

## Virus Herpes yang Berkaitan dengan Sarkoma Kaposi

### *(Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus)*

Novia Indriyani Adisty\*, Sawitri\*, Willy Sandhika\*\*

\*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

\*\* Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sarkoma Kaposi (SK) diungkapkan oleh Moritz Kaposi pertama kali pada tahun 1872. Pada awal tahun 1980-an, prevalensi SK mulai meningkat drastis. Sebuah temuan baru mengarah pada pertumbuhan, isolasi, dan karakterisasi dari sebuah virus herpes manusia baru, yang sekarang dikenal dengan *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus* (KSHV) atau *Human herpes virus type 8* (HHV-8) pada lesi SK. **Tujuan:** Memahami peran virus herpes dalam patogenesis SK. **Telaah Kepustakaan:** SK adalah kanker yang berkembang dari sel-sel yang melapisi pembuluh getah bening atau pembuluh darah. Sejumlah protein yang dikode KSHV diketahui memiliki kemampuan transformasi onkogenik, termasuk di dalamnya adalah protein laten dan litik. Protein laten cenderung meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel yang terinfeksi, sedangkan protein virus litik diyakini untuk mendukung faktor-faktor pertumbuhan dan angiogenik dari sekresi parakrin yang berguna untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor. **Simpulan:** HHV-8 diperlukan, namun tidak cukup untuk menyebabkan SK, dan faktor-faktor lain seperti immunosupresi juga ikut memainkan peran.

**Kata kunci:** Sarkoma Kaposi, virus herpes.

#### ABSTRACT

**Background:** Kaposi's sarcoma (KS) revealed by Moritz Kaposi first time in 1872. In the early 1980, the prevalence of SK began to increase dramatically. A new finding leads to growth, isolation, and characterization of a novel human herpes virus, now known as Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV) or Human herpes virus type 8 (HHV-8) from SK lesions. **Purpose:** To determine the role of herpes viruses in the pathogenesis of KS. **Review:** KS is a cancer that develops from cells lining the lymph vessels or blood vessels. A number of KSHV encoded protein is known to have the ability to oncogenic transformation, included are latent and lytic proteins. Latent proteins tend to increase survival and proliferation of infected cells, whereas lytic viral proteins are believed to support the growth factors and angiogenic paracrine secretion useful for tumor growth and progression. **Conclusion:** HHV-8 is necessary, but not sufficient to cause the KS, and other factors such as immunosuppression also play a role.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, herpes viruses.

Alamat korespondensi: Novia Indriyani Adisty, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +6231 5501609, e-mail: dr.Disty@yahoo.co.id

#### PENDAHULUAN

Sarkoma Kaposi (SK) diungkapkan oleh Moritz Kaposi pertama kali pada tahun 1872. Pada awal tahun 1980-an, prevalensi SK mulai meningkat drastis dan menjadi keganasan paling banyak pada pasien dengan *Acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), terutama pada laki-laki homoseksual.<sup>1,2</sup>

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa penularan seksual menjadi faktor yang bertanggung jawab terhadap SK. Kejadian terakhir menunjukkan bahwa SK berhubungan dengan infeksi virus herpes yang dapat menyebar secara vertikal dan seksual.<sup>3</sup>

Sebuah temuan baru mengarah pada pertumbuhan, isolasi, dan karakterisasi dari sebuah virus herpes manusia baru yang sekarang dikenal dengan *Kaposi's sarcoma-associated herpes virus* (KSHV) atau *Human herpesvirus type 8* (HHV-8) dari lesi SK. DNA dari HHV-8 ini ditemukan pada hampir semua spesimen SK tipe klasik, SK endemik, dan SK iatrogenik, seperti halnya pada SK epidemik. Saat ini dipercaya bahwa HHV-8 diperlukan, namun tidak cukup untuk menyebabkan SK dan bahwa faktor-faktor lain seperti immunosupresi juga ikut memainkan peran.<sup>1</sup>

Pemeriksaan yang cermat pada kulit dan rongga mulut pada pasien dengan infeksi HIV merupakan kunci untuk diagnosis dini SK. Evaluasi awal pada pasien dengan kecurigaan SK adalah dengan memperhatikan riwayat penyakit secara menyeluruh termasuk durasi dan laju perkembangan lesi kulit, serta ada tidaknya gejala pernafasan dan gastrointestinal. Dengan mempertimbangkan adanya variasi dari kondisi klinis yang serupa dengan lesi kutaneus SK, pemeriksaan biopsi kulit diperlukan untuk penegakan diagnosis.<sup>2,4</sup>

