

Sarcoma de Kaposi

Kaposi's sarcoma

E. Hernández-Ruiz¹, A. García-Herrera², J. Ferrando¹

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia:

M.^a Eugenia Hernández Ruiz
e-mail: mehernandezruiz@gmail.com

Resumen

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia de células endoteliales linfáticas. Se han descrito cuatro tipos clínicos; el clásico, el endémico o africano, el epidémico o asociado a VIH y el yatrogénico.

El diagnóstico es histopatológico. La inmunohistoquímica puede ayudar en los casos dudosos o muy iniciales.

Los tratamientos que se emplean son múltiples, siendo los más destacados la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Dado que es un tumor, en la mayoría de las ocasiones indolente, los tratamientos van encaminados a mantener la enfermedad estable y aliviar la sintomatología. En los casos iatrogénicos y los asociados a VIH, la clínica puede ser más agresiva, con afectación visceral y precisan, por lo tanto, tratamiento sistémico. No existe un estadije ni unas guías terapéuticas claras, motivo por el cual es necesario un consenso en el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

(E. Hernández-Ruiz, A. García-Herrera, J. Ferrando. Sarcoma de Kaposi. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(2):39-48)

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, signo del promontorio, doxorubicina, VHH-8.

Summary

Kaposi's sarcoma is a proliferative disease of lymphatic endothelial cells. There are four main clinical types: classical, endemic or African, epidemic or AIDS related and iatrogenic. Diagnosis is based on histopathological findings, but immunochemistry can help in some difficult cases or initial lesions. There are multiple choices of treatment but the most important ones are surgery, radiotherapy and chemotherapy. Most cases are indolent so treatments are used to avoid disease progression and relieve symptoms. Iatrogenic and AIDS related Kaposi's sarcoma can be more aggressive with visceral involvement and require systemic therapies. There isn't a stadiation scale or therapeutic guidelines, so there is a need of consensus in the following and treatment of these patients.

Key words: Kaposi's sarcoma, promontory sign, doxorubicin, HHV-8.

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia de células endoteliales linfáticas que fue descrita por primera vez en 1872. Clásicamente, se han descrito cuatro grupos que desarrollan los diferentes tipos de sarcoma de kaposi[1] (Tabla 1).

El *sarcoma de Kaposi clásico* se presenta en pacientes de origen mediterráneo, siendo Turquía e Italia, países de alta endemicidad. Suelen presentar un curso lento y benigno. Aparece en la sexta década de la vida. La localización más frecuente es a nivel de extremidades inferiores, con afectación puramente cutánea (Figura 1). Puede haber afectación oral. La enfermedad ganglionar y pulmonar es poco frecuente.

El *sarcoma de Kaposi endémico o africano* aparece en pacientes más jóvenes, entre 30-45 años. Se divide en otros

subtipos como el nodular con curso clínico similar al sarcoma de Kaposi clásico; algunas formas más agresivas: florida e infiltrativa y el subtipo linfadenopático que se presenta en niños y puede ser letal.

El *sarcoma de Kaposi epidémico o asociado a VIH*[2] es más frecuente en varones con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (Figura 2). Tiene predilección por la región cefálica (párpados, nariz y orejas). La afectación de mucosas es frecuente sobretodo a nivel oral (Figura 3) y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad en un 15% de estos casos. Si existe afectación en el tronco, las lesiones siguen una distribución blaschkoide. Estos pacientes pueden presentar afectación extracutáneas: gastrointestinal, pulmonar y ganglionar.

Tabla 1. Principales tipos de sarcoma de Kaposi.

	Clásico	Endémico africano	Epidémico (VIH)	Yatrogénico
Edad	6.ª década	30-45 años	Variable	< 60 años
Pacientes	Mediterráneo (Turquía, Italia)	Africanos	Más frecuente en varones Pacientes oncológicos	Trasplantados
Localización	Extremidades inferiores		Cefálico Oral (15%)	Extremidades inferiores
Extracutáneo	Infrecuente	Frecuente Tipo linfadenopático	Pulmonar Ganglionar	Posible

**Figura 1.** Lesiones de sarcoma de Kaposi en paciente infectado por VIH.

El *sarcoma de Kaposi yatrogénico* se presenta en pacientes con compromiso de su inmunidad, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. Este tipo se observa en pacientes trasplantados[3], oncológicos o afectados de enfermedades inflamatorias/autoinmunes que precisen tratamientos inmunosupresores. La edad de estos pacientes es menor respecto al sarcoma de Kaposi clásico. Aunque puede haber afectación ganglionar y visceral, la afectación cutánea sigue siendo la más frecuente (Figura 4).

