

# **SARCOMA DE KAPOSI E INFECÇÃO PELO VÍRUS HERPES DO TIPO 8.**

## **KAPOSI'S SARCOMA AND INFECTION WITH HERPESVIRUS TYPE 8.**

A. Costa Figueiredo

Professor de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Clinica de Dermatologia - Hospitais da Universidade de Coimbra.

3000, Coimbra, Portugal

### **SUMMARY**

Kaposi's sarcoma (KS) is an unusual neoplasm that remains an enigma to clinicians and investigators since its original description by Moritz Kaposi in 1872. The great interest in its epidemiology has been tremendously stimulated with the beginning of the complex of disorders, now known as AIDS. The cell origin, the concept of multicentricity versus metastases, the hormonal dependence and its hypothetically infectious origin, that contains the concept of reactive hyperplasia versus a true cancer, continue as matters of great investigation and controversy. Pathogenesis seems to involve a predisposed individual, genetically susceptible and/or immunologically compromised (iatrogenic or organically) who have a latent infection or comes into contact with a infectious agent, most likely a virus.

The recent discovery of DNA sequences related to gammaherpesviruses in Kaposi's sarcoma lesions of all epidemiological types, has led to the hypothesis that a newly identified virus, referred to as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) or human herpesvirus 8 (HHV-8), has an important role in the pathogenesis of this disease.

The development of serologic markers for HHV-8 infection, the possibilities of propagation of these DNA sequences, the seroconversion to positivity for antibodies against HHV-8-related nuclear antigens before the clinical appearance of Kaposi's sarcoma, supports, as a whole, the hypothesis that Kaposi's sarcoma results from infection of HHV-8/KSHV.

Dois anos após terem sido postas em evidência sequências de ácido desoxirribonucleico (ADN) idênticas às dos herpes vírus gama, nas lesões de sarcoma de Kaposi (SK) de doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), qual o ponto da situação no que diz respeito à relação entre a infecção pelo, já designado, vírus herpes associado ao sarcoma de Kaposi (VHAK) e a doença descrita em 1872 por Moritz Kaposi ?

O SK é uma neoplasia multifocal e multicêntrica que tem ao longo do tempo intrigado tanto os investigadores como os clínicos. As controvérsias e o apetite intelectual que tem gerado são enormes, principalmente ao redor de 4 pontos, que são, individualmente e em conjunto, os alvos considerados essenciais para a sua compreensão: a natureza da célula que lhe dá origem; o conceito de multicentricidade em contraposição ao de metastases; a eventual dependência hormonal do sarcoma de Kaposi; e a sua possível origem infecciosa, que, em si, contrapõe os conceitos de hiperplasia reactiva versus verdadeira neoplasia maligna.

A célula fusiforme do sarcoma de Kaposi expressa marcadores variados, quer das células endoteliais, das células do músculo liso e das células dendríticas dérmicas. Tem sido posto como hipótese, que as células do SK tenham origem em células pluripotenciais mesenquimatosas ou em células endoteliais de vasos sanguíneos ou linfáticos que se diferenciam em formas fusiformes idênticas às do músculo liso. Estudos recentes e bem conduzidos têm reforçado a hipótese da origem endotelial das células do SK (1), alguns com bons argumentos no sentido do endotélio linfático. Um conceito experimental importante é o de que a célula endotelial, mantida sob estimulação crónica, se converte de forma permanente numa célula fusiforme.

Outro aspecto intrigante desta neoplasia, é que ela afecta muito mais os homens que as mulheres em todas as suas formas clínicas e uma possível explicação seria a de um eventual envolvimento das hormonas sexuais na sua etiopatogenia. Um estudo em homens seropositivos para o VIH demonstra que os doentes com SK têm níveis aumentados de dehidroepiandrosterona e de testosterona, quando comparados com doentes sem SK. Na mulher, após o início de uma gravidez, as lesões de SK podem regredir espontaneamente. Os ratos fêmea quando inoculados com células de SK não desenvolvem lesões quando no início da gravidez e desenvolvem pequenos tumores que

não disseminam na gravidez a termo, ao contrário dos machos que desenvolvem lesões malignas que rapidamente generalizam. Confirmando os dados clínicos e experimentais anteriores, os soros de humanos ou de ratos, em início de gravidez, inibem o crescimento “in vitro” das células Y-1 do SK. Tendo por base todo este conhecimento, Harris utilizou muito recentemente a gonadotrofina coriônica humana do tipo Beta (Beta-hCG) no tratamento do sarcoma de Kaposi epidêmico, com resultados interessantes (2).

