

Revisión de Temas

Sarcoma de Kaposi

Gerzaín Rodríguez
Adriana Motta

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación multicéntrica de células fusiformes, endoteliales linfáticas, que afecta la piel y las vísceras, inicialmente hiperplásica, reversible y policlonal; en su progresión se hace agresivo, aneuploide, poliploide y letal. Hay 5 variedades epidemiológicas: 1. Clásico: afecta hombres >60 años; 2. Endémico o africano, 3. Por inmunosupresión, en transplantados renales; 4. Epidémico, asociado con el sida y 5. Epidémico, en homosexuales HIV(-).

En Colombia la variedad clásica predominó en hombres (8:1) en 79 pacientes, en un período de 50 años, y representó el 1 x 1000 de los tumores malignos. Cursó con placas y nódulos simétricos que afectaron los pies y las piernas. No conocemos casos colombianos en transplantados; hemos observado dos casos en homosexuales HIV (-) y más de un centenar en pacientes con sida, en el curso de 10 años, 70 de ellos en los últimos cinco años; sólo dos fueron mujeres y ningún caso ocurrió en niños.

El SK en pacientes HIV+ comienza por manchas eritematosas en cualquier sitio. La afección de la cara, los párpados, el tronco y los genitales es común. En la boca se ven placas eritematovioláceas del paladar, encías y la úvula.

El virus herpes 8, la inmunosupresión y el desbalance en la producción de interleuquinas son los factores etiopatogénicos. El HHV-8 está presente en las lesiones de todas las variedades de SK.

La histopatología varía según la lesión clínica: máculas placas o nódulos. Éstos muestran la imagen florida y clásica, consistente en proliferación de células fusiformes con hendiduras entre ellas que contienen eritrocitos.

Los diagnósticos diferenciales son clínicos e histológicos: angiomas, angiodermatitis ocre, angiosarcomas,

melanomas fusiformes, carcinomas de células fusiformes, leiomiomas y angiomatosis bacilar (AB).

El tratamiento tiene muchas posibilidades y avances. Con vinblastina, bleomicina, doxirrubicina o radioterapia, las opciones en nuestro hospital, hemos obtenido resultados aceptables, unidos al tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi en Colombia.

DEFINICIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una enfermedad proliferativa multifocal, de aspecto tumoral, originada en células mesenquimatosas con diferenciación endotelial linfática, que afecta la piel y las vísceras, más frecuente en los hombres, con cinco variedades epidemiológicas, en todas las cuales hay un patrón proliferativo semejante, vascular y de células fusiformes.

La lesión es una proliferación de células fusiformes de origen endotelial, con mayor probabilidad de estirpe linfática, porque expresan marcadores histoquímicos propios de estas células como el receptor del factor de crecimiento del endotelio linfático (VEGFR-3) y la podoplanina y no expresan marcadores hematopoyéticos y del endotelio vascular como CD45, CD68 y PAL-E.¹ Inicialmente

Gerzaín Rodríguez, Jefe Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Adriana Motta, Hospital Simón Bolívar, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

Correspondencia: Gerzaín Rodríguez, Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, Avenida Eldorado, carrera 50, Bogotá, Colombia, teléfono 220 7700, fax: 220 0901. E-mail: grodriguez@hemagogus.ins.gov.co

Sarcoma de Kaposi

no es un tumor, sino una hiperplasia endotelial²⁻⁴ porque las lesiones son reversibles, multicéntricas, simétricas y no dan metástasis, lo cual es opuesto a la noción de sarcoma. Además, las células que forman la lesión son diploides y policlonales; histológicamente no hay atipia, necrosis ni mitosis numerosas, lo cual crea una situación *sui generis* que se encuadraría mejor dentro del concepto de "enfermedad" que en el de "sarcoma". El nombre de SK tiene el peso invulnerable de la tradición. Sólo en las fases terminales o en algunas variedades agresivas el tumor toma comportamiento de sarcoma, tornándose aneuploide, poliploide e inestable.⁵

Otras investigaciones muestran que las células fusiformes del SK son monoclonales en sus diferentes localizaciones⁶ y que de la sangre se pueden cultivar células semejantes con infección por herpesvirus humano 8 (HHV-8).⁷ Estas células no sólo son CD19+ sino también células T y monocitos CD34+, posibles reservorios del virus⁸ que podrían colonizar e inducir la aparición de lesiones en múltiples sitios. Por otra parte, la monoclonalidad no es equivalente a malignidad, porque algunas enfermedades como la amiloidosis sistémica y la de Mucha-Haberman son monoclonales sin ser tumorales.⁴

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Existen cinco variedades epidemiológicas del tumor: 1. Clásico. 2. Endémico o africano. 3. Iatrogénico, por inmunosupresión o post-transplante. 4. Epidémico, asociado con el sida, y 5. Epidémico en hombres homosexuales VIH negativos.⁵

