

Caso para diagnóstico

Sara Pérez Cortés,* Myrna del Carmen Rodríguez Acar,* Alberto Ramos Garibay,** Raphael Mejía Granilla, *** Marisela Valencia Álvarez****



Figura 1. Neoformaciones de aspecto nodular en dorso de mano izquierda.



Figura 2. Neoformaciones planas que semejan «manchas» en palmas.



Figura 3. Neoformaciones planas, exofíticas y edema en pie izquierdo.



Figura 4. Neoformaciones planas, exofíticas y costras melicéricas.

- * Dermatóloga.
- ** Dermatopatólogo.
- *** Residente de 3er año de Dermatología.
- **** Residente de 2º año de Dermatología.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSDF.

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

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años de edad, bisexual, originario de México, D.F., el cual presenta una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades; del tronco compromete la cara anterosuperior derecha del tórax, de la extremidad superior izquierda afecta cara dorsal de mano y palmas (*Figuras 1*



Figura 5. Neoformaciones con superficie escamosa.



Figura 6. Maceración, escama y neoformaciones planas en región interdigital de pie izquierdo.

y 2); de la extremidad inferior derecha el dorso del pie y de la izquierda, caras laterales y dedos, pliegues interdigitales y plantas (Figuras 3 a 6). Es bilateral y asimétrica. Constituida por múltiples neoformaciones planas, con aspecto de pápulas y nódulos de color violáceo de distintos tamaños y formas infiltradas; algunos de éstos confluyen formando grandes placas de bordes definidos, algunas áreas exulceradas con costras melicéricas y escama se acompañan, además de edema hasta maléolo tibial izquierdo. Evolución crónica, dolorosa a la bipedestación.

En resto de piel y anexos no se encontraron alteraciones aparentes.

Al interrogatorio refirió una evolución de 7 años, con «manchas» en el pie izquierdo, de pocos milímetros, que aparecieron de manera súbita, asintomática, con

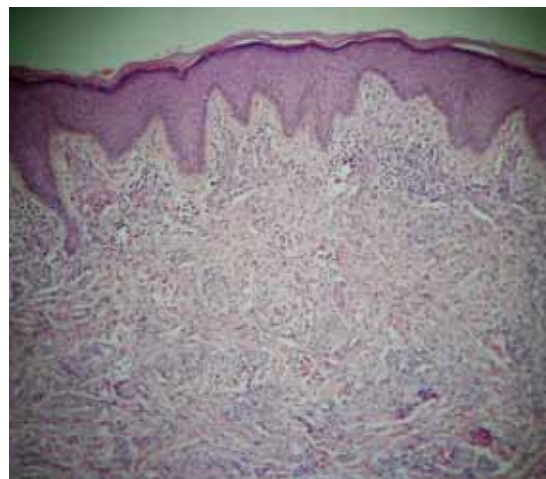


Figura 7. (H&E 10x). Hendiduras neoformadas y anastomosadas que disecan el colágeno de la dermis, con discreto infiltrado linfoplasmocitario alrededor de los vasos.

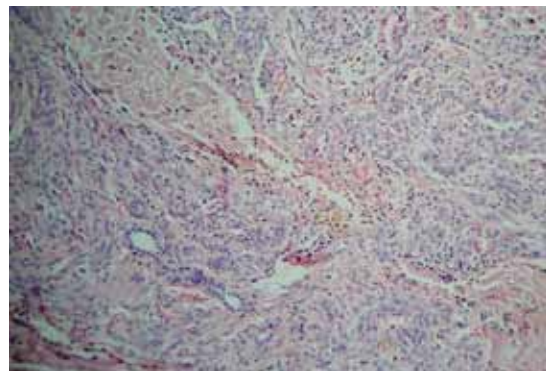


Figura 8. (H&E 25x). Proliferación vascular con globos hialinos.

posterior crecimiento y diseminación al tronco y extremidades superiores. Un mes antes de acudir a consulta inicia con dolor intenso a nivel de plantas, edema local, además de pérdida de 7 kg de peso. Sin antecedentes personales patológicos.

