

SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO

Classic Kaposi's Sarcoma

María del Carmen Fuertes-Anaya*

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia vascular no dolorosa, que compromete la piel y órganos internos. Ha sido clasificada en cuatro grupos: clásico, endémico (africano), relacionado con el tratamiento inmunosupresor y epidémico (asociado al sida). El sarcoma de Kaposi clásico es mayormente observado en personas de edad avanzada inmunocompetentes, de ascendencia judía o mediterránea, y está localizado usualmente en la piel de las extremidades inferiores, en forma de máculas de color rojo-azulado. Con el tiempo las lesiones se incrementa en número, tamaño y color. En este artículo se hace una revisión actualizada del sarcoma de Kaposi clásico.

Palabras clave: Sarcoma; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma de Kaposi clásico.

Dermatol Peru. 2005;15(3):222-228

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is an indolent vascular neoplasm involving skin and intern organs. This disease has been classified in four groups: classic, endemic (African), immunosuppression-associated and epidemic (Aids-related). Classic KS is mostly observed in immune competent elderly men of Mediterranean or Jewish ascendance. It is usually located in the skin of the lower extremities as a bluish-red macule. After a time, the lesion increase in number, size and color. In this article, it's made a complete review about classic KS.

Keywords: Sarcoma; Kaposi's sarcoma; Classic Kaposi's sarcoma.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito por primera vez, en 1872, por el dermatólogo austro-húngaro Moritz Kaposi⁽¹⁾. Antiguamente el SK era un tumor poco frecuente hasta la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) donde aumentó su frecuencia y adquirió una real importancia debido a la gran morbilidad y mortalidad producida.

El sarcoma de Kaposi clásico (SKC) es una entidad que afecta predominantemente a individuos del sexo masculino, edad avanzada y por lo general tiene un curso indolente⁽²⁾.

El mayor número de casos se observa en varones del este europeo, o del mediterráneo, descendientes de judíos. Se presentan lesiones en extremidades inferiores⁽³⁾. Su preponderancia en ciertas poblaciones sugiere una predisposición genética⁽⁴⁾.

El propósito de este artículo es revisar todos los aportes sobre los distintos aspectos del SKC con la finalidad de actualizar nuestros conocimientos sobre esta variante un poco olvidada a consecuencia del impacto epidemiológico que ha supuesto la infección por el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución mundial del SKC es muy variable. Está presente en poblaciones de la región del Mediterráneo con una alta incidencia entre judíos askenazíes, italianos y griegos^(3,5-8). En un estudio realizado en Italia se evaluaron los porcentajes de incidencia del SKC durante el período de 1985-1998 y se evidenció la amplia variación dentro del país en ambos

Médico Dermatólogo. Clínica El Golf
carmenfuertes@hotmail.com

Fecha de recepción: 19 de julio de 2005
Fecha de aceptación: 25 de octubre de 2005



géneros⁽⁹⁾. Se confirmaron los anteriores reportes del sur de Italia, Cerdeña (isla en el mar Mediterráneo)⁽¹⁰⁻¹²⁾ que demostraban que la incidencia era cuatro veces mayor comparada con el norte⁽¹³⁾ y el centro de Italia. Las razones para tales variaciones no están aún bien entendidas. La población de Cerdeña es genéticamente muy homogénea. La alta incidencia y el aspecto genético de esta población han estimulado investigaciones sobre el posible rol de factores genéticos en la patogénesis del SKC.

En el Perú, Mohanna y col.⁽¹⁴⁾, describieron una incidencia de 2,54/10 000 pacientes atendidos en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante un período de 48 años (1946-2004). La incidencia es bastante alta comparada con otros estudios, a pesar de que la afección en muchos casos puede no ser diagnosticada ni reportada, especialmente en áreas de estrato socioeconómico bajo. Por otro lado, esta incidencia estuvo basada en los casos confirmados por histología, pudiendo disminuir aún más este dato.

Esta enfermedad suele presentarse comúnmente entre los 50 y 70 años de edad, pero puede presentarse de la tercera a la novena década de vida⁽⁸⁾. Es sumamente raro observar SKC en niños, sólo 30 casos reportados a nivel mundial en los últimos 50 años⁽¹⁴⁾. Es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación de 2:1 a 3:1^(8,14,15).

