

Sarcoma de Kaposi. Revisión de la literatura, un enfoque en la etiopatogenia

Kaposi's Sarcoma. Review of the Literature, a Focus on Etiopathogenesis

Emanuel Figueroa Benítez,¹ Larissa Dorina López Zepeda² y Gisela Navarrete Franco³

¹ Dermatólogo y residente de la subespecialidad de dermatopatología.

² Médico adscrito a la consulta externa de dermatología.

³ Jefa del Servicio de Dermatopatología.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP), Ciudad de México.

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia multifocal inusual originada por múltiples tipos de células, en su mayoría células endoteliales, que presenta manifestaciones cutáneas y extracutáneas. Actualmente se ha asociado a la presencia del virus herpes 8 (HV-8), que a través de diversos mecanismos carcinógenos induce mutación y proliferación desordenada de las células endoteliales generando así el cuadro clínico, el cual puede presentar cuatro variedades nosológicas: SK clásico, endémico, epidémico (asociado a VIH) e iatrogénico. El diagnóstico se realiza mediante sospecha clínica y el respectivo estudio histopatológico. El tratamiento suele ir de la mano con la forma de presentación clínica, el área corporal afectada, el daño visceral y los trastornos funcionales asociados.

PALABRAS CLAVE: sarcoma, Kaposi, virus herpes 8.

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma is a rare multifocal tumor, caused by multiple cell types, mostly endothelial cells, which presents cutaneous and extracutaneous manifestations. At present, been associated with the presence of herpes virus 8 (HV-8), which through various carcinogenic mechanisms, induce mutation and disorderly proliferation of endothelial cells, thereby generating the clinical picture, which can present four Kaposi's sarcoma nosological varieties: classic, endemic, epidemic (associated with HIV) and iatrogenic. The diagnosis is made by clinical suspicion and the corresponding histopathology. Treatment usually goes hand to hand with clinical presentation, bodily area affected, visceral involvement and associated functional disorders.

KEYWORDS: sarcoma, Kaposi's, Herpes virus 8.

Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia multifocal inusual, originada por múltiples tipos de células, en su mayoría las endoteliales, que presentan manifestaciones cutáneas y extracutáneas.¹⁻³

La primera descripción de SK fue realizada por el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi en 1872, en Viena, con el nombre de "sarcoma idiopático múltiple pigmentado de la piel". Antes de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el sarcoma de Kaposi se consideraba una neoplasia rara y con evolución lenta, actualmente conocido como SK clásico. Se vio que afectaba principalmente a hombres ancianos de la región del Mediterráneo y el este de Europa.^{4,5} Se han descrito cuatro formas de sarcoma de Kaposi: el clásico, el africano, el asociado al SIDA y el iatrogénico/postransplante.²⁻³

En 1994, el grupo de Chang y Moore identificaron una causa infecciosa de sarcoma de Kaposi y lo denominaron herpes virus asociado a SK (KSHV); se demostró que este último pertenece al grupo de herpes virus gamma y ocupa el octavo lugar de los virus herpes (HV-8); llama la atención que más de 95% de las lesiones de SK contienen ADN de herpes virus (KSHV) y la mayoría de las células infectadas contienen HV latente.⁵⁻⁸

Etiopatogenia

Actualmente se han identificado tres disparadores en sarcoma de Kaposi: el gen transactivador (*tat*) del VIH, citocinas y el HV-8.

El VIH-1 *tat* se encontró en nódulos de 33 de 37 ratones machos transgénicos, esto sugiere el posible factor de VIH como causa directa del padecimiento.³

CORRESPONDENCIA

Dr. Emanuel Figueroa Benítez ■ emanuel_fbi@hotmail.com ■ Teléfono: 5519 6351

Dr. Vértiz 464, esq. Eje 3 Sur, Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06780, Ciudad de México

Por otro lado, en 1992 se sugirió el papel de la oncostatina M y el factor de dispersión en la patogenia, además de otras citocinas como IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). A pesar de esto, ni VIH-1 *tat* ni las interacciones entre citocinas explican por sí solas o asociadas el desarrollo del SK, por lo que un tercer elemento es imprescindible, es decir, la presencia de HV-8.

En 1994, tras el descubrimiento de la asociación entre ambas por Chang y Moore, una rápida y completa secuencia reveló una similitud con genes humanos que regulan el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y la inmunomodulación, lo que quizá explique el periodo latente entre la infección y el desarrollo de sarcoma de Kaposi.