Se realizó biopsia incisional de neoformación de mano izquierda en la cual se observó una epidermis con acantosis regular moderada a expensas de los procesos interpapilares; la dermis superficial, media y profunda muestra una neoformación difusa constituida por vasos capilares y numerosas luces vasculares inmaduras que se mezclan con células de estirpe endotelial. Extravasación importante de glóbulos rojos con escasos depósitos de hemosiderina (Figuras 7 y 8).

Con los datos clínicos e histopatológicos, ¿Cuál es su diagnóstico?

Diagnóstico: Sarcoma de Kaposi

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor vascular maligno en los Estados Unidos de América que frecuentemente se asocia a infección por VIH y a trasplante de órganos sólidos.¹

En 1872 en Viena, el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi describió el hallazgo de una neoplasia rara que afectaba a los hombres mayores. Debido a que dichas lesiones consistían en placas, manchas y nódulos rojizos, violetas o cafés, nombró a esta patología Sarcoma hemorrágico idiopático múltiple. Conforme la histología evolucionó, fue claro que los hallazgos característicos en las lesiones tumorales del sarcoma de Kaposi eran las células en huso, las cuales tienen muchas semejanzas con los macrófagos, células del músculo liso y linfáticas.²

Se han descrito muchas variantes morfológicas del sarcoma de Kaposi, como el anaplásico, telangiectásico, hiperqueratósico, queloidal, micronodular (tipo granuloma piógeno), equimótico, intravascular y las llamadas variantes linfedematosas.³

Es un trastorno vascular, proliferativo, multifocal, que tiene características de neoplasia (crecimiento incontrolado) pero que puede involucionar si se mejora el sistema inmunológico del huésped.⁴

Etiopatogenia

En la actualidad se acepta que el SK resulta de una infección asociada a herpes virus humano tipo 8 (HVH 8). Se han identificado varios subtipos, mostrando prevalencia variable en diferentes poblaciones.⁵

El SK afecta en dos fases a los tejidos: latente y lítica. Se requiere de las dos para que se desarrolle el potencial oncogénico.³ La fase latente puede ser prolongada, particularmente en personas inmunocompetentes, requiriendo de un desencadenante adicional, como la deficiencia inmune, para que se inicie el desarrollo de un tumor. Puede ser que la mayoría de las personas inmunocompetentes con seropositividad para SK nunca desarrollen la enfermedad clínica.⁴

El desarrollo del SK está ligado a inmunodeficiencia en varios tipos de enfermedades, asociado a SIDA generalmente, aunque no exclusivamente, se presenta en pacientes VIH positivos con cuentas celulares de T-CD4 bajas (menores de 150 cel/mm³). Después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA ó HAART por sus siglas en inglés), se observó descenso importante en el SK. Los efectos de la TARAA son multifactoriales e incluyen la inhibición de replicación

del VIH, subsecuente fortalecimiento de la inmunidad del huésped, y disminución de la respuesta inmune contra SK. Hasta el momento no está claro por qué algunos pacientes continúan presentando SK asociado a SIDA, que no mejora a pesar de contar con una cantidad de células de T-CD4 altas y con supresión de la viremia por VIH.³

Ahora se sabe que las lesiones del SK pueden progresar o sufrir regresión. La regresión espontánea es rara, generalmente se observa al mejorar la inmunosupresión en receptores de trasplante, y más comúnmente posterior al inicio de TARAA.³

Clasificación

Se ha dividido en cuatro grupos, dependiendo de la población afectada: 1. Clásico en hombres ancianos o de origen mediterráneo, o judíos Ashkenazi; 2. Endémico en infantes y hombres jóvenes de África (incluyendo el tipo linfadenopático fulminante); 3. Iatrogénico en pacientes con regímenes inmunosupresores o receptores de trasplantes y 4. Epidémico en hombres homosexuales (o relacionado al VIH).^{4,2}

Clásico

Conocido también como crónico, europeo o esporádico; esta forma principalmente afecta a hombres mayores de 60 años, de origen mediterráneo o judíos Ashkenazi (90% de los casos), con una proporción hombre-mujer de 10-13:1. Prácticamente no se observa en EUA y no se relaciona con infección por VIH. Sin embargo, se puede asociar con neoplasias malignas y desórdenes del sistema inmunológico. Afecta solamente la piel y el tejido subcutáneo; el SK esporádico no reduce significativamente el tiempo de vida.

