



Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso

Armando Rojo Enríquez*

Resumen

El sarcoma de Kaposi es un tumor mesenquimatoso con involucro de los vasos sanguíneos y linfáticos, originado por el herpesvirus humano 8, también conocido como sarcoma de Kaposi asociado a herpesvirus. Fue descrito originalmente por Moritz Kaposi, dermatólogo húngaro en la Universidad de Viena en 1872, y conocida como una de las enfermedades definitorias del SIDA desde la década de 1980, identificando así al herpesvirus humano 8 como agente causal hasta 1994. El sarcoma de Kaposi es una enfermedad sistémica que puede presentarse con lesiones cutáneas con o sin involucro interno. Cuatro subtipos se han descrito: sarcoma de Kaposi clásico, afectando a hombres de mediana edad y de origen mediterráneo judío, sarcoma de Kaposi africano endémico, sarcoma de Kaposi iatrogénico en pacientes inmunosuprimidos y sarcoma de Kaposi relacionado con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Una vez que el diagnóstico de sarcoma de Kaposi se ha hecho, el tratamiento se basa en el subtipo y la presencia de enfermedad localizada *versus* sistémica. Este artículo proporciona una visión general de la epidemiología, subtipos, evolución clínica, patogenia y estrategias de tratamiento para el sarcoma de Kaposi, así como la presentación de un caso clínico.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, herpesvirus humano 8, neoplasias asociadas a VIH/SIDA.

Summary

Kaposi's sarcoma is a mesenchymal tumor with involvement of blood vessels and lymphatics, caused by Human herpesvirus 8, also known as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. It was originally described by Moritz Kaposi, a Hungarian dermatologist at the University of Vienna in 1872. It became more widely known as one of the AIDS defining illnesses since the 80's. The viral cause for this cancer was discovered until 1994. Kaposi's sarcoma is a systemic disease that can present with cutaneous lesions with or without internal involvement. Four subtypes have been described: classic Kaposi's sarcoma, affecting middle aged men of Mediterranean and Jewish descent; African endemic Kaposi's sarcoma; Kaposi's sarcoma in iatrogenically immunosuppressed patients; and AIDS-related Kaposi's sarcoma. Once the diagnosis of Kaposi's sarcoma has been made, treatment is based on the subtype and the presence of localized *versus* systemic disease. This article provides an overview of epidemiology, subtypes, clinical course, pathogenesis, and management strategies for Kaposi sarcoma and the presentation of a clinical case.

Key words: Kaposi's sarcoma, human herpesvirus 8, HIV/AIDS-related Kaposi's sarcoma.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia de células endoteliales linfáticas; fue descrita por primera vez en 1872 en Viena por el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi, bajo el nombre de "sarcoma múltiple pigmentado idiopático".

El SK, también llamado angiosarcoma de Kaposi o sarcoma hemorrágico idiopático múltiple, es una angiomatosis sistémica de evolución maligna, que se manifiesta inicialmente como nódulos vasculares múltiples en piel y otros órganos. Afecta predominantemente a hombres homosexuales.¹⁻³

* Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas; Infectología Hospital General de México.

Correspondencia:

Dr. Armando Rojo Enríquez
Correo electrónico: roea90@hotmail.com

Aceptado: 23-01-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Clásicamente, se han descrito cuatro formas clínicas del SK (*Cuadro I*):

- El sarcoma de Kaposi clásico

Afecta principalmente a judíos y a personas de origen mediterráneo; Turquía e Italia son los países con mayor frecuencia de la enfermedad. Aparece entre la quinta y séptima décadas de la vida. Afecta principalmente a hombres con una relación 15 a 1 (hombre-mujer). La localización más frecuente es a nivel de extremidades inferiores, con afectación meramente cutánea de extensión centrípeta. Los tumores y nódulos pueden estar cubiertos por piel normal, atrófica o pueden ulcerarse, algunos tienen una superficie verrucosa o fungosa. Las lesiones pueden ser dolorosas, edematosas y hemorrágicas limitando la deambulación. Puede estar afectado cualquier órgano interno. La enfermedad puede ser exclusivamente visceral sin lesiones cutáneas; sin embargo, la afectación ganglionar y pulmonar es poco frecuente. Puede producirse la muerte por enfermedad generalizada con caquexia, hemorragias o alteración de la función de órganos vitales por crecimiento tumoral.^{4,5}

