

Papulas violáceas en planta de pie

Violaceous papules on the sole

Emma Escalante-Jibaja,¹ Angie Ciriani-Alarco²

HISTORIA CLÍNICA

Anamnesis:

Varón de 71 años de edad, natural y procedente de Lima, casado, ocupación Médico. Antecedentes personales: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia mixta, gota, esofagitis crónica. Niega alergias. Antecedentes familiares no contributorios.

Un mes antes de acudir a consultorio de dermatología observa lesiones en planta de pie derecho, de inicio insidioso y curso estacionario, asintomáticas. Los valores de análisis de laboratorio fueron: Hemoglobina 14.6 gr/dl, leucocitos en $6.08 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $275 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Colesterol 230 mg/dl, triglicéridos 799 mg/dl, glucosa 330 mg/dl, ácido úrico 7.7 mg/dl.

Examen:

Apreciamos 4 pápulas blandas de 3-4mm, coloración violáceas, algunas eritematosas, no desaparecen a la vitropresión, no sangrado, móviles, no dolorosas en planta de pie derecho (FOTO N° 1). Lesión con la misma característica en borde interno del pie (FOTO N° 2); en el borde externo se observa una pápula semidura 5 mm con descamación alrededor (FOTO N° 3). No se palpan adenopatías. No se observan lesiones en el resto del cuerpo.

Estudio anatomopatológico:

Se realizó biopsia de piel con punch (5 mm) de lesión de borde interno del pie derecho, la cual a la descripción microscópica presentó:



Figura 1.



Figura 2.

1. Médico dermatólogo asistente, Hospital Central Fuerza Aérea del Perú.
2. Médico residente dermatología, Hospital Central Fuerza Aérea del Perú.



Figura 3.

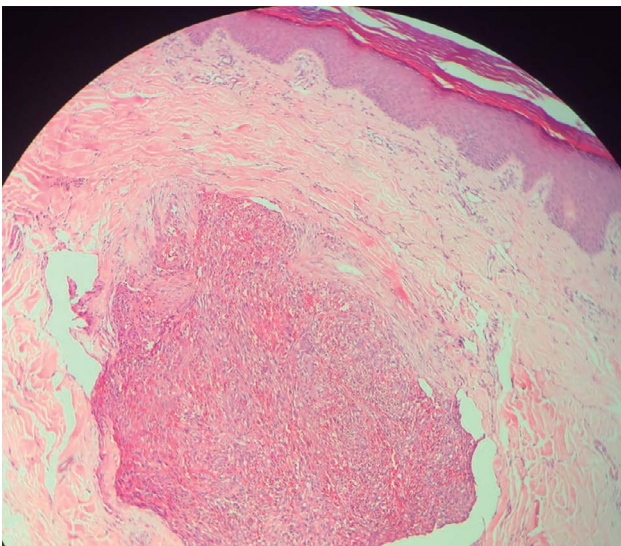


Figura 4.

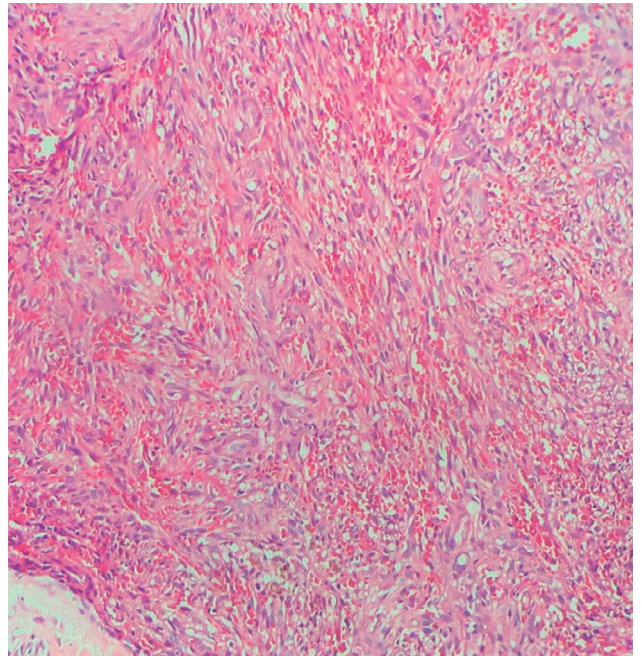


Figura 5.