**TELAAH KEPUSTAKAAN**

SK adalah kanker yang berkembang dari sel-sel yang melapisi pembuluh getah bening atau pembuluh darah. SK seringkali muncul sebagai tumor pada kulit atau pada permukaan mukosa, seperti di dalam mulut. Pada populasi dengan HIV negatif, SK jarang didapatkan. Orang yang terinfeksi HIV mempunyai risiko 100 hingga 300 kali lebih sering terkena SK dibandingkan populasi dengan HIV negatif. Seseorang dengan HIV positif tanpa adanya HHV-8 tidak akan berkembang menjadi SK. Sebaliknya, pada orang dengan HIV negatif yang terinfeksi HHV-8, bisa berkembang menjadi SK, seperti pada pada SK tipe klasik. Saat ini dipercaya bahwa HHV-8 diperlukan, namun tidak cukup untuk menyebabkan

SK dan bahwa faktor-faktor lain seperti immunosupresi juga ikut memainkan peran.<sup>3,4</sup>

KSHV memiliki genom *double-stranded* DNA, dan memiliki karakteristik morfologi yang khas, yaitu virus herpes dengan diameter antara 100-150 nm, partikel dikelilingi oleh selubung lipid, dan inti yang kaya elektron.<sup>5,6</sup> KSHV pertama kali diperkenalkan oleh Chang dan kawan-kawan pada tahun 1994 atas dasar rangkaian DNA yang terdeteksi pada jaringan dari pasien yang menderita SK-AIDS. KSHV adalah virus herpes gamma-2 (*rhadinovirus*), dan mewakili sebagai anggota pertama “*human*” dalam kelompok ini.

Seperti halnya virus herpes lainnya, KSHV memperlihatkan 2 fase berbeda dalam siklus hidupnya. Fase laten KSHV ditandai dengan pelepasan genom virus ekstra-kromosomal (episom) dan ekspresi dari transkrip laten dengan bagian yang sangat kecil dalam sel yang terinfeksi, tidak ada partikel-partikel virus infeksius atau fungsional yang diproduksi selama fase laten. Di dalam sel infeksi laten, ekspresi dari OrfK12/kaposin, K13/Orf71/vFLIP, Orf72/vCyclin, dan Orf73/LANA dapat terdeteksi (Tabel 1). Siklus litik ditandai dengan replikasi dari genom virus linier, dan ekspresi dari lebih dari 80 transkrip dengan pengaturan yang tinggi dengan urutan kategori *immediate-early* ( $\alpha$ ), *early* ( $\beta$ ), dan *late* ( $\gamma$ ).<sup>5,7,8</sup>

**Tabel 1.** Gen-gen litik dan laten *Human Herpes Virus-8* (HHV-8) dan produk gen<sup>7</sup>

Gen HHV8	Protein HHV8	Fungsi
<b>Litik</b>		
ORF 74	vGPCR	Homolog reseptor kemokin, memberi isyarat faktor angiogenesis lain
ORF K6	vMIP-II	Homolog kemokin; memberi isyarat angiogenesis
ORF K1	vK1	Memberi isyarat transmembran
ORF K9	vIRF-1	Menghambat ekspresi gen yang dirangsang interferon
<b>Berikatan dengan sel target</b>		
ORF K8.1	gB	
<b>Laten</b>		
ORF 73	LANA	Perawatan episom; stabilisasi plasmid
ORF 72	vcyclin	Kontrol pertumbuhan;
		Transisi G1/S
		Menghambat apoptosis yang diperantarai sel
ORF 71	vFLIP	Kemungkinan merubah fibroblas
ORF K12	Kaposin	

Keterangan:

FLIP=FLICE *inhibitory* protein (FLICE= Fas-associated death domain-like interleukin-1 beta *converting enzyme*); gB=permukaan glikoprotein B; GPCR=G protein-coupled receptor; IRF=interferon regulatory factor; LANA=latency-associated nuclear antigen; MIP=macrophage inflammatory protein; ORF=open reading frame

