

SARCOMA DE KAPOSI

Sidnei Rana Pimentel

CRT-DST/AIDS

2019

Conflitos de Interesses

Médico de Referência em Genotipagem para a Pediatria;

Membro do Comitê de Liberação de Drogas de 3ª Linha da Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo;

Ministrei aulas para Zodiac;

DEFINIÇÃO

Distúrbio linfo-angio-proliferativo com distribuição multifocal , descrito por Moritz Kaposi (1872). Posteriormente o HHV-8 (KSHV) foi identificado como etiologia.

Etiologia: HHV-8/KSHV

- 1º Rhadinovirus;
- 5 subtipos: A-E;
- Origem: África
- Infecta linfócitos B e células endoteliais e tem formas latente e lítica.
- Diagnóstico por métodos de detecção de anticorpos: sem gold standard. IFA-LANA ou IFA-lítico, Western Blot e ELISA.
- PCR DNA parece ser o melhor método de diagnóstico.

Etiologia

- Modo de transmissão do HHV-8: inter-humanos, via desconhecida.
- Possíveis vias de transmissão: transplante de órgãos, sangue, secreções vaginais, fezes e saliva (sêmen?).
- Via de regra:
 - em áreas de baixa prevalência (países industrializados) provável transmissão sexual;
 - em áreas de alta prevalência (países subdesenvolvidos) provável transmissão não sexual.

Etiologia

- Fatores de riscos reconhecidos:
 - HSH
 - Prática de sexo oroanal
 - Infecção pelo HIV/aids
 - Imunocomprometidos em geral, especialmente pós-transplantes.

EPIDEMIOLOGIA

- Neoplasia mais comum entre PVHIV
- 20.000 vezes mais frequente em PVHIV do que na população em geral – 3600 vezes após HAART.
- Doença definidora de aids
- Prevalência maior entre HSH e HSHM e em mulheres parceiras de HSHM.
- Relação HxM: 50-100: 1

Epidemiologia em Crianças

- Risco de Sarcoma de Kaposi em Crianças e Adolescentes em TARV da África Subsaariana, Europa e Ásia.
- 24.991 pacientes com menos de 16 anos que iniciaram TARV – 26 desenvolveram SK após a TARV.
- Fatores de risco encontrados: ser da África Subsaariana; sexo masculino (OR de 0,3 para meninas); maior idade (OR=3,4 comparando 10-15 anos com 0-4 anos); e estágio avançado da aids (OR=2,4 para categoria C).
- Conclusão: Início precoce de TARV reduz o risco de SK em crianças e adolescentes com HIV.

CLASSIFICAÇÃO

Tabela I - Características clínicas e epidemiológicas das diferentes formas do Sarcoma de Kaposi

Forma	Idade (Anos)	População De Risco	Relação Masc./Fem	Lesão Mucosa	Linfonodos	Vísceras	Curso da Doença	Sobrevida
Clássico	50-80	Descendentes de judeus do Leste Europeu e Mediterrâneo				Ocasional	Lento (>10 a 15 anos)	10 a 15 anos
Endêmico								
- Nodular							Lento (10 anos)	8 a 10 anos
- Florido								3 a 5 anos
- Agressivo								5 a 8 anos
- Linfadenopático	1-5						Rápido disseminado	1 a 3 anos
Iatrogênico	20-60	Pacientes em uso de drogas imunossupressoras			Ocasional	Ocasional	Limitado	Geralmente regride, suspendendo-se medicação
- Imunossuprimidos								
Epidêmico	18-65	Homens Homossexuais (95%)	50-100/1	Comum	Comum	Comum	Rapidamente progressivo	Depende da doença de base

SK Epidêmico tende a ser o mais agressivo de todos!