- A menor aumento una lesión tumoral bien delimitada, en la que se puede observar neoangiogénesis abundante e infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario (FOTO N° 4).
- A mayor aumento podemos apreciar hiperplasia endotelial. Formación de canales vasculares con extravasación de eritrocitos y proliferación de células fusiformes formando cordones, que se extienden de forma irregular (FOTO N° 5).

DISCUSIÓN CLÍNICA

Como posibilidades diagnósticas se plantearon las siguientes:

- ▲ Tunga Penetrans
- ▲ Granuloma piógeno
- ▲ Angiomatosis Bacilar
- ▲ Verruga peruana
- ▲ Sarcoma de Kaposi
- ▲ Acroangiodermatitis

Se solicitaron estudios de inmunohistoquímica:

- ▲ CD 34: expresado en endotelio vascular
- ▲ ALFA ACTINA: expresado en paredes arteriales
- ▲ HHV-8: Negativo

Refiere que aplicó “crema para callos” sobre lesión de borde externo del pie derecho, lo que originó descamación alrededor de la misma. Las evaluaciones por gastroenterología y neumología informaron no evidencias de patología actual. VDRL y VIH no reactivos. El paciente nos informó que permaneció en Lima en los 5 años últimos, un hijo tuvo la enfermedad “Arañazo de Gato” al tener como mascotas a gatos.

Tunga penetrans es una parasitación por la pulga de la arena, que vive en suelos arenosos secos de países tropicales⁽¹⁾. En la tungiasis, la hembra fecundada ataca las zonas más cercanas al suelo de los animales de sangre caliente⁽¹⁾. La planta del pie desnuda del hombre es un buen objetivo y en especial la cara plantar y puntas de los dedos de los pies, por debajo de la uña, y los espacios interdigitales⁽¹⁾. En pocos minutos cava un pozo en el que introduce su cuerpo y no se ve más que la extremidad del parásito en forma de un punto negro⁽¹⁾. Alrededor del mismo aparece un anillo hiperqueratósico y, a la muerte de la pulga, un absceso doloroso. El proceso puede complicarse por la aparición de linfangitis, adenitis inguinal y septicemia⁽¹⁾. Las lesiones pueden, así mismo, ser punto de inoculación de tétanos en sujetos no vacunados⁽¹⁾. Si el paciente es visto en los primeros días, es posible extraer los parásitos uno a uno con la punta de la aguja⁽¹⁾. El aspecto queratósico de una de las lesiones en el pie derecho de nuestro paciente hizo que evaluemos el diagnóstico de *tunga penetrans*; se descartó esta posibilidad diagnóstica al no contar con el antecedente epidemiológico y la lesión en mención se tornó descamativa luego de la aplicación de un queratolítico.

Granuloma piógeno es un tumor vascular muy común constituido por la proliferación de capilares en la dermis⁽²⁾. Su aspecto histológico es similar al del hemangioma capilar⁽²⁾. No obstante el término de piógeno, no hay evidencia de que la proliferación vascular se deba a la acción de microorganismos y más bien se considera como una reacción a traumatismos menores⁽²⁾. Un granuloma piógeno se puede observar en cualquier edad, pero es más frecuente en niños y jóvenes⁽²⁾. Predomina en sitios expuestos a traumatismos, como la cara y los dedos de las manos⁽²⁾. El tumor es único, saliente, de color rojizo y de superficie lisa; suele ser sésil o pediculado, crece con rapidez hasta alcanzar 1 o 2 cm en unas cuantas semanas y después permanece estacionario⁽²⁾. Sangra con suma facilidad y las lesiones antiguas presentan un color más oscuro y su superficie está erosionada y costrosa⁽²⁾. Características clínicas que no cumple nuestro paciente, por lo tanto no se considera este diagnóstico.