Las lesiones generalmente están asociadas a linfedema, el cual es causado por drenaje ineficiente del fluido intersticial. Debido a que los vasos linfáticos son importantes para el transporte de células inmunes, los canales linfáticos defectuosos presentes en casos de linfedema crónico pueden llevar a los tejidos circundantes a vulnerabilidad y malignidad, ya que la vigilancia inmunológica está comprometida. Así mismo, esta disrupción de la red linfática y hematológica estimula la angiogénesis y la formación de trayectos linfáticos colaterales, lo cual también predispone a estas regiones a desarrollar tumores vasculares, como lo es el SK, que tiene un estímulo angiogénico continuo.⁶

Endémico

Se divide en dos subtipos: en el primero la afectación cutánea se observa con agresividad local y en ocasiones

con edema masivo. La población afectada es principalmente de países Sub-Saharianos; estas regiones constituyen el 17% de las neoplasias de hombres y el segundo lugar de cáncer en mujeres. El segundo subtipo afecta principalmente a niños menores de 10 años, y es diagnosticado por una linfadenopatía generalizada, especialmente pronunciada en la región cervical. Tiene un curso fatal, con muerte en aproximadamente 2 años.²

Asociado a inmunosupresión o a trasplantes

Son un grupo vulnerable, la población italiana es la más afectada, con una incidencia entre pacientes trasplantados que va de 0.6 hasta 5.2 en diferentes estudios.¹ Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen un riesgo de 500 a 1,000 veces mayor que el de la población general para desarrollar SK, con afectación visceral hasta en un 45% de los casos.⁸

Epidémico o asociado a VIH

El SK es la causa más común de cáncer relacionado con VIH,¹ se presume que la proteína del VIH-1 *tat* actúa como cofactor en el desarrollo de SK al estimular la angiogénesis.² Algunos científicos han sugerido un patrón no infeccioso y multifactorial, concluyendo que los homosexuales son más propensos a desarrollar SK debido al uso de inhalantes de nitrito y a la exposición del tejido endotelial y linfático al semen que se deposita durante el curso de las relaciones sexuales pasivas.²

Existe evidencia de varias posibles rutas para la transmisión de SK, encontrándose en algunos estudios (San Francisco, EUA) seropositividad para SK entre 37.6% de los hombres homosexuales y 0% entre hombres heterosexuales,⁴ aunque este patrón parece estar cambiando.

Se ha observado un impacto muy importante en países industrializados con la terapia con la TARAA en los últimos 10 años para reducir la incidencia de SK, aunque continúa siendo la causa más común de tumores en pacientes con VIH.⁴

Las manifestaciones clínicas de SK asociado a SIDA pueden afectar cualquier órgano, aunque se identifica más fácilmente en la piel y mucosas, tracto respiratorio y nódulos linfáticos. Las lesiones en piel generalmente son fáciles de reconocer, pueden ser el síntoma inicial de VIH/SIDA, es capaz de producir una incomodidad importante o alteraciones en la estética corporal de los pacientes; el daño visceral es más difícil de identificar, aunque por mucho, es más letal.⁴

Existen localizaciones raras de SK, como la afectación del sistema musculoesquelético, sistema nervioso

central y periférico, ojos, glándulas salivales mayores, órganos endocrinos, corazón, ducto torácico, sistema urinario, entre otros.⁷

SK puramente cutáneo

Las lesiones son muy variables en extensión, número, tamaño y color, quizás dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y del nivel de inmunosupresión. Al ser un tumor principalmente vascular, el SK frecuentemente se manifiesta como neoformaciones de color morado, aunque en algunas personas puede ser casi totalmente rojo, pálido, azulado o intensamente pigmentado.