Histología

El diagnóstico de SK es histológico. Recientemente Requena[4] y cols., describen las características histológicas de este tipo de tumores. En la biopsia cutánea, por tinción con hematoxilina-eosina, se observan células fusiformes distribuí-

**Figura 2.** Lesiones de sarcoma de Kaposi en paciente infectado por VIH.

das en dermis que dibujan luces vasculares irregulares. Puede haber extravasación hemática (Figura 5). Los restos de hematies degradados pueden formar los glóbulos hialinos, que son estructuras esféricas, eosinófilas y PAS positivas. No son exclusivos del sarcoma de Kaposi ya que se pueden observar en granulomas piogénicos, tejido de granulación y angiosarcomas.



Figura 3. Lesiones orales de sarcoma de Kaposi en paciente infectado por VIH.

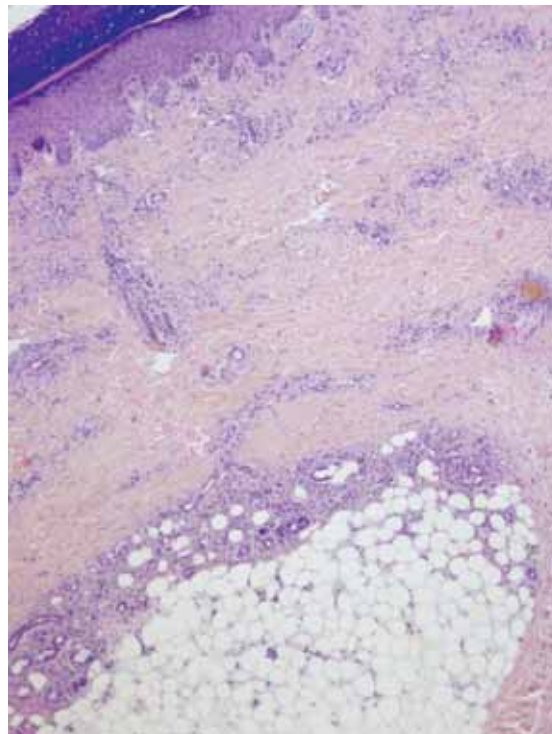


Figura 5. A nivel anatomopatológico se observan células fusiformes que dibujan luces vasculares irregulares.



Figura 4. Lesiones de sarcoma de Kaposi en paciente trasplantado cardíaco.

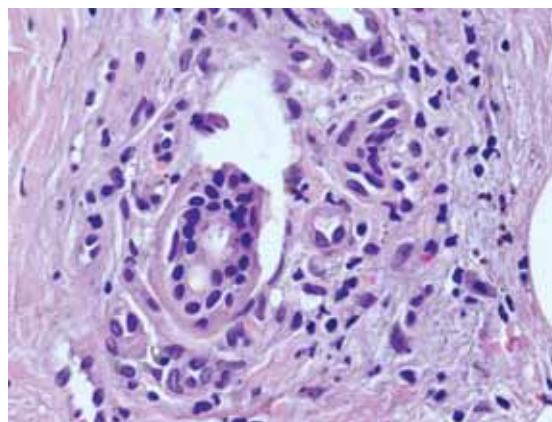


Figura 6. Detalle del signo de promontorio: luces vasculares que disecan vasos preexistentes.

El signo del promontorio también se ha descrito en estos tumores y consiste en luces vasculares que disecan vasos preexistentes (Figura 6).

La histología varía en función de la fase clínica. Así en los estadios iniciales o placa, los hallazgos histológicos son poco llamativos, con infiltrado perivascular linfoplasmocitario en dermis superficial y profundas que incluso puede llevar a confusión con dermatosis inflamatorias. A medida que las

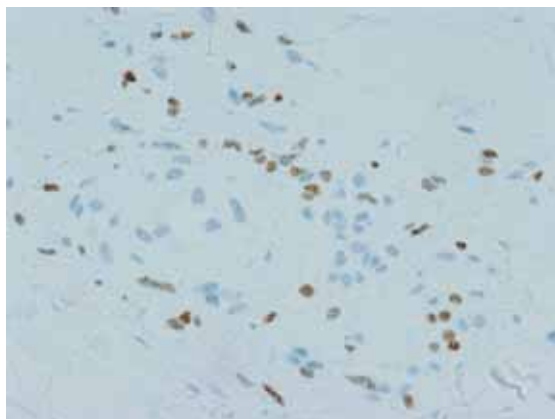


Figura 7. Inmunohistoquímica: positividad para la detección de VHH-8.

lesiones se transforman en placas y nódulos, se produce un aumento de la celularidad fusocelular con luces vasculares irregulares. 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.

El VHH-8 está implicado en su patogenia. Se puede realizar detección del DNA viral por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o bien con anticuerpos monoclonales frente al antígeno nuclear de latencia del VHH-8 (LANA-1) (Figura 7).

Se han descrito otras variantes histológicas de sarcoma de Kaposi[5]:

Variante anaplásica, poco frecuente y caracterizada por el gran pleomorfismo celular con abundantes mitosis. Se observa en pacientes con sarcoma de Kaposi africano y el asociado a VIH. Es una variante más agresiva con mayor poder metastático.