La angiomatosis bacilar está causada por especies de *Bartonella henselae* y *B. quintana*, ambas producen angiomas cutáneos⁽³⁾. Factores de riesgo con *B. henselae*: contacto con gatos o pulgas del gato; *B. quintana*: bajos ingresos, falta de hogar, infestación por piojos del cuerpo (*P. humanus corporis*)⁽³⁾. En la angiomatosis bacilar cutánea se presentan pápulas o nódulos semejantes a angiomas (rojo, rojo brillante, violáceo o color piel; hasta 2-3 cm de diámetro; habitualmente situados en la dermis con adelgazamiento o erosión de la dermis suprayacente rodeada por un collar de escamas⁽³⁾). Las lesiones más grandes pueden ulcerarse. Se presentan lesiones similares al granuloma piógeno⁽³⁾. Nódulos subcutáneos de 1-2 cm de diámetro, semejantes a quistes. A veces se forman abscesos. Las pápulas/nódulos varían desde lesiones solitarias hasta > 100 y pocas veces > 1000. Duros elásticos, no desaparecen a la vitropresión⁽³⁾. Las lesiones pueden ser no sensibles a la palpación o dolorosas, hallazgo que no se observa en las lesiones nodulares del sarcoma de Kaposi⁽³⁾. Las lesiones de angiomatosis bacilar se distribuyen en cualquier sitio, pero las palmas y plantas habitualmente están respetadas⁽³⁾. En ocasiones, hay lesiones en el sitio de un arañazo de gato⁽³⁾. En la angiomatosis bacilar diseminada habitualmente no hay lesiones cutáneas. Hay náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofrío. Puede haber lesiones en mucosa oral y laríngea, labio, hígado, bazo, corazón, médula ósea, ganglios linfáticos, músculos, tejidos blandos, sistema nervioso central⁽³⁾. Según lo descrito sobre angiomatosis bacilar, son manifestaciones clínicas no presentes en nuestro paciente.

La verruga peruana o enfermedad de Carrion es una enfermedad clásica de la medicina peruana, corresponde a la forma eruptiva de la infección por *Bartonella bacilliformis*. Históricamente esta enfermedad ha sido descrita en Perú, Ecuador y Colombia⁽⁴⁾. Clásicamente se han descrito tres fases en la infección por *B. bacilliformis*: primero, una fase aguda anemizante; seguida de la fase intercalar (periodo asintomático y de duración variable); finalmente, luego de meses a años, la fase eruptiva o crónica (verruga peruana)⁽⁴⁾. El criterio clínico para el diagnóstico de esta enfermedad es: presentar lesiones pápulo-verrugas en la piel, rojizas, fácilmente sangrantes; o nódulos subdérmicos poco consistentes y móviles⁽⁴⁾. No dolorosas. Únicas o múltiples, son de tamaño puntiforme hasta más de 40 mm de diámetro⁽⁴⁾. El criterio epidemiológico es ser un paciente residente o procedente de zonas endémicas o de nuevas áreas de transmisión de bartonelosis, con o sin antecedente de forma aguda de la bartonelosis⁽⁴⁾. El paciente en mención no cumple con los criterios epidemiológicos ni clínicos de verruga peruana.

Otro diagnóstico diferencial es el pseudosarcoma de Kaposi o acroangiokeratosis⁽⁵⁾. Se trata de una entidad descrita en pacientes amputados, pacientes en hemodiálisis con fístulas arteriovenosas, en pacientes infectados por VHC o en asociación con malformaciones vasculares (síndrome Klippel-Trenaunay, síndrome Stewart-Bluefarb⁽⁵⁾). Se presenta en forma de pápulas violáceas que afectan tercio más distal de extremidades inferiores, generalmente⁽⁵⁾. Se pueden ulcerar y sangrar. Las lesiones bilaterales suelen asociarse a insuficiencia venosa crónica subyacente, mientras que las lesiones unilaterales sugieren una malformación vascular subyacente⁽⁵⁾. No tiene relación con el VHH-8 a diferencia del sarcoma de Kaposi⁽⁵⁾.