- Sarcoma de Kaposi endémico o africano

Desde la década de los 50, el SK fue reconocido como una enfermedad común en África. En 1963, Lothe describió una área endémica en África tropical, que incluye a Kenia, Tanzania y Zaire, donde la enfermedad es extremadamente frecuente, constituyendo hasta el 9% de todos los tumores malignos. Afecta principalmente a hombres; sin embargo, también afecta a mujeres y

niños VIH seronegativos, llevando un curso indolente o agresivo. Desde el advenimiento del SIDA la frecuencia se ha incrementado hasta 20 veces, principalmente en Malawi, Suazilandia, Uganda, Zambia y Zimbabwe.^{6,7} Presenta un pico en la primera década de la vida, con una media entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Se presentan con una diversidad morfológica de lesiones, que pueden ser subclasicadas en cuatro tipos principales: nodulares, floridas, infiltrativas y linfadenopáticas. El tipo nodular es el más común y puede coexistir con otros tumores más agresivos, es indolente, de respuesta variable al tratamiento y puede ceder espontáneamente. La variedad florida habitualmente es de crecimiento rápido, ulcerada, con infección secundaria y hemorrágica; estos tumores pueden extenderse profundamente en la dermis y afectar al hueso, responden dramáticamente a la quimioterapia. El tipo infiltrativo habitualmente está limitado a la mano o al pie y se caracteriza por un tumor profundamente invasor, fibrótico, indurado, con un edema carnoso que no deja fóvea; con mucha frecuencia se produce invasión y destrucción del hueso subyacente, estas lesiones son duraderas y responden lentamente. El tipo linfadenopático es más frecuente en niños y adultos jóvenes, es la forma más agresiva de esta variedad, pueden producirse o no nódulos cutáneos, los ganglios linfáticos afectados crecen rápidamente; el uso agresivo de quimioterapia puede producir regresión.

- Sarcoma de Kaposi epidémico o asociado a virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

En 1981, Friedman-Kien y colaboradores describieron más de 50 hombres jóvenes homosexuales

Cuadro I. Variantes de sarcoma de Kaposi.

Variante	Edad	Grupo de riesgo	Localización	Manifestación extracutánea	Sobrevida media
Clásico	6 ^a década	Mediterráneo y judíos	Piernas	Infrecuente	Décadas o años
Endémico africano	30-45 años	Africanos	Extremidades	Frecuente Tipo linfadenopático	Meses o años
Epidémico o asociado a VIH	Variable	Hombres infectados con VIH, especialmente homosexuales o bisexuales	Cefálico, oral y visceral	Frecuente Pulmonar, gastrointestinal, ganglionar, medular	Semanas o meses
Iatrogénico	< 60 años	Receptores de trasplantes	Piernas	Possible	Meses o años

previamente sanos con SK con afectación a ganglios linfáticos, vísceras, piel y mucosas. De manera concurrente se asociaron infecciones oportunistas que amenazaban la vida junto con un deterioro severo de la inmunidad celular, el síndrome que hoy en día se reconoce como SIDA.^{8,9}

Es hasta 20 veces más frecuente en varones homosexuales con VIH. Tiene predilección por la región cefálica (párpados, nariz y orejas). La afectación de mucosas es frecuente, sobre todo a nivel oral, y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad en un 15% de estos casos. Estos pacientes pueden presentar afectación extracutánea: gastrointestinal, pulmonar y ganglionar. En pacientes fallecidos con enfermedad cutánea avanzada, el SK se encuentra virtualmente en todos los órganos, excepto el cerebro.

