



Sarcoma de Kaposi: etiología viral y transmisión sexual

Luis Alejandro Gómez Barrera, Odontólogo de planta Hospital Kennedy primer nivel de atención E.S.E, John Harold Estrada Montoya, Odontólogo, Magister en Educación P.U.J Director de Programas Curriculares Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN

El Sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia más común en los pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), tiene relación directa con la progresión de la infección a SIDA y tiene valor como predictor de sobrevida de los pacientes. Históricamente se ha vinculado con factores directamente relacionados con el VIH como el gen tat y la proteína del mismo nombre, así como se ha sugerido una fuerte asociación con factores de crecimiento y drogas inmunosupresoras, en aquellos individuos que han presentado el sarcoma sin estar infectados por el VIH. Los más recientes estudios en torno a la etiopatogenia del SK, se han encaminado a la búsqueda de un agente causal de naturaleza viral llamado el Herpes Virus Humano tipo 8 (HVH-8), que se transmite por contacto sexual y del cual se ha logrado establecer su presencia en fluido seminal y prostático, así como en las lesiones de SK y en otros tejidos del cuerpo como piel y mucosas. La cavidad oral es el sitio de más frecuente aparición del Sarcoma de Kaposi y por tanto ha sido de especial interés cuantificar la cantidad de HVH-8 que se encuentra en esta y en otras lesiones bucales asociadas con el SIDA, donde se ha encontrado el virus en relación con SK clínicamente

visible y no se ha relacionado con otras lesiones orales asociadas al VIH. De igual manera se ha determinado la presencia del virus en la saliva de pacientes que presentan el SK lo que se ha relacionado con la alta posibilidad de transmisión del HVH-8 por prácticas de sexo oral

INTRODUCCIÓN

En 1981, fue descrito el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, en grupos homosexuales de San Francisco (California), creando alrededor del mundo grandes interrogantes sobre su etiopatogenia y posteriormente dando lugar a enormes esfuerzos para el desarrollo de terapéuticas, formas de prevención y posibles vacunas para enfrentar la que se tiene como la gran enfermedad de finales del siglo XX. Desde ese momento, ha existido una preocupación generalizada en los equipos de investigación, por encontrar respuesta tanto a los aspectos biomoleculares de la infección, teniendo en cuenta la búsqueda de medicamentos, el mapeo genético del virus, las medidas de prevención de infecciones cruzadas y de patologías relacionadas con el síndrome así como el abordaje integral del paciente afectado, desde su situación psicológica, social, y afectiva.

La visión epidemiológica permite ha-

blar de un fenómeno que involucra todas las regiones del planeta, sin diferencias de sexo, raza o edad, hasta el punto que la OMS informó un total de 1'000.000 de casos diagnosticados en junio de 1995 (1). Desde principios de la década del 80 hasta ahora, se han registrado más de 40 millones de infectados por el virus y al menos 12 millones han muerto, según el programa UNAIDS, de las Naciones Unidas. A pesar de la gran cantidad de medidas preventivas e informativas llevadas a cabo en todo el mundo, solo en 1997, cerca de seis millones de personas contrajeron el virus y 2.3 millones murieron, incluyendo 460.000 niños (2).

En los últimos años ha aumentado considerablemente la infección en personas heterosexuales y la proporción de mujeres y niños infectados va en ascenso. El riesgo de transmisión vertical del virus, se ha calculado en rangos tan variables como 15% en Europa hasta 35% en África. (3). Para América Latina, se calcularon 1'300.000 personas con el virus, en estado asintomático o de SIDA en 1997.(4).