Sarcoma de Kaposi clásico: descrito por Moritz Kaposi en 1872⁹ en hombres >60 años de Europa del Este y del Mediterráneo, de origen judío, con placas y nódulos crónicos, simétricos, de poca agresividad, que afectaban los pies, las piernas, y luego las manos (Figura 1). En la autopsia se encontró compromiso ulcerativo y hemorrágico intestinal, que cursó clínicamente asintomático. Entre 1935-1985 se trataron 79 pacientes con SK clásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, que representaron el 1x1000 de todos los tumores malignos en esta institución.¹⁰ La relación hombre mujer fue de 8:1, los pacientes tenían edad promedio de 65 años y en todos los casos las lesiones fueron bilaterales, simétricas y comenzaron por los pies y las piernas¹⁰ (Figura 1). En el mundo se ha visto que la relación hombre:mujer en esta variedad epidemio-

lógica, que llegó a ser de 15:1, ha cambiado, llegando a ser 3:1, hecho atribuido a mayor frecuencia actual de infección de la mujer por el HHV-8.¹¹

Sarcoma de Kaposi endémico: es la variedad informada en Africa desde comienzos del siglo XX, principalmente de Zaire, Ruanda, Uganda, Malawi y Tanzania, en donde representaba entre el 4 al 17% de los tumores malignos en los hombres^{5, 12-16}, cifra que ha pasado hoy al 50%.¹¹ Comprende algunas variedades más agresivas, nodulares e infiltrativas locales y una forma infantil que afecta los ganglios linfáticos cervicales, sin compromiso cutáneo, que se presta a diagnóstico diferencial con el linfoma de Burkitt y que es agresiva y de mal pronóstico.^{5, 12}



Figura 1. SK clásico. Placas y nódulos simétricos, edematosos, hiperqueratósicos, violáceos.

Sarcoma de Kaposi

Sarcoma de Kaposi asociado con inmunosupresión.

Desde 1969 se demostró que pacientes sometidos a trasplante renal o de otros órganos, o a tratamientos inmunosupresores con corticoides, pueden desarrollar SK progresivo, cutáneo y visceral, cuya gravedad se correlaciona con el grado de inmunosupresión inducido.¹⁷⁻¹⁹ En general, las lesiones se presentan luego de 20 meses de inmunosupresión por el trasplante. El control de la inmunosupresión por suspensión del tratamiento puede hacer involucionar el tumor¹⁷, pero el pronóstico es pobre por el compromiso visceral que llega al 40%, gastrointestinal y pulmonar.⁵ La inmunosupresión por el uso de ciclosporina A es un importante inductor de esta variedad del SK.²⁰ No conocemos casos colombianos publicados con esta variedad de la enfermedad.

Sarcoma de Kaposi asociado con el sida. Constituyó una de las fuentes de aviso de esta epidemia en 1981, presentándose inicialmente hasta en un 30 a 40% de hombres homosexuales con el síndrome^{5, 21-23}, cifra que ha descendido al 10 ó 15% con la mejor protección sexual de las personas en riesgo y por el tratamiento antirretroviral.²³ Su presencia en el sida llevó a un primer plano la importancia de esta neoplasia, que en las formas epidemiológicas anteriores no tenía mayor frecuencia. El 94% de los SK del sida se presentan en hombres homosexuales, mientras que en otros grupos de riesgo su frecuencia es

<5%.^{23,24} También ocurre en bisexuales y en mujeres que adquieren el sida por transmisión heterosexual. La frecuencia general del SK en mujeres es <2%.²⁴

En Colombia el SK de hombres homosexuales promiscuos con sida es frecuente. En nuestro centro de referencia para estos enfermos se han documentado cerca de un centenar de pacientes con lesiones múltiples, entre 1800 enfermos de sida observados en el curso de 10 años. Esta es una incidencia baja, pero no se trata de un estudio riguroso sino de la revisión de las estadísticas del servicio de Dermatología, que no maneja todos los pacientes con SK que acuden a nuestro hospital. Sólo se ha presentado en dos mujeres y no lo hemos visto en los niños.

El SK epidémico es una forma más agresiva de la enfermedad. Es propio de hombres entre 19 y 52 años de edad. Por eso, un criterio clínico de sida es el SK en <60 años. La piel es el sitio más común de presentación, pero el compromiso cutáneo puede estar ausente o estar precedido por compromiso visceral y oral. Se caracteriza por la aparición gradual de máculas, parches, pápulas, placas, nódulos y tumores, que reflejan el desarrollo y progresión escalonados de la enfermedad. El color de las lesiones varía entre rosado, rojo, violeta y café. Son únicas o múltiples, con tamaños desde pocos milímetros hasta tumores de varios centímetros (Figuras 2, 3). Hemos



Figura 2. SK y sida. Pápulas diminutas eritematovioláceas que siguen las líneas de flexión.

Sarcoma de Kaposi



Figura 3. SK y sida. Aumento del número y tamaño de las lesiones, con la evolución de la enfermedad.



