

Sarcomatose múltipla hemorrágica de Kaposi*

*Kaposi's multiple hemorrhagic sarcomatosis**

Silvio Alencar Marques¹

Sob esse título, há 80 anos, no fascículo primeiro dos *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*,¹ o professor Armínio Fraga, na época docente livre da Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil, atual Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, e chefe do Dispensário de Doenças da Pelle e Venereas da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, descreveu um caso clínico, reproduziu sua imagem e discorreu sobre o sarcoma de Kaposi (SK) (Figura 1).¹ Referiu-se ao paciente, de 56 anos, nos seguintes termos:

"A convite do Dr. Eurico Villela fomos examinar o doente, o qual apresentava grande número de nódulos, uns superficiais, salientes e pediculados, outros intradérmicos, de consistência firme, de tamanhos variáveis, indolores, não ulcerados, aparecendo, ora sobre as superfícies infiltradas, ora sobre a pele sã" (Figura 2).

E, na discussão do caso:

"Da etiologia, sabe-se que o traumatismo, a irritação constante e certos fatores predisponentes tem alguma importância, porem, a causa principal ainda é ignorada. A maioria dos casos observados tem sido em adultos do sexo masculino. A duração da moléstia é longa, variando de 2 a 20 annos e a terminação é sempre fatal. O tratamento de casos idênticos pelos arsenicaes deu resultado muito pouco apreciável. Em mãos de alguns observadores, Mac Kee, Remer entre outros, sobretudo, em casos pouco extensos, os raios X e o *radium* deram bons resultados".

À época, nada sugeria a verdadeira revolução clínica, epidemiológica e etiológica pela qual passaria essa enfermidade, considerada hoje não verdadeiro câncer ou malignidade, mas proliferação celular induzida por vírus, recebendo, aliás, a denominação de "doença de Kaposi".²

O início dessa saga deu-se em 1872, quando, sob o título de *Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut*, Moritz Kaposi (1837-1902) descreveu cinco casos, todos homens acima de 40 anos, que apresentavam nódulos eritemato-violáceos nos membros inferiores.³ De alguns dos casos obteve material para estudo anatomo-

patológico, discutido e compartilhado com Rudolf Virchow (1821-1902). Nessa pioneira publicação, Kaposi não reproduziu imagens clínicas ou histopatológicas, as quais só vieram a aparecer no *Atlas der Hautkrankheiten*, editado por Hebra, Elfinger e Heitzman em 1876, *apud* Gottlieb & Ackerman (1988).⁴ Em 1894, em nova publicação, Kaposi utilizou a nomenclatura, *Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum*, para evitar confusões com o melanoma.⁵ O epônimo *Kaposi's* Sarcoma surgiu apenas em 1912, proposto por Sternberg.⁶ No final do século XIX e nas primeiras décadas do século XX, vários relatos foram-se sucedendo, sugerindo ser a enfermidade mais prevalente em pacientes de origem judaica Ashkenazi e em pacientes da região mediterrânea da Europa e do leste europeu, sendo particularmente rara em crianças e adolescentes.⁴ Nesse tempo, era profundamente controversa a determinação da célula originária do tumor. Vários autores optavam pela origem no endotélio vascular, outros por origem nos linfáticos perivascularares e mesmo no sistema reticuloendotelial.⁷ Controvérsia essa que persistiu até recentemente, quando técnicas de imuno-histoquímica confirmaram a origem nas células do endotélio vascular.⁸ Os conceitos clínicos de enfermidade essencialmente esporádica, indolente e associada a europeus e descendentes foram abalados a partir da década de 1960, com o relato de série de casos observados em grande número na África e com expressão clínica agressiva e distinta da forma *clássica*. Essa segunda forma clínica, *endêmica* na África Central e Equatorial, particularmente no Congo, Uganda, Tanzânia e Ruanda,^{9,10} correspondia à proporção variável de um a 12% dos casos de câncer diagnosticados naquela região.^{9,11} Essa nova forma clínica, local ou sistemicamente agressiva, com disseminação gastrointestinal e pulmonar, e com variante linfadenopática própria da infância, ampliava o espectro clínico até então conhecido da enfermidade. Contudo, a identidade histológica e a predominância em adultos do sexo masculino e nos membros inferiores mantinham a conexão entre a forma endêmica e a forma clássica do sarco-

Recebido em 05.09.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 05.09.2005.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu (SP), Brasil.

