea bucală trebuie examinată cu atenție, deoarece în momentul diagnosticării infecției HIV 30% din pacienți au leziuni bucale de SK.

Suspiciunea clinică de SK trebuie obligatoriu confirmată prin biopsie și examen histopatologic. Acesta evidențiază proliferări vasculare ale celulelor endoteliale și fuziforme cu depozite de hemosiderină, vizibile în colorația Perls. Aceste leziuni sunt localizate în dermul superficial și sunt alcătuite din capilare ectaziate, torturoase, cu perete gros, înconjurare de un bogat infiltrat inflamator limfoplasmocitar. Există 3 variante histologice: SK cu celule fuziforme, SK anaplastic și SK cu celule mixte. Ultima formă histopatologică este cea mai frecvent întâlnită la bolnavii infectați HIV. Ea se caracterizează prin proliferarea structurilor vasculare în interiorul tumorii, mărginite de celule endoteliale maligne gigante; proliferarea celulelor fuziforme; extravazare de eritrocite. Celulele fuziforme par să derive din endoteliul limfatic.<sup>2</sup>

SK cutanat apare de obicei în stadiile precoce ale infecției HIV, înaintea infecțiilor oportuniste, neavând valoare de prognostic nefavorabil. De aceea orice leziune cutaneomucoasă sugestivă pentru SK, apărută la un tânăr, impune efectuarea serologiei HIV, deoarece SK poate fi revelator pentru o infecție HIV necunoscută până atunci. Apariția unei leziuni de SK la un HIV+ impune un examen clinic atent pentru decelarea altor leziuni cutaneomucoase.

SK visceral și SK apărut la bolnavii cu CD4 < 300/mm<sup>3</sup> anunță însă o evoluție nefavorabilă a infecției HIV.

● *SK ganglionar* afectează ganglionii periferici și sau profunzi și se caracterizează prin creșterea rapidă a volumului acestora. Diagnosticul este dificil fiind în majoritatea cazurilor necroptic.

● *SK digestiv* poate afecta stomacul, intestinul subțire sau colonul și este în majoritatea cazurilor asimptomatic, diagnosticul bazându-se pe endoscopia digestivă. Leziunile SK digestive sunt deseori precedate de leziunile localizate pe palatul dur sau în restul cavității bucale. Endoscopic se descoperă niște noduli vasculari mici submucoși. Biopsierea lor nu ajută întotdeauna diagnosticul deoarece de obicei leziunile SK sunt localizate submucos. Însă biopsia poate fi utilă pentru diagnosticul diferențial cu alte boli digestive. Rareori au fost citate complicații ca obstrucții, perforații, hemoragii digestive.

● *SK pulmonar* pare a avea o incidență în creștere la pacienții cu forme avansate de boală (CD4 sub 100/mm<sup>3</sup>) și survine mai ales la cei cu leziuni cutanate multiple (peste 50) și extinse... Spre deosebire de alte localizări, SK pulmonar este de obicei simptomatic: tuse, dispnee, bronhospasm și insuficiență respiratorie în formele severe. SK pulmonar are o evoluție rapid progresivă, supraviețuirea medie a acestor pacienți fiind de scurtă durată (2 - 6 luni). Aspectul radiologic este variabil: aspectul reticulonodular este observat într-o

treime din cazuri; infiltratul interstițial difuz este mai des întâlnit, dar este dificil de diferențiat de pneumonia cu pneumocystis carinii; revărsatul pleural cu citologie benignă este frecvent observat; adenopatia hilară apare în peste 50% din cazuri. Leziunile de SK pulmonar nu fixează galiul. Apariția unor simptome sugestive impune efectuarea bronhoscopiei, care în SK evidențiază niște leziuni endobronșice violacee. Nu se recomandă biopsierea acestora din cauza riscului hemoragic. Leziunile evidențiate bronhoscopic sunt suficiente pentru diagnostic la pacienții care prezintă concomitent și leziuni cutanate.