Variante linfangiomatosa, es poco frecuente. Se puede presentar en cualquiera de los cuatro tipos de sarcoma de Kaposi; clásico, endémico, asociado a VIH y el yatrogénico.

Variante ampollosa, debido al gran edema en dermis superficial.

Variante telangiectásica, sólo existe un caso de un paciente con timoma y miastenia gravis, en tratamiento inmunosupresor durante largo periodo de tiempo. Presentaba lesiones de sarcoma de Kaposi nodular que en la histología mostraba grandes luces vasculares ectásicas.

Variante hiperqueratósica o verrucosa, relacionada con el linfedema que se observa en pacientes con infección por VIH. El linfedema crónico induciría cambios de hiperqueratosis y acantosis en la piel afecta. La masa tumoral se puede hallar más profunda en la dermis, haciendo las biopsias tipo “shaving” inadecuadas para el diagnóstico.

SK queloidal[6] con tres casos descritos en 1994. En dermis se observa un colágeno denso que puede enmascarar las células fusiformes típicas del sarcoma de Kaposi.

SK micronodular[7], descrito recientemente. Las células fusiformes adquieren una disposición nodular en dermis reticular. Se ha observado en casos de sarcoma de Kaposi clásico y asociados a VIH.

Variante tipo granuloma piogénico[8]. Las lesiones nodulares que se traumatizan pueden inflamarse y simular histológicamente un granuloma piogénico. A parte, algunos granulomas piogénicos pueden presentar cambios histológicos que recuerden a un sarcoma de Kaposi.

SK equimótica[9] presenta una notable extravasación de hematíes. Se relaciona con casos de sarcoma de Kaposi asociado a VIH. Clínicamente se confunden con equimosis o manchas en vino de Oporto.

SK intravascular[10]. Se han descrito 6 casos; 4 en pacientes con sarcoma de Kaposi clásico y dos en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a infección por VIH. Se observa proliferación de células fusiformes en el interior de luces vasculares.

Clínica

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

Las lesiones pueden variar desde pequeño tamaño hasta varios centímetros de diámetro. En su evolución pueden permanecer estables durante meses, incluso años o crecer rápidamente y diseminarse.

Se han descrito en la literatura hasta diez *variantes* diferentes: macular, en placas, en nódulo, linfadenopática, exofítica, infiltrativa, equimótica, telangiectásica, queloidal y cavernosa o linfangiomatosa.

La *forma* linfadenopática aparece en niños africanos y es letal en una alta proporción de casos. Las formas exofítica e infiltrativa se presentan en adultos africanos. La forma cavernosa o linfangiomatosa se presenta en adultos en forma de linfedema crónico y lesiones en extremidades inferiores en forma de nódulos compresibles que parecen estructuras quísticas rellenas. En la histología de esta variante cavernosa se observan redes de vasos linfáticos

dilatados, irregulares y compresibles. Las células que revisten el endotelio de estos vasos linfáticos son planas y sin atipia citológica.

Localizaciones frecuentes de sarcoma de Kaposi son piel, mucosa oral, ganglios. A nivel visceral, los órganos más frecuentemente afectados son pulmón, tracto gastrointestinal, genitales externos, orofaringe, amígdalas, cavidad nasal, hígado, bazo y médula ósea. Se han descrito casos con localizaciones menos frecuentes[11] como hueso, nervios periféricos, laringe, cerebral, ojo y oído, glándulas salivales, corazón, riñón, páncreas...

En general, la afectación gastrointestinal y oral es más frecuente en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a VIH. No se realizan endoscopias de rutina a no ser que el paciente refiera semiología intestinal.

En la mayoría de casos, el sarcoma de Kaposi sigue un curso crónico, indolente. No obstante, la ausencia de una terapia que erradique al VHH-8 hace que no podamos hablar de curación. Con los diferentes tratamientos se intenta mantener la enfermedad estable y evitar la progresión.

Patogenia

En general podemos referir tres causas de SK: el VHH-8, la inmunosupresión y la yatrogenia.

Virus VHH8

Es un gammaherpes virus, DNA implicado en la patogenia del sarcoma de Kaposi, tanto es así que también recibe el nombre de virus herpes asociado a sarcoma de Kaposi. También se ha visto implicado en enfermedad de Castleman, en su variante multicéntrica o plasmoblástica y en el linfoma de cavidades.

Es un virus oncogénico. Se integra en el DNA celular y tiene diferentes efectos que promueven la producción de tumor.

1. Aumento de la proliferación celular por inhibición de genes que regulan el ciclo celular como p53 y Rb.
2. Promueve la producción de citoquinas pro-angiogénicas como IL6, IL8, TNF beta y VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular). Se ha comprobado la regresión de sarcomas de Kaposi con el uso de fármacos anti-VEGF en modelos murinos.
3. El virus evade el sistema inmune. Las primeras vías del sistema inmune ante una infección vírica son interferón y complemento. El virus inhibe la vía del interferón y con la producción de KCP (proteínas de control de complemento) inhibe el complemento.