A existência do sarcoma de Kaposi endêmico na região centro-africana, do sarcoma de Kaposi iatrogênico por imunossupressores que regride após a suspensão dos fármacos que o induzem e os estudos epidemiológicos desenvolvidos, eram, desde há muito, fortes argumentos para o papel etiopatogénico de um agente infeccioso, transmitido provavelmente por via sexual, em concomitância com alguma susceptibilidade genética. No que respeita a esta última é de salientar que a maior incidência de SK, nos transplantados renais, (4,1%) se encontra na Arábia Saudita, seguida da Itália com uma incidência de 1,6%, enquanto que na restante população ocidental não ultrapassa os 0,4-0,5%. Dos restantes estudos epidemiológicos é de salientar que o SK é mais frequente nos homens homossexuais; nos doentes seropositivos para o VIH o sarcoma de Kaposi é 10-20 vezes mais frequente nos homens homossexuais ou bissexuais que nos infectados por sangue ou derivados, e que, entre os homossexuais, o risco está associado a algumas práticas sexuais e a áreas geográficas específicas, como a Califórnia. No entanto, e apesar de sucessivas hipóteses e outros tantos “incriminados”, tal como o próprio VIH isolado ou em associação a outro microorganismo, o citomegalovírus, o vírus herpes humano do tipo 6 - variante A, alguns vírus do papiloma humano e o *Mycoplasma penetrans*, não foi possível estabelecer, de forma conclusiva, a responsabilidade de qualquer agente infeccioso.

Em Dezembro de 1994, os investigadores da Universidade de Columbia - New York relataram a detecção de sequências de ADN muito semelhantes às de dois vírus herpes gama - o vírus herpes saimiri e o vírus de Epstein-Barr (VEB) - encontradas após ampliação genómica e de forma específica, em 90 % das lesões de sarcoma de Kaposi de doentes seropositivos para o VIH (3). Depois, estas mesmas sequências têm sido detectadas em todas as formas epidemiológicas do sarcoma de Kaposi, nomeadamente no sarcoma de Kaposi clássico/mediterrânico, no sarcoma de Kaposi endêmico/africano e no sarcoma de Kaposi pós-transplante e/ou iatrogénico, qualquer que seja a idade, o

sexo e a origem geográfica dos doentes. Estas sequências têm também sido detectadas nos linfócitos do sangue periférico de 50% dos doentes com sarcoma de Kaposi. Pelo contrário só foram detectadas em 11 de 143 doentes seropositivos para o VIH mas sem sarcoma de Kaposi. Após esta descoberta, este vírus foi denominado, segundo os autores, vírus herpes associado ao Kaposi (VHAK) ou vírus herpes humano do tipo 8 (VHH-8).

Um estudo retrospectivo realizado em doentes seropositivos para o VIH e com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), pretendeu estabelecer a relação entre as terapêuticas antivíricas prévias e o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi. Foram estudados 20.228 doentes e demonstrado que os doentes idênticos em outros parâmetros, que haviam sido tratados com foscarnet por qualquer razão, tinham uma muito menor probabilidade de desenvolver sarcoma de Kaposi. Os doentes que foram tratados com ganciclovir tiveram uma ligeira diminuição da probabilidade enquanto que os doentes tratados com aciclovir tiveram um aumento da incidência de SK (4).

O desenvolvimento de serologia específica para o vírus herpes do tipo 8 e a sua positividade em presença de sarcoma de Kaposi, com um valor preditivo de 82%, aumentaram, de forma significativa, a probabilidade do envolvimento daquele vírus na etiopatogenia desta neoplasia maligna (5) .

Em Julho de 1996, o desenvolvimento de uma nova técnica de immunoblotting, permitiu demonstrar, após estudo de soros de indivíduos seropositivos para o VIH cedidos por diversas instituições norte-americanas, que a seroconversão para o vírus herpes do tipo 8 precedia 33 meses, em média, o aparecimento do sarcoma de Kaposi cutâneo. Esta técnica, baseada na detecção de duas proteínas nucleares latentes (p226 e p234), permitiu também demonstrar que a infecção pelo herpes vírus do tipo 8 parece não ser frequente, já que de 20 doentes hemofílicos, 122 dadores de sangue e 22 doentes com títulos de anticorpos muito altos para o vírus de Epstein-Barr, nenhum foi positivo para o vírus herpes do tipo 8 (6).

