

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas General Calixto García
Hospital Universitario General Calixto García

Sarcoma de Kaposi. Una revisión

Kaposi's sarcoma

Lilia María de la Torre Navarro¹, José Domínguez Gómez²

¹Especialista Primer Grado en Dermatología. *Master* en Enfermedades Infecciosas. Auxiliar. San José núm. 1268 apto. 15 entre Ronda y Mazón. Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 878 07 43. lilia@infomed.sld.cu

²Especialista Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. *Master* en Enfermedades Infecciosas. jose.dominguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

El Sarcoma de Kaposi es un tumor vascular de la piel, más frecuente en hombres mayores de 50 años, de larga evolución y baja mortalidad. Cada día cobran mayor interés los elementos epidemiológicos, como su relación con el SIDA (aumento de incidencia en jóvenes y niños, con una agresividad no habitual) y con la inmunosupresión en pacientes transplantados. Se atribuye una fuerte relación del Herpesvirus 8 como uno de los factores etiopatogénicos, y el tratamiento se ha reorientado en base a estos, pero aún no existe una terapia 100 % eficaz.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi. Tumor vascular, Herpesvirus 8, HPV 8.

ABSTRACT

A bibliographic review was done on Kaposi's sarcoma with the purpose of updating this topic, mainly in relation to its etiopathogenic aspects and therapeutic behavior.

Kaposi's sarcoma is a vascular tumor of the skin, most frequently seen in men over 50 years, which develops throughout many years, rarely causing death. Its epidemiological elements have greater significance each day, such as its relation to AIDS and immunosuppression in kidney transplants, as well as other organs. In the

past years it has been observed worldwide in young patients, even children, with an unusual aggressiveness, more lesions and dissemination in the body, due to its relation to AIDS.

A strong relation to Herpesvirus 8 is considered as one of the etiopathogenic factors, and treatment has been changed accordingly, but there is no 100% effective therapy.

Key words: Kaposi´s Sarcoma, Vascular tumor, Herpesvirus 8, HPV 8.

INTRODUCCIÓN

En 1872, Kaposi describió lesiones cutáneas y mucosas (laringe, tráquea, estómago, hígado y colon) que se conocen en la actualidad como Sarcoma de Kaposi (SK). Se trataba de nódulos cutáneos rojo carmelitoso a rojo azulado.

En 1882, Tommaso De Amici, publicó una monografía de 12 pacientes con SK.

Por más de 75 años del siglo XX, el SK fue visto como un cáncer indolente de crecimiento lento.

En 1994, se descubrió un herpesvirus (tipo 8) asociado a los cuatro tipos de SK. A pesar de esto, dos interrogantes permanecen aún: ¿Es el SK una hiperplasia o una neoplasia? ¿Es siempre multicéntrico o puede ser metastático?

Etiopatogenia

Se han relacionado algunos elementos:

1. En 1988: Gen (tat) de transactivación de VIH (HIV-1). En ratones transgénicos, indujo nódulos semejantes al SK en 33 de 37 ratones masculinos, pero no afectó a ninguno de los 15 femeninos.

2. En 1992: Citoquinas (oncostatina M, factor de dispersión y proteína tat). IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-6 y factor básico de crecimiento de fibroblastos, trabajan sinérgicamente con el gen tat del HIV. El factor de dispersión está relacionado con el inicio y mantenimiento del SK, ya que estimula la migración de las células endoteliales a sitios cercanos y las convierte en células de SK en forma de espinas que expresan el factor XIII a positivo c-Met. Luego estas células favorecen la neovascularización, producen citoquinas y promueven el crecimiento de las células de SK de manera autocrina y paracrina. Su receptor (c-Met, protooncogén) es expresado en las células de SK, así como el oncogén int-2 de la familia de factor de crecimiento fibroblástico.^{1,2}

3 HHV-8: Virus tipo herpes ha sido relacionado a SK por más de 3 décadas. Parece que interactúa con el factor básico de crecimiento de fibroblastos, factor de dispersión e IL-6. El SK asociado a HHV-8 (HVKS), es la causa más frecuente de malignidad en pacientes con SIDA. Ellos roban secuencias de DNA celular del genoma del hospedero.¹⁻⁷

El Sarcoma de Kaposi se ha reportado como la manifestación inicial en aproximadamente 30% de los casos de SIDA y en los inicios de la década de los 80, se detectó una forma epidémica en Nueva York y California.⁸

También existen reportes sobre la relación con el virus de Epstein Bar, que se plantea que tiene estrategias de escape a la actividad defensiva del sistema inmune en el huésped, infecta las células B con la consecuente supresión y la inducción de malignidad.⁹

El origen de la célula espinosa, marcador del SK, es desconocido. Muchos investigadores consideran una célula linfática endotelial o un precursor de células endoteliales como precursora del fenotipo linfático, ambas preferencialmente estimuladas por el HVKS.