Aunque se han descrito casos familiares (dos o más miembros afectados), éstos son muy infrecuentes^(8,14,16-18). La rareza de SKC familiar puede ser por que los individuos infectados por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) o herpes virus asociado a sarcoma de Kaposi (KSHV) tienen un bajo riesgo de desarrollar la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

Varios estudios epidemiológicos sugerían que el sarcoma de Kaposi (SK) pudiera tener una etiología infecciosa, involucrándose desde entonces, diferentes agentes infecciosos como el citomegalovirus (CMV), el papilomavirus humano 16 (PVH-16), el herpesvirus humano 6, VIH entre otros⁽¹⁹⁻²⁴⁾, hasta que en 1994 Chang y col.⁽²⁵⁾ descubrieron el VHH-8 o KSHV (el último herpesvirus descrito) en biopsias de SK. Este virus fue identificado mediante análisis de diferencia representacional donde se observaron secuencias de ADN del virus, presentes en las lesiones tumorales de SK. Desde entonces varios estudios han confirmado la presencia del VHH-8 en todas las formas del SK, sugiriendo un rol central del virus en el desarrollo de esta enfermedad, así como ser el principal factor causal en todas ellas⁽²⁶⁻²⁸⁾; sin embargo, otros factores como la inmunosupresión, ambientales y epidemiológicos cumplen también un rol en el desarrollo de esta enfermedad.

El VHH-8 es un virus de la familia de los herpesviridae, subfamilia gamaherpesvirinae y del género Rhadinovirus. Este es el único Rhadinovirus conocido en el ser humano. Este virus oncógeno también está asociado a linfoma de cavidades⁽²⁹⁾, enfermedad de Castleman⁽³⁰⁾ y presente en lesiones cutáneas de pacientes sometidos a trasplantes⁽³¹⁾, por lo que su aparición no está asociada específicamente al SK.

Además, la secuencia de ADN del VHH-8 ha sido detectada en mieloma múltiple⁽³²⁾, pacientes inmunosuprimidos con glomerulonefritis⁽³³⁾, pénfigo vulgar⁽³⁴⁾, micosis fungoide⁽³⁵⁾, cáncer de piel⁽³⁶⁾, sarcoidosis⁽³⁷⁾, angiosarcoma e hiperplasia angioliñofoidea⁽³⁸⁾. El VHH-8 no es un virus ubicuo. En la población adulta, la seroprevalencia global del virus varía de menos del 5% en la mayoría de los países occidentales (Estados Unidos y Europa del Norte) y en el Sudeste de Asia, a más del 50% en África Central y del Este, mientras que es de 10 a 20% en los países de la cuenca Mediterránea (Italia, Grecia), en América del Sur y en África occidental⁽³⁹⁾.

En América del Sur, los estudios de seroprevalencia realizados en la población general y en donadores de sangre demostraron un bajo porcentaje, mientras que en la población indígena los porcentajes de seroprevalencia fueron altos⁽⁴⁰⁾. En los indígenas del Brasil, que tuvieron una prevalencia alta (53%), no se han reportado casos de SK. Este hallazgo puede sugerirnos que algunos cofactores pueden ser necesarios para el desarrollo del SK o que pueda ser causado por una predisposición genética⁽⁴⁰⁾.

Los datos epidemiológicos de seroprevalencia se basan en la detección de anticuerpos contra el virus VHH-8 (anti VHH8) por medio de la inmunofluorescencia indirecta (IFI), Elisa, inmunoperoxidasa y Western Blot. Los anticuerpos detectados pueden ser dirigidos contra los antígenos de latencia, en primer lugar se encuentra el antígeno nuclear asociado a la latencia – LANA-1 (ORF73) y contra los antígenos líticos (proteína de la cápside (ORF65), glicoproteína de la membrana K8, etc). Por otro lado, la detección del ADN viral por PCR en el suero, plasma, etc., son de menor interés para los estudios epidemiológicos por ser de baja sensibilidad⁽³⁹⁾.

Los modos de infección parecen ser diferentes entre las áreas de baja y alta incidencia. En los países de baja incidencia, la mayoría de individuos infectados por el VHH-8 es de hombres homosexuales, en los que la transmisión del virus es por vía sexual^(41,42), a diferencia de lo descrito en las áreas altamente endémicas como África Central y del Sur, donde la transmisión del VHH-8 ocurre principalmente de madre a niño y entre hermanos^(43,44). La transmisión heterosexual permanece baja⁽⁴⁵⁾; así como la transmisión por productos sanguíneos^(46,47). La saliva parece jugar un rol principal en la transmisión viral y puede ser el reservorio para el VHH-8⁽⁴⁸⁾. Guttman-Yassky y col.⁽⁴⁹⁾ realizaron un estudio sobre la ruta de transmisión del VHH-8 en pacientes israelíes con SKC y



sus parientes de primer grado (cónyuge, hijo o hermanos), donde sugieren una ruta de transmisión del virus predominantemente en forma horizontal no sexual.