- Sarcoma de Kaposi iatrógeno o asociado a inmunosupresión

Esta entidad puede ocurrir después de trasplante de órgano sólido o en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. La incidencia del SK se incrementa 100 veces en los pacientes transplantados. Sin embargo, los individuos con estados inmunodeficientes congénitos no están en mayor riesgo de desarrollar SK. Esta forma de SK es poco común, pero es más común en pacientes con riesgo de SK clásico. El tiempo medio para el desarrollo del SK posterior al trasplante es de 15 a 30 meses. Un curso agresivo es la regla con afectación principalmente visceral. La suspensión de la terapia inmunosupresora puede causar la regresión de la enfermedad.¹⁰

Es evidente que la inmunoterapia requerida para prevenir el rechazo pone a los pacientes en mayor riesgo de desarrollar SK. Uno de estos fármacos, sirolimus, ha demostrado tener efecto simultáneo antitumoral, así, como efecto inmunosupresor necesario para evitar el rechazo del trasplante.¹¹

FISIOPATOGENIA

Desde hace más de 20 años se pensó que algún virus estaba implicado en la patogenia del SK y que este virus podría ser transmitido por vía sexual, fundamentalmente en prácticas homosexuales entre varones, no encontrándose partículas virales en poblaciones heterosexuales, aunque en algunos estudios se ha demostrado transmisión vertical madre-hijo. Son numerosos los agentes infecciosos a los que se ha intentado atribuir el SK. En 1994, Chang y colaboradores descubrieron la presencia de ADN de un nuevo tipo de virus herpes en muestras

cutáneas de SK, a partir de ese momento se ha descrito la presencia del virus herpes humano 8 (VHH-8) en todas las formas de Kaposi, virus que parece ser condición necesaria, pero no absoluta para el desarrollo de la enfermedad.^{12,13}

El SK es originado por una proliferación excesiva de células fusiformes que se cree que provienen de las células endoteliales. A pesar de su heterogeneidad, los tumores son en su mayoría compuestos de material genómico de VHH-8 con marcadores inmunohistoquímicos tanto linfoides, células fusiformes y células endoteliales. A pesar de que la célula de origen sigue siendo desconocida, el aumento de antígenos endoteliales del factor VIIIa, marcadores de células fusiformes, como alfa-actina del músculo liso y marcadores de macrófagos, tales como PAM-1, CD68 y CD14 expresados por células fusiformes se han observado.¹⁴ Esto sugiere un progenitor mesenquimal pluripotente. Datos más recientes originados en un estudio de 98 pacientes con SK principalmente cutáneo, analizando los tumores por técnicas de diagnóstico molecular comparando el ADN del VHH-8, mostraron que casi el 80% de los tumores surgió de forma independiente a partir de células múltiples.¹⁵ La conclusión fue que pocos tumores de SK se originan de una sola célula y que el SK puede no ser metastásico en su forma avanzada, pero de origen multifocal e independiente en múltiples sitios.

Secuencias genómicas del VHH-8 han sido identificadas por reacción en cadena de polimerasa en más del 90% de todos los tipos de lesiones del SK (incluyendo formas endémicas y epidémicas), lo que sugiere un papel causal para este virus ADN. La hipótesis actual es que el VHH-8 debe estar presente para que la enfermedad se desarrolle.

El herpesvirus humano 8 (VHH-8) es un gammaherpes virus, ADN implicado en la patogenia del SK. También se ha asociado a la enfermedad de Castleman en su variante multicéntrica o plasmoblástica y al linfoma de cavidades. Es un virus oncogénico. Se integra en el ADN celular y tiene diferentes efectos que promueven la producción de tumor como incremento de la proliferación celular por inhibición de genes que regulan el ciclo celular como p53 y Rb. Promueve producción de citoquinas proangiogénicas como IL6, IL8, TNF beta y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). El virus evade al sistema inmune, inhibiendo la vía del interferón y del complemento.

Por lo tanto, el SK puede ser causado por el VHH-8 junto con estimulación por factores de crecimiento autocrinos y paracrinos secretados por las células fusiformes, así como la red de apoyo de células mononucleares y

endoteliales. La coinfección con el VIH puede crear un curso más agresivo, lo que se ve mitigado por las terapias antirretrovirales altamente activas. De hecho, el riesgo de desarrollar SK se incrementa de 500 a 10,000 veces en pacientes coinfectados por VIH y VHH-8.¹⁶⁻¹⁸

En resumen, una compleja desregulación inmune es el tema central de la patogénesis del SK. Esto incluye defectos de inmunidad celular, defectos de la inmunidad humorar y anomalías del factor de crecimiento endotelial vascular. Aparente superposición de mecanismos de regulación de múltiples vías produce el fenotipo maligno.^{19,20}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las lesiones pueden variar de un tamaño pequeño hasta varios centímetros de diámetro. En su evolución pueden permanecer estables durante meses o crecer rápidamente y diseminarse. Se han descrito hasta 10 variantes diferentes de lesiones: máculas, placas, nódulos, linfadenopática, exofítica, infiltrativa, equimótica, telangiectásica, queloidal y cavernosa o linfangiomatosa.