Em Janeiro de 1997, um grupo da Universidade de Michigan conseguiu isolar e fazer replicar, a partir de biópsias de lesões cutâneas de sarcoma de Kaposi, um agente filtrável cujas sequências de ADN são idênticas às do vírus herpes humano do tipo 8 (7). Em Fevereiro de 1997 foi possível demonstrar que nas mulheres seropositivas para o VIH, a prevalência da seropositividade para a infecção pelo VHH-8 é muito baixa, o

que está de acordo com os dados clínicos da baixa prevalência de sarcoma de Kaposi em mulheres (8).

Os argumentos acumulados em todos estes estudos, apontam para o envolvimento de um vírus específico (VHH-8) na etiopatogenia do sarcoma de Kaposi e são bastante concludentes: 1) As sequências de ADN encontradas em tecidos com SK pertencem, de forma exclusiva, a um único vírus; 2) Podem ser detectadas em cerca de 90 % dos doentes com sarcoma de Kaposi; 3) Nas mulheres, a prevalência da seropositividade para o VHH-8 é muito baixa; 4) A seroconversão para este vírus precede o aparecimento e desenvolvimento do SK; 5) Em indivíduos em risco, as terapêuticas anti-víricas prévias com foscarnet e com ganciclovir parecem poder diminuir a prevalência de SK; 6) Foi possível isolar e fazer replicar, a partir das lesões cutâneas de SK, um agente cujas sequências de ADN são idênticas às do VHH-8; 7) O vírus isolado é um vírus herpes gama com sequências de ADN idênticas ao VEB e ao vírus herpes saimiri, que são vírus oncogénicos para o ser humano.

Nesta data, as sequências de ADN descritas inicialmente por Chang e col. parecem definir um novo vírus que tem sido designado por VHH-8 ou de vírus herpes associado ao sarcoma de Kaposi (VHAK). A primeira designação parece ser a mais apropriada, principalmente porque o mesmo vírus pode estar implicado em outras patologias, para além do SK. Trata-se do primeiro vírus herpes humano gama 2 até ao momento identificado. As suas sequências genómicas têm sido evidenciadas, isoladas ou em associação a outros vírus, em outras patologias, tais como os linfomas B das serosas (derrames neoplásicos das cavidades pleural, peritoneal ou pericárdica), angiosarcomas em doentes seronegativos para o VIH e à doença de Castleman - um pseudolinfoma muitas vezes associado à doença de Kaposi. Um estudo inicial que relatava a presença de sequências de VHH-8 em vários tumores epiteliais cutâneos de 4 doentes transplantados e imunodeprimidos iatrogenicamente, tem vindo a ser sucessivamente refutado em trabalhos recentes.

O VHH-8 parece assim associado de forma bastante clara ao sarcoma de Kaposi. A hipótese fisiopatológica que era melhor apoiada nos conhecimentos previamente existentes, era a de que esta infecção viral dava origem a citocinas e a factores angiogénicos, já anteriormente identificados em culturas de células do sarcoma de Kaposi, tais como, entre outros, a interleucina 1 (IL1); a IL6; o factor de necrose tumoral  $\alpha$ ; a oncostatina M, assim conhecida porque tinha sido previamente

identificada pelo seu efeito inibitório em outras linhas celulares tumorais; um factor idêntico ao factor de crescimento dos hepatócitos e o interferon gama, que actuando à distância por estimulação crónica das células endoteliais, originavam as lesões de SK. O desaparecimento total das lesões do SK iatrogénico seria um forte apoio a esta hipótese.

No entanto, a quantidade torrencial de novos conhecimentos obriga-nos a manter a expectativa e inibe-nos de qualquer interpretação definitiva. Em Abril passado, Rabkin e colaboradores (9), com meios muito sofisticados de investigação genética, apresentaram resultados que indicam que o SK é uma neoplasia monoclonal disseminada e que as alterações que permitem o crescimento clonal das células fusiformes ocorrem antes da doença se generalizar.