● *SK cardiac, hepatosplenic, cerebral* sunt rar întâlnite, greu de diagnosticat, fiind deseori evidențiate numai la necropsie.

Evoluția SK este influențată de încărcătura virală HIV. Există pacienți la care boala poate fi spontan remisivă, dar și pacienții la care evoluția este rapid progresivă. De obicei SK este asimptomatic timp de mai multe luni, după care apare o accelerare a evoluției bolii, obiectivată prin apariția de noi leziuni, extinderea celor existente și afectarea viscerală. Poate fi afectat orice organ, dar cel mai des atins este tractul digestiv. Deseori apar obstrucții ale vaselor limfatice soldate cu edeme importante, localizate mai ales la extremități și la față.

În 15% din cazuri SK visceral apare în absența unor leziuni cutanate de SK.

SK reprezintă rareori cauză de deces la pacienții infectați HIV, excepție făcând SK pulmonar.

## Tratament

### Terapia antivirală activă pe HHV8

HHV8 este sensibil in vitro la acyclovir, ganciclovir și foscarnet. Sensibilitatea in vivo a HHV8 la antivirale este încă insuficient cunoscută. Se află în derulare numeroase studii pentru evaluarea acestora.

In vivo, cele mai bune rezultate s-au obținut cu cidofovir. Cu foscarnet și ganciclovir rezultatele au fost mediocre, în timp ce acyclovirul nu s-a dovedit activ<sup>33, 34, 35</sup>.

Nu există scheme terapeutice standardizate pentru terapia antivirală a SK.

Studii retrospective restrânse arată că tratarea accidentală cu foscarnet sau ganciclovir a bolnavilor cu SIDA poate reduce riscul de apariție a SK sau poate favoriza regresia leziunilor de SK. În aceste studii foscarnetul s-a dovedit mai eficient decât ganciclovirul și acyclovirul<sup>1</sup>.

Mocroft a urmărit timp de 4 ani 3688 pacienți cu infecție HIV. În acest interval, 598 (16,2%) din pacienți au dezvoltat un SK. S-a observat că pacienții care primiseră tratament cu foscarnet sau ganciclovir pentru o infecție CMV au avut un risc semnificativ mai mic pentru apariția SK ( $p = 0,015$ )<sup>36</sup>. Nu același lucru s-a observat la pacienții care primiseră acyclovir ( $p = 0,40$ ).

### Tratamentul Sarcomului Kaposi

În timp, au fost utilizate mai multe mijloace terapeutice: excizie chirurgicală, raditerapie, chimioterapie, terapia antivirală (anti-HHV8 și anti-HIV).

### Chimioterapie

Chimioterapia cu agenți ca vinblastina, vincristina, bleomicina, etoposide și mitoxantrone este utilizată cu succes

în formele de SK diseminat. Se recomandă un tratament chimioterapic precoce în cazul SK pulmonar din cauza mortalității ridicate asociate localizării pulmonare a SK. În ultimul timp s-au făcut progrese prin introducerea unor noi agenți chimioterapici sub formă liposomală: doxorubicina liposomal (Doxil) și daunorubicina liposomală (DaunoXome). Ele sunt anthraciline încapsulate și reprezintă actualmente terapia de primă alegere în SK avansate, datorită eficienței lor ridicate și toxicității reduse.

O serie de studii randomizate au demonstrat o eficiență terapeutică de 2 ori mai mare a Doxilului față de doxorubicină (Adriamicină), bleomicin și vincristină. Concomitent s-a observat că efectele adverse au fost mai rar întâlnite<sup>2</sup>.

Paclitaxelul (Taxol) este un chimioterapic cu activitate antitumorală înaltă, utilizat cu succes în formele de SK refractare la alte terapii. El este bine tolerat, efectele adverse fiind reduse cu excepția efectului mielosupresiv, care poate fi contracarat prin utilizarea concomitent a factorilor de creștere.