Existe una gran variedad de genes homólogos de HV-8 que codifican proteínas modificadoras de la respuesta inmune innata y adaptativa en el huésped, entre ellas la proteína del gen de retinoblastoma (Rb) y p53, que suprime la vía reguladora de tumores, logrando así una proliferación celular acelerada y carcinogénesis en individuos susceptibles.

Recientemente se ha asociado al virus torque teno (TT) como cofactor para HV-8 en SK.^{3,5}

Ante la fuerte evidencia del papel etiológico de HV-8, realizaremos algunas consideraciones con respecto al mismo.

Está dentro del grupo de γ -herpes virus, que a su vez se divide en γ -1 linfocriptovirus (Epstein-Barr) y los γ -2 rhadinovirus, conjunto en el que se incluye el HV-8.

El virión de KSHV está rodeado por una bicapa de lípidos que codifica glicoproteínas gB, gH, gM, gL, gN, ORF68 y K8.1. Existe un tegumento proteináceo entre la envoltura y la cápside viral que contiene proteínas virales ORFs (proteínas con marco de lectura abierto) 21, 33, 45, 63, 64 y 75. El KSHV posee una cápside icosaédrica con un patrón de cinco proteínas virales: ORF25, ORF62, ORF26, ORF17,5 y ORF65. El KSHV codifica ORFs numeradas desde ORF1 hasta ORF75^{3,5} (figura 1).

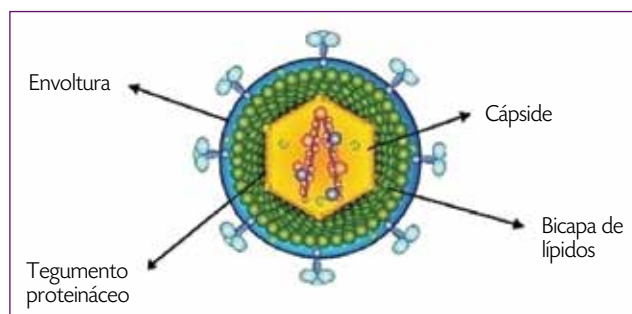


Figura 1. Representación de HV-8.

¿Cómo infecta KSHV a las células del huésped?

Aparentemente la transferencia se realiza a través de la saliva, aunque existe la transmisión potencial mediante sangre o sus derivados, donación de órganos sólidos o por contacto sexual. Una vez que el KSHV entra al hospedero mediante glicoproteínas de fusión gB, gH, ORF4 y gpK8.1A, se une a los receptores heparán sulfato, ICAM-3 y 12-transmembrana glutamato/cisteína, aunque también puede ser vía claritina o macropinositosis.^{6,7}

Seguido de su acceso, las proteínas virales modulan vías de señalización intracelular, permitiéndole liberar la cápside dentro del núcleo y así depositar el genoma viral, en ese momento se ha establecido la infección latente. A este tipo de contagio se han asociado proteínas virales como LANA (antígeno nuclear asociado a latencia), vCiclina, vFLIP, vORF4 (LANA2), kaposina y mRNAs virales.

LANA es codificada por ORF73 y se considera la proteína de latencia mayor, promueve la supervivencia y proliferación del HV-8 en el huésped inhibiendo la activación de p53, así como la actividad del gen de Rb, además induce acumulación de β -catenina citoplásmica mediante la unión y secuestro de GSK-3 α en el núcleo, esto permite la regulación a la alza de ciclina D y c-Myc proteínas favorecedoras del crecimiento celular.

La proteína de latencia vCiclina codificada por ORF72 es homóloga a ciclina D y puede activar la vía ciclina-dependiente de cinasa cdk6. Cuando vCiclina fosforila el complejo cdk6 inactiva el gen supresor de tumor Rb e inhibe p27 y la proteína antiapoptótica Bcl-2, lo que lleva a la alteración del ciclo celular.

Otra proteína de latencia asociada es vFLIP homóloga de la proteína celular FLIP, ahora llamada Caspasa-8, ésta permite activar de manera persistente el factor nuclear kappa B (NF κ B).

Una vez establecida la fase latente, el virus puede pasar a la fase lítica a través de la expresión del transactivador lítico ORF50/RTA (activador de transcripción y replicación), proteína que activa numerosos promotores virales para la lisis, entre ellos Orilyt-L y Orilyt-R⁶⁻¹⁰ (figura 2).