¹ Professor Livre-docente de Dermatologia. Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB. Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu (SP), Brasil.

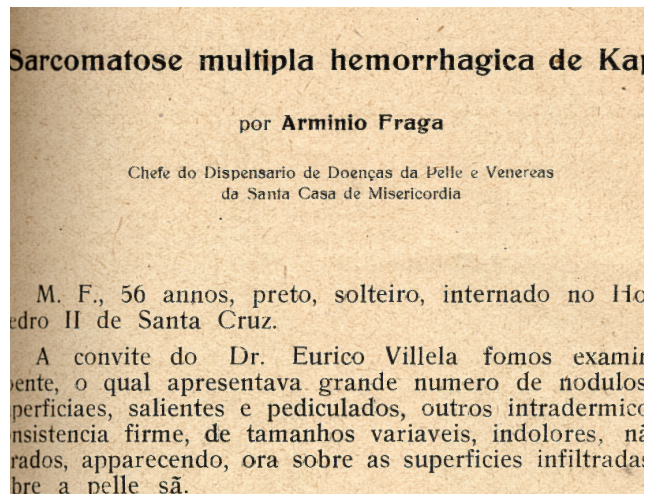


FIGURA 1: Reprodução da primeira página do artigo do Prof. Arminio Fraga

ma de Kaposi. Novo acréscimo à epidemiologia do SK deu-se na década de 1970, quando, à percepção de frequência aumentada de sarcoma de Kaposi, seguindo-se à existência de câncer primário, particularmente aqueles de origem linforreticular,^{12,13} somaram-se os relatos de casos em pacientes imunossuprimidos pós-transplante ou em portadores de enfermidade auto-imune.¹⁴ Essa associação, mais comum entre os transplantados renais, em geral após longo período de imunossupressão com azatioprina e glucocorticóide ou ciclosporina, caracterizava-se por evolução menos indolente e remissão ou melhoria clínica seguindo-se à redução da terapêutica imunossupressora. Desde os primeiros relatos, especulava-se que os possíveis mecanismos facilitadores da ocorrência aumentada de cânceres nos imunossuprimidos, e não apenas do sarcoma de Kaposi, fossem a redução da vigilância imune, iatrogenicamente induzida, o estímulo antigênico crônico pelo tecido estranho transplantado ou a oncogênese vírus-induzida. A incidência do sarcoma de Kaposi nos transplantados foi considerada entre 500 e 1.000 vezes mais freqüente do que o esperado para a população geral, e sua ocorrência prevista entre um e 4% dos pacientes pós-transplante.^{11,15} Essa conexão etiopatogênica com imunomoduladores pode estar associada até mesmo com seu uso tópico, demonstrado por relato da presença de lesão específica nos locais de uso tópico de tacrolimus.¹⁶

A grande transformação epidemiológica na história do sarcoma de Kaposi, entretanto, desenhou-se a partir da intuição e percepção de dermatologistas e patologistas então ligados ao laboratório de dermatopatologia da New York University, que foram capazes de diagnosticar, buscar informes e reconhecer estar frente a novo perfil clínico-epidemiológico do até então esporádico sarcoma de Kaposi. Essas observações foram publicadas em rápida sucessão em 1981.¹⁷⁻¹⁹ Ainda naquele ano, dezenas de



FIGURA 2: Reprodução de sarcoma de Kaposi do caso descrito no Volume 1 dos *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*

casos foram diagnosticados nos Estados Unidos da América, como que 'epidêmicos', os quais, junto à concomitância de diagnósticos de infecção oportunista em jovens, particularmente pelo *Pneumocystis carinii*, forneceram as bases conceituais do que viria a ser denominada síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida/Aids).⁴ Nos anos subsequentes e prévios à terapêutica anti-retroviral eficaz (Haart), o sarcoma de Kaposi, agora *epidêmico*, mostrou-se como enfermidade agressiva, rapidamente evolutiva e freqüente causa específica de óbito nos pacientes de Aids (Figura 3). As principais vítimas dessa nova forma clínica do SK foram aqueles com epidemiologia de transmissão homossexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência do SK nesse grupo alcançava 40% no início da epidemia de Aids, a depender do tipo de prática sexual e com risco relativo de desenvolvê-lo até 20 vezes maior, quando comparado a pacientes dos demais grupos de risco à infecção pelo HIV.²⁰⁻²² Esse perfil diferenciado de incidência sugeria, entre outros co-fatores, papel etiopatogênico imputável a agente sexualmente transmissível, mas não transmissível através do sangue ou produtos do sangue. O citomegalovírus (CMV) foi considerado como forte possibilidade pela frequência da co-infecção em homossexuais. Porém, a não-deteção significativa de positividade sorológica do CMV nos pacientes de sarcoma de Kaposi clássico, endêmico ou iatrogênico e a não-deteção de genoma viral do CMV nas células sarcomatosas afastaram aquela possibilidade.^{21,22} O mesmo se deu com as teorias de vínculo com outros agentes virais até então conhecidos, como o vírus da hepatite B, o vírus da hepatite C, o herpes vírus *hominis* tipo II e o próprio HIV.^{21,22}

