

## Ενδοστοματικές εκδηλώσεις σαρκώματος Kaposi

Φ. ΤΣΑΟΥΣΟΓΛΟΥ<sup>1</sup>, Α. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗΣ<sup>2</sup>, Δ. Ζ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ<sup>3</sup>  
Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή του Α.Π.Θ.

### Oral manifestations of Kaposi's sarkoma

F. TSAOUSOGLOU<sup>1</sup>, A. KOLOKOTRONIS<sup>2</sup>, D. Z. ANTONIADES<sup>3</sup>  
Department of Oral Medicine and Maxillofacial Pathology, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki.

#### Περίληψη

Το σάρκωμα Kaposi είναι ένα πολυεστιακό νεόπλασμα, το οποίο προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Ταξινομείται σε τέσσερις τύπους: τον κλασικό ή Μεσογειακό, τον ενδημικό ή Αφρικανικό, τον ιατρογενή ή μετά-μεταμοσχευτικό και τον επιδημικό ή σχετιζόμενο με τη HIV-λοίμωξη. Αιτιολογικός παράγοντας είναι ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 που προσδιορίζεται ως KSHV/HHV8 (Kaposi's Sarcoma Human Virus/ Human HerpesVirus 8). Ο ιός ανιχνεύεται σε πολλά βιολογικά υγρά του οργανισμού, μεταξύ των οποίων και το σάλιο. Κύριοι τρόποι μετάδοσής του θεωρούνται η σεξουαλική επαφή και η μεταφορά μέσω του αίματος ή των προϊόντων του. Στην παθογένεια κάποιων τύπων της νόσου (π.χ. του σχετιζόμενου με τη HIV-λοίμωξη) απαραίτητη θεωρείται η συμμετοχή και άλλων παραμέτρων. Στο χαρακτηριζόμενο Δυτικό κόσμο, τα ποσοστά του σαρκώματος Kaposi αυξήθηκαν με την εμφάνιση της HIV-λοίμωξης, ενώ μετά την εφαρμογή της θεραπείας HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, παρουσιάζεται σημαντική μείωση στα ποσοστά εμφάνισής του.

Η ενδοστοματική εκδήλωση του νεοπλασματος ποικίλλει στους διάφορους τύπους. Στον επιδημικό τύπο είναι η πιο συχνή, καθώς εμφανίζεται σε ποσοστιαία αναλογία που κυμαίνεται από 50% έως 80% των περιπτώσεων. Η αρχική βλάβη στο στοματικό βλεννογόνο εμφανίζεται συνήθως ως μεμονωμένη κηλίδα ή πλάκα ή οζίδιο, με χροιά κυανή ή κυανέρυθη ή καφεοειδή, η οποία κατά κανόνα δε συνοδεύεται από υποκειμενικά ενοχλήματα. Στη συνέχεια σε μεγάλο ποσοστό οι βλάβες πολλαπλασιάζονται ή/και επεκτείνονται ή/και μετασχηματίζονται σε όγκους. Για τη θεραπεία της νόσου εφαρμόζονται χειρουργικές μέθοδοι, ακτινοβολία και χημειοθεραπεία, από μόνες τους ή σε συνδυασμό.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σάρκωμα Kaposi, KSHV/HHV-8, βλάβες στοματικής κοιλότητας, AIDS, HIV-λοίμωξη.

#### Summary

Kaposi's sarcoma was first described more than a century ago by Moritz Kaposi, in 1872 as an idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin in elderly men of Mediterranean or Eastern European origin. Nowadays, Kaposi's sarcoma is considered a viral, multicentric malignant neoplasm of the endothelial cell of the vessels. This sarcoma is the most common malignancy associated with human immunodeficiency virus.

Kaposi's sarcoma has been classified in four types: the classic or Mediterranean, the endemic or African, the iatrogenic or posttransplant and the epidemic or AIDS-associated KS.

In 1994 from Chang and colleagues a new herpesvirus was identified. The human herpesvirus 8 is now mentioned as the etiological infectious agent and has been defined as KSHV/HHV (Kaposi's Sarcoma Human Virus / Human HerpesVirus 8). Because of the universal interest for HIV-infection, the pathogenesis of the AIDS-associated Kaposi's sarcoma has been studied more than the pathogenesis of the other types. However, it has been shown that HHV-8 is required, but alone is not sufficient for the development of all the types Kaposi's sarcoma, because some types demand synergic action and other parameters. Thereby, for the simulation of the AIDS-associated Kaposi's sarcoma growth, except for the KSHV/HHV, the modification of some cytokines and the presence of the HIV 1 tat protein are necessary.

The KSHV/HHV has been detected in much biologic fluids of organism and tissues, such as peripheral blood mononuclear cells, sperm, bronchial fluids, maternal milk and so on. Furthermore, the basic transmission ways of the virus are the sexual contact as well as the transmission through blood or blood products.

Each type of Kaposi's sarcoma presents its clinical characteristics, whereas the appearance of Kaposi's sarcoma in the oral cavity is more frequent in the epidemic

KEY WORDS: Sarcoma Kaposi, KSHV/HHV8, lesions of the oral cavity, AIDS, HIV-infection.

Received on 5<sup>th</sup> May, 2005. Accepted on 8<sup>th</sup> Nov., 2006.

- 1 Dentist
- 2 Assoc. Professor
- 3 Professor

Στάλθηκε στις 5.5.2006. Εγκρίθηκε στις 8.11.2006.

- 1 Οδοντίατρος
- 2 Αναπληρωτής Καθηγητής
- 3 Καθηγητής

type than the other three types and the rates of this type are 50% to 80% of all cases. The initial lesion of the oral mucosa can be an isolated patch, plaque or nodules, with bluish, red-bluish or brownish complexion and it usually is asymptomatic. As the lesions mature, they proliferate or/and expand or/and modificate at mass. Also, the lesions may ulcerate.

It's remarkable, that the oral cavity is the initial site of manifestation of Kaposi's Sarcoma in more than 20% of patients and it usually occurs together with skin or/and visceral involvement in a percentage of 45% of all patients.

