

SARCOMA DI KAPOSÌ

È una *neoplasia multifocale*, che origina dalla proliferazione delle cellule endoteliali e che colpisce cute, mucose e visceri. Nella genesi di questa lesione possono avere un ruolo anche dendrociti sottomucosi o del derma, macrofagi, linfociti e, forse, mast-cellule. I fattori che influiscono, in maniera determinante, nell'insorgenza delle diverse forme cliniche sono:

- Predisposizione genetica (fattori genetici e razziali).
- Influenze ambientali in differenti aree geografiche.
- Alterazioni immunitarie (in particolar modo l'immunodepressione).

La patogenesi del SK è, infatti, indubbiamente legata all'**immunodepressione**. Fino a qualche tempo fa, il SK era raro nel mondo occidentale, ma vi è stata un'epidemia in seguito alla comparsa dell'infezione da HIV e di gravi forme di immunosoppressione indotte farmacologicamente. Anche nei soggetti trapiantati, infatti, la prevalenza del SK sembra essere più alta che nella popolazione immuno-competente. Esso è associato ad una conta di linfociti $< 200/\mu\text{l}$.

Un altro fattore determinante per l'insorgenza della neoplasia, è costituito dalle **infezioni** (soprattutto virali). Un herpes virus umano, individuato recentemente e noto come **HHV8**, è stato fortemente associato al SK. La recente identificazione di sequenze di DNA dell'HHV8 (detto anche KSHV), nelle cellule fuse endoteliali del SK, suggeriscono una eziologia virale. Esiste una correlazione positiva tra il riscontro di elevati livelli di siero-reattività HHV-8 ed il rischio di sviluppare un SK nel sesso maschile.

Questo virus avrebbe un ruolo significativo nel determinare e/o sostenere la malattia, attraverso un'alterazione delle citochine e dei fattori di crescita rilasciati localmente.

La modalità di trasmissione di HHV-8 è ancora sconosciuta, anche se la più alta incidenza del SK negli omosessuali maschi con AIDS rispetto agli eterosessuali, ha suggerito una possibile trasmissione sessuale (l'agente trasmissibile verrebbe trasmesso attraverso le feci). Il tumore *colpisce prevalentemente maschi omosessuali o bisessuali* o quelli che hanno avuto relazione con essi. Inoltre, i pazienti con AIDS mostrano lesioni dovute a SK in più punti del corpo e, frequentemente, associate al retto e alla cavità orale. Questo potrebbe dare forza all'ipotesi di una diretta inoculazione nella mucosa di un agente trasmesso sessualmente.

D'altra parte, il contributo dell'infezione da HIV sul rischio di sviluppare un SK non è ancora noto.

È stato anche ipotizzato, in passato, che il SK non fosse una vera e propria malattia, ma indotta da un fattore angioproliferativo prodotto dai linfociti CD4+ in seguito alla infezione da HIV.

Il ruolo di HIV non è ancora noto: l'immunodepressione non sembra essere l'unico fattore, anche se raramente il SK è stato osservato in maschi HIV negativi.

CLINICA

Si distinguono 4 forme di SK.

- I. *Forma "classica"* (sporadico): fu quella descritta per la prima volta, nel 1872, da **Kaposi**. Si osserva specialmente nel bacino del Mediterraneo, specie tra gli ebrei, greci, italiani e abitanti del Nord Africa. Venne descritta come una rara forma di sarcoma cutaneo, che colpisce individui anziani e di sesso maschile (M/F 10-15:1). Si localizza, prevalentemente, nella cute degli arti inferiori. Le localizzazioni orali e/o viscerali di questa variante sono apprezzabili clinicamente solo raramente. Le lesioni croniche cutanee si presentano come noduli rosso-brunastri, multifocali. A differenza delle altre forme di SK, il decorso si caratterizza per assenza di sintomatologia ed una prognosi sostanzialmente buona.
- II. *Forma Africana* (endemica). È endemico nell'Africa centrale, in particolare nello Zaire. Colpisce prevalentemente bambini e giovani adulti di sesso maschile. La malattia può presentarsi in numerose forme cliniche: dalla forma asintomatica, simile al SK classico, a quella localmente invasiva fino a quella fulminante.
- III. *Forma iatrogena*. Si sviluppa in pazienti che sono stati sottoposti a trattamenti immunosoppressivi di lunga durata (ad esempio, trapianto cardiaco o renale). L'incidenza di SK nei trapiantati è di 150/200 volte superiore a quella rilevata tra la popolazione immunocompetente. Il rapporto M/F è sempre a leggero favore dei maschi. L'andamento della malattia è cronico, ingravescente, più aggressivo rispetto alla forma classica. Le lesioni cutanee non sono limitate agli arti ma sono multifocali. Anche organi interni e mucose possono essere sedi di lesioni. Le lesioni orali e linfonodali sono relativamente comuni.
- IV. *Forma epidemica*. È chiamata così perché associata all'epidemia dell'infezione da HIV. Il SK è la neoplasia più frequentemente associata ad Aids. Attualmente, la malattia si osserva in meno di ¼ dei pazienti con AIDS. Il rapporto M/F è di circa 20:1 e, le poche donne che ne sono coinvolte per la maggior parte facevano uso di droghe per endovena. Sebbene sia stata riscontrata in tutti i gruppi a rischio, la malattia compare, più frequentemente, tra i bianchi e gli omosessuali. Ha un andamento aggressivo e porta a morte entro 1-2 anni.

