

CASOS CLÍNICOS

Sarcoma de Kaposi clásico

Classic Kaposi's sarcoma

Claudia Béjar¹, Aldo Ayaipoma², César Chián³

RESUMEN

El Sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia del endotelio vascular, inicialmente descrita por Moritz Kaposi en 1872¹. Ha sido clasificado en cuatro grupos epidemiológicos: clásico, endémico (africano), iatrogénico (relacionado con tratamiento inmunosupresor) y epidémico (asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana - VIH); cada uno de ellos con características clínicas y patológicas singulares, aunque todos tienen relación con el virus herpes humano 8 (VHH-8), el cual es necesario pero no suficiente para producir la enfermedad. Las descripciones de SK clásico son más usuales en varones adultos de ascendencia judía y con un curso tardío. En el Perú se han reportado casos de SK endémico y epidémico, así como una elevada seroprevalencia de VHH-8. Se presenta el caso de un paciente con el diagnóstico de SK con inmunomarcación para VHH-8 y con un curso prolongado de enfermedad.

Palabras Clave: Sarcoma de Kaposi clásico, Inmunohistoquímica, Herpesvirus Humano 8.

ABSTRACT

The Kaposi's sarcoma (KS) is a neoplasia of vascular endothelium, initially described by Moritz Kaposi in 1872¹. It has been classified into four epidemiological groups: classic, endemic (African), iatrogenic (related to immunosuppressive treatment) and epidemic (associated with infection by human immunodeficiency virus - HIV); each with unique clinical and pathological characteristics, although all have a connection with the human herpes virus 8 (HHV-8), which is necessary but not sufficient to produce the disease. The cases of classic KS are more common in Jewish descent men, and they have a delayed course. In Peru, there have been reports of endemic and epidemic cases of KS, as well as a high seroprevalence of HHV-8. We present a case of a patient diagnosed with SK with positiveness to HHV-8 and with a prolonged course of illness.

Keywords: Classic Kaposi's sarcoma, Immunohistochemistry, Human Herpesvirus 8

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 53 años procedente de Aucayaco, Tingo María, Huánuco, talador de árboles; con un tiempo de enfermedad de cinco años, caracterizado por la aparición progresiva de nódulos de color parduzco, con superficie verrugosa en dorso de pie derecho, que se van extendiendo hasta la rodilla, algunos de ellos coalescen formando placas, posteriormente las lesiones se hacen bilaterales. Desde hace cuatro meses las lesiones se han tornado dolorosas y otras drenan secreción purulenta fétida, presentándose además edema de ambos miembros inferiores hasta la raíz del muslo que dificulta la deambulacion.

Como antecedentes importantes presentaba historia de alcoholismo e insuficiencia venosa crónica hace siete años, sin haber recibido ningún tratamiento.

Al examen clínico paciente en regular estado general, pálido, con funciones vitales estables y con edema de ambos miembros inferiores hasta la raíz del muslo. En casi toda la superficie de ambas piernas se observan múltiples lesiones nodulares exofíticas, de color parduzco, algunas eritematosas y otras violáceas, firmes de superficie verrucosa que drenan secreción purulenta y mal oliente (**fotografías 1 y 2**).

1 Médico Residente 2° año de Dermatología Hospital Arzobispo Loayza.

2 Médico Dermatólogo Jefe de Servicio Hospital Arzobispo Loayza.

3 Médico Asistente del Servicio de Patología del Hospital Arzobispo Loayza; SUA de Dermatopatología. UPCH.

Correo electrónico: claudiabejar@yahoo.com



Fotografía 1. Múltiples tumoraciones parduscas en pierna derecha.



Fotografía 2. Aspecto verrucoso con abundante secreción en su superficie de pierna derecha.

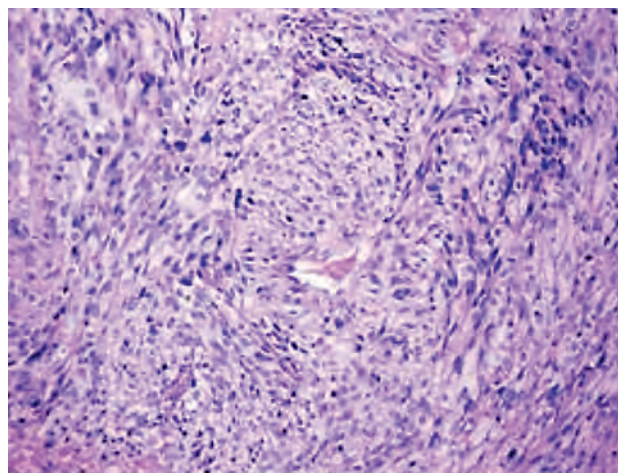
En la pierna izquierda se observan placas eritemato-violáceas y algunos nódulos eritematosos (**fotografía 3**).