Se han realizado estudios sobre el genotipo del virus y se han reportado 6 subtipos principales, basados sobre el gen K1 altamente variable⁽⁵⁰⁾. Estos subtipos están correlacionados muy fuertemente con los antecedentes geográficos y étnicos. Los subtipos A y C son encontrados en Europa, Estados Unidos y Australia y los subtipos B y A5, principalmente en África y Guyana Francesa. El subtipo C predomina en Asia; es descrito en habitantes aborígenes de la margen del Pacífico, incluyendo Taiwan, Japón y Australia. El subtipo E ha sido encontrado entre la población indígena del Brasil y la región amazónica del Ecuador y el subtipo N, sólo en África del Sur⁽¹⁴⁾.

Se han realizado varios estudios sobre el posible rol de factores genéticos en la patogenia del SKC. Se ha pensado en ellos debido a la alta incidencia de HLA DR-5 en los pacientes portadores de SK⁽²⁾. Contu y col.⁽⁵¹⁾ reportaron en un pequeño número de casos, una asociación positiva con el HLA DR-5 y asociación negativa con el HLA DR-3 en Cerdeña (alta incidencia de SKC). Masala y col.⁽⁴⁾ describieron una fuerte asociación positiva con el alelo DQB1*0604 y DRB1*1104, siendo éste último el más importante alelo asociado con el SKC. Además es notable la fuerte asociación negativa con B58, donde éste pudiera representar el más importante factor protector contra el SKC en la población de Cerdeña. Esta demostración de asociación negativa fue realizada por que la población estudiada era genéticamente homogénea. Estos resultados sustentan la hipótesis de una predisposición genética al SKC.

Actualmente, el desarrollo del SK se considera un proceso de varias etapas, que implican factores celulares y virales, los cuales incluyen la infección de la célula fusiforme por el VHH-8 y la producción de varias citoquinas, quimoquinas y factores angiogénicos⁽⁵²⁾. Estas moléculas son producidas por las células inflamatorias (monocito/macrófago, linfocitos infiltrados, linfocitos infectados por VIH-1) y/o por las células fusiformes. Entre las citoquinas inflamatorias tenemos, IFN-gama, FNT- α y β , IL-1, IL-6, GM-CSF, factores angiogénicos (β -FGF, VEGF, PDGF) y quimoquinas (MCP-1, IL-8)^(53,54). Las células lesionales del SK expresan varios receptores de quimoquinas (CCR1, CCR2, CXCR4 y CXCR3), algunas de los cuales nos pueden ayudar a explicar la predilección por la piel⁽⁵⁵⁾. Además, se sugiere al hierro como un importante cofactor en la patogenia del SK^(56,57). Los datos epidemiológicos que sustentan esta idea se basan en la observación de que esta patología aparece en zonas geográficas con barro volcánico rica en óxido de hierro. Asimismo, la mutación genética de la hemocromatosis hereditaria- HFE C2822Y, ha demostrado ser un importante factor de riesgo

para SK-relacionado a sida⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, Simonart y col.⁽⁵⁸⁾ describieron en un paciente la progresión del SKC posterior a la inyección intralesional de desferrioxamina (quelante de hierro). Este aumento de lesiones fue dentro del área de difusión del fármaco, por lo que se amerita posteriores estudios sobre el rol del hierro en la patogenia del SK. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son una familia de proteinasas dependientes de zinc y están asociadas con la tumorigénesis del SK. Naranatt y col.⁽⁵⁹⁾ demostraron que el VVH-8 induce a MMP-1 y en menor grado a TIMP-1 (inhibidor tisular de las metaloproteinasas).

El hallazgo de que algunas células tumorales pueden permanecer en un estado atrófico, aún en las lesiones aparentemente regresionadas en forma completa, nos sugiere que ellas tienen un potencial de recurrencia⁽⁵⁵⁾.

CUADRO CLÍNICO

El SKC suele comenzar en las porciones distales de los miembros inferiores (tobillos y la región plantar) y se extiende centripéticamente de forma muy lenta en la mayoría de los casos (Figura 1). Usualmente se manifiesta en forma de mácula eritematoviolácea y a medida que éstas envejecen adquieren un color parduzco, pudiendo presentar una superficie verrucosa e hiperqueratótica (Figura 1). Estas máculas pueden coalescer y formar grandes placas, mientras que algunas lesiones aisladas pueden crecer y progresar a formas tumorales habitualmente dolorosas, ulcerándose con traumatismos leves, lo que conlleva a una infección sobreagregada⁽⁶⁰⁾.

La consistencia de las lesiones también varía con la duración de la enfermedad siendo al inicio blandas al tacto y posteriormente duras y sólidas. Al inicio, las lesiones comprometen



Figura 1. Arriba: sarcoma de Kaposi clásico. Abajo: superficie verrucosa e hiperqueratótica



ten un solo lado, luego se convierten en bilaterales y posteriormente adoptan un patrón ´multifocal´.