Le lesioni orali sono caratteristiche della variante epidemica e sono indice di un'infezione da HIV avanzata (è una patologia AIDS-correlata). Solitamente, i pazienti presentano una quota di linfociti CD4+ $< 200/\mu\text{l}$. Le lesioni orali compaiono nel 22% dei casi come prima e, talvolta, unica manifestazione clinica della malattia, mentre nel 45% dei casi sono associate a lesioni cutanee e/o viscerali.

Le lesioni, singole o multiple, si localizzano nel 95% dei casi a livello del palato duro, raramente in zona mediana. In ordine di frequenza, seguono la gengiva e, più raramente, l'orofaringe (logge tonsillari) o il dorso della lingua. Localizzazioni rare possono essere la parotide o i tessuti molli facciali (m. massetere).

L'aspetto clinico della malattia è vario: le lesioni iniziali si presentano come **macule** o **chiazze rotondo-ovalari**, di colore rosso-violaceo, nerastre o bluastre non rilevate. Vi è, quindi, una caratteristica *sequenza temporale* delle lesioni che, inizialmente, sono piatte e con il tempo diventano **lesioni esofitiche nodulari scure**, e, in taluni casi, possono ulcerarsi. L'ulcerazione delle lesioni orali è più comune dell'ulcerazione delle lesioni cutanee. Le lesioni orali, prima di ulcerarsi, sono asintomatiche; poi, nei casi avanzati, possono comparire dolore, bruciore e sanguinamento. Bisogna ricordare, inoltre, che a livello orale le lesioni del SK, spesso, si possono associare ad altri quadri clinici dell'infezione da HIV quali: candidosi, Hairy Leukoplakia, gengivite HIV-correlata, malattia parodontale avanzata, ecc..

In corso di Aids, il SK si presenta come un processo neoplastico multicentrico che coinvolge cute, visceri e mucose. Compare inizialmente come una singola, o più spesso multipla, macula rosa o rosso-violacea oppure come una papula o un nodulo sulla cute o sulle mucose. Le lesioni avanzate presentano: aspetto emorragico e una tendenza ad ulcerarsi sovra-infettandosi. Le lesioni cutanee sono, frequentemente, localizzate sul tronco, braccia, testa e collo in contrasto con la distribuzione delle lesioni in corso di SK classico, localizzato in genere alle gambe.

A livello del distretto testa-collo, il SK compare con lesioni localizzate soprattutto a livello della punta del naso, sulla fronte, sul padiglione auricolare, nelle pieghe cutanee del collo e nella regione orbitaria (edema da stasi con serramento della rima palpebrale).

Il tratto gastrointestinale ed i linfonodi sono coinvolti in 1/3 dei casi. Le lesioni possono localizzarsi nella maggior parte degli organi (come dimostrato dalle autopsie): fegato, pancreas, polmoni, milza, ghiandole surrenali.

ISTOLOGIA

È generalmente accettato che il quadro istologico del SK, in corso di infezione da HIV, non è distinguibile da quello delle altre forme di SK, così come non esistono differenze istologiche rilevanti tra lesioni cutanee e quelle mucose.

Il SK origina dalle cellule endoteliali. Le cellule, infatti, reagiscono alle colorazioni immuno-istochimiche per i *markers CD 31* e *CD 34*. Nelle fasi precoci di sviluppo ("**pre-sarcomatose**"), è presente una proliferazione angiomatosa (vascolare) con la formazione di spazi vascolari irregolari, *a fessura* (vasi con pareti sottili e morfologia irregolare) e la presenza di un infiltrato mononucleato perivascolare (linfociti, plasmacellule).