No obstante, la serología positiva para el VHH-8 no determina por sí sola la aparición de la patología. En un reciente estudio realizado en España, Gambús y cols.[12] recogieron una muestra de aproximadamente 1.700 pacientes, entre los que se incluían pacientes donantes de sangre, niños, y varones que acudían a centros de enfermedades de transmisión sexual algunos de ellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Se vio que ninguno de los niños mostraba serología positiva para VHH-8. En los donantes de sangre la prevalencia de serología positiva era de 6,5%. Las cifras más elevadas de serología positiva para VHH8 se encontraban entre los varones homosexuales con infección por VIH (86,7%).

Se postulaba la posibilidad de transmisión sexual de este virus dado que en los niños no se hallaban anticuerpos frente éste.

Emond y cols.[13] realizaron un estudio en París, en el que querían determinar la prevalencia de serologías positivas para VHH8 en pacientes en lista pre-trasplante, cuál era la tasa de seroconversión tras el trasplante y cuál era el riesgo de desarrollo de sarcoma de Kaposi.

Observaban una prevalencia de serologías positivas del 2,7% en los pacientes en lista de trasplante, similar a la de la población general de París. Sólo se registro un caso de seroconversión post-trasplante.

En países con bajas prevalencias de infección por VHH8, determinar el estado serológico de un paciente pre-trasplante no tiene mucho interés, pero esto podría resultar de utilidad en países con alta endemicidad. El hecho de conocer el estado de portador de VHH8 en un paciente pre-trasplante puede ayudar a realizar un diagnóstico precoz en estos pacientes, incluso con signos clínicos incipientes como el edema en extremidades inferiores.

También se puede tener en cuenta a la hora de plantear el tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, incluyendo en sus pautas terapéuticas agentes con menor poder carcinogénico como sirolimus[14].

Sarcoma de Kaposi yatrogénico

Este tipo de sarcoma de Kaposi se presenta en pacientes con sistema inmune comprometido ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. Se han descrito casos en pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias que precisan tratamientos inmunosupresores, principalmente corticoides sistémicos[15].

Una de las series más largas publicadas recientemente de sarcoma de Kaposi yatrogénico en pacientes trasplantados pertenece al grupo italiano de Piselli y cols.[16].

Recogen 4.767 pacientes con trasplante de órgano sólido, de 7 centros de Italia, entre 1970-2006, de entre éstos, encuentran 73 casos de sarcoma de Kaposi, 62 de éstos en varones con una edad media de 48 años.

Así pues, este tipo de sarcoma de Kaposi yatrogénico, es más frecuente en varones y la edad media de presentación es más joven que en la variante clásica.

La inmunosupresión

Clásicamente se había considerado que los pacientes con trasplante renal tenían un mayor riesgo de padecer sarcoma de Kaposi yatrogénico.

Actualmente, se considera que el principal factor de riesgo para el desarrollo de sarcoma de Kaposi yatrogénico es el grado de inmunosupresión y no el tipo de trasplante, aunque si es cierto que determinados tipos de trasplante precisan de pautas inmunosupresoras más potentes para evitar el rechazo, tal como sucede en el trasplante cardíaco.

Se utilizan diversos fármacos para evitar el rechazo de órgano trasplantado: corticoides orales, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus...

La ciclosporina tiene un fuerte poder inmunosupresor pero es bien conocido su riesgo carcinogénico.

El sirolimus o rapamicina, es un inhibidor de mTOR. Aunque posee menos poder inmunosupresor que la ciclosporina para evitar el rechazo, se ha visto que ejerce un efecto anti-angiogénico y por ello anti-tumoral. Campistol y cols.[19], han descrito casos de pacientes con regresión del sarcoma de Kaposi yatrogénico tras el cambio de su medicación inmunosupresora por sirolimus. La serie más larga descrita por este grupo de autores, es de 2005 con 7 pacientes trasplantados renales, afectados de SK yatrogénico, todos ellos en extremidades inferiores con regresión del sarcoma en 6 de 7 en 8 meses tras el inicio de sirolimus, dejando una leve atrofia hiperpigmentada.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la angiomatosis bacilar, angiosarcomas y hemangiomas. La angiomatosis bacilar está causada por especies de Bartonella, un bacilo gram negativo que responde a tratamiento antibiótico. Se presenta en forma de múltiples pápulas eritematosas y violáceas que pueden llegar a formar nódulos y ulcerarse.

Las formas más nodulares de sarcoma de Kaposi deben diferenciarse también de esporotricosis e infecciones por micobacterias atípicas, entre ellas *Mycobacterium Marinum*.

PseudoKaposi o Acropangiodermatitis

Otro diagnóstico diferencial es el pseudosarcoma de Kaposi o acropangiodermatitis. Se trata de una entidad descrita en pacientes amputados, pacientes en hemodiálisis con fistulas arteriovenosas, en pacientes infectados por VHC o en asociación con malformaciones vasculares (síndrome Klippel-Trenaunay, síndrome Stewart-Bluefarb...)