Etoposidul (VP-16), doxorubicina, vincristina și bleomicina au activitate antitumorală importantă. Asocierea adriamicină + bleomicină + vincristină asigură regresia a peste 60% din cazurile de SK pulmonar. Ele au însă nivel înalt de toxicitate, motiv pentru care vor fi probabil înlocuite de noile chimioterapice liposomale.

Administrarea concomitent cu chimioterapia a factorilor de creștere granulocitară sau macrofagică a făcut posibilă tratarea unor pacienți, care în trecut nu puteau fi tratați din cauza mielosupresiei induse de chimioterapie. Se recomandă asocierea factorilor de creștere granulocitară atunci când pacientul are mai puțin de 1500 neutrofile/mm<sup>3</sup> înainte de inițierea chimioterapiei. Deși nu există niște scheme standardizate se recomandă administrarea factorului de creștere granulocitară la 1 - 4 zile după inițierea chimioterapiei. Doza este de 300 μg (5μg/kg) pe administrare. Se recomandă 5 administrări la interval de 2 zile.

Chimioterapia locală se recomandă mai ales în scop cosmetic. Se injectează intralezional 0,01 mg vinblastină în 0,1 ml apă distilat sterilă. Sunt necesare de obicei mai multe administrări. La locul injectării pot rămâne zone hiperpigmentate.

### Radioterapia

SK este o tumoră radiosensibilă. Radioterapia este tratamentul de primă intenție pentru formele de SK localizate strict cutanat, fiind recomandată mai ales pentru formele cu leziuni dureroase, formele voluminoase cu efect de masă sau formele asociate cu limfedem prin obstrucția vaselor limfatice<sup>24</sup>. Ea este de asemenea utilă la bolnavii cu disfagie cauzată de leziuni faringiene, la cei cu edeme faciale și cu leziuni voluminoase la față sau membre.

Radioterapia locală cu o doză unică de 800 cGy, sau cu aceeași doză fracționată în mai multe reprize s-a dovedit eficace.<sup>2</sup> Rezultatele favorabile ale radioterapiei locale sunt evidente după câteva săptămâni sau luni. Ea este recomandată mai ales la pacienții cu leziuni cutanate asimptomatice unice sau restrânse la o arie limitată.

Complicațiile radioterapiei locale sunt: fibroză, scăderea elasticității pielii, limfedem cronic etc.

### Terapia antivirală

● Rolul *antiviralelor antiherpetice* (Acyclovir, ganciclovir,

foscarnet, cidofovir, lobucavir) este încă neclar, dar s-au raportat succese terapeutice atunci când terapia antivirală a fost asociată la celelalte metode terapeutice.

● Utilizarea *interferonului alfa* a condus la rezultate contradictorii. Se știe că interferonul poate induce un rejet acut al greței, steroideo-rezistent, printr-un mecanism mediat imunologic. În SK asociat SIDA s-au obținut însă rezultate încurajatoare cu interferonul alfa, probabil prin însumarea efectului anti-proliferativ cu cel anti-HIV. Multe studii au arătat înalta eficiență a interferonului alfa în monoterapie la pacienții cu SK asociat SIDA. S-au utilizat doze mari (peste 20 milioane de UI/m<sup>2</sup>), care s-au dovedit mai eficiente antitumoral decât dozele mai mici. S-a mai observat că răspund mai bine bolnavii cu nivel bun de CD4, fără antecedente de infecții oportuniste sau simptome sistemic. În pofida bunei eficiențe, utilizarea interferonului alfa este restrânsă din cauza efectelor secundare. Asocierea interferonului alfa la terapia antiretrovirală are în vitro efect sinergic asupra replicării HIV, dar din păcate în vivo se sumează efectele adverse, mai ales cele mielosupresive. Sunt în curs de desfășurare studii clinice care evaluează eficiența anti-SK a asocierii interferon alfa și HAART (Haily active antiretroviral therapy).