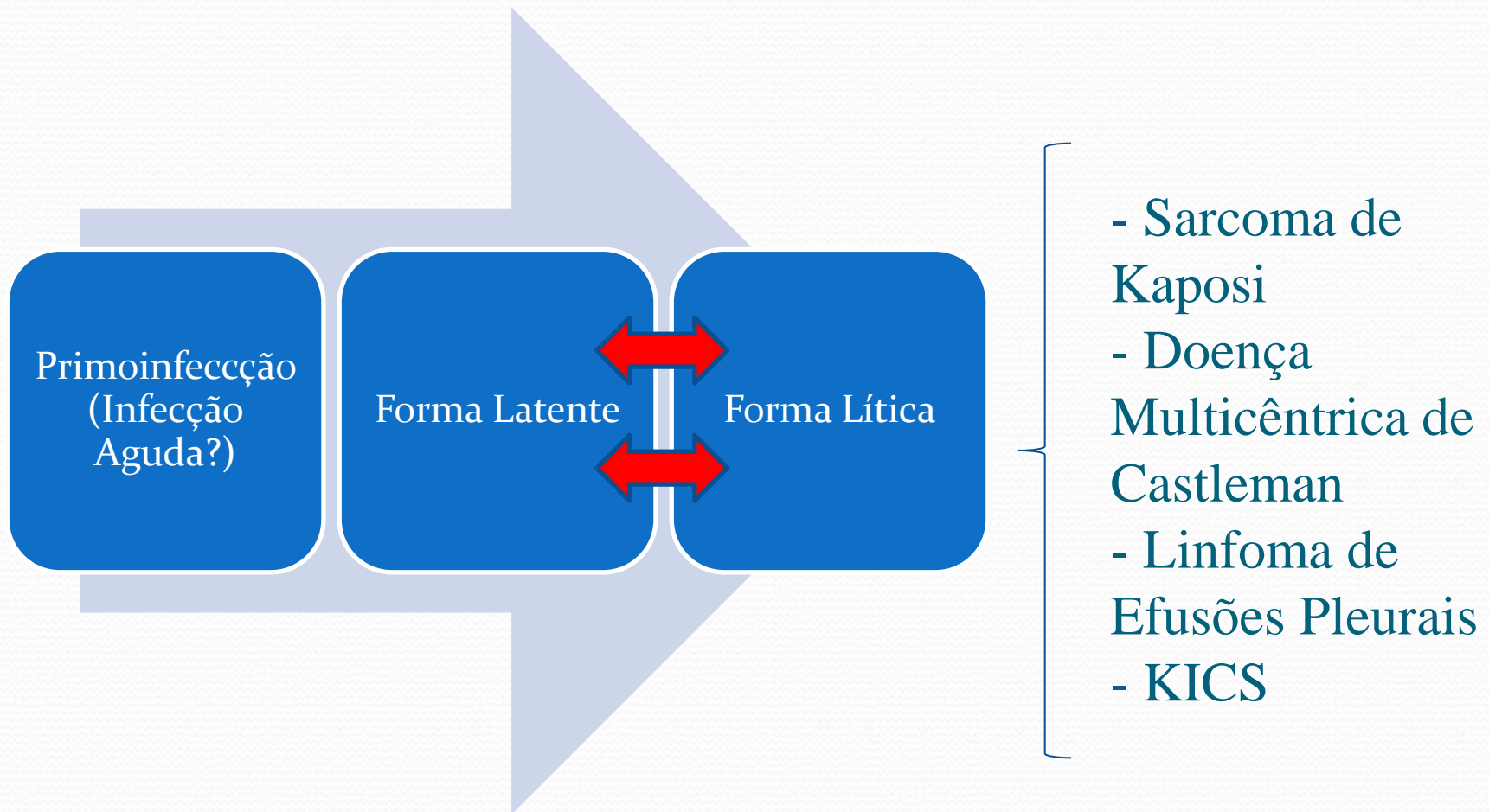
ETIOPATOGENIA

- * HHV-8 é um vírus de distribuição global.
- * Está presente em quase 100% das lesões de SK
- * Via de regra:
 - Regiões de baixa prevalência (<5%): América do Norte, parte da Europa e Ásia;
 - Região de Média Prevalência (5-20%): Mediterrâneo, Leste europeu, Caribe e Oriente Médio;
 - Região de Alta Prevalência (>50%): Maior parte da África e região Amazônica



Figura 5 - Distribuição da soroprevalência do HHV-8 na América do Sul
 FONTE: International Journal of Infectious Diseases. 2005;9:244- modificado

Ciclo de Evolução no Ser Humano



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **PELE**
- **MUCOSAS**
- **TRATO GASTRO-
INTESTINAL**
- **TRATO
RESPIRATÓRIO**



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Lesões de pele mais comuns: máculas, nódulos e placas.
- Coloração rósea, vermelha, violácea e/ou marrom;
- Tipicamente indolores e não pruriginosas.
- Podem evoluir para massas tumorais e/ou exofíticas.
- Lipedema associado em MMII, genitália e face pode ser doloroso e desproporcional à extensão do SK.



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **S.K. EM PALATO**



Acometimento da cavidade oral e/ou região craniofacial acontece em 40 a 60% dos casos e é a manifestação inicial em 20% deles.



Apresentações Clínicas na Criança

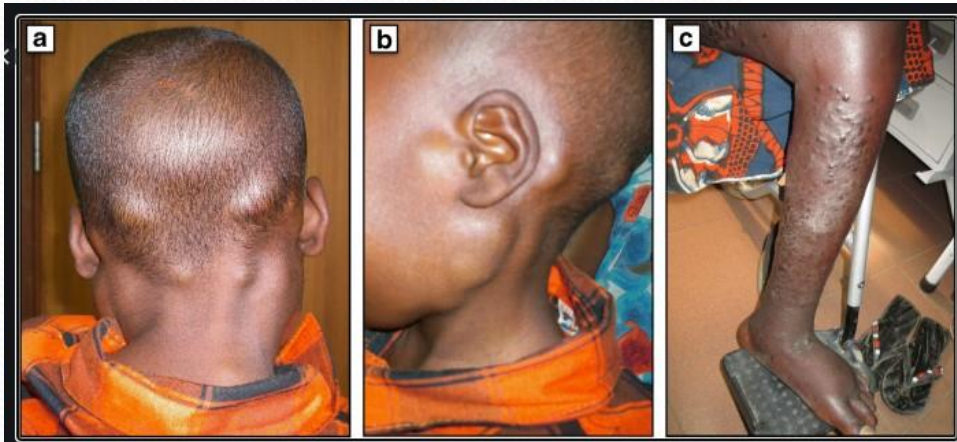
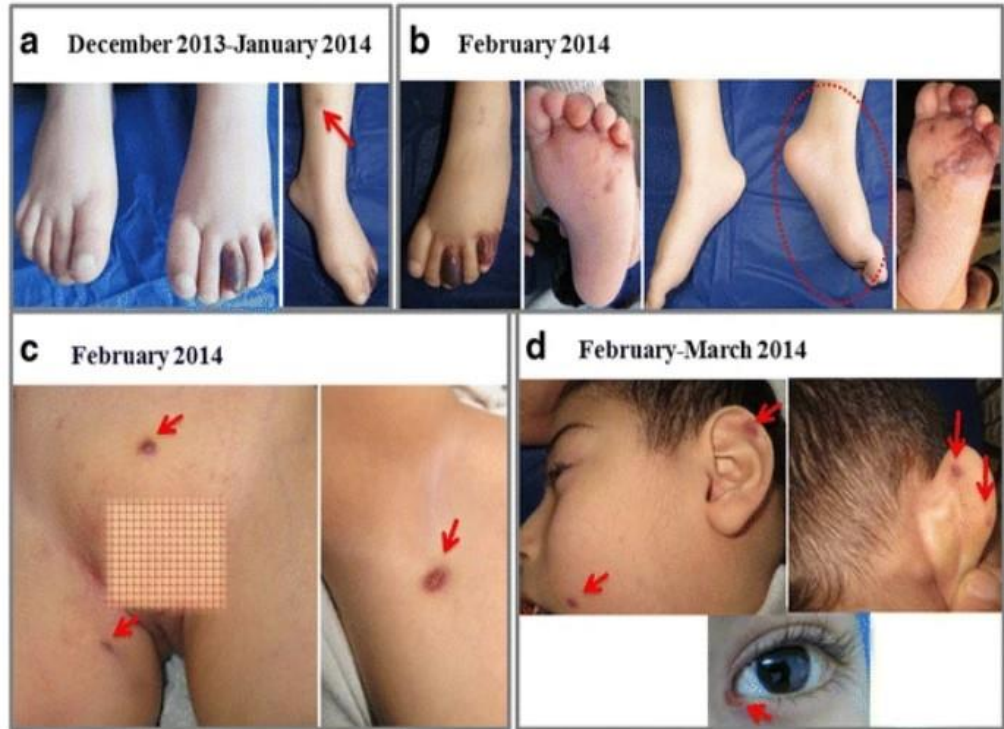
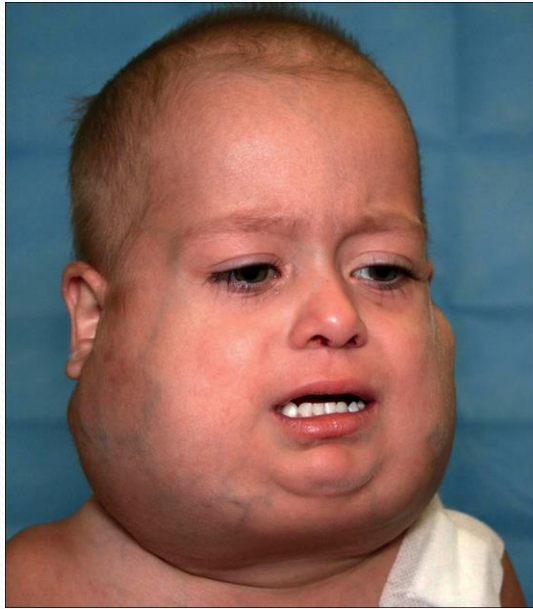