Therapeutic options for Kaposi's sarcoma involve surgical excision of the lesion, local treatment and systemic administration of chemotherapeutic of medicines, while in cases of HIV-infection antiretroviral therapy and especially HAART therapy (highly active antiretroviral therapy) could be given.

## Εισαγωγή

Το 1872 ο Ούγγρος γιατρός Moritz Kaposi<sup>1</sup> περιέγραψε μια πολλαπλή ιδιοπαθή βλάβη στο δέρμα ανδρών μεγάλης ηλικίας, κατοίκων της Μεσογείου, διαφορετικής χροιάς του φυσιολογικού, την οποία χαρακτήρισε ως σάρκωμα. Ο ακριβής όρος, που χρησιμοποίησε για την περιγραφή της ήταν «idiopathisches multiples pigmentsarkom der Haut»<sup>2-5</sup>. Αυτή θεωρείται και η πρώτη περιγραφή του σαρκώματος Kaposi στην ιστορία της ιατρικής, μιας νοσολογικής οντότητας που μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980 ήταν σπάνια. Έκτοτε, με την εμφάνιση της HIV-λοίμωξης, το σάρκωμα Kaposi παρουσίασε σημαντική αύξηση στη συχνότητά του, καθώς αποτελεί κλινική εκδήλωση της συγκεκριμένης λοίμωξης.

Το σάρκωμα Kaposi είναι μία πολυεστιακή νεοπλασία, η οποία προσβάλλει πολλούς ιστούς του οργανισμού, με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα το δέρμα και τους βλεννογόνους. Επειδή, όταν προσβληθεί ένα άτομο, η εκδήλωση στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή είναι ιδιαίτερα συχνή και επειδή στα τελευταία χρόνια (από τα μέσα της δεκαετίας του 1990), λόγω της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης της HIV-λοίμωξης, παρατηρείται σημαντική μείωση των περιπτώσεων, θεωρήσαμε σκόπιμο να κάνουμε μία σύντομη ανασκόπηση για όσα ισχύουν σήμερα, σχετικά με τη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα.

## Κατάταξη

Το σάρκωμα Kaposi με βάση κλινικές, επιδημιολογικές και δημογραφικές μελέτες έχει ταξινομηθεί στους εξής τέσσερις τύπους<sup>1-9</sup>:

1) κλασικός ή Μεσογειακός τύπος. Αναπτύσσεται, κατά κύριο λόγο, σε άνδρες μεγάλης ηλικίας (μέσος όρος ηλικίας > 70 χρόνων), κατοίκους της Μεσογείου, της ανατολικής Ευρώπης και της Μέσης Ανατολής.

2) ενδημικός ή Αφρικάνικος τύπος. Αναπτύσσεται,

κατά κύριο λόγο, σε άνδρες ηλικίας 35-40 χρόνων (αναλογία ανδρών/γυναικών 3/1), κατοίκους της Αφρικής.

3) ιατρογενής ή μετά-μεταμοσχευτικός τύπος. Αναπτύσσεται σε άτομα, τα οποία έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων και βρίσκονται σε φαρμακευτικής αιτιολογίας ανοσοκαταστολή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στον τύπο αυτό περιλαμβάνονται και ασθενείς που κάνουν μακροχρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών, κορτικοστεροειδών ή άλλων κυτταροτοξικών φαρμάκων.

4) επιδημικός ή σχετιζόμενος με τη HIV-λοίμωξη τύπος. Αναπτύσσεται σε άτομα, τα οποία έχουν προσβληθεί από τη HIV-λοίμωξη.

## Αιτιοπαθογένεια

Η παθογένεια του σαρκώματος Kaposi για περισσότερο από έναν αιώνα ήταν άγνωστη. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος είχαν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Η επικρατούσα άποψη λίγο πριν το 1994 ήταν ότι ο πιθανός αιτιολογικός παράγοντας του σαρκώματος Kaposi ήταν ίός και συγκεκριμένα ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) ή ο ίος Epstein-Barr (EBV)<sup>7,10,11</sup>. Όμως, τη χρονιά αυτή οι Chang και συν.<sup>12</sup> απομόνωσαν από βλάβες σαρκώματος Kaposi, σε ασθενή με HIV-λοίμωξη, το γένωμα ενός νέου ιού που ανήκει στη γ- υποοικογένεια των ερπητοϊών. Τα αρχικά κλάσματα του DNA που απομονώθηκαν από τους ιστούς του σαρκώματος Kaposi ήταν τα KS<sub>330</sub>Bam και KS<sub>631</sub>Bam. Η απομόνωση έγινε με διάφορες μεθόδους, κυρίως, όμως με τη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR)<sup>9,12,13</sup>. Ο νέος ίος χαρακτηρίστηκε ως ανθρώπιος ερπητοϊός 8 (HHV8) και η διεθνής επιτροπή ταξινόμησης των ιών (ICTV) τον προσδιόρισε ως KSHV/HHV8 (Kaposi's Sarcoma Human Virus / Human HerpesVirus 8)<sup>2,10,14</sup>. Ο νέος ίος αποδείχθηκε ότι είναι ο αιτιολογικός λοιογόνος παράγοντας της νόσου. Όμως, μόνο η παρουσία του ιού δεν επαρκεί για την κλινική εκδήλωσή της νόσου καθώς ορισμένοι τύποι της, απαιτούν τη συνεργική δράση και άλλων παραμέτρων<sup>2,15,16</sup>.