● Terapia *anti-retrovirală* este esențială în cazul SK asociat SIDA. Rolul HAART a fost deja demonstrat prin faptul că după extinderea utilizării HAART incidența SK asociat SIDA a scăzut semnificativ, iar istoria naturală a bolii s-a schimbat. Numeroase studii au demonstrat că utilizarea HAART în absența altei terapii specifice SK a condus la regresia SK, probabil prin resaturarea imunologică secundar scăderii replicării HIV, obiectivată prin scăderea încărcăturii virale HIV la valori nedetectabile. Această observație concordă cu rezultatele spectaculoase obținute în SKPP după reducerea sau suprimarea imunosupresiei. Însă pentru formele severe de SK asociate SIDA se recomandă asocierea chimioterapiei cu HAART. Pacienții aflați sub HAART nu fac recăderi ale SK după oprirea chimioterapiei, fapt frecvent întâlnit în epoca pre-HAART. Prin urmare după obținerea unui bun răspuns virusologic și imunologic sub HAART, se poate întrerupe chimioterapia specific SK fără riscul apariției recăderilor.

### Excizia chirurgicală și alte metode de terapie locală

Leziunile strict cutanate de SK pot fi rezolvate prin terapie locală bazată pe: excizie chirurgicală, iradiere locală, injecții intralezionale cu bleomicină sau interferon alfa. Terapia locală poate fi utilizată singură sau în asociere cu alte mijloace terapeutice sistemice (chimioterapie, reducerea imunosupresiei etc.).

Crioterapia cu nitrogen lichid a fost utilizată cu succes în leziunile de SK izolate și de dimensiuni mici. Ea este recomandată mai ales în scop cosmetic.

Terapia fotodinamică este în curs de evaluare în studii de fază I. Ea constă în administrarea intravenoasă a porfimerului de sodiu (Photofrin)<sup>2</sup>. Rezultatele de până acum sunt promițătoare pentru leziunile mici.

### Perspective terapeutice

Progresele înregistrate în înțelegerea patogenizei moleculare a SK și în diagnosticul de laborator al infecției HHV8 au condus la o mai bună identificare a pacienților la risc pentru SK, la o mai bună monitorizare a evolutivității SK și a evoluției sub tratament, precum și la definirea altor potențiale ținte pentru noi metode terapeutice. Astfel, pacienții

pot fi selectați după șansa lor de a răspunde la un anumit tratament, în funcție de mecanismul patogenetic implicat.