Las lesiones inician en forma de máculas eritematovioláceas que evolucionan a placas y nódulos. Estos últimos se pueden ulcerar y sangrar.

La forma linfadenopática aparece en niños africanos y es letal en una alta proporción de casos, mientras que en adultos las formas exofítica e infiltrativa predominan. La forma cavernosa o linfangiomatosa se presenta en adultos en forma de linfedema crónico y lesiones en piernas en forma de nódulos compresibles que parecen estructuras quísticas llenas.

Las localizaciones frecuentes de SK son piel, mucosa oral y ganglios. A nivel visceral los órganos más frecuentemente afectados son pulmón, tracto gastrointestinal, genitales, cavidad oral, cavidad nasal, hígado, bazo y médula ósea. Se han descrito casos con localizaciones menos frecuentes. En general, la afectación gastrointestinal y oral es la más frecuente en pacientes con SK asociado a VIH.

HISTOLOGÍA

El diagnóstico de SK es histológico. En la biopsia cutánea, con tinción con hematoxilina-eosina, se observan células fusiformes distribuidas en la dermis que dibujan luces vasculares irregulares. Puede haber extravasación hemática. Los restos de hematies degradados pueden formar glóbulos hialinos, que son estructuras esféricas, eosinófilas y PAS positivas. El signo del promontorio se ha descrito en estos tumores y consiste en luces vasculares que disecan vasos preexistentes.

La histología varía en función de la fase clínica. En estadios iniciales o placas, los hallazgos histológicos son poco llamativos, con infiltrado perivascular linfoplasmocitaria en dermis superficial y profunda.

Puede haber atipias y mitosis, aunque a pesar de ser un tumor maligno no se caracteriza por presentar un índice mitótico muy elevado.

Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar en el diagnóstico, especialmente en lesiones incipientes o dudosas. Las luces vasculares son de origen linfático y se marcan con el anticuerpo D2-40 que marca endotelio linfático. Otros marcadores de endotelio vascular no linfático pueden ser positivos como CD31 y CD34.

Así mismo, se utiliza PCR de hibridación *in situ* (ISH-PCR) la cual ha demostrado la presencia de HHV-8 en las células planas endoteliales que recubren los espacios vasculares de lesiones de SK, así como en las típicas células fusiformes. Estos hallazgos muestran que el HHV-8 está presente en los tipos celulares que representan las células neoplásicas en estas lesiones.^{21,22}

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del SK son múltiples. El tratamiento en el SK debe ser individualizado y depende de si se trata de lesiones únicas o enfermedad diseminada, si hay afectación visceral y del estado inmunológico del enfermo. La vigilancia y la conducta conservadora pueden ser una opción, si el caso lo amerita (*Cuadro II*).

Los tratamientos locales están indicados en estadios iniciales, principalmente SK cutáneo. Son tratamientos seguros; sin embargo, las recurrencias son frecuentes. Entre ellos se encuentra la cirugía, el láser y la crioterapia.

La cirugía está indicada en SK clásico con lesión única. Puede ser cirugía excisional, legrado con electrocautero o criocirugía.

Se han empleado el láser Argón, láser de dióxido de carbono y de colorante pulsado para tratar lesiones orales grandes o lesiones cutáneas maculares.

La crioterapia se puede emplear en lesiones pequeñas, ya que puede producir hipopigmentación residual.

Dentro de los tratamientos locales figura también la quimioterapia intralesional con alcaloides de la vinca, tanto en lesiones cutáneas como orales. Las tasas de respuesta se encuentran entre el 60-92%.