El SK no es una enfermedad frecuente en Cuba. Los resultados de estudios realizados por autores cubanos han demostrado la presencia de este agente en nuestro país y su asociación con las variantes del SK epidémico y clásico en HVKS individuos cubanos. Aunque se conoce que la infección por el HVKS constituye un prerrequisito para el desarrollo del SK, se ha planteado que existen varios cofactores necesarios para la evolución de la infección hacia el estadio tumoral. Algunos de los cofactores son: la coinfección con el Citomegalovirus humano y el Virus de Epstein-Barr, el papel de la proteína Tat del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la desnutrición, factores genéticos del hospedero, factores ambientales, hipoxia tisular, entre otros. El virus posee un patrón de transmisión mayoritariamente sexual, aunque las evidencias actuales señalan el importante papel de la saliva y el contacto oral en su transmisión.¹⁰

Epidemiología

Cuatro grupos están predispuestos al SK:

1. Hombres ancianos de ascendencia mediterránea o judía.
2. Africanos de áreas como Uganda, República del Congo, Congo (Brazzaville) y Zambia (representa aproximadamente 25 % de los cánceres en la adolescencia y 80 % son VIH positivos).
3. Personas inmunodeprimidas iatrogénicamente.
4. Homosexuales masculinos.

Poblaciones de Italia y Grecia son altamente afectadas, a predominio del sexo masculino y de las formas asociada al SIDA y clásica. La primera es más frecuente en jóvenes y la segunda en adultos.

En los Estados Unidos, se estima su incidencia entre 0.02-0.06%. En los recipientes de trasplantes renales la incidencia es de 0.4 %. En casos con SIDA, originalmente era de 35 %.¹¹

Raza: resulta infrecuente de hombres de la edad media y ancianos americanos y europeos de ascendencia mediterránea o judía.

Raro en negros americanos, pero frecuente en negros de ciertas regiones de Africa.

Sexo: claro predominio masculino, con razón de 10/15.

- En Africa Central, el SK endémico en la pubertad aumenta en masculinos, de 15:1.
- En Córcega y Cerdeña con el SIDA, masculino/femenino ha disminuido de 10:1 a 3:1.
- En Arabia en transplantados renales 1.5.
- En Zambia representa 25% de los cánceres de la adolescencia y tiene un promedio masculino / femenino de 1.76:1.

Edad: Depende del tipo de SK

- En los Estados Unidos y Europa, el clásico: entre 40 y 70 años.
- Homosexuales masculinos con VIH/SK: entre 20 y 40 años.
- El Endémico en Uganda: hasta la pubertad tienen igual incidencia.

subsecuentemente aumenta en mujeres entre 25-29 años y en hombres 35-39 años.

Mortalidad/Morbilidad: Pacientes con SK clásico tienden a morir con SK más que de SK. Los asociados al SIDA fallecen por enfermedades oportunistas o por hemorragia. La supervivencia promedio entre 15 y 24 meses. La terapia antirretroviral la ha aumentado. El SK puede ser fatal por perforación intestinal, taponamiento cardíaco, obstrucción pulmonar masiva o metástasis cerebrales.

Clínica

- Múltiples nódulos vasculares en piel, mucosas y otros órganos, el origen multifocal es más común.
- Pueden haber metástasis.
- Curso variable, de indolente hasta fulminante.
- Puede haber linfedema.

Manifestaciones cutáneas

Tres formas: nodular localizada, localmente agresiva y generalizada, con 6 estadios: máculas, placa, nodular, exofítica, infiltrativa, linfadenopática.

- Usualmente comienza como máculas rojo purpúricas, en miembros inferiores que forman placas, nódulos, infiltraciones o tumores múltiples.
- Raramente es infiltrativo.
- Puede ser linfadenopático.
- Como fenómeno de Köbner.¹²

Formas clínicas:

- Según localización: nodular, localmente agresiva y generalizada.

- Según la población afectada: Clásico (Mediterráneo), Endémico (Africano),

Epidémico (Asociado al SIDA), Iatrogénico (transplantados) y SK HIV negativo en hombres que tienen sexo con hombres.