En el presente caso clínico se evaluaron, también, los diagnósticos diferenciales de angiosarcomas y hemangiomas⁽⁵⁾. Las formas más nodulares de sarcoma de Kaposi deben diferenciarse también de esporotricosis e infecciones por micobacterias atípicas, entre ellas *Mycobacterium Marinum*⁽⁵⁾.

DIAGNOSTICO

El caso presentado se correlaciona con el diagnóstico de sarcoma de Kaposi clásico. Al considerar las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímica de las lesiones en el pie derecho en nuestro paciente.

SARCOMA DE KAPOSI

Historia

En 1872 en la Universidad de Viena el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi describió a 5 varones con un sarcoma multifocal de la piel poco frecuente en Hungría y denominó a esta lesión "sarcoma múltiple pigmentado idiopático cutáneo"^(6, 7). Esta enfermedad pasó a denominarse *sarcoma de Kaposi*, y tradicionalmente se ha considerado un proceso crónico y de curso lento, que afecta sobre todo a varones ancianos, en general de origen judío, mediterráneo o del este de Europa⁽⁶⁾. A pesar de su ocasional aparición en pacientes trasplantados y de la existencia de una forma endémica en Africa, el sarcoma de Kaposi no recibió gran atención hasta que apareció una epidemia del mismo en varones homosexuales y fue reconocido como un signo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)⁽⁶⁾. Se reconoció un nuevo virus herpes humano (VHH-8) como un posible agente inductor de todas las variantes clínicas de esta entidad⁽⁶⁾. Parece que los mecanismos que controlan la variabilidad clínica de este cuadro incluyen una serie de factores interrelacionados modulados por el estado inmunitario del paciente⁽⁶⁾.

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia de células endoteliales linfáticas⁽⁷⁾. El SK, también llamado angiosarcoma de Kaposi o sarcoma hemorrágico idiopático múltiple, es una angiomatosis sistémica de evolución maligna, que se manifiesta inicialmente como nódulos vasculares múltiples en piel y otros órganos⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGIA

SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO: Afecta principalmente a judíos y a personas de origen mediterráneo; Turquía e Italia son los países con mayor frecuencia de la enfermedad. Aparece entre la quinta y séptima décadas de la vida⁽⁷⁾. Dos terceras partes de los pacientes con sarcoma de Kaposi clásico lo desarrollan después de los 50 años⁽⁶⁾. Es rara la afectación familiar. El cociente hombre: mujer para la incidencia ha variado mucho, desde 15:1 en la literatura clásica hasta 3:1 e incluso 1:1 en la bibliografía más moderna⁽⁸⁾.

ETIOLOGIA

En cuanto a la etiología del sarcoma de Kaposi, diversos estudios epidemiológicos y de biología molecular orientaron a la posibilidad de que se tratara de un agente transmisible⁽⁸⁾. Desde hace más de 20 años se pensó que algún virus estaba implicado en la patogenia del SK y que este virus podría ser transmitido por vía sexual, fundamentalmente en prácticas homosexuales entre varones, no encontrándose partículas virales en poblaciones heterosexuales, aunque en algunos estudios se ha demostrado transmisión vertical madre-hijo⁽⁷⁾. Son numerosos los agentes infecciosos a los que se ha intentado atribuir el SK. En 1994, Chang y colaboradores⁽⁹⁾ descubrieron la presencia de ADN de un nuevo tipo de virus herpes en muestras cutáneas de SK, a partir de ese momento se ha descrito la presencia del virus herpes humano 8 (VHH-8) en todas las formas de Kaposi⁽⁹⁾, virus que parece ser condición necesaria, pero no absoluta para el desarrollo de la enfermedad⁽⁷⁾. Cuando se identificó al "herpes virus humano de tipo 8", adecuadamente se denominó herpes virus del sarcoma de Kaposi o HVSK (del inglés KSHV), el cual se ha encontrado en todas las formas de SK, incluso en sujetos VIH-negativos. Se calcula que el 50% de linfocitos B circulantes de pacientes con SK contienen el HVSK⁽⁸⁾.