Se ha podido establecer la importancia de algunas lesiones orales, asociadas a la infección por el VIH y al desarrollo del SIDA. Entre ellas las más frecuentes son la candidiasis, que se

presenta en tres variedades clínicas, (pseudomembranosa, eritematosa y queilitis angular), las gingivitis y periodontitis asociadas al VIH, la leucoplasia vellosa oral y el Sarcoma de Kaposi, que constituye la lesión tumoral de mayor incidencia en pacientes infectados por el VIH y tiene valor como predictor de SIDA y predictor de sobrevida de los pacientes. (5). En este sentido, Hermans y colaboradores, desarrollaron un estudio para determinar si la esperanza de sobrevida de los pacientes afectados por el SK, como primera manifestación de SIDA, había cambiado desde el primer informe a principios de los años 80 y hasta 1989. El artículo mencionado sugiere que la sobrevida de los pacientes afectados por el Sarcoma de Kaposi de 1979 a 1989 se mantuvo muy corta. Igualmente sugiere que la asociación del SK con otras enfermedades como la infección por citomegalovirus (CMV) o el Linfoma no Hodgkin, disminuye considerablemente la sobrevida de los enfermos de SIDA. (6)

Aspectos histológicos

El Sarcoma de Kaposi fue descrito inicialmente por Moritz Kaposi en 1872 como un tumor infrecuente de origen vascular y crecimiento lento que afectaba a personas mayores de 60 años, habitantes en el mediterráneo, que no comprometía la vida del paciente. Se presenta típicamente como una neoplasia de origen vascular multicéntrico, sin potencial metastásico que afecta la dermis y caracterizada por la presencia de hendiduras vasculares con células endoteliales anormales, de núcleo alargado, acompañadas de una proliferación de células fusiformes periféricas, extravasación de eritrocitos, hemosiderina, presencia de hemosiderófagos, granulocitos y linfocitos.

Desde el punto de vista clínico-epidemiológico se reconocen (7), cuatro tipos de SK: el primero denomina-

do forma clásica, se presenta como máculas de color azul oscuro en miembros inferiores, no involucra ganglios linfáticos en la mayoría de los casos, su curso es benigno y rara vez aparece en la cara o en la cavidad oral. El segundo es el llamado endémico, que se presenta en adultos jóvenes de raza negra y en preadolescentes, en quienes aparece en ganglios linfáticos y glándulas salivares, antes de aparecer en piel y órganos. Se encuentra en regiones del Africa Ecuatorial en igual proporción en hombres y mujeres. Aparece en cavidad oral entre el 4 y el 10% de los pacientes. El tercer tipo es el asociado a inmunosupresión por tratamiento previo a un trasplante, el cual cursa con compromiso cutáneo principalmente y puede aparecer entre dos y ocho años luego del tratamiento. El cuarto, es el asociado al SIDA o epidémico, que se describió en 1981 como una complicación en individuos afectados por el VIH, predominantemente homosexuales. A principio de los años 80 se notificaron 26 casos de SK en hombres homosexuales jóvenes de Nueva York y California, vinculados con la infección por el VIH.

Las diferentes clases del SK son histopatológicamente idénticas y difieren principalmente en su agresividad clínica y características epidemiológicas. (8). En los pacientes infectados con el VIH se presenta en tres formas clínicas, la macular, la papular y la nodular. La macular es el estado más temprano de la lesión y se caracteriza por presentarse en la piel y mucosas como una mancha que al examen histopatológico presenta espacios irregulares llenos de una gran cantidad de células propias del tejido conectivo alrededor de las células endoteliales que deforman los vasos de los que hacen parte, porque comienzan a tomar una forma alargada. Junto a los vasos sanguíneos y en otras estructuras adyacentes hay infiltrado inflamatorio crónico. La pápula es una lesión exofítica caracterizada por un

cambio en la morfología de los vasos sanguíneos, que adoptan un patrón en hendidura, dados los cambios morfológicos que suceden en el endotelio vascular por tomar las células endoteliales una forma ahusada o alargada que va provocando la extravasación del contenido vascular. Igualmente se encuentran depósitos de hemosiderina y eritrocitos en estado degenerativo junto con un infiltrado inflamatorio alrededor de los vasos. La forma nodular está determinada por varias capas de células ahusadas atípicas, zonas pequeñas de necrosis y espacios vasculares atípicos y vacíos. Clínicamente se aprecian como lesiones grandes, palpables y exofíticas.