Λόγω της αυξημένης συχνότητας και του μεγάλου παγκόσμιου ενδιαφέροντος για τη HIV-λοίμωξη, η παθογένεια του σχετιζόμενου με τη HIV-λοίμωξη σαρκώματος Kaposi μελετήθηκε περισσότερο από την παθογένεια των άλλων τύπων. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα προκύπτει ότι:

Ο KSHV/HHV-8 κωδικοποιεί και εκφράζει μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών που παρουσιάζουν ογκογόνο δράση<sup>3,4,6,10,12</sup>. Οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν αλλαγή στον κυτταρικό κύκλο, αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού<sup>3</sup>. Οι σημαντικότερες πρωτεΐνες είναι: το πυρηνικό αντίγονο LANA (Latency Associated Nuclear Antigen), το οποίο αναστέλλει τη μεταγραφική δραστη-

ριότητα του p53, η ιική cys-D, η οποία είναι ομόλογη της κυτταρικής cys-D και αποδιοργανώνει τον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G1 ως τη φάση S, η ιική FLIP, ένα ομόλογο του αντιαποπτωτικού κυτταρικού παράγοντα FLICE (Fas-associated death domain-Like Interleukin 1 beta-Converting Enzyme), η ιική GPCR (G Protein Coupled Receptor), η οποία προκαλεί πολλαπλασιασμό των αγγείων και η bcl-2 πρωτεΐνη, η οποία είναι αντιαποπτωτικός παράγοντας. Ακόμα κωδικοποιεί πρωτεΐνες ομόλογες της ιντερλευκίνης 6, χημειοκίνες από τα μακροφάγα της οικογένειας των φλεγμονωδών πρωτεϊνών και κυτταρικούς κυκλικούς υποδοχείς της οικογένειας των κυκλινών<sup>4,17,18</sup>. Τέλος, προκαλεί αναστολή της έκκρισης της ιντερλευκίνης 8<sup>19</sup>.

Για την ανάπτυξη του σαρκώματος Karosi του σχετιζόμενου με τη HIV-λοίμωξη είναι απαραίτητη και η τροποποίηση στην έκφραση και απάντηση των κυτοκινών, καθώς και η παρουσία της πρωτεΐνης tat, του HIV-1<sup>4,20,21</sup>. Η πρωτεΐνη tat προάγει την αύξηση των ενδοθηλιακών ατρακτοειδών κυττάρων των αγγείων, αλλά μόνο, με την παρουσία κυτοκινών<sup>4,17-19</sup>. Το γεγονός αυτό, είναι αυτονόητο, ότι δεν ισχύει για τους άλλους τύπους του σαρκώματος, καθώς στην παθογένειά τους δεν εμπλέκεται ο HIV. Επίσης, στην παθογένεια του σχετιζόμενου με τη HIV-λοίμωξη σαρκώματος Karosi συμβάλλει και η μείωση των CD4+ κυττάρων<sup>22,23</sup>.

Στους διάφορους τύπους της νόσου είναι ενεργά διαφορετικά γονίδια του ιού. Για παράδειγμα, αναφέρεται ότι η ιική πρωτεΐνη cys-D εκφράζεται σ' όλους τους τύπους της νόσου, ενώ η GPCR εμφανίζεται μόνο σε Karosi σάρκωμα σχετιζόμενο με τη HIV-λοίμωξη<sup>6</sup>.

Πρόσφατα, διατυπώθηκε η άποψη ότι σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του σαρκώματος Karosi που συσχετίζεται με τη HIV-λοίμωξη έχουν ο αγγειακός επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας (IGF-1)<sup>24</sup>.

Στον ιατρογενή τύπο παρατηρήθηκε, ότι η συχνότητα εμφάνισής του είναι μεγάλη σε ασθενείς, όπου η μεταμοσχευτική αγωγή περιλαμβάνει κυκλοσπορίνη. Το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να επανεργοποιήσει τον KSHV/HHV8 δρώντας στην αντιγραφή των κυττάρων του και μετατρέποντάς την από λανθάνουσα σε λυτική.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σάρκωμα Karosi είναι αντι-KSHV/HHV8 οροθετικοί<sup>6</sup>. Η ανίχνευση του KSHV/HHV8 στο γενικό-υγιή πληθυσμό, είναι διαφορετική από περιοχή σε περιοχή στον κόσμο. Έτσι, στις Η.Π.Α. και στη Μεγάλη Βρετανία ανιχνεύεται σε ποσοστό περίπου 5% του πληθυσμού, στην Ιταλία και στην Ελλάδα σε ποσοστό περίπου 10%, ενώ στην Αφρική, ιδιαίτερα σε κάποιες περιοχές, όπως η Ουγκάντα, σε ποσοστό ακόμη και 50% του πληθυσμού<sup>2,25</sup>.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο KSHV/HHV8 έχει ανιχνευθεί στο αίμα HIV-οροθετικών ατόμων περίπου 15-18 μήνες πριν εκδηλώσουν σάρκωμα Karosi<sup>10</sup>.

## Επιδημιολογικά δεδομένα

Μέχρι σήμερα ο KSHV/HHV8 έχει ανιχνευθεί σε πολλά βιολογικά υγρά του οργανισμού, καθώς και σε ιστούς, όπως: π.χ. στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος<sup>13,15,26</sup>, στο σπερματικό υγρό<sup>13</sup>, στα βρογχικά υγρά<sup>27</sup>, στο μητρικό γάλα, στον προστάτη<sup>13</sup>, στα παρασπονδυλικά αισθητικά γάγγλια<sup>9,28</sup>, στους μείζονες σιαλογόνους αδένες και στο σάλιο<sup>1,13</sup>.

Ως οδοί μετάδοσής του θεωρούνται η σεξουαλική επαφή και η μεταφορά αίματος ή προϊόντων αίματος, που μπορεί, να συμβεί κατά κύριο λόγο, σε άτομα, τα οποία κάνουν ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών και σε πολυμεταγγιζόμενα ή μεταμοσχευμένα άτομα. Σήμερα, έχει αποδειχθεί και η μετάδοσή του ύστερα από επαφή με το σάλιο<sup>9,13,25,27,29-31</sup>. Μάλιστα, αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία ότι μολυσμένες μητέρες, μεταδίδουν τον ιό, χρησιμοποιώντας το σάλιο τους για να ανακουφίσουν τα παιδιά τους από τον κνησμό, που προκαλείται από έντομα<sup>2,3</sup>. Τέλος, ένας ακόμη αποδεδειγμένος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι και η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για κάθε τύπο σαρκώματος Karosi είναι διαφορετικά.