Las múltiples evidencias indican que la infección por VHH-8 causa el sarcoma de Kaposi, o al menos tiene gran influencia en su desarrollo⁽⁶⁾. El virus fue identificado por primera vez en las células de sarcoma de Kaposi de un paciente con SIDA y ahora se sabe que aparece en la

mayoría de los pacientes con cualquier tipo clínico de sarcoma de Kaposi⁽⁶⁾. La población normal no tiene una serorreactividad importante para el virus herpes 8⁽⁶⁾. La detección del genoma del VHH-8 en la sangre de los varones positivos para el VIH predice el desarrollo posterior de un sarcoma de Kaposi⁽⁶⁾. El VHH-8 contiene homólogos de genes celulares, que pueden estimular la proliferación celular, la inflamación y la angiogénesis, y que también puede inhibir la apoptosis⁽⁶⁾. Las respuestas inmunitarias del huésped y las citocinas (sobre todo el factor de crecimiento fibroblástico) expresadas por las células infectadas por el virus pueden favorecer el crecimiento tumoral por mecanismos autocrinos y paracrinos⁽⁶⁾.

FISIOPATOGENIA

Los estudios de inmunohistoquímica y ultraestructurales han determinado de forma fiable el origen endotelial del sarcoma de Kaposi, aunque sigue siendo dudoso si su fenotipo endotelial es vascular, linfático o una mezcla de ambos⁽⁶⁾. Además, muchas de las células que forman la placa o nódulo de sarcoma de Kaposi, si no todas, son fusiforme y de origen incierto, pero claramente no endoteliales⁽⁶⁾. Estudios recientes han demostrado la expresión de marcadores de derivación linfática, como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3) y podoplanina⁽⁶⁾. Tampoco está claro si el sarcoma de Kaposi es un cuadro hiperplásico o neoplásico. Estudios recientes sobre el patrón de desactivación del cromosoma X (metilación) han apoyado la clonalidad⁽⁶⁾. Es interesante destacar que los estudios sobre grupos de lesiones múltiples en el mismo paciente por este método han demostrado en algunos casos clones únicos, posiblemente diseminados, mientras que en otros han mostrado clones distintos y posiblemente independientes⁽⁶⁾.

En cuanto a la histogénesis del SK, se acepta que las células que proliferan comparten estrecha semejanza con la célula endotelial⁽⁸⁾. Se aceptan ampliamente ambos conceptos en cuanto al SK: la innegable asociación con el herpesvirus humano de tipo 8 y que las células son del tipo endotelial, pero no se conoce con precisión cuál es el mecanismo molecular por medio del cual se dispara esta proliferación⁽⁸⁾. Aunque se sabe que una variedad de citocinas y factores del crecimiento derivados de las células tumorales mismas, de los linfocitos-T infectados por el VIH y de los linfocitos-B infectados por HVSK, dirigen tal proliferación⁽⁸⁾.

