

SARCOMA DE KAPOSÍ E O HIV: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Kaposi's sarcoma and HIV: a literary review

Açucena de Oliveira BORGES^{1*}, Leticia Goes PEREIRA¹, João Victor HUMBERTO¹, Leila Rodrigues DANZIGER²

RESUMO

OBJETIVO: Este trabalho tem como objetivo identificar por meio de revisão bibliográfica a incidência de pacientes diagnosticados com Sarcoma de Kaposi tendo como principal fator etiológico o vírus da imunodeficiência humana. **MÉTODOS:** Realizou-se uma busca sistematizada online no banco de dados Norte-Americano (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), e Google acadêmico. Utilizando descritores como “Sarcoma de Kaposi” e “HIV”. Ademais, foram revisados 21 artigos tendo como critério de inclusão as literaturas publicadas do ano 1999 a 2019, excluindo quaisquer outros inferiores a primeira data e aqueles que não fazem referência ao SK ligado a AIDS. Por conseguinte, após analisar e passar pelas normas supracitadas restaram 15 referências literárias para a confecção deste artigo. **CONCLUSÕES:** Destaca-se que o Sarcoma de Kaposi é a neoplasia maligna mais frequente da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e sua classificação depende da extensão da lesão, raça, idade e do sistema imune do paciente. Dessa forma, o tratamento é utilizado dependendo das características físicas, imunológicas e do desenvolvimento dos danos. Por fim, as formas mais práticas de evitar o desenvolvimento do SK são intervenções destinadas a prevenir a infecção pelo HIV que incluem profilaxia pré-exposição, supressão da replicação do HIV e a manutenção da função imune de pacientes infectados.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi; Neoplasia; HHV-8; KSHV; AIDS;

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to identify, by means of a bibliographic review, the incidence of patients diagnosed with Kaposi's Sarcoma having as main etiological factor the human immunodeficiency virus. **METHODS:** A systematic search was carried out online in the North American database (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), and Google academic. Using descriptors such as "Kaposi's sarcoma" and "HIV". In addition, 21 articles were reviewed with the inclusion criterion of the literature published from 1999 to 2019, excluding any others below the first date and those that do not refer to AIDS-related SK. Therefore, after analyzing and passing through the aforementioned standards, 15 literary references remained for the making of this article. **CONCLUSIONS:** It is noteworthy that Kaposi's Sarcoma is the most frequent malignant neoplasm of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and its classification depends on the extent of the lesion, race, age and the patient's immune system. Thus, the treatment is used depending on the physical, immunological characteristics and the development of the damage. Finally, the most practical ways to prevent the development of KS are interventions aimed at preventing HIV infection that include pre-exposure prophylaxis, suppression of HIV replication and maintenance of the immune function of infected patients.

Keywords: Kaposi's sarcoma; Neoplasm; HHV-8; KSHV; AIDS.

1. Estudante no curso de Medicina, Faculdade Morgana Potrich – Mineiros/GO.

2. Docente no curso de Medicina, Faculdade Morgana Potrich – Mineiros/GO.

*Autor para Correspondência. E-mail: assucena-o-b@hotmail.com



INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia maligna originada do endotélio vascular descrito por Moritz Kaposi em 1872, causado pelo vírus do herpes tipo 8 (HHV-8) ou Sarcoma de Kaposi Herpes Vírus (KSHV), que acomete principalmente vasos sanguíneos e linfáticos, se manifestando primariamente como nódulos vasculares múltiplos na pele e mucosas de trato aéreo, digestivos o que pode originar metástases em vários órgãos sólidos¹. O Sarcoma de Kaposi é classificado em quatro formas distintas: clássico, endêmico, iatrogênico e epidêmico. Apesar de apresentarem evoluções distintas, as diferentes formas têm características fenotípicas semelhantes². Manifesta-se como lesões vinhosas arredondadas e com o passar do tempo tornam-se púrpuras elevadas endurecidas acastanhadas podendo ulcerar e apresentar edema perilesional e com distribuição multifocal³. Pacientes com AIDS têm como a principal causa de morte a associação com Sarcoma de Kaposi, primeira doença oportunista reconhecida em associação ao vírus de imunodeficiência humana (HIV). Essa que a partir de 1980, com o surgimento da AIDS, foi documentado um aumento dos diagnósticos de SK, doença mais frequente entre homossexuais ou bissexuais masculinos, ainda hoje é a neoplasia mais frequente relacionada à AIDS⁴. No Brasil o Instituto Nacional do Câncer (INCA) não dispõe de estimativas concretas de casos para o Sarcoma de Kaposi.

METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento de dados sobre trabalhos científicos disponíveis online sobre o tema descrito. Foram revisados os dados reunidos e comparando entre eles os principais fatores que predisõem o paciente a desenvolver Sarcoma de Kaposi.

Vale ressaltar que as fontes básicas utilizadas para pesquisa foram no banco de dados Norte-Americano (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Google acadêmico, os quais os critérios descritores utilizados foram “Sarcoma de Kaposi” e “HIV”.

Ademais, foram revisados 21 artigos tendo como critério de inclusão as literaturas publicadas do ano 1999 a 2019, excluindo quaisquer outros inferiores a primeira data e aqueles que não fazem referência ao SK ligado a AIDS. Por conseguinte, após analisar e passar pelas normas supracitadas restaram 15 referências literárias para a confecção deste artigo.

REVISÃO LITERÁRIA

Etiopatogênese

Em 1994, a técnica laboratorial denominada *Representational Difference Analysis* (Análise de Diferença Representacional) isolou sequências de DNA únicas em tecidos de Sarcoma de Kaposi, em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) -associado. Encontrou de forma detalhada um vírus que agora é denominado Sarcoma de Kaposi Herpes Vírus (KSHV) ou Herpes Vírus Humano 8 (HHV-8)⁵. Hoje existem três fatores mais implicados na sua etiopatogenia: a infecção pelo HIV que causa imunossupressão, a infecção pelo HHV-8 (ao qual possui genes homólogos que estimulam a proliferação celular, inflamação e angiogênese) e o papel das citocinas: IL-1, fator de necrose tumoral, IL-6 e fator básico de crescimento de fibroblastos, trabalham juntos com o gene do HIV. Esses permitem a migração de células endoteliais aos sítios, convertendo-as em células de SK o que favorece a neovascularização, além de produzir citocinas e promover o crescimento das células de SK de maneira autócrina e parácrina^{2,6}.

Epidemiologia

Em indivíduos imunocompetentes, a doença manifesta-se comumente nas partes distais dos membros, enquanto que em indivíduos imunossuprimidos o SK comporta-se como uma doença sistêmica multifocal. O mesmo é classificado em quatro tipos: clássico, endêmico, iatrogênico e epidêmico.

O clássico é incomum e seu desenvolvimento é tardio, afeta mais homens idosos, por terem seu sistema imunológico enfraquecido, cujos progenitores são judeus ou natural da Europa. No país italiano comprovam o predomínio do diagnóstico em homens, com uma prevalência maior em homens sendo de 1: 0,4 mulheres para cada cem mil habitantes por ano. Apresentando-se como uma doença indolente com lesões que se iniciam como manchas purpúricas na região distal dos membros inferiores e desenvolvem-se vagarosamente, avançando para placas, nódulos e lesões tumorais. Com o avançar da doença, as manchas tornam-se mais duras, marrons e irregulares, também podem evoluir para úlceras com edema ao redor da lesão e raramente apresenta envolvimento visceral².

O endêmico ocorre em toda a África, principalmente na Subsaariana. Possui evolução rápida e acomete crianças pré-púberes e homens adultos que não estão relacionados a imunodeficiência. Lesões com morfologias diversas que se apresentam como nódulos infiltrativos e que podem causar

aumento dos linfonodos acometidos. Quanto mais jovem a pessoa, maior a chance de ser fulminante².

O iatrogênico ocorre em pacientes que fazem terapia imunossupressora, apresentam por corticosteroide-induzido ou pós-transplante. Já, em pacientes transplantados de coração, pulmão, rim, pâncreas e fígado o risco é maior segundo Tesari et al., chega até cem vezes mais. Nos primeiros anos terapêuticos com uso de medicamentos imunossupressores, é observado a incidência da gravidade dos sintomas é proporcional ao nível de imunossupressão. Têm como características o envolvimento sistêmico sendo o regresso do quadro clínico, com a interrupção desses medicamentos².