Epidemiología

El SK, se presenta en pacientes infectados con el VIH, con mayor frecuencia en hombres homosexuales y bisexuales (90%) que en los drogadictos o hemotransfundidos (10%). La razón hombre - mujer es de 8: 1. Suele aparecer en cabeza y cuello, particularmente en la punta de la nariz, y en un tercio de los casos, aparece en cavidad oral principalmente en paladar duro y región gingival. SK es la neoplasia más común en pacientes con SIDA. Se ha informado que es una de las mayores causas de morbilidad en los pacientes con SIDA afectando hasta al 30% de ellos. (9). Se ha determinado que la cavidad oral es un sitio de especial proliferación del SK (71%) en los pacientes infectados con el VIH. También se han encontrado formas del sarcoma en personas seronegativas para el VIH. La forma clásica, anteriormente descrita, consiste en lesiones asintomáticas presentes en extremidades inferiores en hombres de Europa mediterránea y del este. (10). También se han descrito formas infecciosas en hombres homosexuales seronegativos, lo cual hace pensar en una etiología relacionada con la transmisión sexual, distinta del VIH tipo1. (11).

Etiopatogenia

El SK se ha relacionado con predisposición genética asociada al complejo mayor de histocompatibilidad (12), infección de patógenos transmitidos sexualmente, inmunosupresión por drogas como prednisona, ciclofosfamida, o azatiopirina, virus como el CMV, producción de citoquinas estimulada por el VIH y algunas teorías que involucran a un gen regulador del VIH, el gen tat, que se ha encontrado como proteína adherida a las células fusiformes de la lesión, sugiriendo que la proteína tat promueve la migración de células malignas y su adhesión a las células vasculares normales. Igualmente se ha pensado en la actividad del factor de crecimiento fibroblástico, como responsable de la angiogénesis en las lesiones de SK, y se ha visto que, asociado con la proteína tat, puede producir cambios similares al sarcoma si son aplicados secuencialmente.(13).

Hace algunos años se desarrollaron varios estudios, que trataron de determinar cual era el agente causal propio del sarcoma de Kaposi, lo cual llevó a los investigadores a encontrar secuencias de DNA de virus de la familia del Herpes y a pensar en una posible etiología viral común para las distintas formas del SK. Estas secuencias recibieron el nombre de herpes virus asociado al SK y también se encontraron relacionadas con fragmentos de virus de Epstein-Barr (14). El CMV ha sido objeto, igualmente, de muchos de los estudios que han tratado de identificar el agente causal del SK teniendo en cuenta que la infección por el CMV es común en hombres homosexuales y en ellos su incidencia es alta frente a otros grupos de riesgo como los drogadictos. El virus herpes tipo 6 se encontró en linfocitos humanos y se relaciona muy de cerca con el CMV, además de tener como células blanco a los linfocitos T CD4, también se ha detectado en linfocitos B y macrófagos. Este

virus es capaz de promover la expresión genética del VIH tipo 1 y acelerar la progresión a SIDA. A pesar de esto, no se encontró una asociación causal lo suficientemente fuerte como para sugerir su presencia como cofactor en el desarrollo del SK (15).

Moore y colaboradores en 1996, encontraron secuencias del virus herpes asociado al SK en la mayoría de lesiones de pacientes con y sin SIDA. La detección de este virus en células mononucleares en sangre periférica sugiere una fuerte asociación con el desarrollo de la neoplasia, y que la infección precede en aproximadamente 20 meses a la aparición del SK (16). El virus se ha encontrado en las células del recubrimiento endotelial de los espacios vasculares de lesiones de SK y en las células ahusadas del sarcoma, esto aumenta las posibilidades de que sea un promotor de la aparición de la lesión, a pesar de que otros factores como la proteína tat jueguen un papel importante en la patogenia (17).

En un análisis realizado en el Hospital General de Taipei en 1995 (18), sobre diferentes neoplasias en cavidad oral, sometiendo las muestras a la RCP (Reacción en Cadena de la Polimerasa) método que amplifica pequeñas cantidades de material genético, se encontró el virus herpes asociado a SK en sólo tres de setenta y siete muestras tomadas. Estas tres muestras corresponden a lesiones orales de SK de dos pacientes con SIDA. Las demás muestras provenían de otras neoplasias benignas y malignas, pero ninguna otra de un SK.