Foto 1: The Lancet ID 2018 18(3) 356
Foto 2: BMC Pediatrics 2016 16(111)
Foto 3: Canc Met Rev 2019 38 749-758

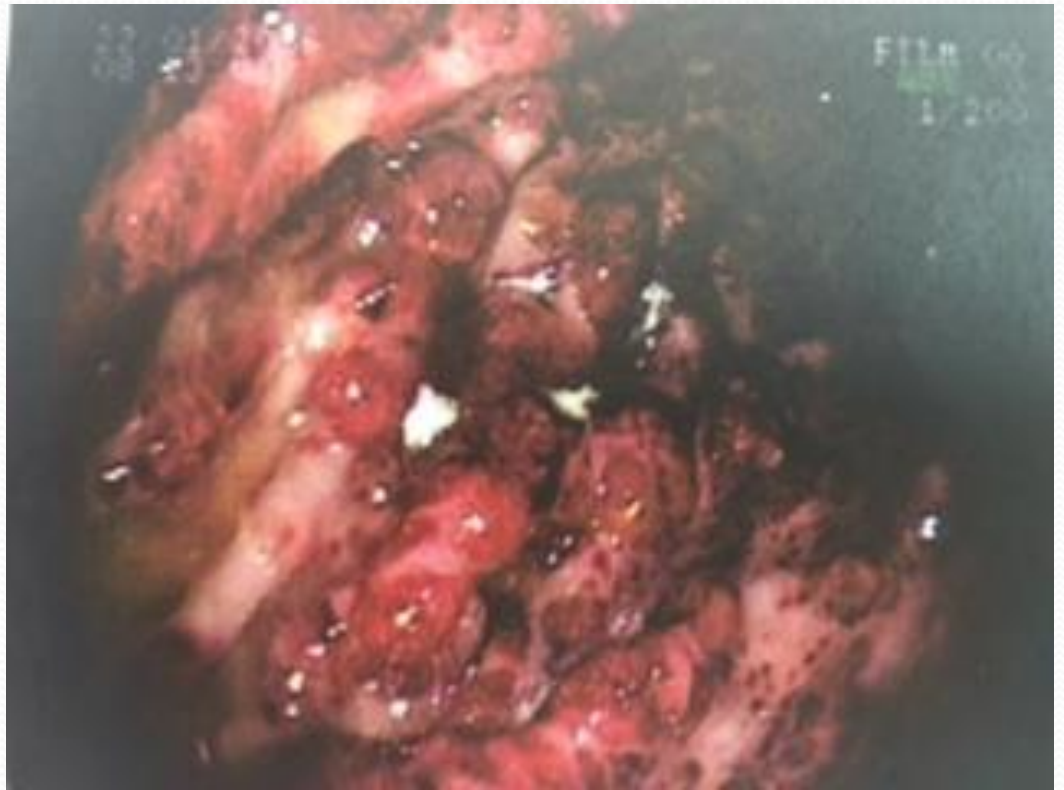
APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **S.K. EM BRÔNQUIOS**



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- SK em Estômago e Intestino



DIAGNÓSTICO

- BIÓPSIA
 - Achados histológicos típicos: angiogênese, inflamação e proliferação fusocelular.
 - Imunohistoquímica para HHV-8
- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
 - Dermatofibromas
 - Angiomatose Bacilar.
 - Linfoma Cutâneo
 - Hemangioma Hemossiderótico
 - Linfangioendotelioma Benigno
 - Acroangiodermatite
 - Angiosarcoma cutâneo
 - Hemangioendotelioma de células fusiformes
 - Histiocitoma fibroso aneurismático.

Anticorpos	Clone	Resultado
• CD31 - molécula de adesão PECAM-1 (células endoteliais)	JC/70A	Positivo
• CD34 - antígeno de células hematopoéticas e pericitos	QBEnd 10	Positivo
• Oncoproteína LANA-1 do HHV-8	LN-53	Positivo
• Desmina (filamento intermediário célula muscular)	D33	Negativo
• Proteína S-100	Policlonal	Negativo
• Citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa	AE1/AE3	Negativo

Conclusão:

PELE DO PÉ DIREITO: SARCOMA DE KAPOSÍ. VER COMENTÁRIO.