Mohanna y col.⁽⁴⁰⁾ describen que el SKC en la mayor parte de América del Sur tiene una presentación clínica muy similar, pero no idéntica, a lo descrito en los pacientes con SKC en la región Mediterránea; pero los casos de SKC descritos en Colombia se asemejan a lo observado en las comunidades africanas.

En las formas de larga evolución puede observarse un edema secundario por estasis venosa y obstrucción linfática, ésto debido a los factores de crecimiento endotelial, a diferencia del SK asociado a sida en que el edema se presenta en etapas más tempranas⁽⁶¹⁾. Inicialmente el edema es unilateral, blando, pero posteriormente puede comprometer ambas extremidades, ser severo y convertirse en una tumefacción fibrótica dura de las extremidades pudiendo limitar la marcha.

Se ha observado una forma micronodular que imita a un hemangioma capilar, en una mujer caucásica de 51 años, VIH negativa⁽⁶²⁾.

Además de la piel, el SKC puede comprometer la cavidad oral y el resto del tracto gastrointestinal^(1,2). Es raro el compromiso visceral, observándose en un 10% de casos⁽²⁸⁾. La evolución del SKC gastrointestinal es generalmente asintomática, siendo su hallazgo realizado durante la necropsia. En algunos casos puede describirse hemorragia digestiva, SK con compromiso gastrointestinal y enteropatía perdedora de proteínas⁽⁶³⁾ u obstrucción intestinal^(64,65). Otros órganos afectados en menor proporción son pulmón, corazón, médula ósea, ganglios linfáticos⁽⁶⁾ y pene⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Los casos que afectan riñón, cerebro y testículos son de muy mal pronóstico. No presentan lesión cutánea el 3% de casos con afección visceral⁽²⁾.

El SKC presenta una variante agresiva, si bien esto es raro, tiene una gran relevancia debido a sus características evolutivas que están vinculadas a una gran morbilidad y mortalidad. Alrededor de un tercio de los casos puede acompañarse de otras neoplasias principalmente linfoproliferativas^(69,70).

Un nuevo sistema de estadiaje fue propuesto para SKC para facilitar la decisión terapéutica, que la divide en cuatro estadios: I) máculo-nodular, cuando las lesiones están localizadas en la parte inferior de las extremidades; II) infiltrativo, cuando el sarcoma de Kaposi, implica áreas extensas de los miembros inferiores; III) florido, para las lesiones exuberantes, frecuentemente ulceradas que comprometen uno o más miembros y IV) diseminado, cuando el sarcoma de Kaposi, se extiende a otros sitios cutáneos además de los miembros. La progresión de la enfermedad fue catalogada adicionalmente como A: lenta y B: rápida (definida como un incremento en el número o área total de lesiones en 3 meses). También fueron consideradas, las complicaciones (ulceración, linfedema o dolor) así como el compromiso visceral⁽⁷¹⁾.

HISTOGÉNESIS

El origen linfático del sarcoma de Kaposi ha sido confirmado por estudios de inmunohistoquímica usando D2-40, un nuevo anticuerpo monoclonal contra el epítipo sialoglicoproteína que está presente en el endotelio linfático^(72,73).

Otra evidencia de que las células fusiformes se originan del endotelio linfático es el estudio realizado por Carroll y col.⁽⁷⁴⁾, donde observan que la expresión de varios genes específicos del endotelio linfático, que incluye VEGFR3, podoplanina, LYVE-1 y Prox-1 estuvieron aumentados significativamente en las células endoteliales de la microvasculatura dermal luego de la infección por el VHH-8.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Histopatología

A pesar de las importantes diferencias clínicas y epidemiológicas entre los 4 grupos de SK, desde el aspecto anatómico-patológico son muy similares^(27,75).

El estadio temprano de parche se caracteriza por la presencia de espacios vasculares de paredes delgadas angulosas, irregulares, en forma de hendidura en la dermis. Estos son más numerosos y las células endoteliales son más grandes, pudiendo protruir hacia el lumen, sin ser atípicos. Además se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear variable, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y algunos macrófagos. Frecuentemente están presentes los glóbulos rojos y gránulos de hemosiderina, que usualmente están extravasados entre las células fusiformes.

En las lesiones tardías nodulares, las células que predominan son las células fusiformes, representando el rasgo histopatológico más prominente en el estadio nodular del SK. Una histología intermedia frecuentemente se observa en las lesiones tipo placa. Los cordones de células fusiformes se extienden irregularmente en varias direcciones. Así, en un con-

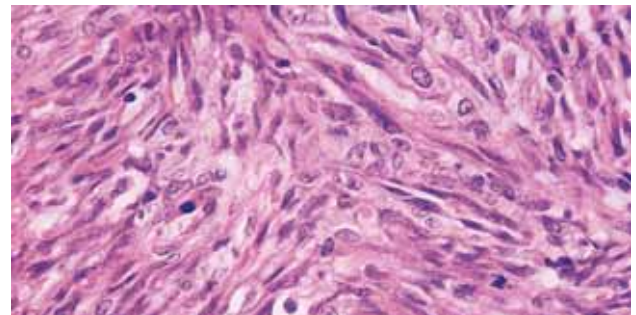


Figura 2. Proliferación de células fusiformes asociada con la inflamación y la neoangiogénesis.



texto general, la proliferación de las células fusiformes (consideradas las células tumorales del SK) está asociada con la inflamación y la neoangiogénesis^(39,75). (Figura 2).