Figura 4. SK y sida. Edema palpebral notorio que impide la visión y fue la causa de consulta. Varias placas violáceas tumorales acompañan el edema.

observado pacientes con SK cuyas lesiones iniciales simularon equimosis, y otros pocos en los que la enfermedad comenzó con nódulos subcutáneos. La distribución regular del sarcoma clásico no existe. Las lesiones comienzan en cualquier sitio como máculas rosadas, elípticas, con el eje longitudinal paralelo a las líneas naturales de clivaje de la piel, que se tornan en placas, a veces confluentes, que pueden ulcerarse cuando se encuentran en sitios expuestos a trauma o a roce permanente como los pies. Afectan la cara, los genitales, las orejas, la nariz y el tronco (Figuras 3-5). Es menos frecuente el compromiso de los miembros inferiores; la mucosa oral se afecta en un tercio de los casos y puede ser el lugar en donde primero se presenten las lesiones^{5,23}; este compromiso es más frecuente en el paladar duro, manifestándose como una mácula roja purpúrica y ocasionalmente como nódulos que pueden ser exofíticos, ulcerarse o sangrar. (Figura 6). El SK oral puede extenderse a las encías, la lengua, las amígdalas y la tráquea; es de mal pronóstico; la sobrevivencia de pacientes con sida y sarcoma de Kaposi oral no pasa de 48 meses.¹¹

Las lesiones de las piernas y de los párpados se acompañan de edema severo, que a veces es la causa de consulta (Figura 4). El edema refleja el compromiso obstructivo de la circulación de drenaje linfático. Cuando es muy severo puede resultar en ulceración, infección bacteriana secundaria e incapacidad funcional.

Sarcoma de Kaposi



Figura 5. Mujer con sida: edema y pápulas de sarcoma de Kaposi de los labios mayores.

El compromiso visceral más común es gastrointestinal, pulmonar y ganglionar.^{5,23}

Estos pacientes están sometidos a aislamiento social por la apariencia clínica de las lesiones, a veces grotesca y dramática, en sitios expuestos.

Sarcoma de Kaposi en homosexuales VIH (-). Es ocasional, localizado, poco agresivo^{5,25,26} y representa un apoyo para la etiología infecciosa de la enfermedad, no ligada al VIH. Los pacientes presentan una o pocas lesiones cutáneas que permanecen sin progresión en número y tamaño durante varios años. No hay inmunosupresión ni



Figura 6. SK y sida. Pápulas y placas eritematovioláceas del paladar blando y del duro. El paciente tiene además vesículas periorales herpéticas.

compromiso visceral. En seguimientos durante varios años no se ha demostrado que tengan infección por VIH.^{5,25,26} Hemos observado sólo 2 pacientes con esta variedad, ambos hombres <40 años, sin inmunosupresión, con lesiones eritemato-violáceas maculares del pene y del muslo. En la mayoría de estudios no se menciona esta variedad epidemiológica del sarcoma de Kaposi.

ETIOPATOGENIA

Todas las numerosas hipótesis sobre el origen del SK se centran hoy en el HHV-8, sobre el cual se ha reunido evidencia razonable para catalogarlo como el agente

Sarcoma de Kaposi

etiológico necesario, pero no suficiente, de todas las variedades de SK.

La epidemiología del SK epidémico, más frecuente en homosexuales y raro en mujeres o en pacientes VIH + por drogadicción o transfusiones, sugirió que podría ser causado por un agente infeccioso de transmisión sexual.^{24,27} El HHV-8 se demostró en 1994 en las lesiones de un paciente con sida y SK²⁸ y luego en todas las variedades epidemiológicas del SK, estudiadas con la técnica de PCR.²⁹ Su papel etiopatogénico se basa en²⁸⁻³⁴:

1. Presencia en todas las variedades de SK por aislamiento o seroprevalencia.
2. La seroconversión contra el HHV-8 precede la aparición del SK.
3. Los pacientes HIV+ que seroconvierten para el HHV-8 tienen mayor riesgo de desarrollar SK.³⁴
4. Se aísla de las lesiones, produce efecto citopático en el cultivo y se ven partículas de tipo herpes al microscopio electrónico.
5. En el endotelio y en las células fusiformes del SK se ven partículas virales semejantes, que producen efecto citopático, en pocas de ellas.
6. En poblaciones en las cuales el SK es más frecuente, como en el sur de Italia, Sicilia y Sardinia, la seroprevalencia positiva para el HHV-8 es alta (25-30%), comparada con el norte de Italia, donde el SK es raro y la seroprevalencia es del 1-8%.³³ En un estudio realizado en un área africana endémica para el SK, 58% de las personas entre 14-84 años de edad tenían anticuerpos contra el HHV-8, el porcentaje más alto registrado hasta ahora.³⁵

No obstante, el virus HHV-8 podría ser sólo un "espectador", un coagente etiológico o estar haciendo una infección latente; es decir, su papel etiológico fundamental no estaría demostrado porque:

Está presente en otras lesiones no tumorales y tumorales, como algunos pénfigos, sarcoidosis, hemangiomas, angiosarcomas^{31,32}, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia³⁶, así como en monocucleares de la sangre periférica

de pacientes sanos.^{30,31} Estudios subsiguientes no han confirmado la presencia constante del virus HHV-8 en estas lesiones, y en cambio sí se confirma su presencia regular en el SK, el linfoma primario de efusión de las cavidades serosas y en la enfermedad difusa de Castleman, por lo cual sólo tres entidades se consideran producidas por HHV-8.^{32,36}

La participación del HHV-8 en la génesis del SK es convincente y, por lo tanto, accesible a control y tratamiento antiviral, dos áreas de moda en las investigaciones sobre el sarcoma de Kaposi. El uso de Foscarnet en pacientes con sida, una droga contra algunos herpesvirus, así como de otros agentes antirretrovirales como Cidofovir, Ganciclovir e inhibidores de proteasa, produjo menor incidencia de SK en ellos.^{4,24,37,38}

El HHV-8 está diseminado en la comunidad y afecta niños y adultos. En los primeros, 2-8% tienen anticuerpos contra el virus en USA y Zambia; 25% de los adultos tienen anticuerpos contra el virus en USA³¹ y hasta 58% en Zambia.³⁵ No hay estudios sobre su frecuencia en Colombia.

El HHV-8 está presente en múltiples células como en los linfocitos B, monocitos, macrófagos, células endoteliales, células fusiformes del SK, tejido prostático y varias células más.³³ Si bien se ha sugerido que su principal manera de transmisión es sexual^{30-32,35}, la saliva es el fluido en el que el virus está presente con mayor frecuencia, en mayor concentración y durante tiempo prolongado, tanto en pacientes VIH+ como VIH (-).³³ Se postula que el virus está presente en los linfocitos B de los nódulos linfoides amigdalinos y que desde allí se extiende al epitelio de las criptas amigdalinas y al epitelio lingual. Su paso a la saliva es obvio y su presencia ahí permite su transmisión con o sin prácticas sexuales, pero con mayor probabilidad durante éstas.³³ La presencia del virus en el semen, la próstata, la materia fecal y en las secreciones uretrales es ocasional e inconstante.³³

El aumento de la prevalencia de anticuerpos contra el HHV-8 desde la adolescencia, aumento que se torna lineal con la edad, no sólo sugiere la transmisión sexual del virus, sino que otros modos de infección están incriminados, puesto que un aumento lineal con la edad indica una diseminación continua del virus en la población, así como su carácter endémico.³⁵ Estos hallazgos podrían explicarse

Sarcoma de Kaposi

también por transmisión del virus a través de la saliva. Es posible que los niños lo adquieran del canal vaginal materno o por la alimentación al seno materno o por saliva de la madre: el estudio de 100 niños en Uganda, VIH+ y con SK mostró que el sarcoma tenía predilección por localizaciones oronasales, inguinales y genitales, sitios probables de la transmisión del HHV-8 a partir de la madre portadora del virus.³⁹

Por otra parte, el riesgo de transmisión transfusional del HHV-8 curiosamente es bajo^{11,33}, mientras que los trasplantes representan en Europa un porcentaje global de infección con el HHV-8 del 2%.¹¹

El mecanismo por el cual el HHV-8 induce la lesión es complejo y de múltiples pasos. Es posible que no sea este virus el único factor, sino que las interleuquinas liberadas como respuesta a la infección viral y la intervención de otros virus, como el de la enfermedad de inclusión citomegálica, el Epstein-Barr e inclusive genes del VIH, tengan importancia patogénica. Se postulan los siguientes mecanismos^{5,24,32,39,40}:

Las células endoteliales infectadas por el HHV-8 producen factor de crecimiento básico de fibroblastos, interleuquina 6, oncostatina M, factor de crecimiento endotelial vascular, factor activador de plaquetas, ciclina D y la molécula inhibidora de la apoptosis Bcl 2; todas estas interleuquinas estimulan la multiplicación y el crecimiento celular, o la transformación de las células endoteliales a células fusiformes, la unión de células fusiformes entre sí y al endotelio por medio de la expresión de integrinas de adhesión, o ayudan a inactivar el gene P53 o su producto, inhibiendo la apoptosis. El gene tat del VIH actúa también promoviendo la formación de factores de crecimiento que mantienen y extienden el tumor. El factor promotor proviene de linfocitos presentes en el tumor y es posible también que actúe a distancia, desde las células de Langerhans epidérmicas, que albergan el virus VIH.^{31,40}

HISTOPATOLOGÍA

Varía según el estadio clínico de la lesión. Las imágenes más conocidas son las de los nódulos o tumores, que no se parecen a las lesiones iniciales de máculas, parches, pápulas y placas, lesiones clínicas que sólo se

examinaron al microscopio cuando apareció el sarcoma en los enfermos con sida.