Comentário:

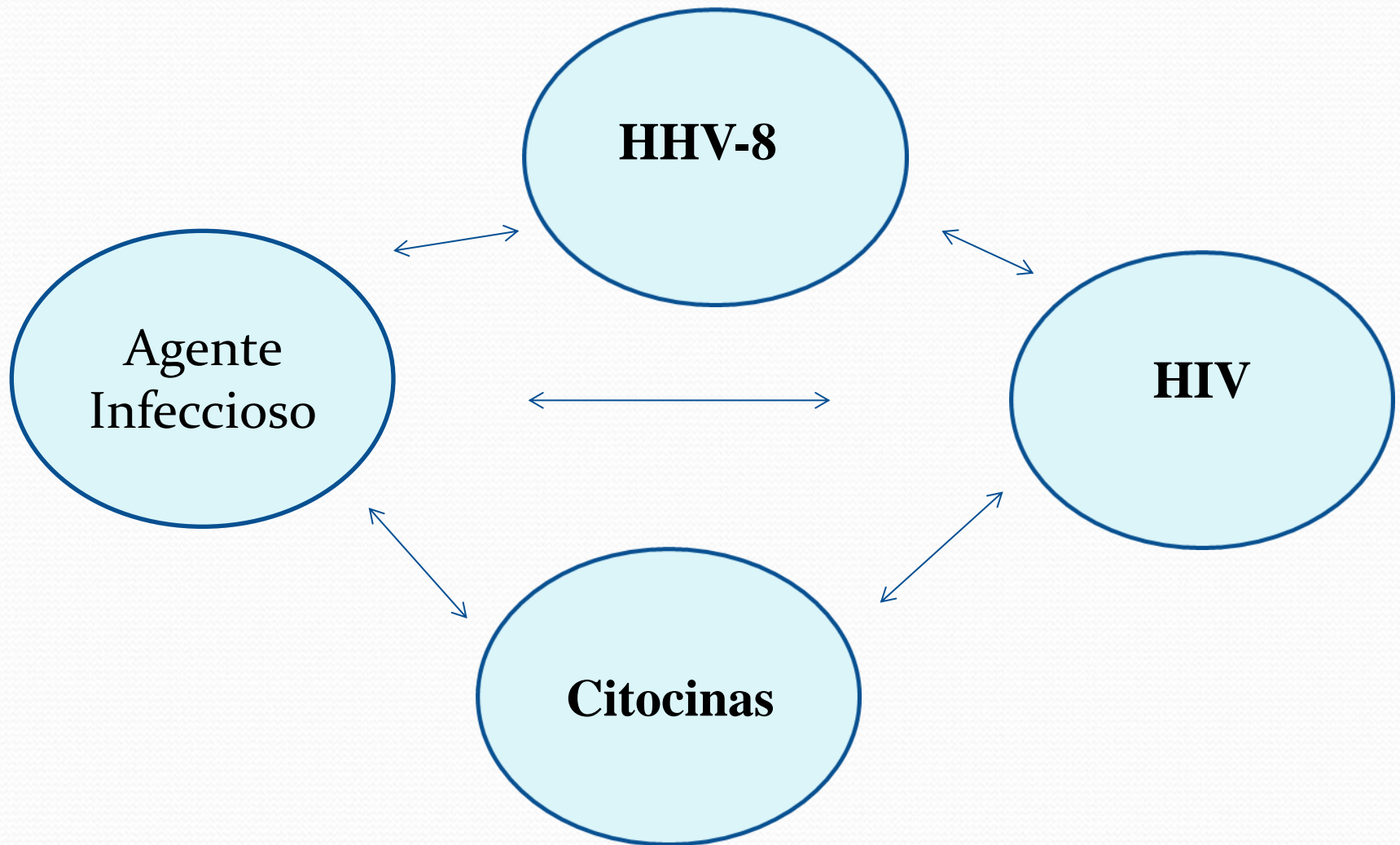
Trata-se de pele cuja derme apresenta lesão nodular caracterizada por proliferação de células fusiformes com atipias discretas, formando feixes e delimitando fendas vasculares (foto 1). O estudo imuno-histoquímico revelou expressão para CD34 e CD31 (foto 2), além de expressão nuclear de HHV-8 (foto 3). Os achados são de SARCOMA DE KAPOSÍ. Correlação com achados clínicos é indicada.

Bibliografia:

1. Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol.* 2004; Apr;17(4):456-60.
2. Ramos-da-Silva S, Elgul-de-Oliveira D, Borges L, Bacchi CE: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and Kaposi's sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006, 39:573-3
3. Robin YM, Guillou L, Michels JJ, Coindre JM. Human herpesvirus 8 immunostaining: a sensitive and specific method for diagnosing Kaposi sarcoma in paraffin-embedded sections. *Pathol.* 2004;121(3):330-4.