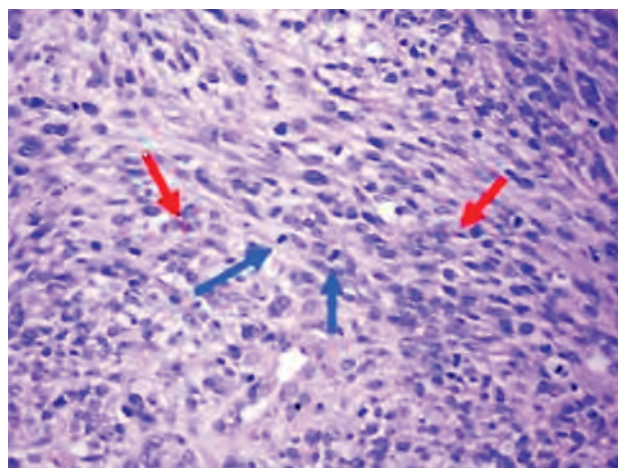
Fotografía 3. Placas eritematosas en la superficie de pierna izquierda.

En los exámenes de laboratorio se evidenció anemia leve normocítica normocrómica (Hb: 11g/dl), hemograma y fórmula diferencial normales, VSG: 54mm/hora, ELISA VIH1 – VIH2 no reactivos y HTLV negativo.

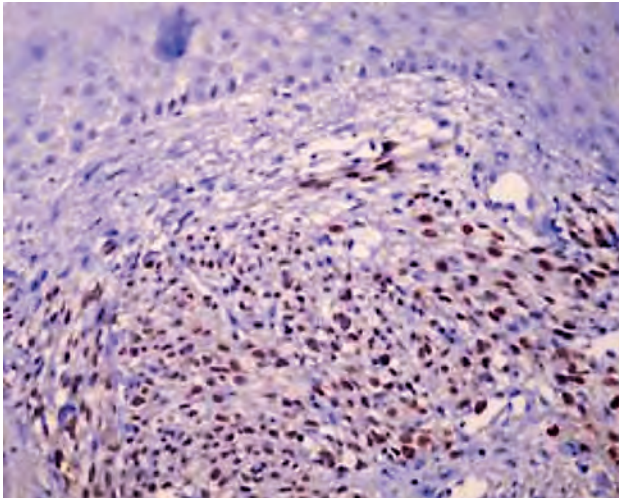
En la biopsia se halló proliferación neoplásica fusocelular, que formaba nidos compactos separados por un estroma de tejido conectivo. A mayor aumento se encontró disposición concéntrica de las células neoplásicas alrededor de vasos centrales (**fotografía 4**); las células eran de núcleos alargados e hiper cromáticos, citoplasmas amplios, algunas con mitosis atípicas, notándose algunos glóbulos rojos atrapados entre la proliferación neoplásica (**fotografía 5**). Se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos para VHH-8 la cual resultó positiva (**fotografía 6**).



Fotografía 4. Células neoplásicas se disponen alrededor de vasos sanguíneos. HE 20X.



Fotografía 5. Se observan figuras mitóticas (flechas azules) y algunos glóbulos rojos atrapados (flechas rojas). HE 40X.



Fotografía 6. Inmunohistoquímica para VHH-8 mostró una intensa marcación nuclear de las células neoplásicas. HE 40X.

DISCUSIÓN

En 1872 Moriz Kohn, dermatólogo de la facultad de medicina de Viena, que cambió su apellido en honor a su ciudad natal Kaposvar en Hungría, describió una serie de cinco pacientes con nódulos cutáneos y de localización interna principalmente en laringe, traquea, estómago, hígado y colon, que luego fueron conocidos como Sarcoma de Kaposi (SK)^{1,2}.