Las máculas muestran un número variable de células ovoides, pequeñas, situadas en la parte superior de la dermis reticular, que tratan de formar hendiduras o espacios, semejando un endotelio. A medida que la mácula es de mayor tamaño, se observan vasos de pared tenue y endotelio delgado que rodean vénulas normales del plejo vascular superficial. La vénula normal sobresale y protruye en el centro de los vasos neoformados, conformando el "signo del promontorio".^{40,41} Las placas muestran un mayor número de vasos irregulares alrededor de las vénulas normales, y aumento del número de las células ovoides entre los haces colágenos, a los cuales parecen disecar y separar, formando hendiduras características.⁴¹ En todas estas lesiones hay púrpura, siderófagos, linfocitos y plasmocitos, por lo cual no es raro que se confundan con procesos inflamatorios.

Los nódulos y tumores muestran grandes fascículos de células fusiformes con hendiduras entre ellas que contienen eritrocitos; algunas presentan inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, que representan grados en la destrucción de estos eritrocitos fagocitados y que siempre se encuentran en el SK desde las fases de placa y pápula.¹⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales son⁴¹: angiomas, acroangiodermatitis, equimosis, granuloma telangiectásico, dermatitis de estasis, angiomatosis bacilar y tumores de células fusiformes como algunos melanomas, carcinomas escamocelulares y leiomiomas.

Los tumores vasculares benignos tienden a ser de vasos grandes, dilatados o de pared gruesa, a afectar la dermis papilar, lo cual no hace el SK, y a no presentar infiltrados linfocitarios y plasmocitarios que sí tiene el SK. Los angiosarcomas microscópicamente presentan atipia nuclear notoria y mitosis frecuentes, lo cual no es propio del SK. Los tumores fusiformes pueden requerir inmunohistoquímica para queratinas para los carcinomas escamocelulares, y actina muscular lisa para los musculares; el melanoma de células fusiformes no es positivo con los marcadores usuales para los melanomas, tiene invasión perineural, algún infiltrado inflamatorio y muestra compromiso tumoral de la unión dermoepidérmica.

Algunos SK presentan focos fibrinoides intersticiales y mucinosos que sugieren granuloma anular o necrobiosis lipóidica.⁴¹

El principal diagnóstico diferencial del SK, macro y microscópicamente, es la angiomatosis bacilar, que clínicamente se presenta como pápulas o nódulos angiomasos violáceos, cutáneos o subcutáneos, únicos o múltiples, y que microscópicamente muestra neoformación de vasos venocapilares de endotelio prominente, sin presencia de células fusiformes y con abundantes polimorfonucleares en el intersticio, en donde también pueden verse macrófagos voluminosos.⁴³ De manera característica, es frecuente ver colecciones eosinófilas irregulares, intersticiales, vecinas o no a los polimorfonucleares, que representan conglomerados de *Bartonella henselae*, el agente causal de la angiomatosis bacilar.⁴³ Este diagnóstico diferencial es muy importante porque la angiomatosis bacilar se cura con antibióticos. Los tres casos de angiomatosis bacilar que hemos observado tenían diagnóstico histopatológico de SK.⁴³

TRATAMIENTO

Se debe tener en cuenta la extensión tumoral, el estado inmune del individuo y la presencia de otras enfermedades asociadas con el sida. La extensión de la enfermedad se evalúa con examen físico completo, incluyendo la cavidad oral y tacto rectal. Los RX de tórax están indicados. Sólo cuando hay síntomas gastrointestinales y respiratorios, o adenopatías, es necesario ampliar la solicitud de exámenes.

El SK es una enfermedad temida por la discriminación social que puede generar; sólo conduce a la muerte por sangrado gastrointestinal o pulmonar, situación poco frecuente.

Durante los primeros años de la aparición del SK epidérmico se empleó el tratamiento local con crioterapia, la inyección local de quimioterápicos como bleomicina o nustrina o la extirpación de las lesiones; sin embargo, después del descubrimiento del HHV-8 y de saberse que el SK es otra enfermedad sistémica en un paciente inmunosuprimido, la decisión de hacer tratamiento local es cuestionable.

No existe un tratamiento único que sea mejor para el SK. Cuando se toma la decisión de cuál terapia instaurar,

se deben tener en cuenta factores tales como el estadio tumoral, el número de lesiones, los síntomas, el sitio de la enfermedad, la progresión rápida del tumor, el estado inmunológico del paciente y las enfermedades concomitantes, características que pueden hacer necesario un tratamiento agresivo y probablemente citotóxico. Cuando el compromiso es más localizado, sin enfermedad visceral, pueden instaurarse tratamientos locales o drogas en investigación. Las manchas o placas del SK clásico en ancianos, crónicas y discretas, pueden dejarse sin tratamiento específico.