Em 1994, fez-se um achado científico de cunho etiológico decisivo, quando Chang et al.²³ identificaram

seqüência de DNA, herpes-vírus-símile, em tecido de sarcoma de Kaposi associado à Aids. Nessa investigação, determinada seqüência foi detectada em 90% de tecido obtido de lesão de SK de pacientes portadores de Aids, em 15% de tecidos não-SK dos mesmos pacientes, mas não detectada em tecidos indenes de pacientes-controle, não portadores de Aids. As seqüências foram consideradas homólogas, porém distintas de genes virais presentes no vírus Epstein-Barr, *Gamaberpervirinae* e *herpesvirus saimiri*, e concluiu-se tratar-se de novo herpes-vírus humano e denominado de herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), posteriormente herpes-vírus humano tipo 8 (HHV-8). Esses dados foram corroborados em 1995 por Moore e Chang,²⁴ que analisaram seqüências de DNA a partir de amostras de lesão de SK associado à Aids (epidêmico), SK clássico, SK proveniente de paciente homossexual HIV-soronegativo, amostras de tecidos indenes dos casos citados e de amostras de pacientes-controle sadios. A seqüência de referência foi detectada em 10 de 11 amostras de SK associado à Aids, todas as seis amostras de SK-clássico, todas as quatro amostras de SK em pacientes HIV-negativos, em três de 14 amostras de tecido não comprometido de pacientes com SK associado à Aids e em única amostra de 21 pacientes-controle. Esses dados reforçaram significativamente a associação com seqüência herpes-vírus-símile, consolidando a premissa de mesmo agente causal nos diferentes tipos de sarcoma de Kaposi. Subseqüentemente as mesmas seqüências herpes-símile foram detectadas em diferentes investigações, associando definitivamente o novo agente (HHV-8) como agente etiológico dos diferentes subtipos de SK.^{25,26} O HHV-8 é DNA-vírus da família *herpesviridae*, da subfamília *Gamaberpervirinae* e do gênero *Rhadimovirus*.²¹ A subfamília *Alphaberpervirinae* compreende o herpes simples humano (HHV-1 e HHV-2) e o vírus da varicela (HHV-3); a subfamília *Betaberpervirinae* inclui o CMV