Por muchos años el SK tanto en Europa como en América fue considerado una neoplasia de curso poco agresivo³. El comportamiento agresivo de esta enfermedad se relacionó a su asociación con la epidemia del SIDA, principalmente en varones homosexuales^{4,5}. Actualmente su incidencia ha disminuido marcadamente después de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁶⁻¹⁰.

El SK se ha dividido en cuatro grupos epidemiológicos: clásico, endémico (africano), iatrogénico (relacionado con tratamiento inmunosupresor) y epidémico (asociado al SIDA)¹¹.

En cuanto a su fisiopatología hay hasta la fecha tres explicaciones que no son excluyentes entre sí: 1) En un experimento en ratones machos, el gen tat del VIH-1 mostró inducir el crecimiento de nódulos que semejan un SK¹² sugiriendo la relación directa entre SK y SIDA. 2) Se han identificado algunas citoquinas, siendo la más importante la oncostatina M, que podrían indicar que el SK es una neoplasia citoquina-inducida¹³⁻¹⁵. 3) Existe una teoría acerca de la naturaleza infecciosa del SK con la presencia de DNA del virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) en las células neoplásicas.

En 1994 Moore y Chang identificaron al VHH-8 como agente causal del SK, sugiriendo el nombre de herpes virus asociado a SK (VHSK)¹⁶, sin embargo la presencia de este virus parece ser necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, esto por la observación de la alta

seropositividad del VHH-8 en algunas áreas geográficas que no necesariamente estaría relacionada con alta incidencia de SK¹⁷. Por lo tanto quedan por estudiar otros factores como son los artrópodos hematófagos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y hemodiálisis, incluso se ha sugerido que el hierro presente en arcilla volcánica produciría linfedema e inflamación en las extremidades inferiores^{11,18,19}. Además el linfedema podría producir inmunosupresión local y por lo tanto convertirse en un sitio inmunológicamente vulnerable para el desarrollo de la neoplasia¹⁹.

Estudios de seroprevalencia de VHH-8 han demostrado que el virus está relacionado con todas las formas de SK^{20,21}. Este virus es común en algunas partes de Italia y África y hasta en el 15% de la población adulta en América del Norte y Europa¹¹. Aunque la transmisión sexual es importante, el virus se puede liberar en la saliva^{22,23}.

Hasta el momento no está dilucidado si el SK es por sí mismo una verdadera malignidad o si se trata de una proliferación reactiva. El SK en estadios iniciales parece semejar un proceso reactivo de naturaleza policlonal que puede permanecer como tal o llegar a convertirse en un verdadero sarcoma²⁴. Por otro lado el VHH-8 ha sido descrito como la causa más frecuente de cáncer en pacientes con SIDA, produciendo además de SK, otras neoplasias como el linfoma primario de cavidades, y la enfermedad de Castleman^{25,26}. Aunque cada vez hay más datos al respecto todavía existen preguntas que han quedado sin resolver completamente como el rol del oncogen (ORF K12) del VHH-8 y el proceso de reactivación lítica del virus^{11,27}.

El SK clásico es una neoplasia vascular de curso indolente que afecta mayoritariamente a mayores de 60 años. Se ha descrito esta neoplasia en poblaciones de la región del Mediterráneo^{11,28}. En Latinoamérica, Colombia y Perú cuentan con las series de casos más grandes de la región^{29,30}. Con predominio en el sexo masculino con una relación de hasta 15:1³¹.

El SK clásico usualmente se presenta con máculas eritemato-violáceas en los miembros inferiores, con progresión lenta confluyendo en placas, nódulos y/o tumores; las lesiones pueden adquirir un aspecto verrugoso y desarrollar posteriormente ulceración, puede presentarse edema sin fovea del miembro inferior afectado llegando a ser tan severo y convertirse en una tumefacción fibrótica. El curso clínico del SK clásico es prolongado y en la mayoría de los casos es benigno. Las localizaciones extracutáneas más frecuentes son el intestino y los ganglios linfáticos^{6,7,11}.

En un estudio en Grecia sobre SK clásico encontraron que el primer lugar es el tracto gastrointestinal, principalmente el estómago, esófago y duodeno, siendo la mayoría de estas lesiones asintomáticas^{32,33}.

El estudio histopatológico revela presencia de espacios vasculares de paredes delgadas angulares irregulares, en forma de hendidura en la dermis, proliferación vascular y células fusiformes en cordones que se extienden regularmente en varias direcciones¹¹.