¿Cómo produce las lesiones clínicas HV-8?

1. Inducción, crecimiento y supervivencia celular

LANA-1, LANA-2 y vIRF-1 han demostrado que pueden interactuar e inhibir la función de p53 y Rb, resultando en su supresión. La pérdida de la función de p53 lleva a la inhibición de la reparación del daño del ADN, muerte celular y control del ciclo celular, esto contribuye a la oncogénesis y así generar proliferación, crecimiento y supervivencia celular descontrolada.

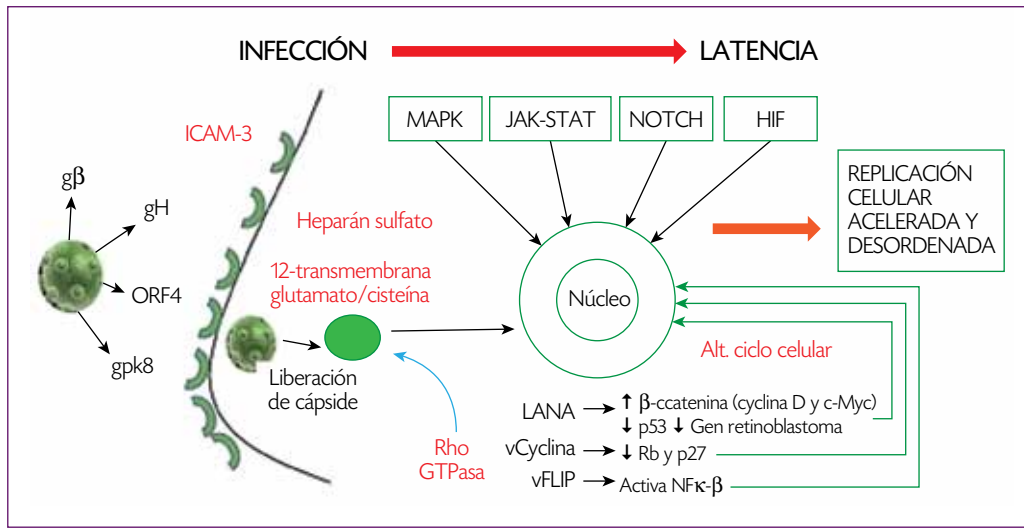


Figura 2. Fase de infección a la de latencia.

El mecanismo por el cual HV-8 produce angiogénesis patológica no se ha dilucidado de manera completa, pero se sabe que KSHV tiene como objetivos ciertas citocinas angiogénicas, entre ellas bFGF, IL-6, IL-8, TNF-β y eprina B2. Se ha demostrado que KSHV induce COX-2, VIL-6, VGPCR, VCCL-I y VCCL-II, que estimulan la hematopoyesis y promueven la angiogénesis.^{8,10}

2. Evasión del sistema autoinmune

Una vez trastornado el ciclo celular y tras la inducción de proliferación anormal de las células infectadas, tiene que lograrse la evasión del sistema inmunológico. Este proceso se lleva a través de los siguientes mecanismos:

- a. *Interferencia de la señalización vía interferón.* La respuesta de interferón es la primera línea de ataque del huésped ante una infección viral, principalmente interferón α/β. El KSHV codifica cuatro homólogos virales de interferón (VIRFI-4). VIRFI secuestra a p300/CBP y así inhibe la expresión génica de la respuesta mediada por interferón (IFN), además se ha sugerido que VIRFI juega un rol importante en el inicio de la transformación oncogénica de las células infectadas. También HV-8 secreta IL-6, a través de la cual evade el efecto de interferones vía gp130 y así fosforila STAT1 y la vía MAPK serina/treonina cinasas.⁵⁻¹⁰
- b. *Alteración del sistema del complemento.* El KSHV interfiere con la función del complemento codificando la proteína viral ORF4, también denominada “proteína control de complemento” (KCP) homóloga reguladora del sistema de complemento humano, en su fase de cascada.