Las lesiones iniciales varían desde manchas, a placas induradas, pápulas y nódulos, que aumentan de tamaño y se endurecen con el tiempo. Las Lesiones papulares y los nódulos pueden mostrar un collar hiperqueratósico llamativo y separar el tumor de la piel normal, dando la impresión clínica de un granuloma piógeno. Las lesiones suelen aparecer primero en las extremidades inferiores, con linfedema (como en la forma clásica de SK), aunque rápidamente se vuelven bilaterales y aparecen en múltiples sitios de la piel o en órganos internos.

Las lesiones iniciales generalmente son asintomáticas, aunque el dolor severo es común en las placas induradas y en los sitios de ulceración u obstrucción vascular.

Histología e inmunohistoquímica

El SK asociado a herpesvirus se relaciona con un amplio espectro de trastornos linfoproliferativos, con hallazgos histopatológicos variados.⁸

La apariencia histológica del SK es virtualmente idéntica entre las cuatro presentaciones clínicas; esto sugiere que tienen mecanismos patológicos y etiológicos similares. Las características histológicas primarias que son típicas de la mayoría de las lesiones de SK incluyen neoangiogénesis, inflamación y proliferación celular. En las lesiones iniciales maculares y en placas, el infiltrado inflamatorio es prominente en la dermis superior y típicamente precede a la formación de células fusiformes. Las células tumorales semejantes a husos parecen desorganizadas y están dispersas entre las células del estroma. Estas lesiones tempranas son primariamente vasculares en su naturaleza. Los vasos también infiltran el colágeno de la dermis y rodean estructuras anexas. Las células endoteliales que rodean los vasos carecen de atipia y mitosis. Debido a la naturaleza inflamatoria de estas lesiones, la inmunohistoquímica se usa de forma común para distinguir al SK de un proceso puramente inflamatorio.⁶

Las tres principales categorías de proliferación intradérmica asociadas a VIH/SIDA (SK, angiomatosis bacilar y granulomas piógenos múltiples) son capaces de superarse tanto clínica como histológicamente. Las biopsias de piel en tales casos deben ser cuidadosamente evaluadas, teniendo los diagnósticos diferenciales en mente. Aunque los histopatólogos están familiarizados con las lesiones típicas en forma de manchas, placas o nodulares del SK.⁹

La mayoría de los estudios de inmunohistoquímica han encontrado que las células del SK expresan antígenos endoteliales basados en su inmunorreactividad a la aglutinina Ulex Europaeus (UEA)-1, trombosmodulina, antígeno relacionado con factor VIII (factor de von Willebrand), CD3 y CD34. Trabajos más recientes indican que las células fusiformes del SK expresan varios marcadores específicos linfáticos, tales como D2-40, un anticuerpo monoclonal novedoso para una sialoglicoproteína que reacciona con un epítipo fijo resistente en el endotelio linfático.^{10,11} Esto apoya la teoría de que el origen de las células neoplásicas en el SK derivan del endotelio linfático. Sin embargo, algunos autores han sugerido que el SK se origina del endotelio vascular y el cual está apoyado con la tinción positiva para el receptor 3 de crecimiento endotelial vascular y la podoplanina. El origen de las células neoplásicas en SK por ende, puede ser linfático, o mixto (linfático y vascular). Se han descrito recientemente en el SK tinciones positivas con un marcador selectivo linfático como D2-40, un anticuerpo monoclonal novedoso que reacciona con un epítipo fijado-resistente en el endotelio linfático.¹¹

Esto puede ser muy importante para las opciones terapéuticas que tengan como célula blanco a la población endotelial vascular o linfática.¹¹

Como conclusión, los estudios con inmunohistoquímica han demostrado que las células de SK coexpresan tanto marcadores endoteliales para vasos sanguíneos como linfáticos. Esto puede estar relacionado con el hecho de que el VHH 8 (virus herpes humano-8) tiene la habilidad de reprogramar su célula diana huésped y, por lo tanto, enmascarar el origen real de las células transformadas.¹⁰

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro clínico de SK asociado a VIH es muy diverso, y por lo tanto se debe de realizar el estudio histopatológico para confirmar la presencia de la neoplasia.