El diagnóstico diferencial del SK clásico incluye principalmente la acroangiodermatitis (pseudosarcoma de Kaposi) la cual es una proliferación vascular benigna asociada a estasis venosa o malformaciones vasculares. La expresión de CD34 puede ayudar en el diagnóstico diferencial^{34,35}.

La elección del tratamiento se basa en las dimensiones de la lesión, el estadio de la enfermedad, patrón de distribución y progresión^{11,36}. Algunas modalidades terapéuticas son: criocirugía, electrocauterización, curetaje, láser, terapia

intralesional y exéresis quirúrgica, e inmunoterapia. La quimioterapia sistémica está reservada para pacientes con una enfermedad diseminada²⁹. La quimioterapia intralesional está indicada para SK confinado a piel o mucosa³⁷. El uso de vinblastina, bleomicina y etopósido ha mostrado un relativo buen control de las lesiones. La quimioterapia a base de doxorubicina liposomal pegilada, constituye una terapia menos tóxica que la terapia sistémica^{11,36}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCHIAVO AL, RUOCCO V, MARINO F, FERRAILOLO S, PINTO F, ORLANDO G. Tommaso de Amicis, Augusto Ducrey, Lodovico Tommasi: three Neapolitan stars in the dermatovenereology firmament. *Int J Dermatol*. 1996 Ene;35(1):57-62.
- Moritz Kaposi—Beyond his sarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56,(2 Pt 2): AB34.
- SCHWARTZ RA. Kaposi's sarcoma: advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May;34(5 Pt 1):804-14.
- GOTTLIEB GJ, RAGAZ A, VOGEL JV, FRIEDMAN-KIEN A, RYWLIN AM, WEINER EA, et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Am J Dermatopathol*. 1981;3(2):111-4.
- FRIEDMAN-KIEN AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Oct;5(4):468-71.
- HENGGE UR, RUZICKA T, TYRING SK, STUSCHKE M, ROGGENDORF M, SCHWARTZ RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2002 May;2(5):281-92.
- HENGGE UR, RUZICKA T, TYRING SK, STUSCHKE M, ROGGENDORF M, SCHWARTZ RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis*. 2002 Jun;2(6):344-52.
- SCHWARTZ RA, LAMBERT WC. Kaposi sarcoma. *eMedicine Dermatology*. March 13, 2008. m. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/1083998-overview>. Accedido el 9 de mayo del 2008.
- PORTSMOUTH S, STEBBING J, GILL J, MANDALIA S, BOWER M, NELSON M, et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003 Jul;17(11):F17-22.
- GRABAR S, LANOY E, ALLAVENA C, MARY-KRAUSE M, BENTATA M, FISCHER P; Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV, et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med* 2008 Abr;9(4):246-56.
- SCHWARTZ RA, MICALI G, NASCA MR, SCUDERI L. Kaposi Sarcoma: A continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Ago;59(2):179-206; quiz 207-8.
- VOGEL J, HINRICHS SH, REYNOLDS RK, LUCIW PA, JAY G. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988 Oct;335(6191):606-11.
- NAIR BC, DEVICO AL, NAKAMURA S, COPELAND TD, CHEN Y, PATEL A, et al. Identification of a major growth factor for AIDS-Kaposi's sarcoma cells as oncostatin M. *Science*. 1992 Mar;255(5050):1430-2.
- MILES SA, MARTÍNEZ-MAZA O, REZAI A, MAGPANTAY L, KISHIMOTO T, NAKAMURA S, et al. Oncostatin M as a potent mitogen for AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells. *Science*. 1992 Mar;255(5050):1432-4.
- CAI J, GILL PS, MASOOD R, CHANDRASOMA P, JUNG B, LAW RE, et al. Oncostatin-M is an autocrine growth factor in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol*. 1994 Jul;145(1):74-9.
- CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, LEE F, CULPEPPER J, KNOWLES DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dic;266(5192):1865-9.