Se presenta en forma de pápulas violáceas que afectan tercio más distal de extremidades inferiores, generalmente. Se pueden ulcerar y sangrar. Las lesiones bilaterales suelen asociarse a insuficiencia venosa crónica subyacente, mientras que las lesiones unilaterales sugieren una malformación vascular subyacente.

No tiene relación con el VHH-8 a diferencia del sarcoma de Kaposi.

Estadía

No existe un consenso sobre el estadiaje en el sarcoma de Kaposi. Se ha propuesto una clasificación del sarcoma de Kaposi en los siguientes estadios:

- Estadio I o maculopapular: Pequeñas máculas en extremidades inferiores.
- Estadio II o infiltrativo: Placas en extremidades inferiores.
- Estadio III o florido: Múltiples placas angiomatoides y nódulos en extremidades inferiores que se ulceran.
- Estadio IV o diseminado: Las placas y nódulos se extienden más allá de las extremidades inferiores.

Los estadios I y II se subdividen en:

- Grupo A: progresión lenta.
- Grupo B: progresión rápida, con aumento del número de placas/nódulos o de la extensión que éstos ocupan en 3 meses desde la última exploración.

Los pacientes en estadios I y II suelen presentar menos complicaciones y menor afectación gastrointestinal y visceral; lo contrario que en los pacientes en estadio III y IV.

Los pacientes en estadio IV presentan todos una progresión rápida. Este tipo de estadiaje no se usa ampliamente pero puede ayudar a predecir la evolución de los pacientes en función de la clínica que presentan.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del SK son múltiples[17]; cirugía, radioterapia y quimioterapia son las

Tabla 2. Tratamientos del sarcoma de Kaposi.

Abstención	Talidomida
<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes ancianos – Sarcoma de Kaposi clásico – Pocas lesiones 	
Terapia antiretroviral de gran actividad	Cirugía:
<ul style="list-style-type: none"> – SK epidémico 	<ul style="list-style-type: none"> – Cirugía excisional – Legrado – Criocirugía
Quimioterapia	Láser
<ul style="list-style-type: none"> – Vinblastina, vincristine – Daunorubicina – Doxorubicina liposomal – Paclitaxel – Bleomicina 	<ul style="list-style-type: none"> – Lesiones orales – Lesiones maculares
Retinoides	Radioterapia
<ul style="list-style-type: none"> – Gel alitretinoína 	
Interferón alfa	

tres principales. El tratamiento en el SK debe ser individualizado. La elección de un tratamiento depende de si se trata de lesiones únicas o enfermedad diseminada, si hay afectación visceral y del estado inmunológico del paciente (Tabla 2).

La abstención terapéutica y la observación pueden ser una opción cuando el número de lesiones es limitado y son asintomáticas o en pacientes ancianos en la forma clásica. El edema de extremidades inferiores se puede manejar con medidas de compresión local.

En el tratamiento del SK asociado a VIH es imprescindible el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ya que previene la aparición de nuevas lesiones y favorece la regresión de lesiones preexistentes[18]. Se ha observado que estos efectos beneficiosos están directamente ligados al aumento de la cifra de CD4 y al descenso de carga viral, no obstante, resulta un tanto contradictorio que se han descrito casos de SK asociado al síndrome de reconstitución inmune.

Los *tratamientos locales* están indicados en casos de enfermedad en estadios iniciales, SK cutáneo. Son tratamientos fáciles de realizar y seguros aunque las recurrencias son frecuentes. Entre ellos se encuentra la cirugía, el láser y la crioterapia.

La *cirugía* está indicada en aquellos casos de SK clásico con lesión única, que producen sintomatología como el sangrado y que son fáciles de resear desde el punto de vista quirúrgico. Ésta puede ser cirugía excisional, legrado con electrocauterización o criocirugía.

El *láser* se puede utilizar para destruir masa tumoral. Se han empleado el láser Argon, 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 vinblastina o vincristina, tanto en lesiones cutáneas como orales. Las tasas de respuesta se encuentran entre el 60-92%. En casos de SK asociado a la infección por VIH también se ha utilizado la bleomicina local con respuestas variables.

El SK es un tumor muy radiosensible. Se ha conseguido remisión completa con dosis entre 15-30 Gy en un 85% de los pacientes. No obstante, cuando se irradia la región oral, la mucositis secundaria puede llegar a ser muy importante. Este efecto adverso se puede minimizar fraccionando las dosis a 1-5 Gy hasta llegar a la dosis total de unos 15 Gy.

La *radioterapia* se puede emplear de forma aislada en el tratamiento de lesiones únicas o como adyuvante a la quimioterapia sistémica.

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

Los más activos serían los *agentes citotóxicos* derivados de la vinca (vincristina y vinblastina), bleomicina, ectoposido, antraciclinas liposomales y paclitaxel.