Na última década, novos métodos de propagação celular de células do sistema imune e de detecção de agentes infecciosos em tecidos, permitiram a identificação de mais 4 vírus humanos do tipo herpes: os vírus herpes humano 6, variantes A e B (VHH-6A, VHH-6B), o vírus herpes humano 7 (VHH-7) e o VHH-8. Ainda nenhuma doença foi correlacionada, de forma definitiva, ao VHH-6A; o VHH-6B é o agente principal do exantema súbito e o VHH-7 está associado ao exantema infeccioso, que simula o exantema súbito mas que ocorre um pouco mais tardiamente que a infecção pelo VHH-6B. Mais de 85% da população está infectada com qualquer destes vírus.

Uma propriedade geral de todos os vírus herpes é que eles infectam uma proporção relativamente grande da população mantendo-se latentes, como epissomas, durante toda a vida do hospedeiro. O estabelecimento de um estado de latência e de reactivação (para o VEB nos linfócitos B e na orofaringe, respectivamente) são etapas necessárias para a sua sobrevivência na natureza. No entanto, os dados epidemiológicos preliminares são contraditórios no que respeita à questão de saber se o VHH-8 é um vírus ubiquitário, já que a prevalência da seropositividade na população geral, apresenta resultados quase antagónicos consoante os métodos utilizados. Por outro lado, as células do sarcoma de Kaposi, dada a raridade desta neoplasia, não parecem poder representar a forma de reactivação do vírus.

As hipóteses fisiopatológicas possíveis sobre as ligações entre o VHH8, o SK e o linfoma B das mucosas, são necessariamente complexas e são muito variadas as questões que no momento devem ser postas: Será um vírus potencialmente oncogénico como os outros gama-herpes-viridae ? Tratar-se-à de um vírus latente, semelhante ao vírus de Epstein-Barr, que pode ser reactivado no decurso de certos processos orgânicos

ou pela imunossupressão ? Necessitará da acção conjunta de outro agente infectante como acontece provavelmente na sua interacção com o VEB no linfoma das serosas ?. Os resultados de Rabkin e colaboradores (9), ao concluírem que o SK é uma neoplasia monoclonal disseminada, parecem apontar a favor da primeira hipótese.

A descoberta do VHH-8 é um importante e provavelmente definitivo passo para o conhecimento da etiopatogenia do sarcoma de Kaposi. A sua imputação definitiva requer um melhor conhecimento deste novo vírus e o desenvolvimento de modelos animais que demonstrem a sua capacidade oncogénica. Apesar dos conhecimentos actuais deixarem poucas dúvidas relativamente a um importante papel do VHH-8 no desenvolvimento do SK, ficam ainda por explicar a sua predominância masculina e a dificuldade actual de enquadrar este vírus nas características biológicas dos outros gama-herpes-viridae. Entretanto aguarda-se o desenvolvimento de testes de sensibilidade in vitro e de novos tratamentos antivirais, que possam contribuir para a compreensão da etiopatogenia do sarcoma de Kaposi e abrir mais janelas para o interior da complexa inter-actividade entre o sistema hormonal-imunossupressão-infecção-neoplasia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Zhang Y-M, Bachmann S, Hemmer C, et al. Vascular origin of Kaposi's sarcoma. Expression of leukocyte adhesion molecule 1, thrombomodulin and tissue factor. *Am J Pathol* 1994; 144: 51-59.
- 2) Harris PJ. Treatment of Kaposi's sarcoma and other manifestations of AIDS with human chorionic gonadotropin. *Lancet* 1995; 246: 117-118.
- 3) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1866-1869.
- 4) Jones JJ, Hanson DL, Chu SY, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1995; 267: 1077-1078.
- 5) Miller G, Rigsby M, Heston L, et al. Antibodies to butyrate-inducible antigens of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in patients with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1292-1297.

- 6) Shou-Jiang G, Kingsley L, Hoover D, et al. Seroconversion to antibodies against kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 233-241.
- 7) Foreman K, Friborg J, Wing-Pui K, et al. Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 163-171.
- 8) Kedes D, Ganem D, Ameli n, et al. The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. *JAMA* 1997; 277: 478-481.
- 9) Rabkin C, Janz S, Lash A, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Engl J Med* 1997; 336: 988-993.