Cuando la expectativa de vida es extremadamente corta debido a la presencia de otras enfermedades propias de la inmunosupresión inducida por el VIH, se debe intentar únicamente paliación. El solo conteo bajo de linfocitos T CD4+ no es un criterio suficiente para no instaurar el tratamiento sistémico, pues no disminuye mientras el paciente reciba antirretrovirales y profilaxis para infecciones oportunistas.^{24,44,45}

Los tratamientos incluyen: crioterapia, inyección intralesional de vinblastina, interferón alfa, agentes esclerosantes, factor recombinante de plaquetas, hormona gonadotrofina coriónica, aplicaciones tópicas de retinoides sintéticos, terapia fotodinámica y radiación. Los tratamientos más usados son crioterapia, vinblastina intralesional y radioterapia.^{24,44-49}

La quimioterapia sistémica da resultados buenos, con aplanamiento de las lesiones elevadas, aclaramiento central y disminución de su volumen. El etopósido, a la dosis de 25 mg/m², 2 veces al día, produce buenos resultados en el 14% de los casos.^{24,44} La vinblastina a dosis iniciales de 4 mg por semana IV, con incrementos de 2 mg por semana, produce mejoría en el 30% de los pacientes.⁴⁶ La vincristina a la dosis de 2 mg/semana por 2 a 5 semanas y luego cada 2 semanas produce mejoría en el 61% de los pacientes.^{44,46} La tretinoína oral a la dosis de 2 mg/kg/día produce respuesta aceptable en la mitad de los casos⁴⁴; hay una tasa importante de recidivas al suspender el tratamiento.^{24,44} La talidomida es una posible opción terapéutica para el SK por su capacidad anti-angiogénica y por la inhibición de la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa.⁴⁷ Dos antraciclinas encapsuladas en liposomas, la doxorubicina y daunorrubicina alcanzan mayor vida media y mayores concentraciones en el tumor y menos toxicidad en órganos no blanco. Presentan una curación de más del 90%.^{46,48,49}

Sarcoma de Kaposi

El interferón alfa induce regresión de las lesiones en monoterapia o en régimen combinado. Las dosis usadas deben ser altas, 30 millones de unidades por m², 3 veces por semana; la duración de la respuesta varía desde 6 meses hasta 3 años.⁴⁷ Con la instauración de los inhibidores de la transcriptasa reversa, análogos de los nucleósidos, se observó que se podía usar el interferón alfa a dosis menores, con iguales resultados.⁴⁷ El interferón alfa inhibe la producción de citoquinas promotoras de angiogénesis en los pacientes con SK. También actúa directamente contra el HHV-8.^{24,25}

La tendencia hoy es a incluir al paciente en un tratamiento antirretroviral, donde se incluya un inhibidor de la proteasa. La quimioterapia es otra alternativa en el manejo del SK empleando interferon γ , medicamento con baja efectividad si el estado inmunológico está muy alterado; medicamentos como etopósido, vinblastina, vincristina, tretinoína oral, doxorubicina y daunorrubicina se administran como mono o poli quimioterapia, con resultados de remisión entre el 50-70% de las lesiones.

El empleo de inhibidores de la proteasa para el VIH-1 reduce de manera marcada la carga viral, mejora la función inmune y previene varias complicaciones asociadas con el VIH. Luego de la instauración del Indinavir se logra una regresión total del SK.^{24,25} A las 4 semanas se inicia la mejoría de las lesiones y a las 12 semanas se logra remisión total de las mismas, lo cual coincide con disminución en la carga viral y aumento del recuento de linfocitos CD4, es decir, con disminución de la inmunosupresión.^{24,25}

Las hipótesis por las que la terapia antirretroviral produce regresión del SK hasta en un 35%²⁴ incluyen: primero, la posibilidad del efecto antiviral directo contra el HHV-8; segundo, se reduce o impide la replicación del VIH, lo cual disminuye o suprime la expresión del gene tat, y por lo tanto de las citoquinas que induce, responsables de la angiogénesis y de la proliferación de las células endoteliales; tercero, el uso de agentes antirretrovirales propicia una mejor respuesta inmune, la cual ayuda a controlar la progresión del tumor.⁵⁰

Conociendo la etiología viral del sarcoma de Kaposi, se ha intentado el uso de múltiples agentes antivirales, habiéndose obtenido mejoría con Foscarnet a la dosis de 60 mg/kg por vía IV cada 8 horas durante 5 días, la cual al parecer es bastante duradera.^{37,38,44} Otros medicamentos antivirales también han sido útiles.^{37,38,44,51}

La gonadotropina coriónica^{52,53} actúa induciendo apoptosis en las células del sarcoma de Kaposi; se ha usado por inyección *in situ* o sistémica, obteniéndose resultados mejores con el tratamiento sistémico a la dosis de 150.000 a 700.000 U IM, 3 veces por semana, con regresión de las lesiones cutáneas y viscerales.⁵³

Todos estos tratamientos son costosos y en su mayoría no están disponibles en nuestro medio. Los pacientes de nuestro centro de referencia han sido tratados con resultados aceptables mediante la aplicación local o sistémica de vinblastina y bleomicina o con radioterapia.