El SK es originado por una proliferación excesiva de células fusiformes que se cree que provienen de las células endoteliales⁽⁷⁾. A pesar de su heterogeneidad, los tumores son

en su mayoría compuestos de material genómico de VHH-8 con marcadores inmunohistoquímicos tanto linfoides, células fusiformes y células endoteliales⁽⁷⁾. A pesar de que la célula de origen sigue siendo desconocida, se han observado el aumento de antígenos endoteliales del factor VIIIa, marcadores de células fusiformes, como alfa-actina del músculo liso y marcadores de macrófagos, tales como PAM-1, CD68 y CD14 expresados por células fusiformes⁽⁷⁾. Esto sugiere un progenitor mesenquimal pluripotente⁽⁷⁾. Datos más recientes originados en un estudio de 98 pacientes con SK principalmente cutáneo, analizando los tumores por técnicas de diagnóstico molecular comparando el ADN del VHH-8, mostraron que casi el 80% de los tumores surgió de forma independiente a partir de células múltiples⁽⁷⁾. La conclusión fue que pocos tumores de SK se originan de una sola célula y que el SK puede no ser metastásico en su forma avanzada, pero de origen multifocal e independiente en múltiples sitios⁽⁷⁾.

Secuencias genómicas del VHH-8 han sido identificadas por reacción en cadena de polimerasa en más del 90% de todos los tipos de lesiones del SK (incluyendo formas endémicas y epidémicas), un papel causal para este virus ADN⁽⁷⁾.

El herpesvirus humano 8 (VHH-8) es un gamma herpesvirus, ADN implicado en la patogenia del SK. También se ha asociado a la enfermedad de Castleman en su variante multicéntrica o plasmoblástica y al linfoma de cavidades⁽⁷⁾. Es un virus oncogénico. Se integra en el ADN celular y tiene diferentes efectos que promueven la producción de tumor como incremento de la proliferación celular por inhibición de genes que regulan el ciclo celular como p53 y Rb⁽⁷⁾. Promueve producción de citoquinas proangiogénicas como IL6, IL8, TNF beta y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)⁽⁷⁾. El virus evade al sistema inmune, inhibiendo la vía del interferón y del complemento⁽⁷⁾.

Por lo tanto, el SK puede ser causado por el VHH-8 junto con estimulación por factores de crecimiento autocrinos y paracrinos secretados por las células fusiformes, así como la red de apoyo de células mononucleares y endoteliales⁽⁷⁾. La coinfección con el VIH puede crear un curso más agresivo, lo que se ve mitigado por las terapias antirretrovirales altamente activas⁽⁷⁾. De hecho, el riesgo de desarrollar SK se incrementa de 500 a 10,000 veces en pacientes coinfectados por VIH y VHH-8⁽⁷⁾.

En resumen, una compleja desregulación inmune es el tema central de la patogénesis del SK⁽⁷⁾. Esto incluye defectos de inmunidad celular, defectos de la inmunidad humoral y anomalías del factor de crecimiento endotelial vascular.

Aparente superposición de mecanismos de regulación de múltiples vías produce el fenotipo maligno⁽⁷⁾.

Un estudio realizado por Goedert et al. evaluó los factores de riesgo para SKC, encontrando que el tabaquismo reducía de manera estadísticamente significativa el riesgo de SK⁽¹⁰⁾. Entre los pacientes fumadores se encontró que a mayor cantidad de cigarrillos consumidos por día y a mayor tiempo del hábito (años de fumador) había menor riesgo de SK⁽¹⁰⁾. Hoover et al. postulan que el efecto del cigarrillo sobre las citocinas inflamatorias podría disminuir el riesgo de SK asociado a SIDA⁽¹⁰⁾. Esta hipótesis es bastante atractiva, debido a que las citocinas inflamatorias y los factores de crecimiento tienen efecto potente en el reclutamiento de células infectadas por el herpes virus por el tejido sano, con el consiguiente replicación del virus y la diseminación local de la infección⁽¹⁰⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El sarcoma de Kaposi se puede dividir en cuatro tipos clínicos y epidemiológicos: clásico; endémico; asociado a inmunosupresión o trasplante; y epidémico o asociado al sida⁽¹¹⁾. En las cuatro formas mencionadas la morfología clínica es similar, pero cada una tiene diferente presentación dentro del contexto de cada enfermo en particular. El común denominador es la presencia de lesiones rojas, o rojo-café, claramente de carácter vascular, que se inician como máculas, para evolucionar a la fase de placa y ulteriormente a la fase de nódulo o tumor⁽⁸⁾. Las cuatro presentaciones clínicas del sarcoma de Kaposi están condicionadas por el herpes virus 8 e histopatológicamente exhiben los mismos cambios⁽⁸⁾.