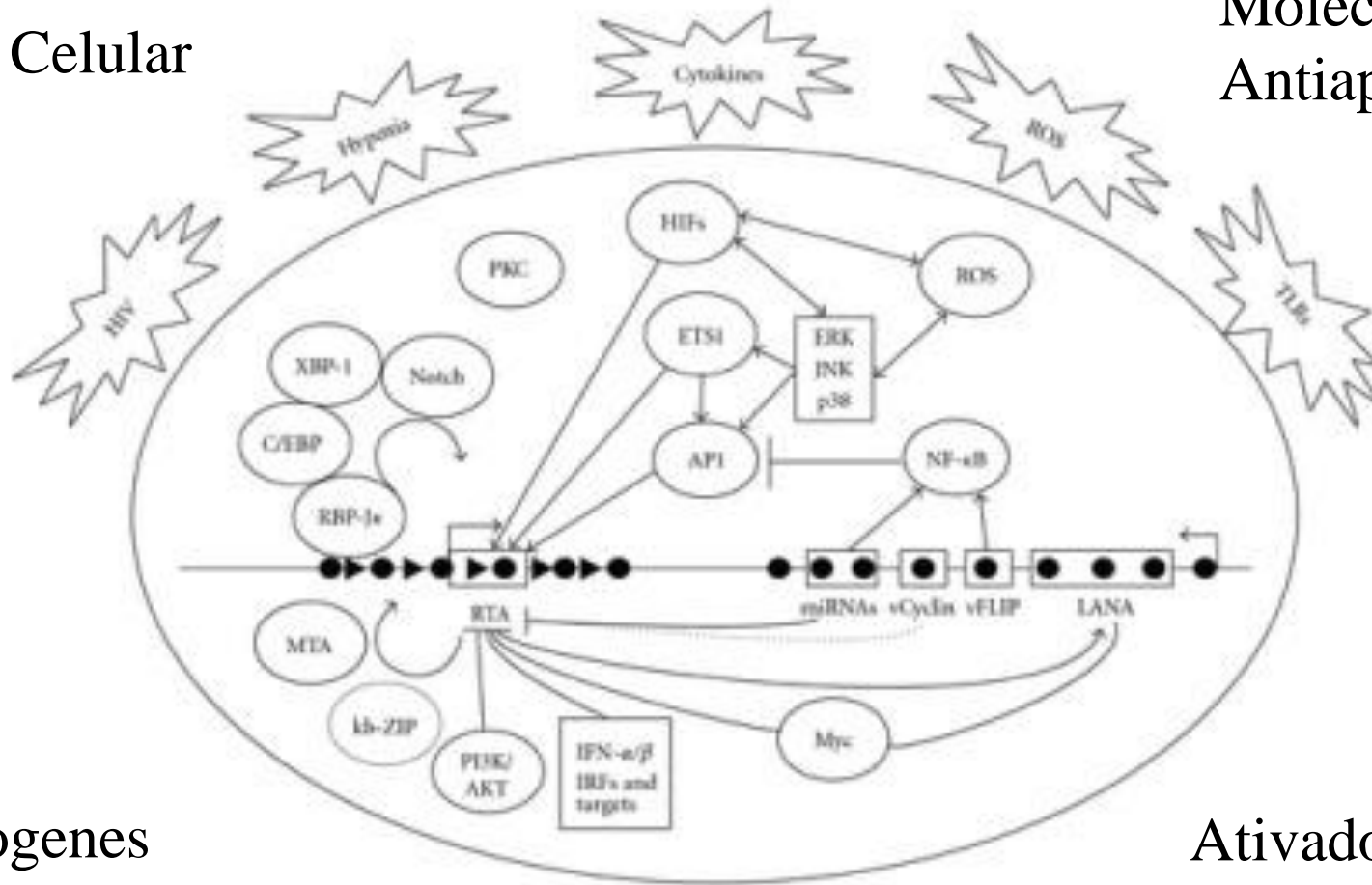
Fisiopatogenia



Fisiopatogenia

Reguladores do
Ciclo Celular

Moléculas
Antiapoptóicas

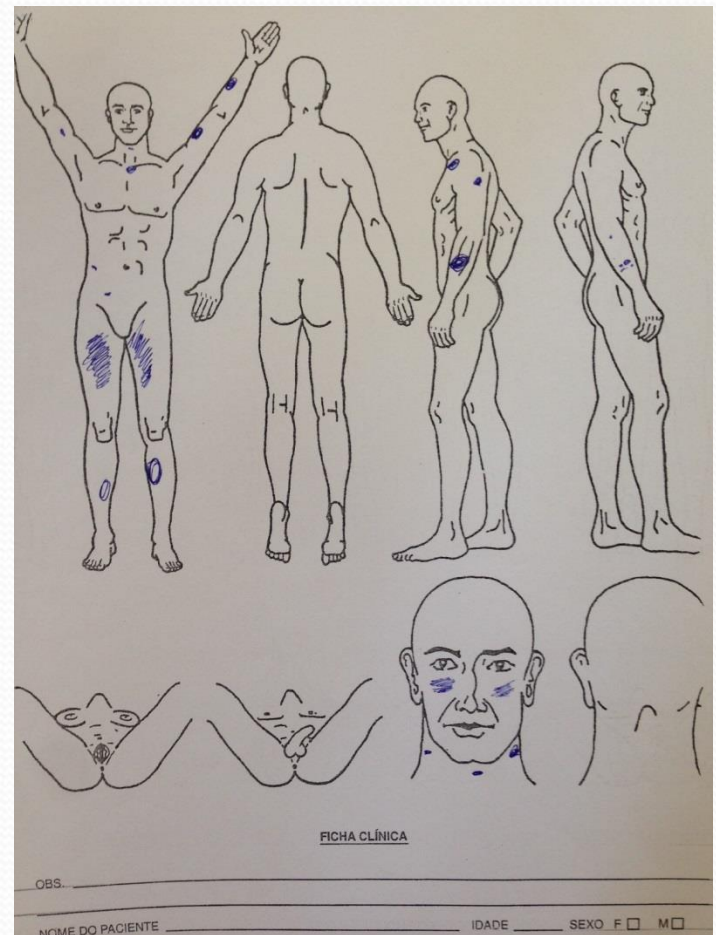


Oncogenes
Sinalizadores

Ativadores de
Angiogênese

ESTADIAMENTO

- Anamnese e Exame Físico
- Mapeamento das lesões
- Biópsia Confirmatória
- Exames Complementares.
- Screening de Lesões Viscerais:
 - EDA
 - Colonoscopia
 - Broncoscopia



ESTADIAMENTO

Tabela 1 – ACTG – Classificação do sarcoma de Kaposi		
	Baixo risco (0)	Alto risco (1)
	Qualquer um dos seguintes achados	Qualquer um dos seguintes achados
Tumor	Confinado à pele e/ou linfonodos e/ou doença oral mínima*	<ul style="list-style-type: none">• Edema ou ulceração associado(a) ao tumor• Doença oral extensa• Doença gastrointestinal• Doença em outra viscera que não linfonodo
Sistema imune	Células CD4 \geq 200/ μ l.	Células CD4 $<$ 200/ μ l.
Doença sistêmica	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de histórico de infecções oportunistas ou aftas• Ausência de sintomas B• Performance status (PS) \geq 70	<ul style="list-style-type: none">• História de infecções oportunistas ou aftas• Presença de sintomas B• Performance status $<$ 70• Outra doença relacionada ao HIV (neurológica, linfoma)

* Doença não nodular confinada ao palato; sintomas B = febre inexplicável, suores noturnos, $>$ 10% de perda de peso ou diarreia persistente por mais de 2 semanas; PS = escala de Karnofsky; adaptado de ACTG – AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee.²³

- Alto Risco: T1S1; Baixo Risco: T0S0, T1S0 e T0S1.
- Envolvimento pulmonar traduz pior prognóstico.

Estadiamento na Criança

Estadiamento do SK Pediátrico Modificado de Lilongwe

Stage 1, Mild and moderate cutaneous/oral KS:

1A, Mild: Disease limited to hyperpigmented skin lesions, flat oral mucosal lesions, and/or flesh colored subcutaneous nodules, total < 10 lesions.

1B, Moderate: Having any of the following features, alone or in combination: a total of 10-19 hyperpigmented skin/oral lesions, nodular oral involvement, conjunctivaleye involvement, exophyticmass, or any patient not meeting the criteria for stages 1A, 2, 3, and 4.

Stage 2, Lymphadenopathic KS: Having lymph node involvement, with or without any of the criteria for stage 1.