La vinblastina tiene como efecto secundario la mielosupresión. La vincristina es menos tóxica, motivo por el cual algunos autores recomiendan pautas de tratamientos semanales alternantes de vincristina y vinblastina.

La *bleomicina* se ha empleado en el tratamiento de SK asociado a infección por VIH. Se puede administrar intramuscular o endovenoso y las tasas de respuesta son ligeramente más elevadas con la segunda vía de administración (65% vs 48%).

Las *antraciclinas liposomales* son los agentes más empleados. Son menos tóxicas que las formas no liposomales y que los derivados de la vinca. Son, principalmente, la daunorubicina y la doxorubicina liposomal. Se han estudiado ampliamente en el tratamiento del SK asociado a VIH. Estos liposomas pegilados prolongan su tiempo de circulación en el plasma y actúan más a nivel de la vasculatura propia del tumor.

No existen protocolos estandarizados, pero la mayoría de clínicos eligen la doxorubicina liposomal pegilada como agente quimioterápico. Se considera fármaco de 1º elección a no ser que exista contraindicación cardíaca. La dosis es de

20 mg/m² cada 3 semanas. La duración del tratamiento tampoco está estandarizada. Si no hay respuesta a la doxorubicina, los fármacos usados de segunda línea son vinblastina sola o en combinación con bleomicina, etopósido y gemcitabina.

En el *sarcoma de Kaposi yatrogénico* el tratamiento de elección es quimioterapia y radioterapia. Es importante intentar modificar el tratamiento inmunosupresor del paciente, introduciendo fármacos que eviten el rechazo y que a su vez posean efecto antineoplásico como el sirolimus o rapamicina[18].

En el *sarcoma de Kaposi asociado a infección por VIH*, la introducción del tratamiento antivírico de gran actividad (TARGA), con la consecuente mejoría del sistema inmune del paciente, es un pilar básico del tratamiento. Se ha descrito un tipo de sarcoma de kaposi regresivo. El tratamiento con TARGA puede llevar a la regresión completa de las lesiones tumorales en estos pacientes.

Clínicamente, la regresión se observa por aplanamiento de las lesiones y evolución a una coloración marronácea. A nivel histológico se observa una disminución de la celularidad, un estroma esclerótico abundante y un infiltrado plasmocitario perivascular abundante. Cuando la regresión es completa, pueden llegar a desaparecer las células fusiformes y se observa en dermis un discreto aumento en el número de capilares. La tasa de recidivas post-tratamiento en el sarcoma de Kaposi es elevada.

Un reciente estudio realizado por Cianfrocca y cols.[19], con 73 pacientes afectados de SK asociado a la infección por VIH, comparaba dos líneas de tratamiento quimioterápico, doxorubicina liposomal pegilada (37 pacientes) y paclitaxel (36 pacientes). Las dosis empleadas y los regímenes de tratamiento eran: paclitaxel 100 mg/m² endovenoso cada 14 días y doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/m² endovenoso cada 21 días. Las tasas de respuesta eran similares en ambos fármacos. Se conseguía respuesta completa en un 8% de los pacientes en tratamiento con paclitaxel y en un 5% de los pacientes tratados con doxorubicina liposomal. Un 73% de los pacientes recibían tratamiento antiretroviral. Concluyen que ambos tratamientos ofrecen tasas de respuesta similares pero el perfil de seguridad es diferente. Paclitaxel puede producir toxicidad hematológica grado 3-4, alopecia y neuropatía sensorial en mayor medida que la doxorubicina. La mayoría de los pacientes referían una mejoría en la sintomatología, dolor y edema, si eran tratados con quimioterapia.

Existen tratamientos que siguen en estudio y en fase de *ensayos clínicos*, que podrían ser útiles ya que actúan directamente en la patogénia del tumor. Entre ellos se

encuentra la talidomida, que posee un efecto anti-angiogénico ya que inhibe bFGF y VEGF. Se han descrito diversas pautas, pero ninguna de ellas queda bien establecida. Estudios que aún se están realizando recomiendan dosis altas para conseguir tasas de respuesta parcial de entorno al 40%. Dosis tan elevadas de talidomida producen efectos adversos como somnolencia, neutropenia, rash, fiebre, miositis y depresión.

Entre los fármacos que se encuentran en *estudios experimentales* destacan los oligonucleótidos "antisense" que inhiben bFGF (ASbFGF) y VEGF (ASVEGF), y tendrían poder anti-angiogénico. Otros fármacos, no aprobados en la actualidad, serían los inhibidores de las metaloproteasas (MMP) como el llamado COL-3. La inhibición de estas metaloproteasas tendría también un efecto anti-angiogénico. Como efecto secundario produce fotosensibilidad.

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

Respecto al uso de *retinoides sistémicos*, existen estudios que demuestran tasas de respuesta parcial mayores con cis-retinoico (37%) respecto de all-trans-retinoico (17%). Se han empleado en pacientes con SK asociado a VIH, por lo que recibían ya tratamiento con HAART e inhibidores de proteasas, por lo que es difícil de demostrar el efecto real de los retinoides sistémicos. Se han usado también gel de alitretinoína al 0,1%. Está aprobado su uso por la FDA para el tratamiento de sarcoma de Kaposi asociado a VIH.