El sarcoma de Kaposi clásico

En el sarcoma de Kaposi clásico la localización frecuente es piel, usualmente se limita por años a las extremidades inferiores: pies y piernas, unilateral y luego bilateral, avanza en forma ascendente, se disemina y se generaliza; involucra mucosa oral, los ganglios linfáticos y otros órganos como el tubo digestivo, el ganglio linfático, el pulmón, el bazo, el corazón, pero excepcionalmente dan sintomatología⁽⁸⁾. Genitales, más frecuente en pacientes con SK asociado a VIH⁽⁷⁾.

Por lo general existe edema en las extremidades, sobre las que surgen manchas color rojo-café, de forma irregular que con el tiempo progresan a formar placas y luego nódulos que toman aspecto queratósico y verrugoso. El curso es lento y crónico, el paciente fallece por otras causas, probablemente no relacionadas, y se sabe que tiene mayor

incidencia para desarrollar otras neoplasias, principalmente de tipo linfoproliferativo^(7,8).

Las lesiones pueden variar de un tamaño pequeño hasta varios centímetros de diámetro. En su evolución pueden permanecer estables durante meses o crecer rápidamente y diseminarse⁽⁷⁾. Se han descrito hasta 10 variantes diferentes de lesiones: máculas, placas, nódulos, linfadenopática, exofítica, infiltrativa, equimótica, telangiectásica, queloidal y cavernosa o linfangiomatosa⁽⁷⁾. La forma linfadenopática aparece en niños africanos y es letal en una alta proporción de casos, mientras que en adultos las formas exofítica e infiltrativa predominan⁽⁷⁾. La forma cavernosa o linfangiomatosa se presenta en adultos en forma de linfedema crónico y lesiones en piernas en forma de nódulos compresibles que parecen estructuras quísticas rellenas⁽⁷⁾.

Los tumores y nódulos pueden estar cubiertos por piel normal, atrófica o pueden ulcerarse, algunos tienen una superficie verrucosa o fungosa⁽⁷⁾. Las lesiones pueden ser dolorosas, edematosas y hemorrágicas limitando la deambulación. Puede estar afectado cualquier órgano interno⁽⁷⁾. La enfermedad puede ser exclusivamente visceral sin lesiones cutáneas; sin embargo, la afectación ganglionar y pulmonar es poco frecuente⁽⁷⁾. Puede producirse la muerte por enfermedad generalizada con caquexia, hemorragias o alteración de la función de órganos vitales por crecimiento tumoral⁽⁷⁾.

Sarcoma de Kaposi endémico o africano

Desde la década de los 50, el SK fue reconocido como una enfermedad común en África. En 1963, Lothe describió una área endémica en África tropical, que incluye a Kenia, Tanzania y Zaire, donde la enfermedad es extremadamente frecuente, constituyendo hasta el 9% de todos los tumores malignos⁽⁷⁾. Afecta principalmente a hombres; sin embargo, también afecta a mujeres y niños VIH seronegativos, llevando un curso indolente o agresivo⁽⁷⁾. Desde el advenimiento del SIDA la frecuencia se ha incrementado hasta 20 veces, principalmente en Malawi, Suazilandia, Uganda, Zambia y Zimbabwe⁽⁷⁾.

Presenta un pico en la primera década de la vida, con una media entre la tercera y cuarta décadas de la vida⁽⁷⁾. Se presentan con una diversidad morfológica de lesiones, que pueden ser subclasificadas en cuatro tipos principales: nodulares, floridas, infiltrativas y linfadenopáticas⁽⁷⁾.