En pacientes con afección oral del SK se deberá solicitar un estudio endoscópico para identificar si existe compromiso del tracto digestivo y/o respiratorio.

Clínicamente se debe diferenciar de otras entidades dependiendo de la etapa del SK, así tenemos que en su etapa inicial de mancha puede diferenciarse de un he-

mangioma, de nevos melanocíticos e incluso melanoma inicial, aunque la pigmentación es mucho más oscura en estos últimos; los hematomas pueden ser otro diagnóstico diferencial, aunque la falta de simetría y el antecedente de traumatismo debe descartarlo. Algunas lesiones pueden semejar también prurigo por insectos, aunque la infiltración y la coloración más intensa del SK hacen la diferencia.

En aquellas etapas en las que el SK es exofítico, el granuloma piógeno y la angiomatosis bacilar constituyen diagnósticos diferenciales, el primero se descarta por la presencia de sangrado frecuente y crecimiento rápido, el segundo por el estudio histopatológico.

En su etapa de placas, los diagnósticos diferenciales incluyen: liquen plano, sarcoidosis, angioqueratoma, linfoma cutáneo o metástasis cutáneas de alguna neoplasia interna.

En la forma linfática se debe realizar diagnóstico diferencial con los linfangiomas, sobre todo cuando se localizan en extremidades, pero el carácter habitualmente congénito de los linfangiomas permite establecer el diagnóstico.¹³

Tratamiento

Los pacientes con SK relacionados con VIH/SIDA deben ser tratados con TARAA, con o sin Tx dirigido contra SK. La resolución de la inmunosupresión como resultado del uso de TARAA puede también afectar al SK, con disminución en el tamaño de las lesiones, y declinación de las cargas virales de SKVH.¹ En función del número de lesiones se puede optar por la abstención terapéutica o tratamientos como la exéresis, crioterapia, radioterapia, la quimioterapia e interferón alfa.¹⁴

Aunque el SK epidémico responde a la terapia con radiación y quimioterapia, la respuesta es menos duradera que en el SK clásico. Los pacientes con VIH con lesiones de SK que afectan áreas limitadas de la piel o mucosa oral son más fácilmente tratados con radiación.¹

El interferón alfa es eficaz sólo en inmunodeficiencia moderada con cifras >200 células CD4+, con dosis que varían de 12-36 millones de unidades por día, con efectos secundarios como astenia y fiebre; ofrece remisiones parciales del 20 al 40%.¹⁴

Los fármacos más activos incluyen: antraciclinas liposomales, paclitaxel, alcaloides de la vinca y bleomicina. Las drogas citotóxicas activas contra el SK clásico también actúan contra el SK epidémico, pero generalmente se asocian a tasas de respuestas más bajas y más cortas antes de la TARAA.¹² Este tratamiento se reserva para formas muy graves, en particular las pulmonares.¹⁴

Actualmente, la primera línea terapéutica para SK avanzado en pacientes con VIH son las antraciclinas

liposomales, las que actúan mejor al ser combinadas con TARAA, teniendo una mejor tolerancia que la quimioterapia convencional sola, con una respuesta completa o parcial obtenida en un 75% de los pacientes.¹²

Pronóstico

Clínicamente, la presencia de edema o ulceración, daño extenso de mucosa oral y el compromiso visceral distinto del ganglionar se consideran como factores de mal pronóstico.

La TARAA ha contribuido a mejorar en gran medida la esperanza de vida en los pacientes con SIDA y desde luego en aquellos pacientes que además cursan con SK asociado al mismo, ya que en las formas localizadas sin afección sistémica, es suficiente para lograr la remisión de esta neoplasia. En los casos con o sin afección sistémica la TARAA en conjunto con otros tratamientos (quirúrgicos, radioterapia, quimioterapia, etc.) ha logrado una remisión completa o parcial hasta en un 80% de los casos que parece relacionarse con la mejoría de la función inmunitaria.¹⁴

La afectación pulmonar e intestinal puede ser la causa de la muerte en 10-20% de los pacientes.¹⁵