El *interferón alfa* también se ha empleado en el tratamiento de SK. IFN alfa tiene varios efectos entre ellos inhibe la replicación de 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 metaloproteasas (MMP9). La reducción de la masa tumoral que induce es dosis dependiente y se necesitan dosis mayores a 20 x 10⁶ U/m² con lo que los efectos adversos producidos por IFN son mayores (fiebre, cuadro pseudogripal).

Entre los tratamientos anti-VHH-8, se ha propuesto un papel profiláctico de *ganciclovir* oral para evitar el desarrollo de SK. No obstante, estos resultados no se han podido reproducir en otros estudios posteriores.

Bibliografía

- Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007; 9: 230-6.
- Eng W, Cockerell CJ. Histological features of Kaposi sarcoma in a patient receiving highly active antiviral therapy. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 127-32.
- Stribling J, Weitzner S, Smith GV. Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer* 1978; 42: 442-6.
- Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 201-16.
- Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic Pathol* 2008; 3: 31.
- Schwartz RA, Spicer MS, Janniger CK, Cohen PJ, Melczer MM, Lambert WC. Keloidal Kaposi's sarcoma: report of three patients. *Dermatology* 1994; 189: 271-4.
- Kempf W, Cathomas G, Burg G, Trüeb RM. Micronodular Kaposi's sarcoma - a new variant of classic-sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2004; 208: 255-8.
- Wyatt ME, Finlayson CJ, Moore-Gillon V. Kaposi's sarcoma masquerading as pyogenic granuloma of the nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 280-2.
- Schwartz RA, Spicer MS, Thomas I, Janniger CK, Lambert WC. Ecchymotic Kaposi's sarcoma. *Cutis* 1995; 56: 104-6.
- Luzar B, Antony F, Ramdial PK, Calonje E. Intravascular Kaposi's sarcoma - a hitherto unrecognized phenomenon. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 861-4.
- Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008; 8: 190.
- Gambús G, Bourboula D, Esteve A, Lahoz R, Rodríguez C, Bolao F et al. Prevalence and distribution of HHV-8 in different subpopulations, with and without HIV infection, in Spain. *AIDS* 2001; 15: 1167-74.
- Emond JP, Marcelin AG, Dorent R, Milliancourt C, Dupin N, Frances C et al. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in heart transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2217-9.
- Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc* 2005; 37: 3836-8.
- Toyohama T, Nagasaki A, Miyagi J, Takamine W, Sunagawa K, Uezato H et al. Kaposi's sarcoma in a human immunodeficiency virus-negative patient treated with corticosteroid for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2003; 42: 448-9.
- Piselli P, Busnach G, Citterio F, Frigerio M, Arbustini E, Burra P et al. Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970-2006. *Transplant Proc* 2009; 41: 1227-30.
- 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: 977-87.
- Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrossa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-2.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube B, Aboulafia D et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi's Sarcoma: Evidence for symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 3969-77.

Cuestionario de autoevaluación

- El sarcoma de Kaposi clásico suele presentarse:
 - 30-45 años.
 - Infancia.
 - Sexta década.
 - Adolescencia.
 - No tiene relación con la edad.
- Cuál de estos órganos se afecta más frecuentemente en los casos de enfermedad diseminada:
 - Sistema nervioso central.
 - Hígado.
 - Riñón.
 - Huesos.
 - Pulmón.
- En relación al SK epidémico, ¿cuál es la cierta?
 - Es más frecuente en varones ancianos.
 - Suele afectar a extremidades inferiores.
 - La afectación oral puede ser la manifestación inicial hasta en el 15% de los casos.
 - No requiere tratamiento.
 - La terapia HAART no juega un papel importante.
- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta respecto a la variante anaplásica de SK?:
 - Es poco frecuente.
 - Se observa en pacientes con SK yatrogénico y epidémico.
 - Se caracteriza por el elevado número de mitosis y de pleomorfismo celular.
 - Puede producir metástasis.
 - Es una variante indolente.
- Todas las siguientes son variantes histopatológicas de SK, excepto una ¿Cuál de ellas no es una variante?:
 - Anaplásica.
 - Telangiectásica.
 - Yatrogénica.
 - Linfangiomatosa.
 - Hiperqueratósica.
- Una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - SK clásico: extremidades inferiores.
 - SK yatrogénico: afectación visceral.
 - SK epidémico: región cefálica.
 - SK clásico: afectación pulmonar.
 - SK epidémico: asociado a VIH.
- Respecto a la histología, una afirmación no es cierta:
 - El diagnóstico de SK es histopatológico.
 - Se observan células fusiformes en dermis que dibujan luces vasculares irregulares.
 - La extravasación hemática puede estar presente.
 - Se ha descrito el signo del promontorio.
 - Los glóbulos hialinos son exclusivos del SK.
- De las siguientes técnicas de inmunohistoquímica todas son positivas en SK excepto:
 - CD68.
 - CD31.
 - Ac monoclonales anti-VHH-8.
 - CD34.
 - D2-40.