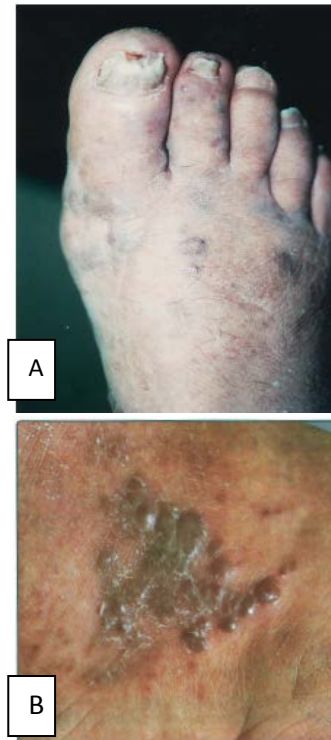
KSHV mampu berada dalam infeksi laten yang lama dalam manusia inangnya. Sel infeksi laten dapat menjadi *reservoir* abadi dan keturunan-keturunan virusnya dapat memperkuat penyebaran di dalam tubuh inang dan penularan antar inang. Sel B CD19<sup>+</sup> pada darah tepi dapat diidentifikasi sebagai *reservoir* laten yang lama dari KSHV, sel lain seperti sel endotel dapat juga menjadi tempat untuk latensi KSHV, namun mereka tidak dapat menjadi tempat sebagai *reservoir* laten virus dalam waktu yang lama. Meskipun demikian, sel *spindle* endotel dermal yang terinfeksi dapat melepaskan anak-anak virus yang kemudian dapat menginfeksi keratinosit lokal dan epitel ekrin dalam tumor. Reaktivasi litik dari sel yang terinfeksi KSHV laten yang menghasilkan pelepasan anak-anak virion merupakan langkah patogen yang penting dalam menimbulkan beberapa penyakit pada manusia diantaranya SK. Pada karier KSHV yang imunokompeten, sistem imun memegang peranan penting dalam menekan reaktivasi litik dari virus.<sup>5,6</sup>

Terdapat dua syarat utama bagi virus DNA untuk menyebabkan transformasi sel. Pertama, virus harus masuk ke dalam genom inang. Kedua, perubahan pada ekspresi gen dari tubuh inang harus terjadi.<sup>1</sup> Transformasi merupakan kunci dalam proses tahapan dari onkogenesis. Hal itu melibatkan perubahan dalam jalur sinyal seluler dan morfologi sel, menyebabkan suatu keadaan proliferasi yang tidak terkendali. Sejumlah protein yang dikode KSHV diketahui memiliki kemampuan transformasi dan onkogenik, antara lain protein laten dan litik. Protein laten cenderung meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel yang terinfeksi, sedangkan protein virus litik diyakini untuk mendukung faktor-faktor pertumbuhan dan angiogenik dari sekresi parakrin yang berguna untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor.<sup>8,9</sup>

Kulit adalah bagian tubuh pertama yang terbanyak mengalami gejala klinis.<sup>2</sup> Selain menyerang kulit, SK juga bisa mengenai pembuluh limfa, mukosa oral, paru, gastrointestinal, hepar, jantung, pankreas, otak, limfa, testis, adrenal, tonsil, ginjal, vesikula seminalis, vesika urinaria, dan tiroid.<sup>10</sup> Ada empat varian klinis SK, yaitu tipe klasik, endemik, iatrogenik, dan epidemik.<sup>1,2,3</sup>

Lebih dari 65% pasien SK klasik adalah berusia lebih dari 50 tahun pada saat terdiagnosis. Tumor biasanya muncul pada kulit sebagai makula berwarna merah kebiruan (seperti hematoma) yang terdistribusi unilateral atau bilateral pada bagian distal dari ekstremitas bawah. Lesi ini berkembang dengan lambat ke arah horisontal dan vertikal dan berubah

menjadi plak keras dan setelah itu menjadi bentukan nodul (Gambar 1).<sup>1,3</sup>



**Gambar 1.** Sarkoma Kaposi klasik. A. Nodul Sarkoma Kaposi klasik B. Plak dan papul pada dorsum pedis, yang merupakan predileksi Sarkoma Kaposi klasik.<sup>1,3</sup>