O epidêmico, associado às pessoas infectadas pelo HIV é a forma mais agressiva da doença, possui maior escala em homens homossexuais entre 18 e 65 anos. Expressa-se com lesões na pele ou em vísceras como sistema gastrointestinal, pulmonar, ganglionar, com uma progressão variável. Já as afecções ósseas e musculares são infrequentes⁷.

No Brasil estima-se prevalências de 9,1% no Rio de Janeiro-RJ (2009) e 17,1% em São Paulo (2010), de pacientes com AIDS que desenvolveram Sarcoma de Kaposi. Bem como, em pessoas de outros países, variando de 7 a 32% na África (2005 a 2011), 22,6% em Cuba (1998 a 2002) e 1,0% na Espanha (1997 a 2008)⁴.

Em indivíduos solteiros com diagnóstico de HIV e SK no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em Belém-PA, Brasil revelou que são muito mais susceptíveis a infecções de agentes etiológicos como herpes vírus, com 86,3% dos casos⁷.

As neoplasias pulmonares correspondem a um comprometimento visceral de pior prognóstico na evolução do SK. Na Itália, demonstrou-se que o SK é mais agressivo e possui maior risco de vida em mulheres do que em homens, com maior proporção de doença visceral, particularmente no envolvimento pulmonar, pois como a incidência, frequentemente, é maior homens, o diagnóstico em mulheres é tardio⁴.

Autópsias realizadas no Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS e no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, município de São Paulo-SP, entre 2003 a 2010 em pacientes com AIDS evidenciou o acometimento visceral em ordem de frequência. Desde gânglios linfáticos (72%), pulmão (51%), trato gastrointestinal (48%), fígado (34%), baço (27%), o sistema musculoesquelético é o mais raro (7,8%). Sabe-se que o envolvimento visceral pode não ser acompanhado de lesões cutâneas em 29% dos casos¹. Relatou-se predomínio do sexo masculino no total de casos

de AIDS (73,3%) e na quase totalidade dos casos de SK (95,3%). Com diagnóstico positivo para AIDS na idade entre 30 e 39 anos (39,6%), mesma faixa etária nos casos de SK (37,1%). Referiram pertencer à raça/cor da pele branca (62,8%), entre os casos com SK é 68,5%. A maior proporção dos pacientes com AIDS correspondeu a heterossexuais (39,3%). Contudo, entre os casos de SK, a maior proporção foi representada por homossexuais (62,9%)⁴.

Transmissão

As vias de transmissão não são altamente compreendidas devido ao fato de o fluido corporal que mais abriga o KSHV ser a saliva. Grupos de pessoas com maior soro prevalência para infecção por KSHV devem ser alertados sobre a possível disseminação pela saliva.

O emprego da saliva como lubrificante nas práticas sexuais anais, essencialmente entre homens homossexuais conseguiria cumprir um papel na transmissão do KSHV. Na África a transmissão horizontal, não sexual, na infância é a principal via de propagação nas regiões de maior prevalência, as crianças são expostas à saliva de diversas formas e uma maneira predominante dessa exposição não foi identificada⁸.

Diagnóstico

É necessário o exame físico completo do paciente, inspecionar membranas mucosas da cavidade oral e genital, realizar exame anatomopatológico da lesão e exames complementares como raio X de tórax e ecografia de linfonodos e abdominal⁷.

As manifestações clínicas de todos os tipos do SK se baseiam em lesões cutâneas que geralmente se apresentam de formas múltiplas, pigmentadas, elevadas ou planas, indolores que não perdem a cor após digitopressão. Essas quando mais recentes são máculas pigmentadas assintomáticas, de aparência pouco agressiva ou pequenas pápulas que variam em cor de rosa pálido a roxo vívido⁹. Na AIDS é muito comum o aparecimento de lesões na cavidade bucal em regiões de palato e gengiva além de levar a disfagia e infecção secundária¹⁰.