*α) Ο κλασικός τύπος*, όπως ήδη προαναφέρθηκε, αναπτύσσεται κατά κύριο λόγο σε άνδρες μεγάλης ηλικίας (μέσος όρος ηλικίας > 70 χρόνων), κατοίκους της Μεσόγειου, της ανατολικής Ευρώπης και της Μέσης Ανατολής. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι προσβάλλονται ιδιαίτερα συχνά άτομα εβραϊκής καταγωγής. Ο τύπος αυτός δεν είναι πολύ συχνός. Η εξέλιξη του είναι αργή και ο χρόνος επιβίωσης του ασθενούς μεγάλος, καθώς κυμαίνεται μεταξύ 8 και 12 χρόνων<sup>32</sup>.

*β) Ο αφρικάνικος τύπος*, εμφανίζεται αποκλειστικά στην Αφρική, με ιδιαίτερα μεγάλα ποσοστά σε χώρες της κεντρικής Αφρικής (Ουγκάντα, Κονγκό, Μπουρουντί, Ρουάντα, Ζαμπία και Ζιμπάμπουε)<sup>2</sup>. Στις χώρες αυτές αποτελεί την τρίτη, κατά σειρά συχνότητας, κακοήθη νόσο. Στην Ουγκάντα π.χ. αποτελεί το ήμισυ των κακοήθων νεοπλασμάτων, που προσβάλλουν τον ανδρικό πληθυσμό και το 1/5 των νεοπλασμάτων αυτών που προσβάλλουν το γυναικείο πληθυσμό<sup>2</sup>. Η εξέλιξη αυτού του τύπου μπορεί να είναι βραδεία ή οξεία<sup>33</sup>. Συνήθως, βραδεία εξέλιξη εμφανίζεται στους ενήλικες με οζώδεις βλάβες, ενώ οξεία εξέλιξη σε παιδιά ηλικίας 2-13 ετών.

*γ) Ο ιατρογενής τύπος*, μπορεί να παρουσιάσει βραδεία ή οξεία εξέλιξη. Αυτό εξαρτάται σημαντικά από το βαθμό ανοσοκαταστολής του ασθενή<sup>2,32</sup>.

*δ) Ο επιδημικός τύπος*, μέχρι τα μέσα της δεκαετίας 1990-2000 [όταν πρωτοεφαρμόστηκε η αγωγή HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) για την αντιμετώπιση της HIV-λοίμωξης] ήταν ιδιαίτερα συχνός στα κράτη του λεγόμενου Δυτικού κόσμου και η συχνότητα εμφάνισής του ήταν μεγαλύτερη σε άνδρες που είχαν σεξουαλική επαφή με άλλους άνδρες (MSM-Men

Sex Men)<sup>9,33,34</sup>. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό κινδύνου για εμφάνιση του νεοπλάσματος, σ' αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι μεγαλύτερο και είναι περίπου 10-20% σε σχέση με τους ετεροφυλόφιλους άνδρες<sup>4</sup>. Αξιοσημειώτο είναι το γεγονός ότι και στην Ελλάδα το ποσοστό εκδήλωσής του στον ανδρικό πληθυσμό είναι πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό εκδήλωσης στο γυναικείο πληθυσμό<sup>35</sup>. Σήμερα, η συχνότητα εμφάνισής του σ' αυτές τις περιοχές του κόσμου μειώνεται συνεχώς<sup>36</sup>. Αντίθετα, παρουσιάζεται σημαντική αύξηση των κρουσμάτων στην Αφρική και μικρότερη στην Ασία, όπου στην προηγούμενη δεκαετία τα ποσοστά εμφάνισής του ήταν από πολύ χαμηλά έως και μηδενικά<sup>24,34</sup>. Η κλινική εξέλιξη αυτού του τύπου είναι ταχύτατη και μετά την εκδήλωση του νεοπλάσματος, ο χρόνος επιβίωσης του ασθενούς στην πλειονότητα των περιπτώσεων κυμαίνεται από 15 έως 30 μήνες<sup>32</sup>. Όταν συνυπάρχει με ευκαιριακές λοιμώξεις ο χρόνος επιβίωσης μειώνεται στους 6 με 9 μήνες<sup>27</sup>. Βέβαια, πρέπει να επισημανθεί το γεγονός, ότι έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων σε ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν το σάρκωμα στο στοματικό βλεννογόνο, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν δερματικές μόνο εντοπίσεις<sup>21</sup>.

Το επιδημικό σάρκωμα Karosi σχετίζεται συχνότερα με την HIV-1 λοίμωξη και σπανιότερα με την HIV-2 λοίμωξη<sup>37</sup>. Αποτελεί μια από τις πιο κοινές και συχνές κακοήθειες που εμφανίζονται στο σύνδρομο και σε πολλές περιπτώσεις, αποτελεί το πρώτο κλινικό σημείο εκδήλωσής του<sup>5</sup>.

### Κλινική εικόνα

Οι τέσσερις τύποι του σαρκώματος Karosi παρουσιάζουν παρόμοια, αλλά σ' ορισμένες περιπτώσεις ξεχωριστή, κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα:

α) Ο κλασικός τύπος εκδηλώνεται, κυρίως, στο δέρμα των κάτω άκρων και σε ποσοστό περίπου 10% συνυπάρχει με σπλαχνικές εντοπίσεις. Η εμφάνιση του τύπου αυτού είναι ιδιαίτερα σπάνια στο δέρμα της κεφαλής, ενώ εκδηλώνεται στη στοματική κοιλότητα σε ποσοστό 5-10%<sup>2-4, 7, 32</sup>.