El SK es un tumor muy radiosensible. Se ha conseguido remisión completa con dosis entre 15-30 Gy en un 85% de los pacientes. Los efectos secundarios pueden disminuirse al fraccionar las dosis a 1-5 Gy hasta llegar a la dosis total de unos 15 Gy. La radioterapia se puede emplear de forma aislada o como adyuvante a la quimioterapia sistémica.²³⁻²⁵

Cuadro II. Modalidades de tratamiento para el sarcoma de Kaposi: locales, sistémicos y experimentales.

Local	Escisión, crioterapia, láser, radioterapia, alitretinoína, inyección intralesional
Sistémico	Interferón α , interferón α PEG Quimioterapia (bleomicina, antraciclinas, etopósido, alcaloides de la vinca, paclitaxel) Doxorrubicina o daunorrubicina liposomal
Experimental	Talidomida Interleucina 12 hCG Inhibidores de angiogénesis (SU5416, IM862, fumagillin) Inhibidores de metaloproteasas (Col-3)

En el SK iatrogénico el tratamiento de elección es quimioterapia y radioterapia, así como la modificación del tratamiento inmunosupresor, con medicamentos que eviten el rechazo y que a su vez posean efecto antineoplásico como el sirolimus.^{26,27}

La introducción de tratamiento antirretroviral combinado ha reducido significativamente la incidencia del SK asociado a VIH, cambiando su curso clínico. El control óptimo de la infección por VIH a través del tratamiento antirretroviral combinado es una parte integral del éxito de la terapia del SK asociado a VIH. La respuesta al tratamiento puede ser entre el 20-80%, según la etapa de la enfermedad.

De igual forma, debe tenerse en consideración el síndrome de reconstitución inmune asociado con el inicio del tratamiento antirretroviral combinado, el cual es debido a una reactivación del sistema inmune con la consiguiente respuesta inflamatoria asociada. Generalmente ocurre en asociación con el aumento de los CD4 y el control de la viremia del VIH.^{28,29} Los criterios para el síndrome de reconstitución inmune por SK asociado a VIH e inicio de tratamiento antirretroviral combinado de acuerdo al Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA son los siguientes:

1. Iniciar, reiniciar o alterar el régimen de tratamiento antirretroviral combinado (TARAA).
2. Aumento de CD4 > 50 células/mL o un aumento de dos veces en el recuento de CD4 y la disminución de carga viral de VIH mayor a 0.5 log.
3. Progresión mayor esperada del SK en las 12 semanas de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado.

La terapia de combinación antirretroviral eficaz por lo general se compone de una combinación de un inhibidor de la proteasa (IP) o inhibidor no nucleósido de la trans-

criptasa reversa (INNTR), con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR). Algunas evidencias sugieren un efecto antitumoral directo en las lesiones angioproliferativas de SK asociado a VIH. Sin embargo, actualmente, no existe un nivel de evidencia estricto que lo apoye. No hay diferencia evidente entre los regímenes antirretrovirales basados en IP y INNTR basada en términos de respuesta del SK asociado a VIH.³⁰⁻³²

El tratamiento antirretroviral combinado puede ser empleado como única modalidad en la enfermedad no visceral, mientras que para la enfermedad visceral, la quimioterapia debe ser añadida.

Para la enfermedad localmente sintomática se puede introducir la radioterapia como alternativa.

Entre los tratamientos sistémicos destaca la quimioterapia, que está indicada en casos de enfermedad rápidamente progresiva, afectación visceral/ganglionar y en pacientes inmunosuprimidos.

Los regímenes más activos son los agentes citotóxicos derivados de la vinca (vincristina y vinblastina), bleomicina, etopósido, antraciclinas liposomales y paclitaxel.