A SK endêmica está, constantemente, ligada ao linfedema em crianças e adultos jovens africanos, independentemente do diagnóstico de HIV e é de grave prognóstico. É comum também lesões viscerais em pulmões e trato gastrointestinal¹¹.

A análise anatomopatológica é feita por uma amostra de biópsia com técnicas de coloração usando hematoxilina e eosina e muda de acordo com o nível de progressão das lesões. As manchas e placas inicialmente se apresentam juntamente a proliferação vascular na derme (com a formação

de espaços semelhantes a fendas que não são revestidas pelo endotélio), um número aumentado de vasos sem revestimento celular endotelial, a presença de hemorragia, resultando na formação de glóbulos hialinos e acúmulo de hemossiderina, além de infiltrado inflamatório e pouca anormalidade no endotélio. Essa apresentação pode ser equivocada quando comparada com tecido de granulação, complicando o exame histológico ².

Nos estágios mais evoluídos (tumor), a proliferação de células fusiformes é maior, próximo a proliferação vascular, com desenvolvimento de espaços constituídos pelo extravasamento de eritrócitos que podem estar degradados ou completos. Possui um aumento da atividade mitótica. Sendo assim, foram evidenciadas as distintas morfologias e estágios de evolução da doença ².

No núcleo das células endoteliais e fusiformes é possível observar sequências e transcritos do HHV-8 e a carga de HHV-8 pode determinar a progressão da doença, porque linhas celulares de lesões precoces, podem ter uma carga de HHV-8 maior do que lesões em estado mais avançado ⁵.

A imunohistoquímica é usada para diferenciar SK de seus simuladores em biópsias de pele de pacientes com HIV especialmente em lesões precoces em que a neoplasia não está em grau avançado. A técnica de imunohistoquímica utilizando o antígeno de um anticorpo antinuclear latente -1 (LNA-1) do HHV-8 é um método fiável e eficaz em termos de custos para detectar a presença do vírus nas células de tumor. A partir dos seus simuladores histológicos, quando comparado aos métodos biomoleculares ¹².

O relevante papel do radiologista é estabelecer seu diagnóstico, extensão tumoral e envolvimento visceral, destacando os nódulos quando presente ¹.

Tratamento

O tratamento é personalizado com base no estado clínico e imunológico do paciente com o objetivo de diminuir os sintomas, tamanho e o número de lesões e para atrasar a progressão da doença ¹³.

O diagnóstico precoce da contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana e o uso de antirretrovirais são os principais fatores protetores contra o SK ⁴. Além de mostrar resultados adequados às diversas estratégias terapêuticas. Para as lesões limitadas usa-se excisão cirúrgica, crioterapia e radioterapia. Para essas que são de tamanho aumentado e diversas, ou que atingem os órgãos está indicada a terapia com quimioterápicos e imunoterápicos com interferon. Há taxa de resolução com os quimioterápicos como paclitaxel,

etoposide, antraciclinas lipossomais (daunorrubicina, doxorubicina) e a vimblastina, pode chegar de 60 a 80% ².

Prevenção

Não há uma prevenção específica descoberta até hoje para SK. Um agente anti-herpes vírus, o ganciclovir, diminuiu a taxa de incidência de SK entre indivíduos com infecção pelo HIV tratados por retinite e citomegalovírus. No entanto, o uso rotineiro deste medicamento em pacientes com HIV ou outras populações com infecção pelo KSHV não é recomendado devido à sua toxicidade ¹⁴.

Portanto, intervenções destinadas a evitar a infecção pelo HIV, incluindo profilaxia pré-exposição, ou suprimir a replicação do HIV e manter a função imune de pacientes com infecção pelo HIV, são atualmente as formas mais práticas de evitar o desenvolvimento de SK. Como principal meio de disseminação, em discussão ainda hoje, é a saliva, também não há recomendações eficazes para evitar essa exposição ¹⁵.

DISCUSSÃO

Encontraram-se algumas limitações para o desenvolvimento dessa revisão, primeiramente um número, relativamente, baixo de artigos que correlacionassem o tema do Sarcoma de Kaposi com o HIV. Ademais, muitos dos trabalhos analisados não foram em português, além de uma escassez de dados que abrangessem o Brasil.