Onset SK endemik lebih muda dibanding SK tipe klasik, yaitu antara usia 35-39 tahun untuk laki-laki dan 25-39 tahun untuk wanita. SK endemik juga dikenal sebagai *African SK*, muncul dengan empat subvarian klinis, yaitu nodular, florid, infiltratif, dan limfadenopatik. Tipe florid atau vegetatif dan infiltratif ditandai dengan sifat biologis yang lebih agresif dan lesinya bisa meluas ke lapisan yang lebih dalam hingga dermis, subkutis, otot dan tulang. Tipe limfadenopatik utamanya menyerang anak-anak dan dewasa muda dan dapat bertambah parah dengan perjalanan yang cepat. Kulit dan mukosa juga terkena namun dengan tingkat keparahan yang lebih ringan.<sup>1,3</sup>

SK iatrogenik merupakan SK yang berkaitan dengan transplantasi terutama mengenai penerima donor ginjal dan lebih jarang terjadi pada penerima organ solid lain dan sumsum tulang. Muncul kurang dari 1 bulan atau lebih dari 10 tahun setelah transplantasi. Faktor risiko terpenting dalam perkembangan SK dan menentukan perjalanan klinisnya adalah dosis dan tipe dari obat immunosupresif. Sebagai contoh, risiko terkait penggunaan siklosporin lebih besar dibanding obat lain seperti glukokortikoid dan azatioprin dan onset penyakitnya lebih awal. Regresi dari SK ini bisa

diperoleh dengan mengurangi atau menghentikan pemberian agen immunosupresif. Begitu juga halnya dengan peningkatan dosis bisa mempercepat progresi dari tumor.<sup>1,3</sup>

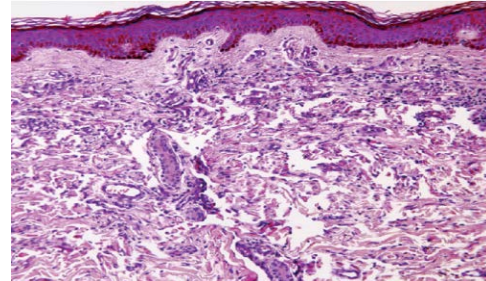
SK epidemik atau SK-AIDS merupakan keganasan terkait AIDS terbanyak yang ditemukan. Lesi awal SK-AIDS tampak sebagai makula keunguan berbentuk oval kecil yang berkembang cepat menjadi plak dan nodul kecil, yang seringkali timbul di banyak tempat dan memiliki kecenderungan mengalami progresi yang cepat. Lesi awal SK-AIDS seringkali muncul di bagian wajah, terutama pada hidung, kelopak mata, telinga, dan punggung, dan lesinya mengikuti arah garis kulit dan lesi pada palatum yang merupakan tanda khas SK terkait AIDS (Gambar 2).<sup>1,3</sup>



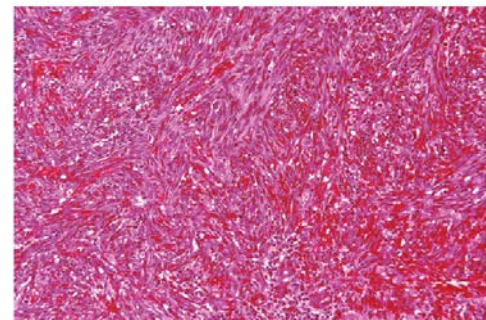
**Gambar 2.** Lesi multipel pada punggung yang mengikuti arah garis kulit dan lesi pada palatum yang merupakan tanda khas Sarkoma Kaposi terkait AIDS.<sup>3</sup>

Gambaran histopatologis SK tergantung pada stadium perkembangan SK, yaitu dimulai dengan stadium makula, plak, dan terakhir adalah stadium nodular. SK stadium makula, merupakan fase awal dari perkembangan SK kutaneus. Kesan pertama yang tampak adalah “*busy dermis*” atau mungkin bentukan inflamasi dermatosis ringan (Gambar 3). SK nodular menunjukkan ekspansi dermal yang relatif terbatas, berbagai proliferasi selular dari sel *spindle* neoplastik berbentuk lembaran (Gambar 4).<sup>11,12</sup> Stadium plak

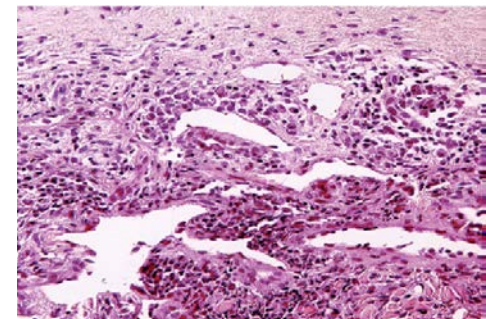
ditandai dengan infiltrat vaskular dermal yang lebih difus. Banyak saluran vaskular yang terpotong berisi eritrosit mengisi dermis yang terlibat, dan didapatkan tanda sel inflamasi kronis dengan kelompok yang banyak mengandung sel plasma bercampur dengan *siderophage* dan pigmen hemosiderin bebas (Gambar 5).<sup>11,12</sup>