En el Hospital Simón Bolívar de Bogotá, cuando las lesiones son únicas o escasas en número, hemos practicado excisión de las mismas o aplicación de bleomicina intralesional. Si las lesiones son múltiples, aplicamos monoterapia con bleomicina hasta 30 U IM quincenales durante 6 ó 7 meses, obteniendo remisiones parciales o totales en el 60% de los pacientes. En algunos utilizamos interferon alfa a las dosis habituales, sin que hayamos obtenido una buena respuesta; es posible que esto se deba a que no hemos tenido en cuenta el perfil inmunológico del enfermo.

Con el uso reciente de los antirretrovirales únicamente utilizamos la bleomicina al inicio del tratamiento del SK, cuando la enfermedad los limita socialmente, hasta que se observa la remisión de las lesiones, lo que sucede 1-2 meses después del inicio de la terapia para el VIH.

En los pacientes con lesiones exuberantes de la boca utilizamos radioterapia, consiguiendo su remisión; todos los enfermos han presentado mucositis severas.

SUMMARY

Kaposi's sarcoma (KS) is a multicentric proliferation of endothelial lymphatic cells, that affects skin and internal organs. It is a reversible polyclonal hyperplasia, but as it progresses it becomes an aggressive, aneuploid, polyploid and potentially lethal disease. There are five epidemiological varieties: 1) Classic, in men older than 60 years, 2) Endemic or African, 3) By immunosuppression in renal transplanted patients, 4) Epidemic, associated with AIDS and 5) Epidemic, in HIV(-) homosexuals.

Sarcoma de Kaposi

In Colombia, the classic variety studied in 79 patients in a 50 years period was more frequent in men than in women (8:1); it represented 1/1000 of the malignant tumors in a cancer institute, and its course was characterized by symmetric plaques and nodules of the feet and legs that responded well to radiotherapy. We have no knowledge of Colombian KS cases in transplanted patients. We have studied two young homosexuals HIV(-) men with KS, and have seen about a 100 patients with KS among 1800 patients with AIDS in a 10-year period, 70 of them in the last 5 years; only two of them were women and no cases were seen in children.

KS in HIV+ patients starts with erythematous macules and patches located in any place of the skin, commonly involving the face, eyelids, trunk and genital area. In the mouth, erythematous plaques of the palate, uvula and gums are seen.

Human herpes virus 8 (HHV-8), immunosuppression and altered interleukin production are the main etiopathogenic factors. HHV-8 is present in the lesions of any variety of KS.

Histopathology varies according to the clinical lesion: macules, plaques or nodules. These show the known exuberant proliferation of fusiform cells with tiny slits between them, which contains red blood cells.

Differential diagnosis are clinical and histopathologic, and include entities such as angiomas, angiodermatitis, angiosarcomas, spindle cell melanoma and carcinoma, leiomyosarcomas and bacillary angiomatosis.

There are many therapeutic advances and treatment options. Vinblastine, bleomycin, doxorubicin and radiotherapy are the therapeutic resources in our hospital, which together with the antiretroviral therapy have produced acceptable results.

Key words: Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma in Colombia.

AGRADECIMIENTOS: Gracias por la Figura 1 y al doctor Carlos Horacio González por la Figura 4.

BIBLIOGRAFÍA

- sarcoma. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1S188.
- Costa J, Rabson A. Generalised Kaposi's sarcoma is not a neoplasm. *Lancet* 1983; 1:58.
- Brooks JJ. Kaposi's sarcoma: A reversible hyperplasia. *Lancet* 1986; 2:1309-1311.
- Mahmood A, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: the evidence for hyperplasia. *Dermatopathol Pract Concept* 2000; 6:122-127.
- Buchbinder A, Huang YQ, Cockerell CJ, et al. Clinical manifestations and histopathologic features of classic, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. En: Friedman-Kien AE, Cockerell CJ. *Color Atlas of AIDS*. WB Saunders Co, PA, 1996.
- Rabkin CS, Janz S, Lash A, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Eng J Med* 1997; 336: 988-993.
- Browning PJ, Sechler JM, Kaplan M, et al. Identification and culture of Kaposi's sarcoma-like spindle deficiency virus-1-infected individuals and normal controls. *Blood* 1994; 84:2711-2720.
- Urthman A, Henry M, Cesau A, et al. Infection of circulating CD34+ cells by HHV-8 in patients with Kaposi's sarcoma. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1S189.
- Kaposi M. Idiopathic multiples pigment Sarcom der Haut. *Arch Dermatol Syphil* 1872; 4: 265-272.
- García A, Olivella F, Valderrama S, et al. Kaposi's sarcoma in Colombia. *Cancer* 1989; 64:2393-2398.
- Lebbe C. Clínico-epidemiological features of Kaposi. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1S188.
- Ackerman L, Murray J. Symposium on Kaposi's sarcoma. Monograph number two of the African Cancer Committee of the International Union against Cancer. Basilea, Suiza, S Karger AG 1963:1-205.
- Slavin G, Cameron H, Singh H. Kaposi's sarcoma in mainland Tanzania: A report of 117 cases. *Br J Cancer* 1969; 23: 319-357.