Se află în studiu metode terapeutice cu următoarele obiective: inhibarea directă a HHV8, inhibarea angiogenezei, inhibarea unor citokine și a altor factori moleculari implicați în geneza SK. Se află în derulare studii care evaluează eficiența în SK a cidofovirului, lobucavirului, retinoizilor, gonadotrofinei corionice umane, IL4, IL2 și talidomidei.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Sivayathorn A.** Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. In Management strategies in herpes. The 4th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum, iunie 1997.
2. **Straus SE.** Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. Chapter 130 in Mandell GL, Benett JE, Dolin R - Principles ADN practice of infectious diseases. Fifth edition - 2000: 1618-1624.
3. **Chang Y.** Identification of herpesvirus -like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994; 266:1865-1869.
4. **Neipel F.** Cell-homologous genes in the Kaposi's sarcoma associated Rhadinovirus human herpesvirus 8: Determinants of its pathogenity ? J Virol 1997; 71: 4187-4192.
5. **Rose TM.** Identification of two homologs of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in retroperitoneal fibromatosis of different macaque species. J Virol 1997; 71:4138-4144.
6. **Gooden D.** The cyclin encoded by HHV8 stimulates cdk6 to phosphorylate the retinoblastoma protein ADN histone H 1. J Virol 1997;71: 4193-4198.
7. **Boshoff C.** Angiogenic ADN HIV-inhibitory functions of HHV8 encoded chemokines. Science 1997;278:290-294.
8. **Lin JC.** Is HHV8 detectable in semen of HIV-infected homosexual men ? Lancet 1995; 346:16011602.
9. **Diamond C.** Absence of detectable HHV8 in semen of HIV-infected men without Kaposi's sarcoma. J Infect Dis 1997;176: 775-777.
10. **Lin JC.** Is HHV8 detectable in semen of HIV-infected homosexual men ? Lancet 1995;346:16011602.
11. **Monini P.** HHV8 DNA sequences in prostate tissue ADN human semen. N Engl J Med 1996 334:1 168-1172.
12. **Moore PS.** HHV8 infection prior to onset of Kaposi's sarcoma. AIDS 1996;10:175-180.
13. **Whitbly D.** Detection of HHV8 in PMBC of HIV-infected individuals ADN progression to Kaposi's sarcoma. Lancet 1995;346:799-802.
14. **Gao SJ.** Seroconversion to antibodies against HHV8 latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1996;335: 233-241.
15. **Boulanger EA.** A clinical molecular ADN cytogenetic study of 12 cases of HHV8 associated primary effusion lymphoma in HIV infected patients. The Mematology Journal 2001; vol 2; nr 3: 172-180.
16. **Soulier J.** HHVB DNA sequences in multicentric Castelman's diseases. Blood 1995; 86 (4):1276- 1280.
17. **Gao SJ.** Antibodies to HHV8 in patients with multiple myeloma. J Infect Dis 1998;178:846-849.
18. **Monini P.** HHV8 DNA sequences in prostate tissue and human semen. N Engl J Med 1996;334:1 1172.
19. **Grulich AE.** HHV8 and protection from AIDS dementia complex. Herpes 2000; 7:2; 38-40
20. **Boshoff C.** Angiogenic and HIV-inhibitory functions of HHVB encoded chemokine Scie 1997;278: 290-294.
21. **Mary-Krause M.** Impact of Kaposi's sarcoma in occurrence of opportunistic central nervous system disease. Clinical Epidemiology Group. AIDS 1999;13: 1985-1987.
22. **Rady PL.** Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi skin lesions of transplant patients. Lancet 1995;345:1339-1340.
23. **Sandstrom E.** The increasing importance of CMV, EBV, HHV7,8. Recommendation from the IHMF Strategies workshop and 3th Annual meeting, nov 1995.
24. **Mendez JC.** Kaposi's sarcoma and transplantation. Herpes 2000, 7:2; I8-23.
25. **Montagnino C.** Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipient. Am J Nephrol 1994;14: 121-126.
26. **Farge D.** Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Eur J Med 1998;2: 339-343.
27. **Benn I.** Cancers in ciclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. Transplant Proc 1996, 28:876-878.
28. **Farge D.** HHV8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. Transplantation 1999;67:1236-1242.
29. **Ziegler JL.** Overview of Kaposi's sarcoma: history, epidemiology and biomedical features. In: Kaposi's sarcoma: Pathophysiology and clinical management (Ziegler JL). New York, 1988:1-22.
30. **Zhong W.** Restricted expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genes in kaposi's sarcoma. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:6641-6646.
31. **Samaniego F.** Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor present in Kaposi's sarcoma (KS) are induced by inflammatory cytokine and synergize to promote vascular permeability and KS lesion development. Am J Pathol 1998;152:1433-1443.
32. **Pitchenik AE.** Kaposi's sarcoma of the tracheobronchial tree: clinical, bronchoscopic. and pathologic features. Chest 1985;87:122-124.
33. **Medveczky MM.** In vitro antiviral drug sensivity of de HHV8. AIDS. 1997;11: 1327-1332.
34. **Kedes DH.** Sensivity of HHV8 replication to antiviral drugs. J Clin Invest. 1997;99: 2082-2086.
35. **Badiga S.** Successful treatment of Kaposi's sarcoma with a combination of antiviral drug therapy: 2 case reports. Clin Infect Dis 1998;27: 1558-1559.
36. **Mocroft A.** Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcomain HIV infection. AIDS 1996, 10: 1101-1105.