Nelle fasi intermedie, le alterazioni angiomatoidi sono più diffuse e sono presenti spazi vascolari irregolari insieme ad una proliferazione peri-vascolare di cellule fusiformi (*spindle cells*) e angolari.

Nelle fasi più tardive, l'aspetto è sempre più dominato dalla proliferazione di cellule fusiformi angolari e le mitosi diventano più numerose. Pochi saranno gli spazi vascolari.

Altre componenti del **quadro istologico** sono:

- *Presenza di stravasi di eritrociti.*
- *Depositi di pigmento emosiderinico e macrofagi carichi di pigmenti ematici.*
- *Infiltrato infiammatorio mononucleato.*

Le lesioni iniziali (**Macule piane**) e alterazioni sono localizzate a livello della lamina propria e consistono in una proliferazione vasale con formazione di vasi atipici. Nelle lesioni tardive (**Noduli**), c'è un diffuso interessamento della lamina propria. In queste lesioni è presente una prominente proliferazione di cellule affusolate con pochi spazi vascolari atipici. I globuli rossi sono intrappolati tra gli spazi delle cellule fusate.

DIAGNOSI

La diagnosi differenziale va fatta con diverse entità cliniche:

- Alcuni tipi di epulide.
- Angiomi o angiosarcomi.
- Emangiomi.
- Melanoma e nevi pigmentati.
- Lesioni emorragiche traumatiche: porpora orale, ecchimosi.
- Eritroplachia.
- Angiomatosi bacillare. [Nell'angiomatosi bacillare si osservano colonie di batteri, neutrofili, ed una proliferazione di vasi sanguigni di piccolo calibro rivestiti da cellule epiteliali "*a pietra tombale*" o epitelioidi].

TRATTAMENTO DEL SK

Ovviamente, non è di competenza odontoiatrica. Il trattamento stomatologico è palliativo, teso alla riduzione della sintomatologia. In genere, non si interviene se la malattia si limita a poche lesioni orali asintomatiche. Il trattamento locale trova indicazione in presenza di lesioni sintomatiche che influiscono sulla funzione.

Se le lesioni sono singole, può essere utile l'escissione chirurgica (con il bisturi o mediante laser). Farmaci antineoplastici (*uniblastina alcaloide* che agisce inibendo la replicazione cellulare, come veleno del fuso mitotico), interferone α o agenti sclerosanti sono applicati mediante iniezioni intra-lesionali, a scopo palliativo. L'impiego degli agenti sclerosanti dà buoni risultati di remissione clinica delle lesioni. Inoltre, sono farmaci privi di effetti collaterali ed hanno basso costo.

Il SK è una patologia sistemica il cui trattamento è di competenza dell'oncologo.

La radioterapia è considerata il migliore trattamento delle forme localizzate, mentre la chemioterapia è impiegata per le forme diffuse.

Il trattamento sistemico permette di ottenere la regressione delle lesioni in circa 1/3 dei casi. La maggior parte dei pazienti con AIDS muore per le infezioni opportunistiche piuttosto che per conseguenza del tumore.

PROGNOSI

La prognosi dei pazienti con AIDS, che sviluppano SK senza infezioni opportunistiche, è di circa 14 mesi.

La prognosi dei pazienti, con AIDS e SK, che sviluppano infezioni opportunistiche è di 6-9 mesi.

Studenti:
Carlo Paderni
Roberta Saccone

Bibliografia:

- **Joseph A. Regezi, James J. Sciubba:** "Patologia orale":
 - Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al.: "*Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's Sarcoma*". Science 266:1865-1869, 1994.
 - Dictor M, Rambech E, Way D, et al.: "*HHV8 (Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus) DNA in Kaposi's Sarcoma lesions, AIDS Kaposi's Sarcoma cell lines, endothelial Kaposi's Sarcoma simulators, and the skin of immunosuppressed patients*". Am J Pathol, 148:2009-2016, 1996.
 - Lozada F, Silverman S, Migliorati C et al.: "*Oral manifestations of tumor and opportunistic infections in the acquired AIDS: finding in 53 homosexual men with Kaposi's Sarcoma*". Oral surg oral med pathol, 56:491-494, 1983.
 - Ficarra G, Berson A, Silverman S, et al.: "*Kaposi's Sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment*". Oral surg oral med pathol, 66:543-550, 1988.
- **Roderick A. Cawson, Andrew W. Barrett, John M. Wright, William H. Binnie:** "Patologia orale"; Delfino editore.
- **F. Montagna, Giuseppe Ferronato, F. Martinelli:** "Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia". A.N.D.I. edizioni Promoass.
- **Giuseppe Ficarra:** "Manuale di patologia e medicina orale".