Stage 3, Woody edema KS: Woody edema with or without any of the criteria for stages 1 and 2

3A: edema involving < 10% of estimated body surface area (BSA)

3B: edema involving > 10% of estimated BSA

BSA estimates performed using the wallace rule of 9's utilized in burn victims

Stage 4, Visceral and/or disseminated cutaneous/oral KS: Clinical* pulmonary or abdominal visceral involvement and/or having ≥ 20 hyperpigmented skin/oral lesions in a widespread distribution (excluding flesh colored subcutaneous nodules), with or without criteria for stages 1, 2 and 3. Coalescing or confluent hyperpigmented skin lesions localized to an anatomic region count as one lesion per cluster.

TRATAMENTO

TARV

TRATAMENTO LOCAL:

Retinóides

Radioterapia

QT intralesional

QUIMIOTERPIA

SISTÊMICA:

Antraciclinas Lipossomais

Paclitaxel

ABV

TARV no Tratamento do SK

- Benefícios da TARV para o SK:
 - Inibição da replicação do HIV;
 - Diminuição da produção da proteína Tat, que faz transativação entre o HIV e o HHV8;
 - Redução significativa na disseminação do HHV-8;
 - Melhora da resposta imune contra o HHV-8;
 - Ação antiangiogênica direta. [[Barillari 2003](#); [Sgadari 2003](#); [Cattamanchi 2011](#); [Sullivan 2010](#)]
- TARV efetiva está associada com redução na incidência do SK relacionado à AIDS e regressão no tamanho e número das lesões existentes. [[Aboulafia 1998](#)]
- TARV também prolonga o tempo para a falência do tratamento e a sobrevida em 5 anos com SK (12,1% entre 1980-1995 para mais de 88% na era pós-TARV). [[Bower 1999](#); [Pipkin 2011](#)]

TARV no Tratamento do SK

- Entre 3 e 6 meses após início da TARV o paciente com SK pode apresentar Síndrome Inflamatória de Recuperação Imunológica: 6 a 39% dos casos.
- Sintomas: edema perilesional importante, hipersensibilidade local e edema periférico.
- Fatores de risco: pacientes com envolvimento pulmonar, uso concorrente ou recente de glicocorticóides e/ou imunodepressão severa.
- Não se deve utilizar glicocorticóides no manejo da IRIS relacionada ao SK por risco de exacerbação das lesões pelo efeito estimulatório deles sobre as células fusiformes do sarcoma.

LINHAS DE TRATAMENTO

- LOCAL
 - Cutâneo limitado (<10 lesões cutâneas): TARV (+/- retinóide tópico).
 - Lesão mucosa única: Vimblastina intralesional.
 - Lesões de SK acometendo um segmento corporal único: Radioterapia?
- SISTÊMICO
 - Cutâneo disseminado: mais de 10 lesões cutâneas
 - Doença visceral
 - Cutâneo limitado com comprometimento estético ou funcional

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

- Alcalóides da Vinca : VIMBLASTINA E VINCRISTINA
- Agentes citotóxicos : BLEOMICINA
- Antracíclicos lipossomais : DAUNORRUBICINA E DOXORRUBICINA
- PACLITAXEL

Esquemas de Tratamento de 1ª Linha

- **Doxorrubicina lipossomal: 20mg/m², IV, a cada 21 dias**
- **Paclitaxel: 100mg/m² IV a cada 2 semanas (pode ser necessária corticoterapia pré-medicação para reduzir risco de reações infusionais).**

CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA LIPOSSOMAL

- Efeitos adversos:
 - Mielosupressão: pode ocorrer em até 50% dos pacientes. Sepses associada a neutropenia febril em < 1%;
 - Entre 5 e 10%: Náuseas e vômitos; astenia; alopecia; febre; diarreia; reações agudas relacionadas à administração; estomatite;
 - Alterações laboratoriais em >5%: ↑ fosfatase alcalina e TGO;
 - Hiperpigmentação cutânea e de unhas;
 - Eritrodisestesia palmoplantar;
 - Cardiotoxicidade;

Respostas Terapêuticas no SK



Duração do Tratamento

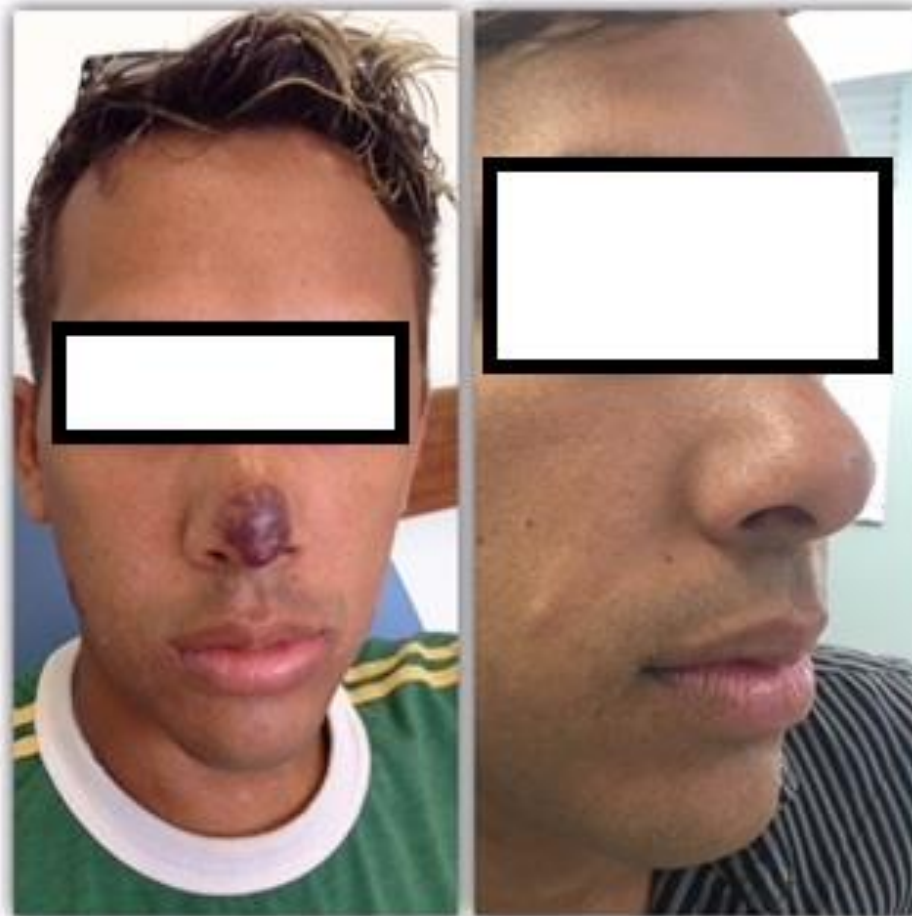
Remissão completa é rara.