El virus herpes asociado al SK pertenece a la familia *gama herpesviridae*, presenta similitudes con el virus de Epstein Barr y con el herpes virus Saimiri. Sumado lo anterior a las investigaciones hechas en torno al grupo de los herpes virus, se presume la existencia de un nuevo miembro de la

familia de los virus herpes. Desde hace algunos años ha hecho carrera denominar a este virus Herpes Virus Humano tipo 8 (HVH-8). Este, como todos los virus herpes, establece infecciones latentes en el paciente. El ADN viral se presenta en forma lineal o circular y esto determina la latencia o la patogénesis del virus, respectivamente. Decker (19) y colaboradores, en Boston en 1996, encontraron que el HVH-8, como otros virus herpes, es prevalente en la población humana (hasta 5% en la población general), además de que tiene un comportamiento similar al de ellos, incluida su característica de linfotropismo, siendo mayor la posibilidad de reactivación en eventos ligados a inmunosupresión. También se encontró que la cantidad de ADN viral detectable por RCP es mucho mayor en los pacientes VIH positivos (30% a 80%) que en los donantes no infectados, todo lo cual reflejaría altos niveles de infección viral antes del desarrollo del tumor debido a la inmunosupresión causada por el VIH. Es posible, por lo tanto, que el virus se reactive en condiciones críticas de inmunosupresión, ya que también es encontrado en pacientes homosexuales con SIDA pero sin el sarcoma, en proporciones similares a las que se encuentran en pacientes homosexuales con la lesión, aún cuando los conteos de linfocitos T CD4 sean equivalentes (20).

Se han encontrado secuencias de HVH-8 en carcinoma de células basales, carcinoma escamo celular, proliferación escamosa atípica, queratosis actínica, queratosis seborréica y verruga vulgaris en pacientes inmunosuprimidos. Es posible que, dada la presencia del virus en varias enfermedades de la piel, las células inflamatorias que están involucradas en la reparación tisular como monocitos y macrófagos, transporten el virus a las lesiones donde puede ser transmitido a otras células

como las ahusadas típicas en el SK (21).

Lefrère y colaboradores (22), publican en 1996 un trabajo desarrollado en el Hospital Saint Antoine de París, donde buscaron secuencias del HVH-8 en cuatro grupos, el primero compuesto por seis pacientes VIH positivos con fechas de seroconversión conocidas, el segundo por 45 portadores asintomáticos del VIH, el tercero por 11 pacientes con SIDA y SK y el cuarto, por 14 pacientes con SIDA pero sin SK. Los resultados indicaron que el virus puede ser detectado hasta 8 años antes de que se presente el tumor. Los pacientes VIH positivos, que sean positivos para el HVH-8 están en alto riesgo de desarrollar sarcoma de Kaposi y pueden ser beneficiados por el diagnóstico temprano, previo a la aparición de las lesiones. Un resultado positivo para el herpes virus, también puede ser de valor diagnóstico para las lesiones internas de SK y para apoyar medios de diagnóstico débiles o con dificultades de realización. También se encontró que el HVH-8 estaba presente en tres pacientes antes de su infección con el VIH y en uno de ellos, el virus estaba presente dos años antes de la seroconversión al VIH. Por último, este estudio sugiere que un aumento progresivo de la cantidad de HVH-8 en sangre periférica puede ser un elemento predictor del desarrollo de sarcoma de Kaposi y que esta característica puede utilizarse como punto para el establecimiento de terapia antiviral.

La evidencia de la transmisión sexual del virus herpes confirma su importancia, a través de estudios tan recientes como el ya citado, de Moore y Chang de 1998 (8), lo cual lleva a sugerir medidas de prevención para las parejas de los infectados y explica, de alguna forma, la relativa baja en la incidencia que ha tenido el sarcoma en los últimos años, dado el cambio en las

prácticas sexuales de los hombres homosexuales y de la población general.