- Variedades inusuales: Telangiectático, Equimótico, Queloidal, Cavernoso, Pseudolinfangiomatoso.

Diagnóstico Diferencial: Hematoma, Hemangioma, Dermatofibroma, Granuloma Pionégeno, Púrpura, Angiomatosis Bacilar.¹³

Exámenes complementarios:

- Laboratorio: Conteo de CD4 y carga viral en pacientes con infección por VIH.

- Imagenológico: Rx tórax: no específico, Escáner con Talio o Galio: captación intensa de Talio y no de Galio, por el SK. Actualmente tiene poca relevancia.

- Procederes: Biopsia por ponche de piel, endoscópica, pleural o transbronquial, Broncoscopia, Esofagoduodenoscopia o colonoscopia.

Estadaje: No sigue la clasificación TNM (tumor, nódulo y metástasis) convencional. Un buen examen físico, laboratorio de rutina y biopsia confirmatoria, puede ser todo lo que se necesite. Si se sospecha enfermedad sistémica, se puede indicar estudio imagenológico, broncoscópico o endoscópico.

Según los niveles de CD4 se han definido dos grandes categorías: Buen pronóstico y mal pronóstico.¹⁴

Histología

Manchas: en dermis hay proliferación de canales vasculares irregulares que rodean parcialmente los vasos sanguíneos (signo promontorio), los anejos y entre las fibras de colágeno. Vasos de paredes finas. Diseminación perivascular de linfocitos, células plasmáticas y eritrocitos. Depósitos de hemosiderina.

Pápulas, nódulos y placas: proliferación dérmica de ramas interconectadas de células espinosas, finas estructuras pobremente definidas como vasos. Infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas. Vasos de paredes finas dilatadas. Glóbulos hialinos eosinofílicos recuerdan los cuerpos de Russell, PAS positivo.

El HHV-8 puede ser detectado por PCR.

Angiogénesis y/o linfangiogénesis anormal. Línea de células con signos de "inmortalidad" y transformación.¹⁵

Tratamiento preventivo

- SK primario: Evitar exposición a VIH y HHV-8.

- SK secundario: terapia antirretroviral (HAART) disminuye el riesgo de SK en pacientes infectados con VIH.

Específico

1. Terapia antirretroviral: La respuesta entre 20-80% según estadio y tratamientos previos usados.

- En casos de mal pronco: inusual la respuesta a HAART solo. Puede haber rebote, con reactivación del sistema inmune e inflamación.
- En enfermedad no visceral: HAART puede ser la única modalidad usada. En la visceral, se puede adicionar quimioterapia.
- Para la enfermedad local sintomática: radiación.

2 Terapia local: para paliar la enfermedad sintomática localmente avanzada o en lesiones cosméticamente inoatceptables, pero no detiene nuevas lesiones.

- Radiación: la más usada y efectiva. Bomba de electrones o fotones de bajo voltaje (100 kv). Respuesta en 80-90%. La recurrencia en áreas adyacentes no tratadas es común, por lo que se recomienda extenderse más allá de las mismas. En diseminación cutánea es útil.
- Escisión quirúrgica: en lesiones superficiales. No evita la recurrencia.
- Terapia intralesional con bajas dosis de Vincristina, Vinblastina y Bleomicina, en el Clásico localizado. Respuesta en 60-90%. Escasos efectos adversos: pigmentación, inflamación, ampollamiento, ulceración, dolor en el sitio de inyección y síntomas neuropáticos.
- Crioterapia con nitrógeno líquido: en lesiones faciales menores de un cm. Puede causar hipopigmentación cutánea. Respuesta en más de 85%. No es ideal en lesiones grandes y profundas.
- Láser y terapia quirúrgica: Fotocoagulación con láser: puede reducir pequeñas lesiones y paliar el sangramiento y el dolor en grandes lesiones.
- Cirugía: en afectación visceral, oclusión intestinal, sangramiento y lesiones dolorosas.
- Retinoides tópicos: In vitro, el ácido retinoico inhibe la expresión del receptor de IL-6. Alitretinoin a 0.1% tópicamente 2-4 veces al día. Generalmente bien tolerado. Respuesta de 25-50%. Efectos adversos comunes: inflamación y despigmentación.
- Terapia Sistémica Paliativa: En enfermedad visceral sintomática o con toma de calidad de vida, enfermedad mucocutánea progresiva con dolor ulceración y el linfedema sintomático.
- Interferón-alfa: respuesta entre 4 y 6 meses. Más efectivo en administrado con antirretrovirales. La respuesta en 40%, con dosis baja (1 millón U/m²), intermedia (3-10 millón U/m²), o alta (50 millón U/m²).
- La terapia HAART sola es efectiva. Toxicidad: neutropenia.
- Interleukina-12: respuesta de 71%.
- Quimioterapia: en enfermedad mucocutánea rápidamente progresiva o visceral: Vincristina, Vinblastina, Bleomicina. Como segunda línea Etopóxido y Doxorubicina, pero pueden producir mielosupresión y enfermedades oportunistas. También la Actinomicina D.
- Agentes citotóxicos: Doxorubicina liposomal (Doxil), Daunorubicina liposomal (DaunoXome) como primera línea, y Paclitaxel (Taxol) en segunda línea. Alta respuesta clínica (80%) y baja mielotoxicidad y afectación cardíaca. Durante 6 semanas. La recurrencia después de la terapia no significa resistencia.