β) Ο αφρικάνικος τύπος διακρίνεται σε τέσσερις υπότυπους: στον οζώδη, στον πολύμορφο, στο διηθητικό και στο λεμφαδενικό. Ο οζώδης εμφανίζεται σε ποσοστό 25%, προσβάλλει, κυρίως, τα σπλάχνα και θεωρείται ο πιο καλοήθης. Ο πολύμορφος εμφανίζεται σε ποσοστό 40% και ο διηθητικός σε ποσοστό 15%. Οι δυο αυτοί υπότυποι προσβάλλουν, κυρίως, τα οστά και έχουν σχετικά κακή πορεία. Ο λεμφαδενικός εμφανίζεται σε ποσοστό 20% προσβάλλοντας αποκλειστικά τους λεμφαδένες, είναι ο πιο επιθετικός υπότυπος και εμφανίζεται σχεδόν ισόποσα στα δύο φύλα στην προεφηβική, κυρίως, ηλικία. Ο αφρικάνικος τύπος εκδηλώνεται σπάνια και προσβάλλει τη στοματική κοιλότητα σε

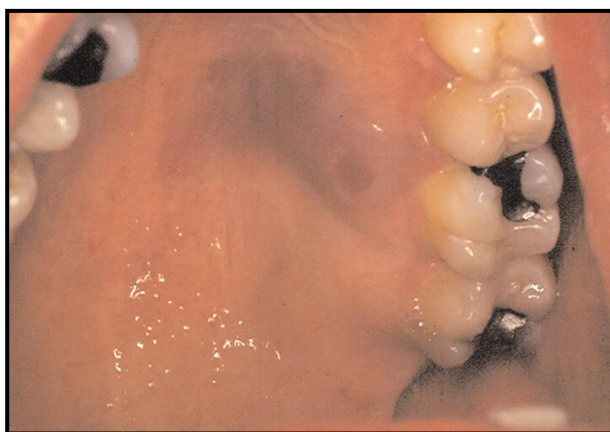
ποσοστό < 10%<sup>2-4, 7, 32</sup>.

γ) Ο ιατρογενής τύπος εκδηλώνεται περίπου 1-2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 50% στο δέρμα και στους βλεννογόνους των αεροφόρων οδών. Συγκεκριμένα, στο δέρμα εντοπίζεται, κυρίως, στα άκρα, στον κορμό και στο πρόσωπο, συνήθως στα αυτιά, ενώ στους βλεννογόνους των αεροφόρων οδών, κυρίως, στην υπερώα, αλλά και στο φάρυγγα, στην τραχεία κλπ. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις (ποσοστό 50%) εντοπίζεται στους λεμφαδένες και στα σπλάχνα (κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και στους πνεύμονες). Σε ποσοστό περίπου 7% συνυπάρχει και με άλλη κακοήθεια. Ο ιατρογενής τύπος προσβάλλει το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας σε ποσοστό > 10%<sup>2-4, 7, 32</sup>.

δ) Ο επιδημικός τύπος προσβάλλει, κατά κύριο λόγο, το δέρμα (ποσοστό από 60% έως 95%) και, συνήθως, το δέρμα του προσώπου (ακρορρίνιο, λοβοί των αυτιών κλπ.) και το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας. Το ποσοστό εμφάνισης του σαρκώματος Karosi στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή κυμαίνεται από 50% έως 80% των περιπτώσεων, με το βλεννογόνο της υπερώας να αποτελεί τη συνηθέστερη περιοχή εκδήλωσης (Εικ. 1) και τα ούλα τη δεύτερη σε συχνότητα περιοχή εκδήλωσης<sup>38</sup> (Εικ. 2). Ειδικότερα, εμφανίζεται στα ελεύθερα ή προσπεφυκτά τμήματα των παρειακών ή χειλικών ούλων<sup>38,46</sup>. Οι εντοπίσεις σ' άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου είναι πολύ πιο σπάνιες<sup>4,7,16,34,38-43</sup>. Επίσης, έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις εμφάνισής του στη γλώσσα<sup>44,45</sup> (Εικ. 3), στους σιαλογόνους αδένες<sup>1</sup>, στις γνάθους<sup>32</sup> και στους τραχηλικούς λεμφαδένες<sup>8</sup>.

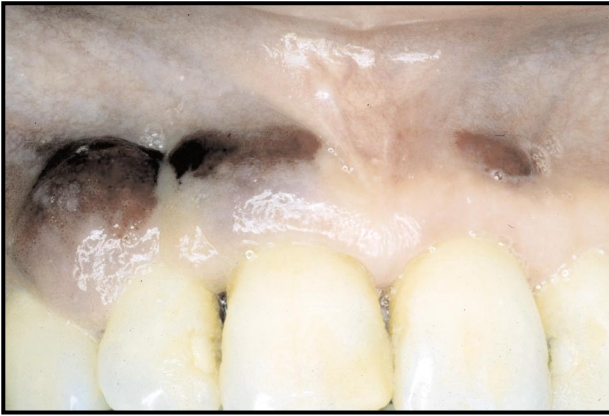
Απ' όλα τα παραπάνω γίνεται εμφανές, ότι η εκδήλωση του σαρκώματος Karosi στη στοματική κοιλότητα είναι πολύ συχνή στον επιδημικό τύπο, ενώ είναι σπάνια στους άλλους τρεις τύπους<sup>32</sup>.

Η πρώτη βλάβη στο στοματικό βλεννογόνο μπορεί



Εικ. 1. Η συνηθέστερη ενδοστοματική εντόπιση του σαρκώματος Karosi είναι η υπερώα (ασθενής με HIV-λοίμωξη).





Εικ. 2. Η δεύτερη σε σειρά συχνότητα ενδοστοματική εντόπιση του σαρκώματος Karosi είναι τα ούλα (ασθενής με HIV-λοίμωξη).