**Gambar 3.** Gambaran histopatologis Sarkoma Kaposi stadium makula. Ditandai dengan proliferasi pembuluh darah yang tidak beraturan di sekitar pembuluh darah normal dan diantara *bundle* kolagen dermal. Hematoxylin-eosin (H&E, 200x).<sup>12</sup>



**Gambar 4.** Gambaran histopatologis Sarkoma Kaposi nodular. Ditandai oleh kumpulan sel *spindle* monomorfik dan celah pembuluh darah mengandung banyak eritrosit (H&E, 200x).<sup>12</sup>



**Gambar 5.** Gambaran histopatologis Sarkoma Kaposi stadium plak. Pembuluh darah yang tidak beraturan dikelilingi oleh infiltrat sel mononuklear yang mengandung banyak sel-sel plasma (H&E, 400x).<sup>12</sup>

Metode yang sering digunakan untuk mendeteksi infeksi virus adalah hibridisasi *in situ*, analisis serologis dan *Polymerase chain reaction* (PCR). PCR merupakan metode yang paling sensitif. Sekuensing analisis produk PCR dari bentuk SK yang berbeda hanya menunjukkan beberapa variasi asam nukleotida, menunjukkan bahwa virus ini bersifat stabil.<sup>13,14</sup>

Modalitas pengobatan untuk SK tergantung dari tipe klinisnya, penyebaran lesi, dan sistem organ yang terkena (Tabel 2).

**Tabel 2.** Pilihan terapi untuk sarkoma Kaposi<sup>3</sup>

Terapi lokal-penyakit terlokalisir
Bedah eksisi
<i>Cryotherapy</i>
<i>9-cis-retinoic acid</i> topikal
Terapi radiasi
Terapi sistemik-penyakit tersebar luas/keterlibatan organ dalam
Untuk pasien dengan AIDS: memulai <i>highly active antiretroviral therapy</i> (HAART)
Untuk pasien menggunakan terapi immunosupresif: evaluasi ulang terapi
Untuk pasien AIDS tidak respons dengan HAART: kemoterapi sitotoksik sistemik
<i>Liposomal anthracyclines</i> (misal <i>liposomal doxorubicin</i> 20-40 mg/m <sup>2</sup> setiap 2-4 minggu)
<i>Paclitaxel</i> (100 mg/m <sup>2</sup> setiap 2 minggu)
Untuk pasien dengan KS klasik
<i>Liposomal anthracyclines</i> (misal <i>liposomal doxorubicin</i> 20-40 mg/m <sup>2</sup> setiap 2-4 minggu)
<i>Vinblastine</i> (6mg IV sekali seminggu)
<i>Doxorubicin/bleomycin/vincristine</i> (20-30 mg/m <sup>2</sup> , atau 10 mg/m <sup>2</sup> , atau 1-2 mg setiap 2-4 minggu)
<i>Interferon-α</i> (3-30 juta unit setiap haritiga kali seminggu)
Terapi dalam penelitian
Thalidomid
<i>VEGF-antisense</i>
COL-3 (penghambat MMP)

## PEMBAHASAN

SK adalah kanker yang berkembang dari sel-sel yang melapisi pembuluh getah bening atau pembuluh darah. Data epidemiologi dari beberapa dekade dan penelitian dengan mikroskop elektron menyebutkan bahwa agen infeksius adalah sebagai faktor penyebab dari SK. Temuan ini mengarah pada pertumbuhan,

isolasi, dan karakterisasi sebuah virus herpes manusia baru yang sekarang dikenal dengan KSHV atau HHV-8.<sup>3</sup>

Transformasi merupakan kunci dalam proses tahapan dari onkogenesis. Hal itu melibatkan perubahan dalam jalur sinyal seluler dan morfologi sel, menyebabkan suatu keadaan proliferasi yang tidak terkendali. Sejumlah protein yang dikode KSHV diketahui memiliki kemampuan transformasi dan onkogenik, seperti protein laten dan litik. Protein laten cenderung meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel yang terinfeksi, sedangkan protein virus litik diyakini untuk mendukung faktor-faktor pertumbuhan dan angiogenik dari sekresi parakrin yang berguna untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor.<sup>8</sup>