- Nuevos avances terapéuticos: inhibición de la angiogénesis: Talidomida, con respuesta en 40 Análogos de fumagilina y peptidoglicanos. Glufanide disódico, con respuestas de 36 %, usado como formulación nasal.
- Foscarnet y Ganciclovir: Debido al papel etiológico herpesvirus humano.
- Imatinib mesylate (Gleevec) ha demostrado respuesta.
- La evaluación de múltiples vías de patogénesis son analizadas para inhibir factores autocrinos y paracrinos: inhibidor del factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). Los inhibidores de matrix metaloproteinasas y oligonucleótidos son prometedores.^{1,9,10,12,13}
- Aunque las terapias que marcan directamente productos de genes específicos, por ejemplo vGPCR, las citoquinas virales y K1, no están actualmente disponibles, entonces el uso de vías celulares de estos genes provee un tratamiento diana en los estudios clínicos. También usada la Rapamicina y la inhibición de los receptores del factor de crecimiento, KSHV es una estrategia prometedora.¹⁶⁻¹⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica por parte de los dos autores, con fines de actualizar el tema, principalmente, en cuanto a los elementos etiopatogénicos y a la conducta terapéutica, considerándose estos dos aspectos, fundamentalmente los criterios de inclusión. Además, se tuvo en cuenta para la selección de los artículos electrónicos, los publicados desde el año 2006 hasta el 2010. Los materiales revisados estaban en su gran mayoría en idioma inglés; y en su minoría en español. Se examinaron las bases de datos a texto completo EBSCOhost e HINARI y Cochrane (sobre Medicina basada en la evidencia). Se hizo revisión documental y *online*.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, el SK es una afección poco frecuente en nuestro país, por ejemplo, en el Hospital Universitario General Calixto García se han reportado a lo largo de 20 años, solamente 8 casos, con manifestaciones clínicas bastante leves y localizadas a los miembros inferiores en 6 de esos casos. Hemos constatado que el sexo más afectado resultó ser el masculino, en edades posteriores a los 50 años. En todos los casos, la evolución ha sido muy lenta, de más de 10 años, sin que se hayan reportado muertes en algunos de ellos por la enfermedad. En los últimos 10 años, se les realizó estudio de HIV a los pacientes y sólo uno resultó positivo, en un joven de 21 años, con una forma clínica nodular, con la lesión en el miembro inferior izquierdo. No hemos tenido la oportunidad de realizarles estudio virológico a estos pacientes reportados; y en cuanto al tratamiento, en algunos casos bien localizados se les realizó cirugía, exéresis de las lesiones bien localizadas, sin recurrencia de lesiones, como sí se reporta en la literatura. Algunos pacientes han recibido tratamiento con inyecciones intralesionales con Interferón alfa recombinante a las dosis de 6 000 000 U semanales, por vía intramuscular durante 6 meses. Incluso hemos tenido casos con respuesta satisfactoria a dosis más bajas de

3 000 000 U semanales, como se ha registrado en la literatura. Los resultados han sido satisfactorios, con detenimiento del crecimiento de las lesiones existentes y la no aparición de nuevas. Esto se corresponde con lo encontrado en la literatura que

plantea una evolución favorable en 4 a 6 meses a dosis bajas. En nuestro Servicio, no tenemos experiencias con las terapéuticas reportadas en el mundo (retinoides, citoquinas, foscarnet, ganciclovir, imatinib mesylate, interleukina, etcétera), por ello no podemos establecer comparaciones ni emitir criterios al respecto.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio nos lleva a afirmar que el SK es una neoplasia, que en la gran mayoría de los casos se trata de un tumor multicéntrico, en relación con el HHV-8, y que resulta muy importante tener en cuenta en el mundo actual la forma clínica en relación con el SIDA y que su terapéutica es bastante diversa, desde tratamientos locales, pasando por la quimioterapia, radiaciones, etcétera, hasta la cirugía.