- c. *Inducción de citocinas virales.* Las citocinas son moléculas de señalización usadas en la comunicación celular para una respuesta inmune. Normalmente tienen vida corta, esta propiedad se usa para prevenir una respuesta inmune fuerte y perjudicial del huésped. El KSHV promueve la estabilización de citocinas a través de la proteína viral Kaposina B, la cual activa la vía p38-MK2 llevando al incremento de la expresión de citocinas, entre ellas IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

Otra vía utilizada para regular la producción de citocinas es PI3K/Akt y así estimular factores de transcripción (AP-1, NF-AT y NF-κB), llevando la expresión de un amplio número de citocinas, incluidas IL-6, IL-8, IL-10 y VEGF.

- d. *Alteración el procesamiento y presentación de antígenos.* Se lleva a cabo a través del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), etapa importante para el inicio de una respuesta efectiva del sistema inmune adaptativo contra patógenos. El KSHV codifica dos proteínas de membrana MIR1 y MIR2 (denominadas también Kaposina 3 y 5), las cuales son E3 ubiquitina ligasas para modular la ubiquitilación de moléculas MHC en la superficie de las células infectadas. De manera adicional, MIR2 causa regulación a la baja de ICAM-1 y B7-2 ligandos para células NK.^{5,10}
- e. Una vez que KSHV ha evadido el sistema inmune, genera un microambiente de estrés (hipoxia y estrés oxidativo) en tejidos que se encuentran alrededor de las células infectadas; también el sarcoma de

Kaposi asociado a HV-8 genera lesiones en extremidades donde existe un bajo aporte de oxígeno.

Finalmente, en estudios recientes se ha demostrado que KSVH codifica vIRF33 que permite estabilizar HIF1 α y así producir VEGF; curiosamente el genoma de HV-8 contiene múltiples fragmentos de ADN de HIF1 α que inducen hipoxia en la fase lítica, estableciendo así las lesiones clínicas observadas en los pacientes con SK (figura 3).

Aspectos clínicos

El sarcoma de Kaposi clásico es una enfermedad poco frecuente, se presenta de manera común en hombres ancianos de la región del Mediterráneo con ascendencia judía. Tiene alta incidencia en Italia, Grecia, Turquía e Israel.^{1,3}

La dermatosis suele ser bilateral y predomina en las extremidades, en particular en los miembros inferiores. Las lesiones elementales están representadas por manchas y placas (eritematosas y de color violáceo), progresivamente infiltrantes, que no desaparecen mediante vitropresión y con frecuencia adoptan un aspecto equimótico, hemorrágico o pigmentado. Pueden acompañarse, o encontrarse de manera aislada nódulos angiomasos de consistencia dura o, raramente, nódulos linfangiectásicos de consistencia blanda; ocasionalmente hay linfedema (incluso puede ser la manifestación más ostensible) y fenómeno de Koebner. La afección en mucosas es poco frecuente, y cuando existe se localiza en la boca o en el tracto gastrointestinal, e incluso algunos hablan de lesión aislada en el pene. El daño en vísceras se da en sólo cerca de 10% de los casos.

El SK endémico o africano es el responsable de 10% de cánceres en el centro de África. Presenta un pico en la

primera década de la vida, con una media entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Se puede clasificar en cuatro tipos: nodular, florida, infiltrativo y linfadenopático.

El sarcoma de Kaposi epidémico o asociado al SIDA es más agresivo que el clásico, con localizaciones cutáneas más variadas y lesiones en mucosas y en vísceras más frecuentes. El compromiso digestivo se observa en 35 a 50% de los pacientes.^{2,4}

El SK por inmunosupresión iatrógena puede ocurrir después de trasplante de órgano sólido o en afectados que reciben tratamiento inmunodepresor, en particular en quienes se debe mantener de por vida para impedir el rechazo del injerto. El riesgo de contraer neoplasias ha aumentado de forma notable en los trasplantados, sobre todo el de los tumores inducidos por virus, por ejemplo, las linfoproliferaciones de Epstein-Barr (VEB) y los tumores relacionados con los papilomavirus humanos.

El SK es un tumor que se compone de vasos y células fusiformes, la apariencia microscópica de las lesiones es idéntica en todos los tipos de SK.

Las lesiones iniciales o en parche de sarcoma de Kaposi se caracterizan porque muestran hallazgos histopatológicos poco llamativos que pueden confundirse con los de un proceso inflamatorio. En aumento pequeño, las lesiones muestran un discreto infiltrado inflamatorio superficial y profundo de células mononucleares dispuestas perivascularmente, un incremento de espacios vasculares de morfología irregular y luz estrecha en forma de grieta, tapizados por células endoteliales aplanadas que aparecen salpicadas por todo el espesor de la dermis. En ésta hay una proliferación de canales vasculares irregulares, en ocasiones dentados, que en parte rodean a los vasos sanguíneos preexistentes en algunas áreas. A esta apariencia se le ha denominado “signo del promontorio”.