Mark Howard y su grupo del *London Medical School* escriben un artículo (23) publicado en 1997, que informa la búsqueda del HVH-8 en semen de 24 pacientes infectados con el VIH, comparándolos con 115 donantes saludables como grupo control, mediante RCP. Tres pacientes de los 15 que presentaban lesiones de SK y tres de los nueve que no lo presentaban, mostraron ADN de HVH-8 en su semen. Así mismo, se encontró genoma viral del CMV en 20 de las 24 muestras. Ninguno de los donantes sanos mostró positividad para HVH-8 y la cantidad de CMV encontrado fue menor del 3%. Además de esto, el estudio sugiere la posibilidad de la transmisión viral a mujeres que reciben inseminación artificial en procedimientos de concepción asistida. En el presente, las donaciones de semen se someten a varios estudios, entre ellos el VIH-1, hepatitis B, hepatitis C, y citomegalovirus, pero ninguno de estos procesos excluye la presencia de HVH-8. Es importante tener en cuenta, que según estos resultados, el virus se encuentra en alta proporción en pacientes que ya tienen la neoplasia y en aquellos que están próximos a sufrirla. La presencia del virus en la población general, sin embargo, es todavía una incógnita dado que algunos estudios epidemiológicos como el desarrollado en Italia por Di Alberti y colaboradores (24), que toma muestras de Londres de pacientes con SIDA y de pacientes italianos con formas endémicas mediterráneas de SK, sugiere como conclusión que el HVH-8 está restringido a algunas áreas geográficas. A pesar de lo anterior, podemos decir que está clara su presencia en semen y próstata, de hombres homosexuales infectados con el VIH con o sin el SK aunque en proporciones que no evidencian que el fluido seminal sea definitivamente el vehículo de transmisión del virus (25). También se han reportado casos de trans-

misión vertical del SK a niños nacidos de mujeres VIH positivas y ellos han desarrollado el sarcoma a edad muy temprana, esto sugiere un agente infeccioso de transmisión sexual que no se transmite eficientemente por medio de la sangre o sus productos.

Koelle y colaboradores, recientemente exploraron la presencia del HVH-8 en saliva, con resultados que indican que se encuentra en pacientes con sarcoma de Kaposi clínicamente visible, al igual, que en sangre periférica en los mismos pacientes (26). El estudio también menciona que el virus tiene replicación en las células normales del epitelio de la orofaringe y que esto es otra fuente potencial de su presencia en saliva. Conociendo la capacidad que tienen otros herpes virus de transmitirse tanto por el contacto bucal como por el sexual, (CMV, Herpes tipo 1, Herpes tipo 2) y que algunas infecciones que en el pasado se tenían como de transmisión sexual como las producidas por el *Treponema pallidum* y *Chlamydia trachomatis* el virus *Papiloma humano*, hoy en día se sabe que también pueden transmitirse por vía oral, es de tener en cuenta la posibilidad de que el HVH-8 tenga este mismo comportamiento. A pesar de lo anterior, no existe hasta el momento, una claridad absoluta en cuanto a los mecanismos de replicación activa del virus ni los sitios donde ella ocurre, tampoco de su cantidad y comportamiento en la saliva, con las graves consecuencias para los grupos de alto riesgo y sus parejas sexuales.

Webster y colaboradores (27), desarrollaron un estudio para buscar la asociación entre el virus de Epstein Barr y el Virus Herpes tipo 8, con algunas de las lesiones orales asociadas a la infección por el VIH. Lo que ellos encontraron, refuerza los conceptos previos de relación etiológica entre la leucoplasia vellosa oral con el EB y del SK con el HVH-8 y la falta de relación

de éste último, con lesiones como las ulceraciones orales.

La infección por el HVH-8 podría estar determinada por una fase lítica activa de replicación, seguida por un período de latencia en los linfocitos B y en otras células. En condiciones de baja en la respuesta inmune del paciente, inducida por el VIH, puede ocurrir una reactivación de la fase lítica del virus, acompañada de una colonización de una gran variedad de células blanco, donde se incluyen las células endoteliales (28). El comportamiento del virus en el interior de los linfocitos, puede explicarse por algunos períodos de viremia mientras en otros momentos es totalmente indetectable y sólo infecta algunos linfocitos T y unos pocos linfocitos B. Puede haber una fase de infección primaria de células mononucleares y períodos de replicación activa del virus o viremia en momentos de inmunosupresión. La idea de que la infección de las células sanguíneas periféricas por el HVH-8 puede ser cíclica, explica de alguna manera por qué el virus no se encuentra siempre dentro de estas células en todos los pacientes con SK (29).