No existen protocolos estandarizados, pero la doxorrubicina liposomal pegilada se considera fármaco de primera elección a no ser que exista contraindicación cardiaca. Si no hay respuesta a la doxorrubicina, los fármacos usados de segunda línea son vinblastina sola o en combinación con bleomicina, etopósido y gemcitabina.³³⁻³⁵

Con respecto al uso de retinoides, recientemente se ha empleado la alitretinoína tópica (9-cis-retinoico) en gel, un panagonista del receptor retinoide, el cual se ha autorizado para el tratamiento del SK cutáneo. Dos grandes estudios doble ciego, multicéntricos, aleatorizados, han demostrado una respuesta parcial (reducción > 50% de la superficie) en 46 (34.3%) y 23 (37%) de los pacientes, respectivamente, en el brazo de

alitretinoína, con la mediana de tiempo de respuesta de 63 días.^{36,37}

Existen tratamientos que siguen en estudio que podrían ser útiles, ya que actúan directamente en la patogenia del tumor. Entre ellos se encuentra la talidomida, que posee un efecto antiangiogénico, ya que inhibe el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).³⁸⁻⁴⁰

Entre los fármacos que se encuentran en estudios experimentales destacan los inhibidores de VEGF como bevacizumab y sorafenib con efecto antiangiogénico. Otros fármacos, no aprobados en la actualidad, son los inhibidores de las metaloproteasas (MMP) como el llamado COL-3. La inhibición de estas metaloproteasas genera un efecto antiangiogénico.⁴¹⁻⁴³

El inhibidor de angiogénesis TNP-470 (fumagilina) ha sido evaluado en un ensayo de fase I en 38 pacientes con SIDA y SK avanzado, conduciendo a una respuesta parcial en 17% después de cuatro semanas de tratamiento.⁴⁴

Los fármacos inhibidores de proteasas como indinavir o saquinavir, que se emplean como parte del tratamiento de los pacientes VIH (TARAA), se ha visto que podrían disminuir la incidencia de SK o favorecer la regresión. Esto ya se ha observado en pacientes con VIH en tratamiento con estos fármacos. En modelos animales a los que se inoculaban células humanas de SK se observó una regresión de las lesiones al administrarle estos inhibidores de proteasa. Esto podría explicarse por el hecho de que indinavir y saquinavir inhiben bFGF y VEGF.

Varias preparaciones de β -hCG han demostrado inhibición del crecimiento de líneas celulares SK *in vitro* y en ratones inmunodeficientes. En un pequeño estudio subsecuente doble ciego, 10 de 12 pacientes tratados con β -hCG tuvieron buena respuesta clínica. Se observó evidencia microscópica de apoptosis en las lesiones de los pacientes tratados con β -hCG. Sin embargo, otros investigadores no pudieron confirmar estos resultados.⁴⁵⁻⁴⁸

El interferón alfa (IFN alfa) también se ha empleado en el tratamiento de SK. IFN alfa tiene varios efectos entre ellos, inhibe la replicación del VIH *in vitro*, inhibe la reactivación de VHH-8 y reduce la carga viral de éste, aumenta el número de células *natural killer* y disminuye bFGF y alguna metaloproteasa (MMP9).⁴⁹

Finalmente, entre los tratamientos se ha estudiado el uso de antivirales contra el herpesvirus humano 8 (VHH-8) de manera profiláctica en portadores, con el fin de evitar el desarrollo de SK. Entre los tratamientos propuestos se ha empleado el ganciclovir oral. No obstante, estos resultados no se han podido reproducir en estudios posteriores.⁵⁰

Estudios de sensibilidad han mostrado resistencia al aciclovir y al penciclovir, mientras que se ha observado sensibilidad al ganciclovir, foscarnet, cidofovir y adefovir.

Existen reportes aislados de respuesta clínica del SK tratado con cidofovir y foscarnet.^{51,52}

Presentamos el caso de una mujer con VIH/SIDA quien a pesar de tratamiento combinado desarrolló diseminación e infiltración sistémica del SK.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad, originaria de Chiapas, con diagnóstico de VIH/SIDA C3 con tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) a base de zidovudina, lamivudina y efavirenz durante un año, suspendido desde hace cinco años previo a su ingreso.

Inició ocho meses previos a su ingreso con aparición de dermatosis generalizada eritematosa asintomática, de tipo macular, en piernas y tórax anterior, de bordes mal definidos, las cuales progresaron en tamaño, siendo palpables, adquiriendo una coloración violácea y formando placas, principalmente en la parte interna de la pierna derecha y del pie (*Figura 1*).