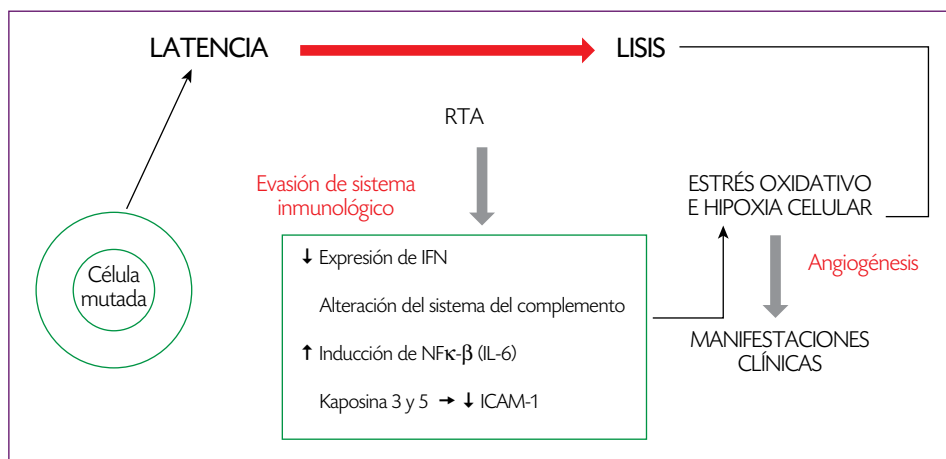


Figura 3. Fase de latencia a la de lítica.

Las lesiones en placa tienden a afectar todo el espesor de la dermis y con frecuencia se extienden a las áreas superficiales del tejido celular subcutáneo. Se observa un incremento de células fusiformes dispuestas en fascículos entre los haces de colágena de la dermis y alrededor de espacios vasculares neoformados. Asiduamente no se observa atipia citológica y el número de mitosis es muy escaso.

En la forma avanzada, tumoral, sarcomatosa o “nodular” se observa proliferación de células fusiformes que se agrupan en haces que se entremezclan con vasos sanguíneos neoformados y fibras de colágena. Las células fusiformes despliegan una actividad mitótica variable y algunos casos muestran atipias celulares moderadas. Además se observa un infiltrado inflamatorio con células mononucleares y a menudo con abundantes células plasmáticas.^{3,11,15-18}

Tratamiento

El manejo de SK va de la mano con la forma de presentación clínica, extensión de las lesiones, de la naturaleza cutáneomucosa o visceral y de los trastornos funcionales ocasionados.¹³

En el sarcoma de Kaposi clásico, la abstención terapéutica puede aceptarse en casos poco evolutivos y con escasa repercusión sistémica.

Las alternativas terapéuticas locales están indicadas en estadios iniciales, principalmente SK cutáneo. Éstas son opciones seguras, sin embargo, las recurrencias son frecuentes. Entre ellas se encuentra la cirugía, el láser y la crioterapia. Entre las alternativas locales figura también la quimioterapia intralesional con alcaloides de la vinca. Las tasas de respuesta se encuentran entre 60 y 92%. El SK es un tumor muy radiosensible. Se ha conseguido remisión completa con dosis entre 15-30 Gy en 85% de los pacientes.^{2,11}

La opción sistémica sólo está indicada si se presenta morfología diseminada, evolución rápida, edema segmentario doloroso.

El interferón alfa considerado de primera línea en esta entidad es sumamente alentador en dosis de 3 a 5 millones de unidades por día.

De manera secundaria puede considerarse el uso de monoquimioterapia: sulfato de vinblastina, etopósido oral y bleomicina. Por último, el empleo de antraciclinas liposomales y taxanos son menos frecuentes.^{11,13}

En el sarcoma de Kaposi asociado a SIDA, primeramente se debe establecer un manejo antirretroviral específico (combinación de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa).

En el sarcoma de Kaposi asociado a trasplante la opción varía de acuerdo con el grupo de trabajo, órgano trasplantado, evolución de la enfermedad o con la presencia de enfermedades oportunistas.