Elena Panyutich y colaboradores (30), en la Universidad de California, desarrollaron un modelo de inoculación del HVH-8 a células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos de la dermis.

En el estudio se encontró que había un incremento en las concentraciones de ADN viral y la aparición de ARNm que sugieren una infección viral en fase productiva en las células blanco. También se sometieron estas células a la acción de algunos antivirales como el lobucavir, la 9-(2- fosfomoxietil) adenina y el foscarnet, encontrando que todos previenen la infección aguda por el HVH-8 y sugiriendo que el Foscarnet reduce la incidencia del SK. El lobucavir y la fosfomoxietil adenina son administrables por vía oral una vez al día y han mostrado una actividad antiviral mayor que el Foscarnet in vitro. El estudio sugiere, finalmente, que el lobucavir puede ser administrado a pacientes infectados con el VIH para prevenir la aparición del SK.

Respecto a los posibles mecanismos de oncogénesis, se ha realizado la secuencia completa de los genes que constituyen el virus (con longitud de 142 Kilobases), encontrando diversos genes que codifican para interleuquina 6, factor inhibidor de la movilización de macrófagos y un gen que codifica la proteína denominada kaposina, misma que posee altas propiedades oncogénicas.

CONCLUSIONES

Esta revisión de literatura permite

determinar la importancia que han tenido todas las aproximaciones que se han hecho en la búsqueda de la etiología del SK, desde todos los ángulos que se han abordado. Creemos que tanto la epidemiología como la biología molecular son las áreas en donde más resultados se han obtenido al punto actual donde el agente causal está perfectamente secuenciado y ya existen investigaciones tendientes a generar medidas preventivas, terapéuticas y posibles vacunas contra el virus herpes tipo (9).

Es esencial notar la importancia del virus en la cavidad oral y por supuesto, en la saliva de los pacientes infectados por el VIH y en los que además, ya presentan la neoplasia. El contacto sexual que durante toda la investigación se mencionó como la más probable ruta de contagio del VH-8, sigue teniendo esa categoría pero las investigaciones hechas en próstata y semen de los pacientes afectados, sugiere de alguna manera, otro vehículo de transmisión que bien podría ser la saliva.

Las investigaciones en curso y las futuras, deben apuntar hacia alternativas terapéuticas para el Sarcoma de Kaposi, que permitan un aumento en la sobrevivencia de los pacientes que lo sufren así como en la calidad de vida de los enfermos de SIDA y los infectados por el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **World Health Organization.** Drug information. 1995; 9: 193-95.
2. **Mann J, Tarantola D.** HIV 1998: The Global Picture. Scientific American. July 1998.
3. **World Health Organization.** Op. Cit. 1.
4. **Mann J, Tarantola D.** Op. Cit. 2.
5. **Estrada JH, Caycedo, Buitrago H;** Sarcoma de Kaposi: Revisión de literatura e informe de caso. I y II. Oral día, 1995; 24-25.
6. **Estrada JH, Caycedo A Buitrago H;** ibid.
7. **Moore P, Chang Y;** Kaposi's Sarcoma (KS); KS-associated herpesvirus, and the criteria for Causality in the Age of Molecular Biology. American Journal of Epidemiology. 1998; 147
8. **Jordan W, Tappero MD, Marcus A, et al;** Kaposi's Sarcoma Journal of the American Academy of Dermatology. 1993; 28
9. **Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B, et al ;** Survival of European patients with Kaposi's Sarcoma as AIDS-defining condition during the first decade of AIDS. AIDS 1997; 11:
10. **Ying - Taijin, Sen-Ten Tsal, Jing-Jouyan Yan et al;** Presence of human herpesvirus-like ADN sequence in oral Kaposi's Sarcoma. A preliminary PCR study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, April 1996; 81:
11. **Drotman P, Petermant T, Friedman - Klein A;** Kaposi's sarcoma How can epidemiology help find cause?. Dermatologic Clinics. 1995; 13:
12. **Moore P, Chang Y;** Detection of herpesvirus-like ADN sequences in Kaposi's Sarcoma in patients with and those without HIV infection. The New England Journal Of Medicine. 1995; 332:
13. **Nichols C, Flaltz C, Hicks J, et al;** Treating Kaposi's lesions in HIV infected patient.