Inmunohistoquímica

Actualmente, la inmunohistoquímica es una técnica accesible y es usada rutinariamente para localizar al virus VHH-8 en las lesiones del SK. El anticuerpo monoclonal usado más frecuentemente está dirigido contra el antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA-1, ORF 73)^(55,75). La tinción positiva es encontrada en la gran mayoría de las células fusiformes en el estadio nodular tardío. Vale la pena señalar que en las lesiones del estadio temprano de parche, la expresión LANA-1 es siempre encontrada en las células fusiformes que están formando las paredes de los vasos angulosos irregulares en forma de hendidura (neoangiogénesis de los vasos linfáticos). En el estadio en placa, el LANA-1 se expresa en las células fusiformes que forman las paredes de los vasos dilatados y en las células fusiformes infiltrantes⁽⁷⁶⁾.

Debido a que existen una fuerte asociación entre el VHH-8 y SK, la positividad anti LANA-1 ha demostrado ser una útil herramienta diagnóstica para ayudarnos a diferenciar SK de las formas similares al SK⁽⁷⁷⁾. Además, los valores del LANA-1 son marcadores para el diagnóstico temprano en las lesiones del SK⁽⁷⁸⁾. Sólo una pequeña fracción de las células fusiformes, expresan marcadores de la replicación lítica del VHH-8.

Martin y col.⁽⁷⁹⁾ observaron que el ganciclovir reduce significativamente el riesgo de padecer SK en una cohorte de pacientes con sida, lo que sugiere fuertemente un importante rol de la replicación lítica en el desarrollo del SK.

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La mayoría de estudios iniciales que detectaban el ADN del VHH-8 en las lesiones de SK fue realizada mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ*⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Se sabe que el VHH-8 puede ser detectado en más del 95% de las lesiones de SK clásico, endémico, asociado al sida, usando ADN extraído de tejidos frescos, congelados o incluidos en parafina⁽⁷⁵⁾.

Hibridación *in situ*

La hibridación *in situ* puede ser usada para localizar las células específicas (células endoteliales y fusiformes) donde se halla el VHH-8 en las lesiones de sarcoma de Kaposi y evaluar la expresión de los genes virales, cuando los anticuerpos a los genes de interés no están disponibles. Actualmente, esta siendo reemplazado por los métodos de inmunohistoquímica⁽⁷⁵⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento para SKC está basado en el estadio, sitio y dimensiones de la lesión, además de la progresión de la enfermedad.

Se han usado múltiples modalidades de tratamiento para el SKC. En caso de lesiones únicas o aisladas se puede usar crioterapia, electrocauterización, curetaje, láser, terapia intraleisional y exéresis quirúrgica^(2,14,84,85). La exéresis quirúrgica puede ser beneficiosa en algunos pacientes con lesiones pequeñas y superficiales, pero puede haber recidiva local. Cuando las lesiones son múltiples, la radioterapia local es la más adecuada^(2,86).

La terapia sistémica fue proporcionada con éxito para los estadios III y IV (florido y diseminado) y para el estadio II sólo en el caso que el crecimiento fuera rápido (IIB) o se acompañe de complicaciones⁽⁷¹⁾. La quimioterapia sistémica alcanza un relativo buen control de las lesiones. Entre los fármacos utilizados se encuentran la vimblastina, bleomicina y etopósido^(2,87-89). Otro fármaco aprobado por la FDA como terapia sistémica es el interferón alfa, con sus efectos antineoplásico, inmunomodulador y antiviral^(2,90-92).

La quimioterapia liposomal constituye una terapéutica menos tóxica que la sistémica. Los fármacos liposomales incluyen a las antraciclinas: doxorubicina y daunorubicina (versiones encapsuladas). La capsulación liposomal aumenta drásticamente la vida media del fármaco y resulta en mayores concentraciones del fármaco en los tumores, lo que a su vez disminuye teóricamente los efectos adversos en los órganos no afectados⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

También se tiene al paclitaxel, un agente quimioterapéutico con actividad antiangiogénica, que es bien tolerado y ofrece un buen porcentaje de respuesta (49%-71%)^(90,96).