Durante el abordaje inicial los estudios de laboratorio, demostraron anemia normocítica/normocrómica y linopenia. Se realizó biopsia de piel la cual a la descripción microscópica presentó en dermis superficial y media proliferación mal definida de aspecto epitelioide con eritrocitos en el interior (tinciones de PAS y tricrómico de Masson); mitosis atípicas dispersas, con importante extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina (tinción de Perls). Resto del estroma con infiltración linfohistiocitaria compatible con SK.

Se realizó carga viral y cuenta de linfocitos CD4 (164,400 copias/mL y 157 células, respectivamente, por lo que inicio TARAA con emtricitabina-tenofovir y lopinavir-ritonavir y tratamiento profiláctico con trimetoprima/sulfametoxazol, siendo egresada y continuando su manejo en la consulta externa.

Tres meses después reingresa al servicio por náusea y vómito asociado a la ingesta de medicamentos antirretrovirales. Como primera posibilidad diagnóstica se sospechó efecto secundario a TARAA al descartar infiltración de SK, ya que las placas principalmente en la pierna derecha habían progresado en tamaño, así como aparición de nuevas lesiones en tórax posterior, lengua y cara (*Figura 2*).

Se realizó panendoscopia y tomografía toracoabdominal contrastada descartando infiltración del SK; sin embargo, el deterioro de la paciente fue progresivo, así como el involucro y extensión de las lesiones a nivel dérmico. Se solicitó valoración por oncología para inicio de quimioterapia, proponiendo iniciar tratamiento a base de bleomicina más vincristina; sin embargo, por la toxicidad de los medicamentos y el deterioro progresivo de la paciente, sólo recibió bleomicina 10 unidades cada 14



Figura 1. Placa violácea de bordes mal definidos en la parte interna de la pierna derecha.



Figura 3. Extensión y ulceración de la placa de sarcoma de Kaposi en la pierna derecha con afectación del pie.



Figura 2. Mácula eritematoviolácea por sarcoma de Kaposi en región inferior de párpado izquierdo asociada a edema palpebral que limita la apertura palpebral.

días. Dos semanas después de iniciar la quimioterapia la náusea y el vómito persistieron, por lo que se suspendió el TARAA por efecto adverso. Se solicitó nueva carga viral y CD4 los cuales reportaron carga viral indetectable y CD4 de 52 células, encontrándose en falla inmunológica. Inicio tratamiento profiláctico para complejo *Micobacterium avium* con claritromicina y continuo con profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol. Permaneció sin TARAA por más de dos semanas con el objetivo de elevar carga viral



Figura 4. Progresión de la ulceración e inflamación en el dorso del pie y segundo y tercer dedo del pie derecho secundario a infiltración por sarcoma de Kaposi.

y se solicitó genotipo para ajuste de TARAA, ya que la paciente contaba con altas probabilidades de tener mutaciones que confirmaran resistencia a los antirretrovirales.

Un mes después de haber recibido la quimioterapia (dos ciclos), persistió con progresión de las lesiones, inflamación y ulceración principalmente en pierna y pie derecho (*Figuras 3 y 4*), así como intolerancia a la vía oral con incremento de náusea y vómito a pesar de haber suspendido los antirretrovirales, agregándose dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho, ictericia con patrón colestásico (bilirrubina total 12.3, bilirrubina directa 9.1 mg/dL, bilirrubina indirecta 3.2 mg/dL y fosfatasa alcalina 467 U/L, GGT 187 U/L, AST 52 U/L, ALT 45 U/L) y hematochezia sin descompensación hemodinámica, lo que hizo sospechar nuevamente infiltración del SK a tracto gastrointestinal con

extensión a vía biliar, así como pancitopenia principalmente a expensas de anemia de 6 g/dL y trombocitopenia de 8,000/μL (no asociados al episodio de hemorragia ni a la quimioterapia); sin embargo, por el deterioro progresivo y las malas condiciones generales de la paciente no fue posible realizar los estudios endoscópicos y de aspirado de médula ósea. Finalmente tras permanecer dos meses hospitalizada la paciente falleció, secundario a diseminación e infiltración del SK a tracto gastrointestinal, vía biliar y médula ósea, corroborado por necropsia.