(HHV-5) e o *Roseolovirus* (HHV-6 e HHV-7); e a subfamília *Gamaberpervirinae*, além do HHV-8, inclui o vírus Epstein-Barr (HHV-4). Os herpes-vírus podem existir em fase latente no núcleo da célula hospedeira, da qual podem ser ativados, por exemplo, pela radiação ultravioleta ou imunossupressão, para fase lítica, resultando em dano celular e se expressando por diferentes quadros clínicos. Peculiaridade do HHV-4 (Epstein-Barr) e HHV-8 é a associação com cânceres e proliferação celular.² O HHV-8 correlaciona-se não apenas com o sarcoma de Kaposi, mas também com subtipo raro de linfoma, denominado *primary effusion lymphoma*, e com a doença de Castleman.² O HHV-8 apresenta cinco subtipos, denominados pelas letras de A a E, tendo como base a variabilidade genética concentrada na *open reading frame* K1 (ORF-K1), com distribuição vinculada à localização geográfica e ao grupo étnico, sendo o subtipo B, mais prevalente na África, considerado o original.^{2,27} Na Europa e nos Estados Unidos predomina o subtipo A; o subtipo D, na Ásia e Austrália; e o subtipo E, em populações ameríndias da Amazônia brasileira e equatoriana.²⁷ Em São Paulo, em pacientes com SKs associados à Aids, predominou o HHV-8 subtipo A (48%), seguindo-se os subtipos C (30%) e B (21%), com associação estatística significativa entre prática homossexual e bissexual como fator de risco ao HIV, e o subtipo A.²⁷ O papel oncogênico dos DNA-vírus é complexo, existindo duas premissas para tal; que o vírus deva estar integrado no genoma da célula do hospedeiro e, conseqüentemente, induzir alteração na expressão gênica das células. Essa alteração pode ser devida à combinação de vários oncogenes virais ou genes supressores de tumores, com diferentes *promoters* ou, ainda, expressão de proteínas híbridas com potencial oncogênico.² Pressupõe-se também que o vírus integrado ao genoma da célula hospedeira esteja no estado latente, sem que exista morte celular por ação lítica viral, permitindo contínua expressão de oncogenes ou induzindo menor expressão de genes supressores de tumor.² Co-fator da alta freqüência de SK associado à Aids pode ser resultante da atuação sinérgica do HIV com o HHV-8 através da proteína Tat, a qual possui capacidade de ativar a β -FGF (*β -fibroblast growth factor*), de potente ação angiogênica.²⁷ E, pelo potencial de ativação do HHV-8 exercido pelo HIV, aumentando a carga viral do HHV-8 e a expressão de genes de potencial oncogênico, de síntese do VEGF (*vascular endothelial grow factor*), gene de atividade antiapoptose e gene que antagoniza a imunidade antiviral mediada por interferon.²⁸ Diversos estudos soropidemiológicos têm demonstrado forte correlação de positividade entre HHV-8 e população de risco ao SK.^{2,11} E, especificamente no Estado de São Paulo, demonstrou-se que a soropositividade oscilou entre um e 4,1%, entre crianças e adultos jovens sadios; até 32,6% entre indivíduos de prática homossexual HIV-negativos; até 39,2% em pacientes HIV-positivos, sem evidência de diagnóstico de sarcoma de Kaposi; e até 98,7% naqueles HIV-positivos e igualmente portadores de sarcoma de Kaposi.²⁹ Nos pacientes que desenvolvem SK pós-transplante, a soropositividade ao HHV-8 é preexistente na maioria dos casos, mas é tam-

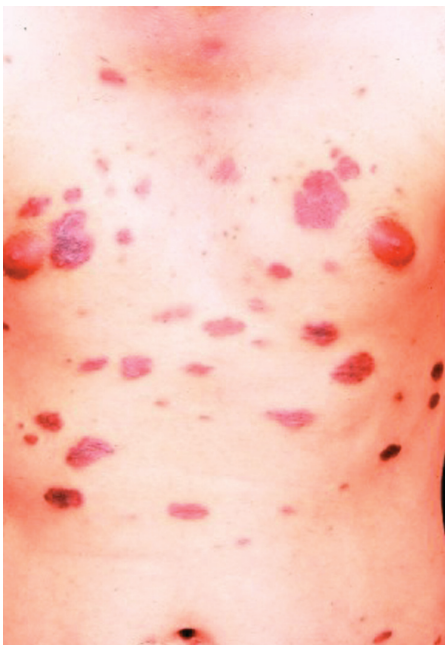


FIGURA 3: Sarcoma de Kaposi associado à infecção pelo HIV. Múltiplas placas eritemato-violáceas no tronco

bém possível contágio através do tecido de doador infectado.¹¹

Do ponto de vista terapêutico, à radioterapia já conhecida no tempo de Armínio Fraga,¹ vieram somar-se a quimioterapia e a terapia com alfa-interferon, promissora nos sarcomas de Kaposi clássicos,^{21,22} enquanto nos SKs ligados à infecção pelo HIV o impacto da terapia anti-retroviral efetiva (Haart) é maiúsculo na redução da incidência e na alteração do curso clínico daqueles já portadores de SK ao inicia-

rem os anti-retrovirais, com redução ou negativação, inclusive, na detecção do HHV-8 nas lesões.³⁰

Passados, portanto, 80 anos da observação clínica de paciente com sarcoma de Kaposi, publicada pelo professor Armínio Fraga, este artigo procura demonstrar a incrível dinâmica da Biologia e da Medicina e serve de inspiração ao estudo das bases moleculares das enfermidades vírus-correlacionadas e imunossupressão-dependentes, pois daí decorrem a compreensão e a possibilidade de propostas terapêuticas inovadoras. □