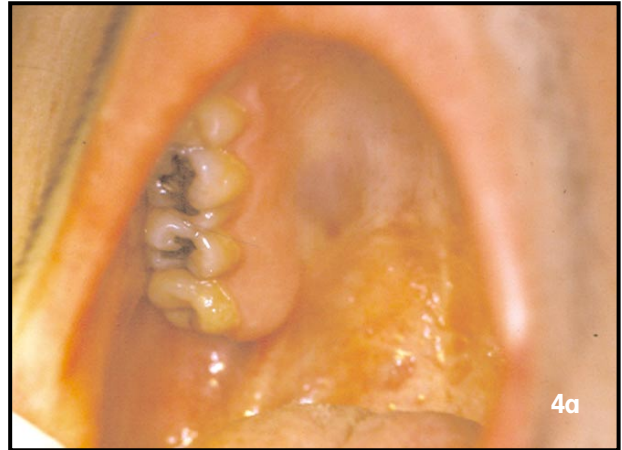


Εικ. 3. Εντόπιση σαρκώματος Karosi (μονήρης βλάβη) στη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας ενός ασθενούς με HIV-λοίμωξη.

να είναι μία μεμονωμένη κηλίδα ή μία μεμονωμένη πλάκα ή ένα μεμονωμένο οζίδιο, συνήθως, κυανής ή κυανέρυθρης ή καφεοειδούς χροιάς, που δε συνοδεύεται από υποκειμενικά ενοχλήματα. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις μπορεί η έναρξη της νόσου να εμφανιστεί ταυτόχρονα με πολλαπλές βλάβες. Με την πάροδο του χρόνου οι βλάβες γίνονται πιο βαθυχρωματικές, επεκτείνονται ή/και μετασχηματίζονται σε όγκους<sup>4,7,36</sup>, προκαλώντας δυσφαγία. Αργότερα, στην επιφάνεια των όγκων μπορεί να παρατηρηθούν ελκώσεις, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν πόνο, αιμορραγία, δυσσομία ή/και διαπύηση<sup>16,27</sup> (Εικ. 4α, β και γ). Ταυτόχρονα παρατηρείται πολλαπλασιασμός των βλαβών. Η πρωτοπαθής εμφάνιση στα ούλα συχνά προσομοιάζει με την κοινή ουλίτιδα (Εικ. 5).

Οστεολυσία ή περιοδοντικές βλάβες παρουσιάζονται παράλληλα με την αύξηση του όγκου<sup>46</sup>. Η οστεολυσία των υποκειμένων γνάθων είναι ένα σχετικά σπάνιο φαινόμενο και γι' αυτόν το λόγο υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>4,46</sup>.

Σε ποσοστό περίπου 20% των περιπτώσεων η κλι-



Εικ. 4 (α,β,γ). Η εξελικτική πορεία ενός ενδοστοματικού σαρκώματος Karosi σε ασθενή με HIV-λοίμωξη.  
 α. Η αρχική εμφάνιση του σαρκώματος Karosi, ήταν μονήρης κυανή κηλίδα.  
 β. Με την πάροδο του χρόνου, η βλάβη εξελίχθηκε σε όγκο και συγχρόνως παρουσιάστηκαν και άλλες εστίες.  
 γ. Τέλος, στην επιφάνεια του όγκου παρουσιάστηκε εκτεταμένη έλκωση. (Η 4γ αναδημοσίευση από Kalpidis και συν.<sup>38</sup>).



Εικ. 5. Η εντόπιση ενός πολυεστιακού σαρκώματος Karosi στα ούλα μπορεί να υποδυθεί την κλινική εικόνα μιας περιοδοντικής νόσου (ασθενής με HIV-λοίμωξη).

νική εκδήλωση σαρκώματος Karosi στο βλεννογόνο του στόματος αποτελεί το πρώτο κλινικό σημείο του AIDS<sup>8,27,32,36</sup>, ενώ σε ποσοστό περίπου 45% των περιπτώσεων συνυπάρχουν και δερματικές ή/και σπλαγγχνικές εντοπίσεις<sup>27,36</sup>.

#### Ιστοπαθολογική εικόνα

Στα τρία κλινικά στάδια στα οποία εξελίσσεται το σάρκωμα Karosi, δηλαδή το κηλιδώδες, το πλακώδες και το οζώδες, η αντίστοιχη ιστοπαθολογική εικόνα είναι η παρακάτω:

Στο στάδιο που κλινικά παρουσιάζεται ως κηλίδα, παρατηρείται πολλαπλασιασμός των μικρών αγγείων του χορίου, μέσα στον αυλό των οποίων παρατηρούνται προσεκβολές. Τα νεόπλαστα αυτά αγγεία επενδύονται από μετρίως άτυπα ενδοθηλιακά κύτταρα με προσανατολισμό παράλληλο προς την επιθηλιακή επιφάνεια. Παράπλευρα των αγγείων παρατηρούνται άφθονα εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα και πλασματοκύτταρα, καθώς και αιμοσιδερίνη<sup>2-4,32,41,47</sup>. Περιστασιακά, ενδέχεται να παρατηρηθούν γύρω από τα νεόπλαστα αγγεία, ηπίως, άτυπα ατρακτοειδή κύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν λίγες σχετικά μιτώσεις<sup>5</sup>.

Στο στάδιο που κλινικά παρουσιάζεται ως πλάκα, παρατηρούνται τα ίδια στοιχεία, αλλά με περισσότερο ατρακτοειδή και εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα, ενώ υπάρχουν γύρω από τα νεόπλαστα αγγεία, άφθονα ηωσινόφιλα σωματίδια, τα οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατό να εμφανισθούν και στον κηλιδώδη τύπο.

Στο στάδιο που κλινικά παρουσιάζεται ως οζίδιο παρατηρούνται καλά περιγεγραμμένες πολυποειδείς βλάβες, που χαρακτηρίζονται από επικράτηση των ατρακτοειδών κυττάρων. Οι αγγειακοί χώροι παρουσιάζουν σχισμοειδή όψη και επενδύονται από επιθηλιακά κύτταρα, εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα, πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα<sup>5</sup>.

Στο σχετιζόμενο με το AIDS σάρκωμα Karosi,

παρατηρούνται, κυρίως, μη διαφοροποιημένα μεσεγγυματικά κύτταρα, ενδοθηλιακά και ατρακτοειδή κύτταρα<sup>4</sup>.

Ο KSHV/HHV8 εντοπίζεται, κυρίως, στα επιθηλιακά και ατρακτοειδή κύτταρα<sup>26</sup>.

#### Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη λήψη ιστορικού, την κλινική και ιστοπαθολογική εξέταση. Αρκετοί συγγραφείς επιδιώκουν και την ανίχνευση του KSHV/HHV8 ή/και τον προσδιορισμό των αντι-KSHV/HHV8 στον ορό του αίματος των ασθενών.

#### Διαφορική διάγνωση

Η διαφοροδιάγνωση του σαρκώματος Karosi περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό νοσολογικών οντοτήτων, που σε κλινικό επίπεδο, συνήθως δίδουν εικόνα αγγειακής βλάβης ή/και είναι πολυεστιακά. Τέτοιες οντότητες είναι: τα πυογόνα κοκκίωματα, τα αιμαγγείωματα, η βακτηριακή αγγειομάτωση, οι περιφερικοί γιγαντοκυτταρικοί όγκοι, τα μελανώματα, τα αιμαγγειοενδοθηλιώματα, τα αγγειοσαρκώματα, οι σπίλοι, τα μη-Hodgkin λεμφώματα κ.ά.<sup>2,4,5,8,38,41-46</sup>.

Σε λίγες περιπτώσεις με εντοπίσεις στα ούλα η διαφοροδιάγνωση επιπλέον πρέπει να περιλαμβάνει: τα περιοδοντικά νοσήματα, τα οδοντοφατνιακά αποστήματα, τις εκχυμώσεις, τους στοματικούς σπίλους, τα αγγειακά αμαρτώματα καθώς και τα νεοπλασμάτα<sup>38</sup>.

#### Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία είναι παρηγορητική και σκοπό έχει την ανακούφιση του ασθενή από τα συμπτώματα, όπως είναι ο πόνος (όταν υφίσταται), η μείωση του οιδήματος και η βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενή. Επίσης, αποσκοπεί και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Οποσδήποτε, όμως, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και περιπτώσεις πλήρους ίασης<sup>48</sup>. Το είδος της θεραπείας, που συστήνεται εξαρτάται από την έκταση, το μέγεθος και την εντόπιση της βλάβης, από τη γενική κατάσταση του ασθενή καθώς, επίσης, και αν ο ασθενής είναι HIV-οροθετικός. Τρόποι θεραπείας, που αναφέρονται είναι:

α) Η χειρουργική, μερική ή ολική εκτομή των βλαβών με την εφαρμογή κλασικών χειρουργικών τεχνικών, της κρυοθεραπείας ή και των ακτίνων laser. Η χειρουργική αφαίρεση του σαρκώματος Karosi πρέπει να είναι επιφυλακτική και συνιστάται, συνήθως, σε μονήρεις εξωφυτικές βλάβες.

β) Τοπική θεραπεία εκτός της χειρουργικής, όπως η ακτινοθεραπεία (το σάρκωμα Karosi είναι ακτινοευαίσθητο νεόπλασμα ακόμα και σε μικρές δόσεις ακτινο-

βολίας. Τοπικές βλάβες σαρκώματος Kaposi μπορούν να περιοριστούν σημαντικά με δόσεις ακτινοβολίας 8-12 Gy) ή οι ενδοαλλοιωστικές εγχύσεις διάφορων φαρμάκων [αντι-ιικά (φουσκερνέτη, ακυκλοβίρη κλπ.), ιντερφερόνη-α, κυτταροτοξικά, χημειοθεραπευτικά].

γ) Συστηματική χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (αντινεοπλασματικά φάρμακα, αλκυλιούντες παράγοντες, αλκαλοειδή της Vinca, ιντερφερόνη-α κλπ.).

δ) Ειδικά σε περιπτώσεις HIV-λοίμωξης συνιστάται αντι-ική θεραπεία και ιδιαίτερα η «υψηλή αντι-ρετροϊκή θεραπεία», η οποία σε διεθνές επίπεδο χαρακτηρίζεται ως HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy)<sup>4,5,13,25,36,49-53</sup>.

Η θεραπεία με HAART είναι πολύ αποτελεσματική, γιατί αναστέλλει την αντιγραφή του HIV, αυξάνοντας τα CD4+ λεμφοκύτταρα και ταυτόχρονα προκαλεί μείωση των ευκαιριακών λοιμώξεων<sup>13</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Castle JT, Thompson LDR. Kaposi sarcoma of major salivary gland origin. *Cancer* 2000; 88:15-23.
2. Schwartz RA. Kaposi's Sarcoma: An Update. *J Surg Oncol* 2004; 87:146-51.
3. Cornelius JGS, Canninga-van Dijk MR, Borleffs JC. Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2004; 364:1549-52.
4. Lausten LL, Ferguson BL, Barker BF, Cobb CM. Oral Kaposi sarcoma associated with severe alveolar bone loss: case report and review of the literature. *J Periodontol* 2003; 74:1668-75.
5. Reis-Filbo JS, Souto-Moura C, Lopes JM. Classic Kaposi's sarcoma of the tongue: Case report with emphasis on the differential diagnosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:951-4.
6. Teo CG. Viral infection in the mouth. *Oral Dis* 2002; 2:88-90.
7. Bowie SA Jr, Bach D. Oral Kaposi's sarcoma in a non-AIDS patient. *Gen Dent* 1999; 47:413-5.
8. Λάσκαρης Γ, Αναστασιάδης Π, Κίττας ΧΡ. Σάρκωμα Kaposi στο βλεννογόνο του στόματος σαν πρώτη εκδήλωση του AIDS. *Στοματολ.* 1990; 47:201-7.
9. Brambilla L, Boneschi V, Ferrucci S, Taglioni M, Berti E. Human herpesvirus-8 infection among heterosexual partners of patients with classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2000; 143:1021-5.
10. Hille JJ, Webster-Cyriaque J, Palefski JM, Raab-Traub N. Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002; 8:161-8.
11. Epstein JB, Sherlock CH, Wolber RA. Oral manifestations of cytomegalovirus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:443-51.
12. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-9.
13. Leao JC, Porter S, Scully C. Human herpesvirus 8 and oral health care: An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:694-704.
14. Deng JH, Zhang YJ, Wang XP, Gao SJ. Lytic replication-defective Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: potential role in infection and malignant transformation. *J Virol* 2004; 78:1108-20.
15. Laney AS, Dollard SC, Jaffe HW, Offermann MK, Spira TJ, Gunthel CJ, Pellett PE, Cannon MJ. Repeated measures study of human herpesvirus 8 (HHV-8) DNA and antibodies in men seropositive for both HHV-8 and HIV. *AIDS* 2004; 18:1819-26.
16. Shiboski CH, Winkler JR. Gingival Kaposi's sarcoma and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 76:49-53.
17. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, Gallo RC, Wong-Staal F. Tat protein of HIV-1 stimulate growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 344:84-6.
18. Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, Colombini S, Raffeld M και συν. Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 1994; 371:674-80.
19. Carroll PA, Brazeau E, Lagunoff M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of blood endothelial cells induces lymphatic differentiation. *Virology* 2004; 328:7-18.
20. Dezube BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:445-9.
21. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Röcken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2000; 356:2160.
22. Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axell TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Dis* 2002; 2:110-4.
23. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77:344-9.
24. Catrina SB, Lewitt M, Massambu C, Dricu A, Grunler J, Axelson M, Biberfeld P, Brismar K. Insulin-like growth factor-I receptor activity is essential for Kaposi's sarcoma growth and survival. *Br J Cancer* 2005; 92:1467-74.
25. Plancoulaine S, Gessain A. Epidemiological aspects of human herpesvirus 8 infection and of Kaposi's sarcoma. *Med Mal Infect* 2005; 35:314-21.
26. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB, Edlin BR, Hannah C, Hogan SE και συν. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 2003; 17:215-22.
27. Flaitz CM, Jin YT, Hicks MJ, Nichols M, Wang YW, Su IJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:259-64.
28. Corbellino M, Parravicini C, Aubin JT, Berti E. Kaposi's sarcoma and herpesvirus-like DNA sequences in sensory ganglia. *N Engl Med* 1996; 334:1341-2.
29. Arendorf T, Holmes H. Oral manifestations associated