Tratamento deve ser mantido até toxicidade não-manejável ou platô de resposta;

Não se recomenda manter terapia por mais de 2 ciclos após a resposta ter atingido um platô;

Quando a resposta for clinicamente aceitável manter observação em TARV.

Respostas Terapêuticas



Respostas Terapêuticas



Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

- Epidemiologia:
 - Estudos nos EUA: 11,2 a 26%
 - Estudos no cinturão do SK (África Equatorial): a maioria das crianças desenvolve anticorpos entre 1 e 13 anos; 2º câncer mais prevalente, atrás do Linfoma de Burkitt.
- Impacto da infecção pelo HIV:
 - Dados do Zimbábue, Uganda e África do Sul mostram aumento de 30 a 40 vezes no SK após 1987.
 - Em Zâmbia, 20% dos cânceres infantis era SK entre 1987-1992, enquanto antes de 1986 eram só 6%; 60% desses casos ocorreu em <5 anos de idade.

Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

- Transmissão:
 - Horizontal: sexual (positividade de HHV8 no sêmen, secreção vaginal e cervical), oral (32% de positividade na saliva e 28% no swab oral); transmissão intrafamiliar frequente: premastigação de alimentos? Compartilhar pratos?
 - Vertical: Resultados inconsistentes dos estudos, provavelmente um evento raro.
 - Transfusional: Existe evidências de transmissão do HHV8 através de transfusão sanguínea, bem como de maior mortalidade quando isso se dá com sangue recém-estocado.

Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

- Manifestações Clínicas:
 - Infecção Primária: em crianças imunocompetentes pode ser assintomática ou com sintomas inespecíficos (febre, rash cutâneo, infecções do trato respiratório); em imunocomprometidos pode ocorrer linfadenopatia, pancitopenia aguda e doença disseminada de progressão rápida.
 - SK Epidêmico: pode haver comprometimento cutâneo, linfático e/ou visceral; O sistema linfático é comumente atingido e a evolução clínica é mais agressiva. Exste 1 relato publicado de 6 casos cuja manifestação clínica inicial foi intussuscepção intestinal.

Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

- Manifestações Clínicas:
 - Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica: poucos e conflitantes dados. Estudo retrospectivo de Botsuana e Malawi mostrou 22% das crianças com SK como secundários à IRIS, enquanto outro estudo de Moçambique não encontrou nenhum caso.
 - SK pós-transplante/Iatrogênico: risco de desenvolver SK 1000 vezes maior, com uma frequência variando de 0,4 a 6% após transplante de órgãos sólidos. Pacientes pediátricos com SK pós-transplante hepático tem prognóstico reservado, com doença disseminada e alta mortalidade.
 - Outras manifestações pediátricas: doença disseminada por HHV8 em crianças com imunodeficiências primárias ou linfocitose hemofagocítica em crianças com ou sem HIV.

Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

- Diagnóstico
 - Não há aspectos específicos da pediatria no que diz respeito a diagnóstico e estadiamento da doença, embora haja dúvidas com relação ao prognóstico em relação ao estadiamento.
- Tratamento
 - Não existe uma recomendação específica de esquemas quimioterápicos. A experiência se baseia em estudos retrospectivos:
 - Estudo sul-africano com 70 crianças: mortalidade de 53% 4 meses após a apresentação;
 - Estudo em Uganda com 73 crianças e resultados para 32: 62,5% de resolução (TARV + vincristina ou bleomicina);
 - Estudo de Botsuana e Malawi: em 69 de 81 crianças com seguimento maior que 12 meses houve 57% de mortalidade; o grupo que recebeu apenas TARV teve 50% de sobrevivência, enquanto o grupo que recebeu TARV e ABV teve 64%