REFERÊNCIAS

1. Fraga A. Sarcomatose múltipla hemorrágica de Kaposi. *An Bras Dermatol.* 1925; 1: 53-4.
2. Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tying SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:641-55.
3. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch Dermatol Syphilol.* 1872; 4:265-73.
4. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi: The man and the sarcoma. In: Gottlieb GJ, Ackerman AB, editors. *Kaposi's sarcoma: A text and atlas.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. p. 9-22.
5. Kaposi M. Zur Nomenklatur des idiopathisches Pigmentsarkoms Kaposi. *Arc Dermatol Syphilol.* 1894; 49:133-6.
6. Sternberg C. Ueber das Sarcoma multiplex hemorrhagicum (Kaposi). *Arch Dermatol Syphilol.* 1912; 111:331-33.
7. Dörffel J. Histogenesis of multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi. *Arch Dermatol Syphilol.* 1932; 26:608-13.
8. Modlin RL, Taylor CR, Rea TH. Immunopathologic Aspects. In: Gottlieb GJ, Ackerman AB, editors. *Kaposi's Sarcoma: A Text and Atlas.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. p. 199-211.
9. Oettle AG. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's as evidence of environmental or genetic causes. *Acta Un Int Cancer.* 1962; 18:330-7.
10. Hutt MSR, Burkit DP. Geographical distribution of cancer in East Africa. *Br Med J.* 1965; 2:719-26.
11. Plancoulaine S, Gessain A. Aspects épidémiologiques de l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) et du sarcome de Kaposi. *Med Mal Inf.* 2005; 35:314-21.
12. Rijka G. Kaposi's Sarcoma associated with Hodgkin's disease. *Acta Derm Venereol.* 1965; 45:40-3.
13. Reynolds WA, Winkelmann RK, Soule EH. Kaposi's sarcoma: A clinicopathologic study with particular reference to its relationship to the reticuloendothelial system. *Medicine.* 1965; 44:419-43.
14. Myers BD, Kessler E, Levi J, Pick A, Rosenfeld JB, Tikvah P. Kaposi Sarcoma in kidney transplant recipients. *Arch Intern Med.* 1974; 133:307-11.
15. Penn Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients. *J Clin Lab Immunol.* 1983; 12: 1-10.
16. Cho M, Puma I, Nguyen D, Schut R, Glesne L. Development of Kaposi's Sarcoma in an AIDS patient after treatment with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:149-50.
17. Gottlieb GJ, Ragaz A, Vogel JV, Friedman-Kien A, Rywlin AM, Weiner EA et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Am J Dermatopathol.* 1981;3:111-14.
18. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York and California. *MMWR.* 1981;30:305-8.
19. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi-like sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:468-70.
20. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestation of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1237-50.
21. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:371-95.
22. Hermans P. Epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical presentations and therapeutic approaches in Kaposi's sarcoma: 15-year lessons from AIDS. *Biomed Pharmacother.* 1998;52:440-6.
23. Chang Y, Cesarman 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: 1865-9.
24. Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *New Engl J Med.* 1995;332:1181-5.
25. Chang Y, Ziegler J, Wabinga H. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma in Africa: Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 202-4.
26. Chuck S, Grant RM, Katongole-Mbidde E, Conant M, Ganem D. Frequent presence of a novel herpesvirus genome in lesions of human immunodeficiency virus-negative Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis.* 1996;173:248-51.
27. Nascimento MC, Wilder N, Pannuti CS, Weiss HA, Mayaud P. Molecular characterization of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) from patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma in São Paulo, Brazil. *J Clin Virol.* 2005; 33:52-9.
28. Yen-Moore A, Hudnall D, Rady P, Wagner R, Moore T, Memar O, et al. Differential expression of the HHV-8 vGCR cellular homolog gene in AIDS-associated and classic Kaposi's sarcoma: potential role of the HIV-1 Tat. *Virology.* 2000;267:247-51.
29. Souza VAUF, Sumita LM, Freire W, Sato HK, Grandi JL, Pierrotti MC et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in population with and without risk for infection in São Paulo state. *Braz J Med Biol Res.* 2004;123-7.
30. Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Vérola O, Morel P et al. Clinical and biological impact of anti-retroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 1998;12:F45-F49.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Silvio Alencar Marques

Rua Dr. Costa Leite 515

18600-010 - Botucatu - SP

Telefone: (14) 3882-4922

Fax: (14) 3882-4922

E-mail: smarques@fmb.unesp.br