En las formas graves, y sobre todo viscerales sintomáticas, puede usarse la quimioterapia, sin perder de vista el incremento del riesgo infeccioso (excepto para la bleomicina). El interferón alfa está contraindicado porque expone al riesgo de rechazo del injerto.¹²

Existen alternativas que siguen en estudio que podrían ser útiles, ya que actúan directamente en la patogénesis del tumor. Entre ellas se encuentra la talidomida, que posee un efecto antiangiogénico, inhibe el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). 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 COL-3, cuyo efecto también es antiangiogénico.¹²⁻¹⁴

Comentario

Actualmente la epidemia mundial de SIDA ha cobrado relevancia en los sistemas de salud, así como las diferentes patologías subyacentes asociadas, tal es el caso del sarcoma de Kaposi, que en la actualidad es la variedad más frecuente en nuestro medio. Por ello el dermatólogo debe estar familiarizado con las formas clínicas del SK, así como con los aspectos etiopatogénicos que le permitan establecer un diagnóstico correcto, alternativa terapéutica y establecer el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- López L, Olguín G, González K y Ramos A, Sarcoma de Kaposi clásico. Comunicación de dos casos y breve revisión del tema, *Dermatol Rev Mex* 2005; 49:265-9.
- Rojo A, Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso, *Act Med Gpo Ángeles* 2013; 11(1):23-31.
- Schwartz R, Micalli G, Nasca M y Scuderi L, Kaposi sarcoma: a continuing conundrum, *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2):179-206.
- Osterrieder N, Wallaschek N y Kaufer B, Herpesvirus genome integration into telomeric repeats of host cell chromosomes, *Annu Rev Virol* 2014; 1:215-35.
- Cai Q, Verma S, Lu J y Robertson E, Molecular biology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and related oncogenesis, *Advances in Virus Research* 2010; 78:87-142.
- Hensler H, Tomaszewski M, Rappocciolo G, Rinaldo C y Jenkins F, Human herpesvirus 8 glycoprotein B binds the entry receptor DC-SIGN, *Virus Research* 2014; 190:97-103.
- Mettenleiter T, Klupp B y Granzow H, Herpesvirus assembly: an update, *Virus Research* 2009; 143:222-34.

8. Giffin L y Damania B, *KSHV: pathways to tumorigenesis and persistent infection, Advances in Virus Research* 2014; 88:111-59.
9. Muralidhar S, Veytsmann G, Chandran B, Ablashi D, Doniger J y Rosenthal L, Characterization of the human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) oncogene, Kaposin (ORF K12), *J Clin Virol* 2000; 16:203-13.
10. Zong J, Ciufo D, Viscidi R, Alagiozoglou L, Tyring S, Rady P, Oresteín J, Boto W, Kalumbuja H, Romano N, Melbye M, Kang G, Boshoff y Hayward G, Genotypic analysis at multiple loci across Kaposi's sarcoma herpes virus (KSHV) DNA molecules: clustering patterns, novel variants and chimerism, *J Clin Virol* 2002; 23:119-48.
11. Lebbé C y Kérob D, *Maladie de Kaposi, Encycl Méd Chir, Paris, Elsevier SAS, Dermatologie* 2003, 98-655-A-10:12.
12. Martínez M, Pérez L, Escario E y Ribera P, Sarcoma de Kaposi asociado al tratamiento con infliximab, *J Am Acad Dermatol* 2009; 462-464.
13. Toschi E, Sgadari C, Monini P, Barillari G, Bacigalupo I, Palladino C *et al*, Treatment of Kaposi sarcoma: an update, *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13:977-87.
14. Guedes F, Andrade H, Fernandes E, Tuon F, Brasil R, Pagliari C y Duarte M, The effects of human herpesvirus 8 infection and interferon-c response in cutaneous lesions of Kaposi sarcoma differ among human immunodeficiency virus-infected and uninfected individuals, *Brit J Dermatol* 2008; 159:839-46.
15. Requena L y Requena C, Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes, *Acts Dermosifilogr* 2010; 101(3):201-16.
16. Mckee P, *McKee's pathology of the skin with clinical correlations*, 4ª ed, Nueva York, Elsevier Saunders 2012: 1729-35.
17. Elder D, *Histopatología de la piel de Lever*, t 2, 11ª ed, Amolca 2017: 1275-82.
18. Weedon D, *Patología de piel*, Marban 2002: 839-843.