Sarcoma de Kaposi

14. Taylor J, Templeton A, Vogel C, et al. Kaposi's sarcoma in Uganda: A clinico-pathological study. *Int J Cancer* 1971; 8:122-135.
15. Gomez JJ, Oliveira F. Kaposi's sarcoma in the Bantu of Mozambique. *Cancer* 1972; 30:553-561.
16. O'Connell KM. Kaposi's sarcoma: histopathological study of 159 cases from Malawi. *J Clin Path* 1977; 30:687-695.
17. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-765.
18. Gange RW, Wilson-Jones EW. Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: An appraisal. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3:135-146.
19. Klein MB, Pereira FA, Kantor I. Kaposi's sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch Dermatol* 1974; 110: 602.
20. Penn I. The changing pattern of post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23:1101-1103.
21. Friedman-Kien A, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96:693-699.
22. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: An extensively disseminated form in young homosexual men. *Human Pathol* 1982; 13:882-892.
23. Roth WK, Brandstetter H, Sturzl M. Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6:895-913.
24. Lee FC, Mitsuyasu RT, Miles SA. Kaposi's sarcoma: relationship to a novel herpesvirus and advances in therapy. *AIDS* 1996; 10:S173-179.
25. Friedman-Kien A, Saltzman B, Cao Y, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative homosexual men. *Lancet* 1990; 335:168-169.
26. Huang YQ, Buchbinder A, Li JJ, et al. Absence of Tat sequences in tissues of HIV negative patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6:1139-1142.
27. Beral V, Peterman TA, Berketman RL, et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335:123-128.
28. Chang Y, Cesarman F, Pessin MS, et al. Identification of new human herpes virus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-1869.
29. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1181-1185.
30. Pellet PE. Viral infections by human herpesvirus 6, 7 and 8. En: Connor DH, Chandler FW et al. *Pathology of Infectious Disease*. Appleton & Lange, Stanford Conn 1997:329-346.
31. Drago F, Rebora A. The new herpesviruses. Emerging pathogens of dermatological interest. *Arch Dermatol* 1999; 135:71-75.
32. Blauvelt A. The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Adv Dermatol* 1999; 14:167-207.
33. Corey L, Brodie S, Huang ML, et al. HHV-8 infection: a model for reactivation and transmission. *Rev Med Virol* 2002; 12:47-63.
34. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, et al. Seroconversion of herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12:2481-2488.
35. Olsen SJ, Chang Y, Moore PS, et al. Increasing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus seroprevalence with age in a highly Kaposi's sarcoma endemic region, Zambia in 1985. *AIDS* 1998; 12:1921-1925.
36. Blauvelt A, Cobb MW, Turner ML. Widespread cutaneous vascular papules associated with peripheral blood eosinophilia and prominent inguinal lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 698-700.
37. Mocroft A, Youle M, Gazard B, et al. Antiherpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals, Collaborative Group. *AIDS cohort study*. *AIDS* 1996; 10:1101-105.
38. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma. Data from the multicenter AIDS cohort study. *J. Infect Dis* 1996; 174:1332-1336.
39. Ziegler JL, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996; 65:200-203.
40. Levy J. *HIV and the pathogenesis of AIDS*. ASM Press, Washington DC. 1998.
41. Glottlieb G, Ackerman AB. *Kaposi's sarcoma. A test and Atlas*. Lea Febiger 1988 Philadelphia.
42. Ackerman AB, Jacobson M, Vitale P. *Clues to diagnosis in dermatopathology*. ASCP Press Chicago 1991:257, 290.
43. Rodríguez G, Torres B, Motta A. *Angiomatosis bacilar*. *Biomédica* 2002; 22:141-145.

Sarcoma de Kaposi

44. Nájera MR, Gonzalez LJM. Neoplasias asociadas al VIH. Reuniones de consenso sobre la infección por VIH. Soc Esp Interdisciplinaria del SIDA. Eurocolor. Madrid 1995.
45. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37:1288-1295.
46. Whelan P, Scadden DT. New developments in the etiopathogenesis and treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Clin Dermatol* 2000; 18:469-477.
47. Krown SE. Management to Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:374-381.
48. Núñez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 2:429-437.
49. Hengge UR, Esser S, Rudel HP, et al. Long-term chemotherapy of HIV-associated Kaposi's sarcoma with liposomal doxorubicin. *Eur J Cancer* 2001; 37:878-883.
50. Ives NJ, Gazzard DC, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001; 42: 134-139.
51. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 2001; 11: 381-395.
52. Gill PS, McLaughkin T, Espina BM, et al. Phase I study of human chorionic gonadotropin given subcutaneously to patients with acquired immunodeficiency syndrome-related mucocutaneous Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1797-1802.
53. Hermans P, Clumeck N, Picard O, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma patients with visceral manifestations. Response to human chorionic gonadotropin preparations. *J Hum Virol* 1998; 1:82-89.