Outra dificuldade foi quanto ao tempo que leva para a exposição clínica do SK, devido suas lesões no início, geralmente, serem de caráter inofensivo. Assim como, por possuírem alta semelhança com outras patologias dermatológicas não graves, a procura pelo atendimento médico especializado é postergada. Deve-se atentar com a sua evolução clínica, sintomática e necessária procura de um médico.

Inclusive, não se conhecia o estadiamento do SK o que impediu por sua vez de verificar a diferença dos casos exclusivamente cutâneos dos que comprometem as vísceras. Por outro lado, esse estudo verificou a prevalência e os fatores inter-relacionados aos indivíduos com Sarcoma de Kaposi e AIDS.

CONCLUSÃO

Destaca-se que o Sarcoma de Kaposi é a neoplasia maligna mais frequente da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e sua classificação depende da extensão da lesão, raça, idade e do sistema imune do paciente. Dessa forma, o tratamento é utilizado dependendo das

características físicas, imunológicas e do desenvolvimento dos danos.

Por fim, as formas mais práticas de evitar o desenvolvimento do SK são intervenções destinadas a prevenir a infecção pelo HIV que incluem profilaxia pré-exposição, supressão da replicação do HIV e a manutenção da função imune de pacientes infectados.

REFERÊNCIAS

- 1 Willatt H. J., Moyano C., Apey C., Lidid L. Sarcoma de kaposi extratorácico: evidencias. *Revista Chilena de Radiología*, Santiago, v. 16, n. 2, p. 80-85, Mayo 2010.
- 2 Ohe, E. M. D. N et al., Sarcoma de Kaposi clássico fatal. *An Bras Dermatol*, São Paulo, SP, v. 85, n. 3, p. 375-379, Setembro 2010.
- 3 Pires, C. A. A et al., Kaposi's sarcoma in persons living with HIV/AIDS: a case series in a tertiary referral hospital. *An Bras Dermatol*, Belém, PA, v. 93, n. 4, p. 524-528, June 2018.
- 4 Tancredi, M. V et al., Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 26, n. 2, p. 379-387, abr-jun 2017.
- 5 Leão C. J., Hinrichsen L. S., De Freitas L. B., Porter S. R. Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. *Rev Ass Med Brasil*, Recife, PE, v. 45, n. 1, p. 55-62, 1999.
- 6 Navarro T. L. D. M. L., Gómez, D. J. Sarcoma de Kaposi. Una revisión. *Revista Habanera de Ciências Médicas*, Calixto García, v. 9, n. 4, p. 525-533, 2010.
- 7 Wagner K. A., Tozo P. J., De Abreu M. M. A. M., Wedy F. G. Sarcoma de Kaposi em paciente portador de HIV: Relato de Caso. *Periódicos da USP*, Ribeirão Preto, 51, n. 2, 28 Outubro 2018. 157-161.
- 8 Butler LM et al., Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) seroprevalence in population based samples of African children: evidence for at least 2 patterns of KSHV transmission. *J. Infect. Dis.* 200, 430-438, 2009.
- 9 Amerson E et al., Diagnosing Kaposi's Sarcoma (KS) in East Africa: how accurate are clinicians and pathologists? *Infect Agent Cancer*, Uganda e Quênia, v. 7, n. 1, p. 1-6, April 2012.
- 10 Grayson W., Pantanowitz G. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol*, v. 31, n. 3, Jul 2008.
- 11 Bower M et al., Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, London, v. 32, n. 5, p. 409-414, Feb 2014.
- 12 Pereira P. F, Cuzzi T, Galhardo M. C. G. Immunohistochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpesvirus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators. *An Bras Dermatol*, Rio de Janeiro, v. 88, n. 2, p. 243-246, Maio 2013.
- 13 Guevara, J. F. A et al., Kaposi sarcoma of the penis in an HIV-negative patient. *Official Publication of the Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 1-3, October 2019.
- 14 Martin D. F et al., Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *Roche Ganciclovir Study Group*. *N. Engl. J. Med.* v. 340, n. 14, p. 1063-1070, Apr 1999.
- 15 GUIDELINES for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Departamento De Saúde E Serviços Humanos Dos EUA, 2019. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>>. Acesso em: 20 dez. 2019.