REFERENCIAS

1. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1209-1215.
2. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 281-292.
3. Antman K, Chang Y. Medical progress: Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-1038.
4. Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007; 9: 230-236.
5. Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma as a second primary neoplasm. *Int J Cancer* 1999; 80: 178-182.
6. de-Thé G, Bestetti G, van Beveren M et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection before the acquired immunodeficiency disease syndrome-related epidemic of Kaposi's sarcoma in East Africa. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1888-1889.
7. Ziegler J, Newton R, Bourboulia D et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma: a case-control study of HIV-seronegative people in Uganda. *Int J Cancer* 2003; 103: 233-240.
8. Friedman-Kien AE, Laubenstein L, Marmor M et al. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 305-308.
9. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-128.
10. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991; 23: 1771-1772.
11. Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-1323.
12. Chang Y. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869.
13. Campbell TB. Relationship of human herpesvirus 8 peripheral blood virus load and Kaposi's sarcoma clinical stage. *AIDS* 2000; 14: 2109-2116.
14. Uccini S, Ruco LP, Monardo F, Stoppacciaro A et al. Co-expression of endothelial cell and macrophage antigens in Kaposi's sarcoma cells. *J Pathol* 1994; 173: 23-31.
15. Duprez R, Lacoste V, Brière J, Couppié P, Frances C, Sainte-Marie D et al. Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1086-1094.
16. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-954.
17. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346: 799-802.
18. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ et al. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: 2481-2488.
19. Brown EE, Whitby D, Vitale F et al. Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. *Cancer* 2006; 107: 2282-2290.
20. Kimball LE, Casper C, Koelle DM, Morrow R, Corey L, Vieira J. Reduced levels of neutralizing antibodies to Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in persons with a history of Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2004; 189: 2016-2022.
21. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 201-216.
22. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med* 1995; 1: 1274-1278.
23. Berson AM, Quivey JM, Harris JW, Wara WM. Radiation therapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 569-575.
24. de Wit R, Smit WG, Veenhof KH, Bakker PJ, Oldenburger F, Gonzalez DG. Palliative radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma by using a single fraction of 800 cGy. *Radiother Oncol* 1990; 19: 131-136.
25. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1057-1061.
26. Toschi E, Sgadari C, Monini P, Barillari G, Bacigalupo I, Palladino C et al. Treatment of Kaposi's sarcoma: an update. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 977-987.
27. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrossa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-762.
28. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 399-402.
29. Bower M, Nelson M, Young AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-5228.
30. Sgadari C, Barillari G, Toschi E et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 2002; 8: 225-232.
31. Cattelan A, Calabro M, Gasperini P et al. Acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 28: 44-49.
32. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 1997; 99: 2082-2086.
33. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 683-691.
34. Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vinorelbine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-2364.
35. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus high active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 410-417.

36. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, Conant M, Friedman-Kien AE, Wagner B. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical altretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. Panretin Gel North American Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 235-246.
37. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R; International Panretin Gel KS Study Group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical altretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87.
38. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085.
39. Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564-573.
40. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2593-2602.
41. Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982-989.
42. Cianfrocca M, Cooley TP, Lee JY et al. Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS malignancy consortium study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 153-159.
43. Sternlicht MD, Bergers G. Matrix metalloproteinases are emerging targets in anticancer therapy: status and prospects. *Emerging Ther Targets* 2000; 4: 609-633.
44. Dezube BJ, Von Roenn JH, Holden-Wiltse J et al. Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. AIDS Clinical Trial Group No. 215 Team. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1444-1449.
45. Lunardi-Ishkandar Y, Bryant JL, Zeman RA et al. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature* 1995; 375: 64-68.
46. Gill PS, Lunardi-Ishkandar Y, Louie S et al. The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 1261-1269.
47. Tavio M, Nasti G, Simonelli C et al. Human chorionic gonadotropin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1634-1637.
48. Darzynkiewicz Z. The butler did it: search for killer(s) of Kaposi's sarcoma cells in preparations of human chorionic gonadotropin. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 104-106.
49. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 671-6.
50. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1063-1070.
51. Cordero E, López-Cortés LF, Viciana P, Alarcón A, Pachón J, Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1997; 11: 1787-1788.
52. Hammoud Z, Parenti DM, Simon GL. Abatement of cutaneous Kaposi's sarcoma associated with cidofovir treatment. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1233.