- with human immunodeficiency virus (HIV) infection in developing countries-are there differences from developed countries? *Oral Dis* 2000; 6:133-5.
30. Brayfield BP, Kankasa C, West JT, Muyanga J, Bhat G, Klaskala W και συν. Distribution of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in maternal saliva and breast milk in Zambia: Implications for transmission. *J Infect Dis* 2004; 189:2260-70.
  31. Mayama S, Cuevas LE, Sheldon J, Omar OH, Smith DH, Okong P και συν. Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents. *Int J Cancer* 1998; 77:817-20.
  32. Jindal JR, Campbell BH, Ward TO, Almagro US. Kaposi's sarcoma of the oral cavity in a non-AIDS patient: Case report and review of the literature. *Head Neck* 1995; 17:64-8.
  33. Cook RD, Hodgson TA, Molyneux EM, Borgstein E, Porter SR, Teo CG. Tracking familial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus using restriction fragment length polymorphism analysis of latent nuclear antigen. *J Virol Meth* 2002; 105:297-303.
  34. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002; 2:98-109.
  35. Masgala A, Nikolopoulos G, Tsantes A, Paraskeva D. Epidemiology of AIDS defining conditions in Greece. *Cent Eur Public Health* 2004; 12:201-6.
  36. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, De La Rosa-Garcia E, Volkow-Fernández P, Suchil-Bernal L και συν. Intralesional vinblastin vs. 3% sodium tetradecyl sulphate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002; 38:460-7.
  37. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, Dukers NHTM, Simpson GR, Coutinho RA και συν. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12:2481-8.
  38. Kalpidis CDR, Lysitsa SN, Lombardi T, Kolokotronis AE, Antoniadis DZ, Samson J. Gingival involvement in a case series of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *J Periodontol* 2006; 77:523-33.
  39. Regezi JA, Jordan RCK. Oral Kaposi's sarcoma: Biopsy accessions as an indication of declining incidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:399.
  40. Canto MT, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. *Oral Oncol* 2001; 38:610-7.
  41. Markopoulos AK, Papanayotou P, Trigonidis G. Kaposi's sarcoma of the oral cavity: Case report. *Quintessence Int* 1994; 25:415-8.
  42. Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, Greenspan JS, Greenspan D, Dodd CL και συν. Oral Kaposi's sarcoma: a 10-year retrospective histopathologic study. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:292-7.
  43. Νικολάου-Γαλίτη Ο. Κλινικός οδηγός πρώιμων εκδηλώσεων της HIV λοίμωξης από το στόμα. Αθήνα 1999.
  44. Mra Z, Chien J: Kaposi's sarcoma of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:151.
  45. Cummings CW, Fredrickson JM, Krause CJ, et al. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby 1998:289-91.
  46. Narani N, Epstein JB. Classifications of the oral lesions in HIV infection. *J Clin Periodontol* 2001; 28:137-45.
  47. Laskaris G, Potouridou I, Laskaris M, Stratigos J. Gingival lesions of HIV infection in 178 Greek patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 74:168-71.
  48. Kishore S. Management of oral Kaposi's sarcoma lesions on HIV-positive patient using highly active anti-retroviral therapy: Case report and review of the literature. *Oral Oncol Extra* 2005; 41:226-9.
  49. Shirlaw PJ, Chikte U, MacPhail L, Schmidt-Westhausen A, Croser D, Reichart P. Oral and dental care and treatment protocols for the management of HIV-infected patients. *Oral Dis* 2002; 2:136-43.
  50. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: An AIDS clinical trials group. Clinical study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3236-41.
  51. Miles SA, Dezube BJ, Lee JY, Krown SE, Fletcher MA, Saville MW και συν. Antitumor activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2002; 16:421-9.
  52. Sprinz E, Caldas APF, Mans DR, Cancela A, DiLeone L, Costa TD και συν. Fractionated doses of oral etoposide in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:177-84.
  53. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron Jr JJ, Hill C. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:299-304.