El SK está siendo un tema importante no solo en Cuba, sino en el mundo entero; y tenemos muchos colaboradores cubanos que nunca han visto la enfermedad ni la reconocen por no ser Cuba patrón de referencia de la misma, por ello la importancia de su conocimiento para nuestros profesionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz RA, Lamber WC. Kaposi Sarcoma. Medicine Oncology [homepage on the internet] [Updated: Apr 23, 2009, cited 2010 Jun 20]. [about 4 screens] Available from: http://emedicine.medscape.com/e_medicine/Kaposi_Sarcoma_eMedicine
2. Parisi S, *et al.* Transmission of Human Herpesvirus 8 by Blood transfusion. N Engl J Med. 2007; 356:87-9.
3. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. N Engl J Med. 2006; 355: 1303-5.
4. Yarchoan R. Key Role for a Viral Lytic Gene in Kaposi's Sarcoma. Journal of Investigative Dermatology. 2006; 126: 621-7.
5. Wang X, He B, Zhang Z, Liu T, Wang H, Li X, Zhang Q, Lan K, Lu X, Wen H. Human herpesvirus-8 in northwestern China: epidemiology and characterization among blood donors. Virology Journal .2010; 7: 62.
6. Dupuy A, Schulz T, Chevret S, Agbalika F, Pellet C, Janier M, *et al.* Asymmetrical transmission of human herpesvirus 8 among spouses of patients with Kaposi sarcoma. British Journal of Dermatology. 2009; 160: 540-5.
7. Kharkar V, Gutte RM, Khopkar U, Mahajan S, Chikhalkar S. Kaposi's sarcoma: A presenting manifestation of HIV infection in an Indian. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009; 75: 391-3.
8. Noguchi K, Fukazawa H, Murakami Y, Takahashi N, Yamagoe N, Uehara N. Cancer Sci. 2007; 98(9).

9. Martínez-Rodríguez PA, Kourí-Cardellá V. Mecanismos de transmisión del Herpesvirus humano 8: un reto actual. *Rev Biomed.* 2008; 19:170-8.
10. Santana Gómez JA, Hernández Rodríguez BI, Valcárcel LN, Hernández IM y Rodríguez Lara. El Sarcoma de Kaposi. *Rev Cubana Oncol.* 2000;16(3):150-3.
11. Zavitsanou A, Sypsa V, Petrodaskalaki M, Kalapothaki V, Whitby D, Hatzakis A. Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in healthy urban employees from Greece: seroprevalence and associated factors. *J Med Virol.* 2007; 79:591-6.
12. Lebbe C. Humanes herpesvirus 8 (HHV-8) and Kaposi Sarcoma. *Hautarzt.* 2008; 59:18-25.
13. Rose LJ, Fishman AD, Sparano JA. Kaposi Sarcoma. Updated: Sep 17, 2009.
14. Nikitenko LL. Vascular endothelium in cancer. *Cell Tissue Res.*2009;335:223-40.
15. Weedon D. *Skin Pathology.* New York: Churchill Livingstone Ed.; 2002, p. 1021-5.
16. Lasso BM, Pérez GJ, Noriega RL, Malebrán RA, Espinoza VS. Sarcoma de Kaposi y VIH: Tratamiento antirretroviral y quimioterapia en 32 pacientes. *Rev Méd Chile.* 2003;131:483-90.
17. Dezube BJ, Sullivan R, Koon H. Emerging Targets and Novel Strategies in the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Bidirectional Translational Science. *Journal of Cellular Physiology.* 2006;209:659-62.
18. Qin D, Zeng Y, Qian Ch, Huang Z, Lv Z, Cheng L, *et al.* Induction of lytic cycle replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by herpes simplex virus type 1: involvement of IL-10 and IL-4. *Cellular Microbiology.* 2008;10 (3): 713-28.
19. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, D. Glotzf, *et al.* Sirolimus Conversion for Patients with Posttransplant Kaposi's Sarcoma. *American Journal of Transplantation.* 2006; 6: 2164-2168.