Pacientes con SK cuyo conteo de células CD4 es mayor de 300 cel/mm³ tienen mejor pronóstico con una sobrevivida de 32 meses. Aquellos que cuentan con cifras menores a las señaladas tienen una sobrevivida de 24 meses. Por otro lado, los enfermos con síntomas constitucionales (astenia, adinamia, pérdida de peso y fiebre) y sarcoma de Kaposi, independientemente de la cuenta de CD4, sobreviven en promedio sólo 14 meses y, finalmente, los que desarrollan infecciones oportunistas dentro de los primeros tres meses del diagnóstico de SK, presentan el peor pronóstico con una media de sobrevivida de 17 meses.¹³

COMENTARIOS

Este caso se presenta con la finalidad de identificar de manera temprana las lesiones del sarcoma de Kaposi e iniciar el tratamiento oportuno para éste.

Al paciente se le completó el plan de estudios solicitando: determinación de anticuerpos Anti-VIH 1-2/ Ag p24 y Western-blot, prueba confirmatoria Ac. VIH 1-2, los cuales resultaron positivos, anticuerpos anti-«core» del virus de la hepatitis B (Anti-HBc) positivo, Antígeno «S» del virus de la hepatitis B (HBsAg) positivo, Anti-VHC negativo, anticuerpos anti-*Treponema pallidum* positivo, VDRL positivo 1:8 y FTA-abs positivo por lo que interpretamos que además de tener SIDA y SK, presenta sífilis latente asintomática y hepatitis tipo B.

Con respecto al caso clínico se clasificó como sarcoma de Kaposi epidémico o asociado a VIH, estadio II de acuerdo a la clasificación de Pardo.¹⁵ Queda pendiente el resultado de CD4 y carga viral (para los cuales ya se tomó muestra) y realización de estudios de extensión para descartar afección sistémica; sin embargo, el paciente ya ha iniciado tratamiento antirretroviral con efavirenz, emtricitabina y tenofovir, ya que la presencia de esta neoplasia es indicación para el mismo; además, se indicaron fomentos secantes y óxido de zinc más clioquinol para las áreas excoriadas del pie izquierdo. Se dio tratamiento para sífilis latente con penicilina benzatínica 2,400,000 UI IM cada semana, tres dosis. El paciente continuará en vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grayson W. The HIV-positive skin biopsy. *J Clin Pathol* 2008;61:802-817.
2. Szajerka T, Jablonski T. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Reviews*. 2007;9:230-236.
3. Pantanowitz L, Moses A, Dezube BJ. The inflammatory component of Kaposi sarcoma: Case Report. *Experimental and molecular pathology*. 2009;87:163-165.
4. Jessop S. HIV-associated Kaposi's Sarcoma. *Dermatol Clin* 2006;24:509-520.
5. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapy for Kaposi sarcoma. *Biodrugs* 2009;23:69-75.
6. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: A Review. *Am J Dermatopathol* 2009;31:561-573.
7. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008;8:190.
8. Du MQ, Bacon CM, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2007;60:1350-1357.
9. Antma K, Chang Y. Kaposi's sarcoma review article. *NEJM*, 2000; 342:49-72.
10. Pantanowitz L, Otis CN, Dezube BJ. Immunohistochemistry in Kaposi's sarcoma. *Br Assoc Derm Clin Exp Derm* 2009;35:68-72.
11. Dubina M, Goldenberg G. Positive staining of tumor-stage Kaposi sarcoma with lymphatic marker D2-40. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 276-280.
12. Carbonero M, Palacios R, Valencia E. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:410-417.
13. Cueva A. Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA. Tesis de postgrado en Dermatología. Centro Dermatológico Pascua, México, D.F. 2000:43-61.
14. Javier M, Caumes E. Manifestaciones dermatológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: *Encyclopedie Médico-Chirurgicale -E-98-455-A-10*. 3-5.
15. Fitzpatrick T. Kaposi's Sarcoma. En: *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. Mc Graw-Hill, fourth edition, 2001, USA. 525-531.

Correspondencia:

Dra. Sara Pérez Cortés.
Dr. Vértiz No. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Deleg. Cuauhtémoc,
México 06780, D. F. Tel. 5519 6351