- JADA, No 124, 1993.
14. **Tappeo J, Conant M, Wolfe, et al ;** Kaposi's Sarcoma. American Journal of Dermatology. 1993; 28:
 15. **Cesarman E, Chang Y, Moore, et al;** Kaposi's Sarcoma- associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS Related Body Cavity-Based Lymphomas. The New England Journal Of Medicine. 1995; 332.
 16. **Kempf W, Adams V, Pfaltz M, et al;** Human herpesvirus type 6 and cytomegalovirus in AIDS associated Kaposi's Sarcoma: no evidence for an etiological association. Human pathology. 1995; 26:
 17. **Moore P, Kingsley L, Holmberg S, et al;** Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus infection prior to onset of Kaposi's Sarcoma. AIDS 1996; 10:
 18. **Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al;** Detection of Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's Sarcoma. The Lancet. 1995; 346:
 19. Op cit 10.
 20. **Decker L, Shankar, P, Khan, G, et al;** The Kaposi's Sarcoma- associated Herpesvirus (KSHV) is present as an intact Latent Genome in KS Tissue but Replicates in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of KS patients. J. Exp. Med 1996; 48:
 21. **Shou-Jiang Gao, 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. The New England Journal of Medicine. 1996; 335
 22. **Flamand L, Zeman R, Bryant J, et al;** Absence of human herpesvirus 8 DNA sequence in Neoplastic Kaposi's Sarcoma cell lines. Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. 1996; 13.
 23. **Lefrere, J, Meyohas, M, Mariotti, M, Meynard, J, Thauvin, M, Frottier, J;** Detection of human Herpesvirus 8 DNA sequences before appearance of Kaposi's Sarcoma in human immunodeficiency virus (HIV)- positive subjects with a known date of HIV seroconversion. The Journal of Infectious Diseases. 1996;
 24. Op cit. 7.
 25. **Howard, M, Whitby, D, Bahadur, G, et al;** Detection of human herpesvirus 8 DNA in semen from HIV- infected individuals but not healthy semen donors. AIDN 1997; 11
 26. **Di Alberti L, Ngui S, Porter S, et al;** Presence of human herpesvirus 8 variants in the oral tissues of human immunodeficiency virus-infected persons. The Journal of Infectious Diseases. 1997;
 27. **Blackbourn D, Levy J;** Human herpesvirus 8 in semen and prostate. AIDS, 1997; 11.
 28. **Koelle D, Meei-li Huang, Chandran B, et al;** Frequent detection of Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus (Human herpesvirus 8) DNA in saliva of human immunodeficiency virus-infected men: Clinical and immunologic correlates. The Journal Of Infectious Diseases. 176, July 1997; 176
 29. **Webster J, Edwards R, Quinlivan E, et al;** Epstein-Barr virus and human herpesvirus 8 prevalence in human immunodeficiency virus-associated oral mucosal lesions. The Journal of Infectious Diseases. 1997; 175
 30. **Smith M, Bloomer C, Horvat R, et al;** Detection of human herpesvirus 8 DNA in Kaposi's Sarcoma lesions and peripheral blood of human immunodeficiency virus-positive patients and correlation with serologic measurements. The Journal of Infectious Diseases. 1997; 176
 31. **Harrinto W, Bagsra O, Sosa C, et al;** Human herpesvirus type 8 DNA sequences in cell-free plasma and mononuclear cells of Kaposi's Sarcoma patients. The Journal of Infectious Diseases. 1996; 174
 32. **Martin J, Genem D, Osmond D, et al;** Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. The New England Journal of Medicine. April 1998;
 33. **Panyutich, E, Said, J, Miles, S;** Infection of primary dermal microvascular endothelial cells by Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus. AIDS. 1998; 12
 34. **Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al;** Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's Sarcoma. AIDS. 7, 12. 1998; 7