SK memiliki perjalanan klinis yang bervariasi mulai dari penyakit yang ringan sampai mengalami pertumbuhan yang agresif dan menimbulkan angka kecacatan serta kematian yang tinggi. Kulit adalah bagian tubuh pertama yang terbanyak mengalami gejala klinis, walaupun keterlibatan kutaneus terkadang tidak ditemukan.<sup>2</sup> Selain menyerang kulit, SK juga bisa mengenai pembuluh limfe, mukosa oral, paru-paru, gastrointestinal, liver, jantung, pankreas, otak, lien, testis, adrenal, tonsil, ginjal, vesikula seminalis, vesika urinaria, dan tiroid.<sup>10</sup> Ada 4 varian klinis SK, yaitu tipe klasik, endemik, iatrogenik, dan epidemik.<sup>1,2,3</sup>

Histopatologi SK tergantung pada stadium dari perkembangan SK, yaitu dimulai dengan stadium makula, plak, dan terakhir adalah stadium nodular. Dengan *punch biopsy* yang besar atau spesimen eksisi biopsi, dermis yang jauh dari nodul tumor seringkali menunjukkan perubahan yang berhubungan dengan stadium plak SK, sehingga mendukung pemikiran bahwa lesi stadium makula, plak, dan nodular merupakan bagian morfologi yang berkelanjutan.<sup>11,12</sup>

PCR merupakan metode yang paling sensitif untuk mendeteksi virus KSHV. Dengan menggunakan PCR, Moore dan Chang mendeteksi KSHV pada 6/6 (100%) kasus SK klasik, pada 4/4 (100%) pasien homoseksual dengan HIV negatif, dan 10/11 (91%) pada kasus SK-AIDS. Analisis sekuensing produk PCR dari bentuk SK yang berbeda hanya menunjukkan beberapa variasi asam nukleotida.<sup>13,14</sup> Modalitas terapi untuk SK tergantung dari tipe klinisnya, penyebaran lesi dan sistem organ mana yang terkena. Walaupun banyak bukti yang menyatakan adanya infeksi terhadap virus herpes onkogenik, seperti HHV-8 yang sangat berperan pada patogenesis SK, namun obat-obatan anti herpes hanya bernilai eksperimental.<sup>3</sup>

Dari makalah ini dapat disimpulkan, saat ini dipercaya bahwa HHV-8 diperlukan, namun tidak cukup untuk menyebabkan SK dan bahwa faktor-faktor lain seperti imunosupresi juga ikut memainkan peran.

#### KEPUSTAKAAN

1. Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PI, Hengge U, Tying SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 641-55.
2. Thomas S, Java A. HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Hospital Physician* 2000; 36: 22-32.
3. Tschachler E. Kaposi's sarcoma and angiosarcoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 1481-8.
4. Sanna P, Roselli M, Mainetti C, Gilliet F, Sessa C, Bernier J, et al. Classical (HIV negative) cutaneous Kaposi's sarcoma: a case report and a short review of the literature. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 988-92.
5. IARC monographs. Kaposi sarcoma herpes virus. IARC; 1997.
6. Roupelieva M. ORFome-based arrays in eukaryotic expression vectors-a new approach to screen for the function of viral proteins (LANA-1 meets the mediator) (Dissertation). Munchen Univ.; 2005.
7. Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV-8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castlemans disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 344-52.
8. Wen KM, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): Molecular biology and oncogenesis. *Cancer lett* 2010; 289: 140-50.
9. Cheng F. Virus-host cell interplay in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma herpesvirus (dissertation). Finland: Helsinki Univ.; 2012.
10. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: A continuing conundrum. *JAAD* 2008; 59: 179-206.
11. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic pathology* 2008; 3:31.
12. Bergman R, Guttman-Yassky E, Sarid R. Kaposi sarcoma. In: Nouri K, editor. *Skin cancer*. New York: McGraw-Hill; 2008.p.317-35.
13. Silva R, Oliveira E, Borges L, Bacchi CE. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and Kaposi's sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 573-80.
14. Kemeny L, Gyulai R, Kiss M, Nagy F, Dobozy A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8: A new virus in human pathology. *J of the Am Ac of Derm* 1997; 37: 107-13.