Uma Revisão do HHV8/KSHV na População Pediátrica

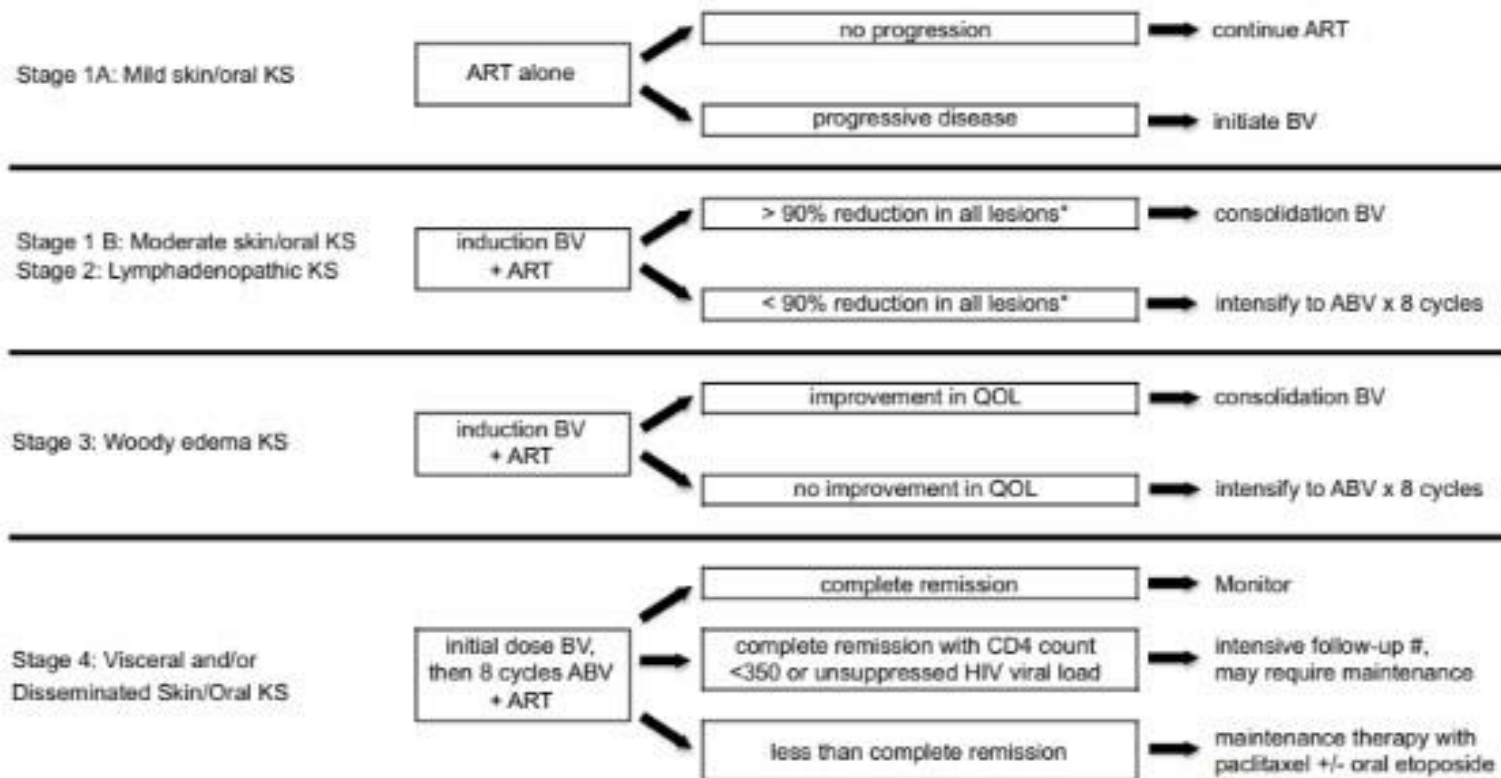
- Tratamento
 - Não existe uma recomendação específica de esquemas quimioterápicos. A experiência se baseia em estudos retrospectivos:
 - Estudo retrospectivo de 32 pacientes em Moçambique, no grupo de 24 pacientes que recebeu TARV + paclitaxel TODOS tiveram resolução completa, embora 3 tenha tido recidiva subsequente.
 - Não existem estudos prospectivos de tratamento de SK em crianças até o momento.
 - Opta-se pela extrapolação dos resultados de estudos em adultos.
 - No caso do SK Iatrogênico em Transplantados: redução da dose dos imunossupressores e, quando possível, troca do tacrolimus pelo sirolimus, pois este apresenta efeitos antitumorígenos. Há estudos de tratamento com paclitaxel.

Efeitos da terapia Antirretroviral na transmissão do KSHV entre Crianças Infectadas pelo HIV em Zâmbia

- Zâmbia é um país com alta taxa de prevalência de HIV e KSHV.
- Estudo de coorte prospectivo de 287 crianças HIV expostas e infectadas, KSHV negativas, menores de 12 meses.
- Durante o acompanhamento 151 (52,6%) das crianças apresentaram soroconversão para o KSHV, sem diferenças entre infectadas ou expostas ao HIV.
- Entre as CVHIV, não usar ARV foi um fator de risco (OR=5,04)
- Aumento do CD4 foi protetor: cada aumento de 5% no valor do CD4 levava a uma redução de 18% no risco de aquisição do KSHV.
- Conclusão: tratar o HIV precocemente e prevenir a imunodepressão reduzem o risco de infecção pelo KSHV em países onde ambos os vírus são muito prevalentes.

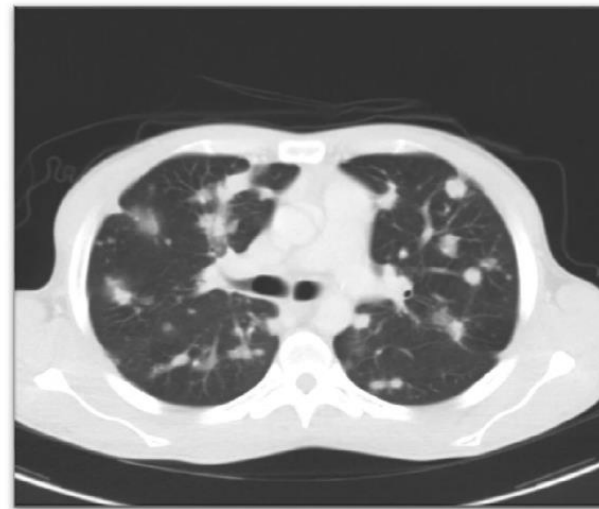
Tratamento do SK em Pediatria

Abordagem Terapêutica Estratificada por Risco e Adaptada à Resposta do SK em Pediatria



Caso clínico

- Adolescente de 17 anos proveniente de Guiné-Bissau, após mudar-se para Portugal há 8 meses iniciou com perda de peso (40%), tosse, sudorese noturna e fadiga. Ao exame físico não havia dispnéia, hipóxia ou lesões mucocutâneas, mas havia baqueteamento digital e redução do MV.



Caso clínico

- Feito diagnóstico de infecção pelo HIV com quadro de aids avançada. CD4=24 células/mm³ e carga viral=136.000 cópias/mm³.
- Tuberculose afastada por IGRA, cultura e PCR negativos no LBA.
- Infecção bacteriana e fúngica afastadas por culturas do LBA.
- Biópsia pulmonar transbrônquica: infiltração por Sarcoma de Kaposi com PCR para KSHV POSITIVA.
- EDA/colonoscopia mostraram lesões infiltrativas disseminadas.
- Iniciou TARV com TDF/FTC/Dolutegravir e quimioterapia com doxorubicina lipossomal peguilada.
- 2 anos após encontra-se em remissão do SK e estável em TARV.

Bibliografia:

- 1) Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica sobre o manejo e tratamento do sarcoma de Kaposi. *Braz J Infect Dis*, 2014. 18(3): 315-326.
- 2) Herpes virushumano 8 e Sarcoma de Kaposi. *Ver Ass Med Brasil*, 1999. 45(1): 55-62.
- 3) Infecção pelo herpesvirus 8 humano (HHV-8) em populações indígenas e não indígenas da Amazônia Brasileira. Dissertação de Mestrado de Laura Masami Sumita, FMUSP, 2009.

Obrigado!

spimentel@crt.saude.sp.gov.br