Otros tratamientos son los derivados del ácido retinoico: ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína) por vía oral⁽⁹⁷⁾ y en forma tópica –alitretinoína en gel– que debe aplicarse dos veces al día, en general es bien tolerada y el principal efecto secundario es una irritación cutánea de las lesiones^(98,99).

Por otro lado, Clifford y col.⁽¹⁰⁰⁾ observaron la rápida progresión de un paciente con SKC después de recibir rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de las células B) para el tratamiento de su anemia hemolítica autoinmune.

Finalmente, se está realizando estudios de terapia génica utilizando citoquinas antiangiogénicas o TIMP que han demostrado *in vitro* inhibir efectivamente la angiogénesis relacionada al sarcoma de Kaposi⁽⁵⁵⁾.

Tener un mejor conocimiento del mecanismo de transmisión y la patogénesis nos permitirá la prevención de la infección y el desarrollo de una terapia curativa.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkom der hant. *Arch Derm Syph.* 1872;4:265.
- Cancela B, Álvarez V. Sarcoma de Kaposi clásico. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2000;9:6-10.
- Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer.* 2002; 95:1982-7.
- Masala MV, Carcassi C, Cottoni F, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Sardinia: HLA positive and negative associations. *Int J Dermatol.* 2005; 44:743-5.
- Wahman A, Melnick SL, Rhame FS, et al. The epidemiology of classic, African and immunosuppressed Kaposi's sarcoma. *Epidemiol Rev.* 1991; 13:178-99.
- Stratigos JD, Potouridov I, Katoulis AC. Classic Kaposi's sarcoma in Greece: a clinic-epidemiological profile. *Int J Dermatol.* 1997;36:735-40.
- Iscovich J, Boffetta P, Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma in Arabs living in Israel, 1970-93: a population-based incidence study. *Int J Cancer.* 1998;77:319-21.
- Digiiovanna II, Safai B. Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 90 cases with particular emphasis on the familial occurrence, ethnic background and prevalence of other diseases. *Am J Med.* 1981;71:779-82.
- Dal Maso L, Polessel J, Ascoli V, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer.* 2005;92:188-93.
- Atzori L, Fadda D, Ferrelli C, et al. Classical Kaposi's sarcoma in Southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer.* 2004;91:1261-2.
- Santarelli R, De Marco R, Masala MV, et al. Direct correlation between human herpesvirus-8 seroprevalence and classic Kaposi's sarcoma incidence in Northern Sardinia. *J Med Virol.* 2001;65:368-72.
- Cottoni F, De Marco R, Montesu MA. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. *Br J Cancer.* 1996;72: 1132-3.
- Ascoli V, Zanbon P, Manno D, et al. Variability in the incidence of classic Kaposi's sarcoma in the Veneto region, Northern Italy. *Tumori.* 2003; 89:122-4.
- Mohanna S, Ferrufino J, Sanchez J, et al. Epidemiological and clinical characteristic of Classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:435-41.
- Lim Tw, Lee MH, Park JG, et al. Classic Kaposi sarcoma presenting as rapidly growing nodules. *Cutis.* 2001;68:50-2.
- Zeligman I. Kaposi's sarcoma in a father and son. *Bull John Hopkins Hosp.* 1960;107:208
- Gutma-Yassky E, Cohen A, Kra-Oz Z, et al. Familial clustering of classic Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis.* 2004;189:2023-6.
- Cottoni F, Masia IM, Masala MV, et al. Familial Kaposi's sarcoma: case reports and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:59-61.
- Drew WL, Conant MA, Miner RC, et al. Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Lancet.* 1982;2:125-7.
- Huang YQ, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16 related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1992;339:515-8.
- Bovenzi P, Mirandola P, Secchiero P, et al. Human herpesvirus 6 (variant A) in Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1993;341:1288-9.
- Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, et al. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature.* 1988; 335:606-11.