9. Respecto al SK yatrogénico, una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - a) Está relacionado con el grado de inmunosupresión.
 - b) Se puede observar en pacientes trasplantados.
 - c) Es más frecuente en pacientes trasplantados de riñón.
 - d) El riesgo es mayor en el primer año post-trasplante.
 - e) Suelen precisar tratamiento sistémico.
10. Respecto a estos fármacos, ¿cuál es cierta?
 - a) La ciclosporina es más potente para evitar el rechazo post-trasplante que la rapamicina.
 - b) La rapamicina posee un efecto antiangiogénico y anti-tumoral.
 - c) No se debe cambiar el tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados aunque presenten SK.
 - d) La ciclosporina tiene mayor riesgo oncogénico que sirolimus.
 - e) Ni ciclosporina ni rapamicina se han relacionado con el desarrollo de SK, ya que éste es debido sólo a la presencia de VHH-8.
11. Una de las siguientes asociaciones no es correcta:
 - a) Estadio I o maculopapular.
 - b) Estadio II o infiltrativo.
 - c) Estadio III o diseminado.
 - d) Estadio III: placas y nódulos en extremidades inferiores que se ulceran.
 - e) Estadio IV: las lesiones se extienden más allá de las extremidades inferiores.
12. Una de las siguientes afirmaciones respecto a la histología no es correcta:
 - a) Varía en función de la fase clínica.
 - b) En la variante linfangiomatosa las biopsias tipo shaving pueden no ser útiles para el diagnóstico.
 - c) La variante hiperqueratósica se relaciona con el linfedema crónico.
 - d) El signo del promontorio se ha descrito en este tipo de tumores.
 - e) Los glóbulos hialinos son PAS positivos.
13. Todos los siguientes están implicados en la patogenia del SK excepto uno:
 - a) VHH-8.
 - b) Corticoides orales.
 - c) VIH.
 - d) Inmunosupresión.
 - e) VHH-6.
14. Una de los siguientes no es un mecanismo de acción del VHH-8:
 - a) Inhibe genes que regulan el ciclo celular.
 - b) Aumenta las citoquinas pro-angiogénicas.
 - c) Inhibe la vía del interferón.
 - d) Disminuye los niveles de VEGF.
 - e) Inhibe el complemento por medio de las KCP (proteínas de control de complemento).
15. Una de las siguientes afirmaciones es cierta respecto VHH-8:
 - a) Su presencia determina la aparición de SK en todos los casos.
 - b) Es un virus RNA.
 - c) Países como Turquía presentan una alta endemicidad.
 - d) Es exclusivo de sarcoma de Kaposi.
 - e) Las tasas de seroconversión post-trasplante son elevadas.
16. Una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - a) Algunas formas de SK pueden simular granulomas piogénicos.
 - b) Las formas nodulares pueden ulcerarse.
 - c) La forma linfadenopática en el SK africano es típica de ancianos.
 - d) Las formas nodulares pueden plantear dudas diagnósticas con la esporotricosis o la infección por micobacterias atípicas.
 - e) El SK clásico se presenta en pacientes más mayores que el SK endémico o africano.
17. Respecto a la doxorubicina liposomal pegilada, una es falsa:
 - a) Su toxicidad es menor que las formas no liposomales.
 - b) La dosis empleada suele ser de 20 mg/m² endovenoso cada 21 días.
 - c) Es más tóxica que las antraciclinas como vincristina o vinblastina.
 - d) Su principal toxicidad es cardiovascular.
 - e) Está indicada en el tratamiento de otros trastornos linfoproliferativos y leucemias.
18. Una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - a) El tratamiento del SK es curativo.
 - b) La abstención terapéutica puede realizarse en el caso de lesiones únicas de SK clásico.
 - c) Es un tumor muy radiosensible.
 - d) Si existe afectación visceral requiere tratamiento sistémico.
 - e) El tratamiento HAART en pacientes VIH puede hacer regresar las lesiones.
19. De los siguientes agentes quimioterápicos, ¿cuál es el más utilizado?:
 - a) Etopósido oral.
 - b) Daunorubicina liposomal.
 - c) Doxorubicina liposomal pegilada.
 - d) Bleomicina.
 - e) Vincristina.
20. Todas las siguientes son indicaciones para tratamiento sistémico excepto una:
 - a) Enfermedad rápidamente progresiva.
 - b) Enfermedad diseminada.
 - c) SK yatrogénico.
 - d) Afectación visceral.
 - e) Edema acompañante.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 4 de 2012.

Respuestas del cuestionario del número 6 de 2011: 1c, 2d, 3e, 4e, 5a, 6a, 7d, 8b, 9e, 10b, 11e, 12c, 13b, 14a, 15e