17. GIRALDO G, BETH E, HAGUENAU F. Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. *J Natl Cancer Inst.* 1972 Dic;49(6):1509-26.
18. SIMONART T. Role of environmental factors in the pathogenesis of classic and African-endemic Kaposi sarcoma. *Cancer Lett.* 2006 Nov;244(1):1-7. Epub 2006 Mar 20.
19. RUOCCO V, SCHWARTZ RA, RUOCCO E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jul;47(1):124-7.
20. KEDES DH, OPERSKALSKI E, BUSCH M, KOHN R, FLOOD J, GANEM D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med.* 1996 Ago;2(8):918-24.
21. GAO SJ, KINGSLEY L, LI M, ZHENG W, PARRAVICINI C, ZIEGLER J, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med.* 1996 Ago;2(8):925-8.
22. CATTANI P, CAPUANO M, CERIMELE F, LA PAROLA IL, SANTANGELO R, MASINI C, et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence and evaluation of nonsexual transmission routes by detection of DNA in clinical specimens from human immunodeficiency virus-seronegative patients from central and southern Italy, with and without Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol.* 1999 Abr;37(4):1150-3.
23. TAYLOR MM, CHOCHAN B, LAVREYS L, HASSAN W, HUANG ML, COREY L, et al. Shedding of human herpesvirus 8 in oral and genital secretions from HIV-1-seropositive and -seronegative Kenyan women. *J Infect Dis.* 2004 Ago;190(3):484-8. Epub 2004 Jul 7.
24. DUPREZ R, LACOSTE V, BRIÈRE J, COUPPIÉ P, FRANCES C, SAINTE-MARIE D, et al. Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jul;99(14):1086-94. Epub 2007 Jul 10.
25. CAZORLA JIMÉNEZ A, GÓRGOLAS HERNÁNDEZ-MORA M, FERNÁNDEZ GUERRERO M, RENEDO PASCUAL G, RIVAS MANGA C. Enfermedad de Castleman multicéntrica en sida. Su relación con el VHH-8 o virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi. Estudio de dos casos. *Rev Clin Esp.* 2005 Dic;205(12):607-9.
26. ENGELS EA, ROSENBERG PS, FRISCH M, GOEDERT JJ. Cancers associated with Kaposi's sarcoma (KS) in AIDS: a link between KS herpesvirus and immunoblastic lymphoma. *Br J Cancer.* 2001 Nov;85(9):1298-303.
27. PALMERI D, SPADAVECCHIA S, CARROLL KD, LUKAC DM. Promoter- and cell-specific transcriptional transactivation by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF57/Mta protein. *J Virol.* 2007 Dic;81(24):13299-314. Epub 2007 Oct 3.
28. ISCOVICH J, BOFFETTA P, FRANCESCHI S, AZIZI E, SARID R. Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer.* 2000 Feb;88(3):500-17.
29. MOHANNA S, FERRUFINO JC, SANCHEZ J, BRAVO F, GOTUZZO E. Epidemiological and clinical characteristics of classic Kaposi's Sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53(3):435-41.
30. MOHANNA S, MACO V, BRAVO F, GOTUZZO E. Epidemiology and clinical characteristic of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease. *Int J Infect Dis.* 2005 Sep;9(5):239-50.
31. LAOR Y, SCHWARTZ RA. Epidemiologic aspects of american Kaposi's sarcoma. *J Surg Oncol.* 1979 Dic;12(4):299-303.
32. LEMLICH G, SCHWAM L, LEBWOHL M. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome. Postmortem findings in twenty-four cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Feb;16(2 Pt 1):319-25.
33. KOLIOS G, KALOTERAKIS A, FILIOTOU A, NAKOS A, HADZIYANNIS S. Gastroscopic findings in Mediterranean Kaposi's sarcoma (non-AIDS). *Gastrointest Endosc.* 1995 Oct;42(4):336-9.
34. ALIOUA Z, LAMSYAH H, SBAI M, RIMANI M, BABA N, GHFIR M, et al. [Pseudo-Kaposi's sarcoma secondary to superficial arteriovenous malformation: Stewart-Bluefarb syndrome]. Artículo en francés. *Ann Dermatol Venereol.* 2008 Ene;135(1):44-7. Epub 2008 Ene 22.
35. KANITAKIS J, NARVAEZ D, CLAUDY A. Expression of the CD34 antigen distinguishes Kaposi's sarcoma from pseudo-Kaposi's sarcoma (acroangiokeratitis). *Br J Dermatol.* 1996 Ene;134(1):44-6.
36. GASCÓN P, SCHWARTZ RA. Kaposi's sarcoma. New treatment modalities. *Dermatol Clin.* 2000 Ene;18(1):169-75, x.
37. PANTANOWITZ L, DEZUBE BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2004 Sep;16(5):443-9.