- Wang RY, Shih JW, Weiss SH, et al. *Mycoplasma penetrans* infection in male homosexuals with AIDS: high seroprevalence and association with Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis.* 1993;17:724-9.
- Zucker-Franklin D, Huang YQ, Grusky GE, et al. Kaposi's sarcoma in a human immunodeficiency virus-negative patient with asymptomatic human T lymphotropic virus type I infection. *J Infect Dis.* 1993;167:987-9.
- Chang Y, Cesarman E, Pessiu MS, et al. Identification of new herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994; 266:1865-9.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science.* 1995;274:1739-44.
- Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2000;342:1027-38.
- Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi's sarcoma. *Cancer.* 2000;88:500-17.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med.* 1995;332:1186-91.
- Gessain A, Sudaka A, Briere J, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castelman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus infected patients? *Blood.* 1996;87:414-6.
- Rady PL, Yen A, Rollefson JL, et al. Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi's sarcoma skin lesions of transplant patients. *Lancet.* 1995; 345:1339-40.
- Rettig MB, Ma HJ, Vessico RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science.* 1997;276:1851-4.
- Noel JC, Hermans P, Andre J, et al. Herpesvirus-like DNA sequences and Kaposi's sarcoma: relationship with epidemiology, clinical spectrum and histological features. *Cancer.* 1996;77:2132-6.
- Memar OM, Raddy PL, Goldblum RM, et al. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol.* 1997;133:1247-51.
- Uccini S, Sirianni MC, Vincenzi L, et al. Kaposi's sarcoma cells express the macrophage-associated antigen mannose receptor and develop in peripheral blood cultures of Kaposi's sarcoma patients. *Am J Pathol.* 1997; 150:929-38
- Boshoff C, Talbot S, Kennedy M, et al. HHV-8 and skin cancers in immunosuppressed patients. *Lancet.* 1996;347:338-9.
- Di Alberti L, Piatelli A, Artese L, et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet.* 1997;350:1655-61.
- Gyulai R, Kemeny L, Kiss M, et al. Herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *N Engl J Med.* 1996; 334:540-1.
- Plancoulaine S, Gessani A. Epidemiological aspect of human herpesvirus 8 infection and of Kaposi's sarcoma. *Med Mal Infect.* 2005;35:314-21.
- Mohanna S, Maco V, Bravo F, et al. 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. *Inter Infect Dis.* 2005;9:239-50.
- Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis.* 2003;37:82-7
- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 1998; 338:948-54.
- Bourboullia D, Whitby D, Boshoff C, et al. Serologic evidence for mother to child transmission of Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus infection. *JAMA.* 1998;280:31-2.
- Plancoulaine S, Abel L, Van Beveren M, et al. Human Herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet.* 2000;356:1062-5.
- Janier M, Agbalika F, de La Salmoniere P, et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence in STD clinic in Paris: a study of 512 patients. *Sex Transm Dis.* 2002; 29:698-702.
- Martin JN. Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin Hematol.* 2003;40:133-42.
- Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: What we do and do not know. *AIDS* 2003;17:1717-30.
- Coluzzi M, Calabro ML, Manno D, et al. HHV-8 transmission via saliva to soothe blood-sucking arthropod bites. *Br J Cancer.* 2004;91:998-9.
- Guttman-Yassky E, Kra-Oz Z, Dubnov J, et al. Infection with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among families of patients with classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol.* 2005;141:1429-34.
- Meng YX, Sata T, Stamey FR, et al. Molecular characterization of strains of human herpesvirus 8 from Japan, Argentina and Kuwait. *J Gen Virol.* 2001;82:399-506.
- Contu L, Cerimele D, Pintus A, et al. HLA and Kaposi's sarcoma in Sardinia. *Tissue Antigens.* 1984;23:240-5.
- Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2003;17:717-45.



53. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, et al. *Biology of Kaposi's sarcoma*. *Eur J Cancer*. 2001; 37:1251-69.
54. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumor growth. *Lancet Oncol*. 2003;4:537-47.
55. Pantanowitz L, Dezube BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:443-9.
56. Simonart T, De Dobbeleer G, Stallenberg B: Classic Kaposi's sarcoma of the palm in an metallurgist: role of iron filings in its development? *Br J Dermatol*. 2003;148:1061-3.
57. Simonart T. Iron: a target for the management of Kaposi's sarcoma? *BMC Cancer*. 2004;4:1.
58. Simonart T, Boelaert JR, van Vooren JP. Enhancement of classic Kaposi's sarcoma grow after intralesional injections of desferrioxamine. *Dermatology*. 2002;204:290-2.
59. Naranatt PP, Krishnan HH, Svojanovsky SR, et al. Host gene induction and transcriptional reprogramming in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8)-infected endothelial, fibroblast, and B cells: insights into modulation events early during infection. *Cancer Res*. 2004, 64:72-84.
60. Perniciaro C, Gross D, White J, Adrian R. Familial Kaposi's sarcoma. *Cutis*. 1996;57:220-2.
61. Whitte M, Stunz M, Witte C. Kaposi's sarcoma: A lymphologic perspective. *Int J Dermatol*. 1989;28:561-8.
62. Kempf W, Cathomas G, Burg G, et al. Micronodular Kaposi's sarcoma – a new variant of classic– sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 2004; 208:255-8.
63. Novis Bh, King H, Bank S. Kaposi's sarcoma presenting with diarrhea and protein-losing enteropathy. *Gastroenterology*. 1974;67:996-1000.
64. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, y col. Sarcoma de Kaposi clásico en yeyuno: reporte del caso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:285-7.
65. Biggs BA, Crowe SM, Lucas CR, et al. AIDS related Kaposi's sarcoma presenting as ulcerative colitis and complicated by toxic megacolon. *Gut*. 1987; 28:1302-6.
66. Micali G, Nasca MR, De Pasquale R, Innocenzi D. Primary classic Kaposi's sarcoma of the penis: Report of a case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:320-3.
67. Pacifico A, Piccolo D, Fagnoli MC, et al. Kaposi's sarcoma of the glans penis in an immunocompetent patient. *Eur J Dermatol*. 2003;13:582-3.
68. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, y col. Sarcoma de Kaposi clásico en pene: reporte de 2 casos. *Folia Dermatol Peru*. 2004;15:183-5.
69. Fossati S, Boneschi V, Ferruci S, et al. Human immunodeficiency virus-negative Kaposi's sarcoma and lymphoproliferative disorders. *Cancer*. 1999;85:1611-5.
70. Safai B, Mike V, Giraldo G. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies. *Cancer*. 1980;45:1472-9.
71. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, et al. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol*. 2003;13:83-6.
72. Kahn HJ, Baily D, Marks A: Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcoma. *Mod Pathol*. 2002;15:434-40.
73. Pantanowitz L, Tahan SR, Dezube BJ, et al. Dendritic, endothelial and lymphatic cell markers in Kaposi's sarcoma. *Mol Pathol*. 2004;17:97A.
74. Carroll PA, Brazeu E, Lagunoff M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of blood endothelial cells induces lymphatic differentiation. *Virology*. 2004;328:7-18.
75. Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003;17:717-45.
76. Dupin N, Fisher C, Kellam P, et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 4546-51.
77. Audard V, Lok C, Trabattoni M, et al. Misleading Kaposi's sarcoma: usefulness of anti HHV-8. Immunostaining (French) *Ann Pathol*. 2003; 23:345-8.
78. Hbid O, Belloul L, Fagali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: A pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. *Pathology* 2005;37:288-95.
79. Martin D F, Kuppermann B D, Wolitz R A, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1063-70.
80. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med*. 1995;1:1274-8.
81. Li JJ, Huang YQ, Cockerell CJ, et al. Localization of human herpes-like virus type 8 in vascular endothelial cells and perivascular spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma lesions by in situ hybridization. *Am J Pathol*. 1996;148:1741-8.
82. Reed JA, Nador RG, Spaulding D, et al. Demonstration of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin D homolog in cutaneous Kaposi's sarcoma by colorimetric in situ hybridization using a catalyzed signal amplification system. *Blood*. 1988;91:3825-32.
83. Pan L, Milligan L, Michaeli J, et al. Polymerase reaction detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus – optimized protocols and their application to myeloma. *J Mol Diagn*. 2001;3:32-8.
84. Leão JC, Caterino-de-Araújo A, Porter S, et al. Human herpesvirus (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2002;57:175-86.
85. Mora Morillas I. Sarcoma de Kaposi. *An Med Interna (Madrid)*. 2003; 20:167-9.
86. Stein ME, Lakier R, Kuten A, et al. Radiation therapy in endemic (African) Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:1181-4.
87. Turk HM, Buyukberber S, Camci C, et al. Chemotherapy of disseminated cutaneous classic Kaposi's sarcoma with Vinblastine. *J Dermatol*. 2002; 29:657-60.
88. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma with Vinblastine in patient with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J*. 2001;3:251-3
89. Jang HS, Cha JH, Oh CK, et al. A case of classic Kaposi's sarcoma with multiple organ involvement. *J Dermatol*. 2000;27:740-4.
90. Landau H, Poiesz B, Dube S, et al. Classic Kaposi's sarcoma associated Human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: A case report. *Clin Cancer Res*. 2001;7:2263-8.
91. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: Low-dose Interferon alpha treatment. *Dermatology*. 1998;197:37-42.
92. Hautschild A, Petres-Dunsche C. Intralesional treatment of classic Kaposi's sarcoma with interferon alpha. *Hautarzt*. 1992;43:789-91.
93. Cheung TW. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3432-7.
94. Avilés JA, Recarte C, Pastor L, y col. Características del sarcoma de Kaposi. Estudio retrospectivo en un hospital de Tercer Nivel. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:170-4.
95. Gottlieb JJ, Washneki K, Chachova A, et al. Treatment of Classic Kaposi's sarcoma with liposomal encapsulated doxorubicin. *Lancet*. 1997; 350:1363-4.
96. Tur E, Brenner S. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1996; 132:327-31.
97. Somos S. Immunomodulatory treatment with low-dose interferon-alpha and oral retinoic acid in lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res*. 2000;20(1B):541-5.
98. Morganroth GS. Topical 0,1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol*. 2002;138:542-3.
99. Walmsley S. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis retinoic acid) gel. Panretin Gel North American study Group. *J AIDS*. 1999;22:235-46.
100. Clifford K, Demierre MF. Progression of classic Kaposi's sarcoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:155-7.