El tipo nodular es el más común y puede coexistir con otros tumores más agresivos, es indolente, de respuesta variable al tratamiento y puede ceder espontáneamente⁽⁷⁾. La variedad

florida habitualmente es de crecimiento rápido, ulcerada, con infección secundaria y hemorrágica; estos tumores pueden extenderse profundamente en la dermis y afectar al hueso, responden dramáticamente a la quimioterapia⁽⁷⁾. El tipo infiltrativo habitualmente está limitado a la mano o al pie y se caracteriza por un tumor profundamente invasor, fibrótico, indurado, con un edema carnososo que no deja fovea; con mucha frecuencia se produce invasión y destrucción del hueso subyacente, estas lesiones son duraderas y responden lentamente⁽⁷⁾. El tipo linfadenopático es más frecuente en niños y adultos jóvenes, es la forma más agresiva de esta variedad, pueden producirse o no nódulos cutáneos, los ganglios linfáticos afectados crecen rápidamente; el uso agresivo de quimioterapia puede producir regresión⁽⁷⁾.

Sarcoma de Kaposi iatrógeno o asociado a inmunosupresión

Esta entidad puede ocurrir después de trasplante de órgano sólido o en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor⁽⁷⁾. La incidencia del SK se incrementa 100 veces en los pacientes trasplantados⁽⁷⁾. Sin embargo, los individuos con estados inmunodeficientes congénitos no están en mayor riesgo de desarrollar SK⁽⁷⁾. Esta forma de SK es poco común, pero es más común en pacientes con riesgo de SK clásico⁽⁷⁾. El tiempo medio para el desarrollo del SK posterior al trasplante es de 15 a 30 meses. Un curso agresivo es la regla con afectación principalmente visceral⁽⁷⁾. La suspensión de la terapia inmunosupresora puede causar la regresión de la enfermedad⁽⁷⁾.

Es evidente que la inmunoterapia requerida para prevenir el rechazo pone a los pacientes en mayor riesgo de desarrollar SK⁽⁷⁾. Uno de estos fármacos, sirolimus, ha demostrado tener efecto simultáneo antitumoral, así, como efecto inmunosupresor necesario para evitar el rechazo del trasplante⁽⁷⁾.

Sarcoma de Kaposi epidémico o asociado a virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

En 1981, Friedman-Kien y colaboradores describieron más de 50 hombres jóvenes homosexuales previamente sanos con SK con afectación a ganglios linfáticos, vísceras, piel y mucosas⁽⁷⁾. De manera concurrente se asociaron infecciones oportunistas que amenazaban la vida junto con un deterioro severo de la inmunidad celular, el síndrome que hoy en día se reconoce como SIDA⁽⁷⁾.

Es hasta 20 veces más frecuente en varones homosexuales con VIH. Tiene predilección por la región cefálica (párpados, nariz y orejas)⁽⁷⁾. La afectación de mucosas es frecuente, sobre todo a nivel oral, y puede ser la manifestación

inicial de la enfermedad en un 15% de estos casos⁽⁷⁾. Estos pacientes pueden presentar afectación extracutánea: gastrointestinal, pulmonar y ganglionar⁽⁷⁾. En pacientes fallecidos con enfermedad cutánea avanzada, el SK se encuentra virtualmente en todos los órganos, excepto el cerebro⁽⁷⁾.

HISTOPATOLOGÍA

En cualquiera de sus formas de presentación clínica, el SK bajo el microscopio exhibe los mismos cambios. El aspecto histológico del sarcoma de Kaposi no se diferencia de forma significativa entre los distintos tipos subclínicos, pero sí cambia según el estadio de la lesión^(6, 8).

En la fase de *mácula* se observan espacios fusiformes entre los haces de colágena de la dermis papilar y reticular superficial; éstos son apenas perceptibles y pueden pasar inadvertidos. Más adelante estos espacios aumentan en número y tamaño y exhiben un aspecto “desgarrado”; se forman alrededor de los vasos ya preexistentes constituyendo el signo del promontorio. Conviene señalar que las células endoteliales no muestran cambios atípicos ni son prominentes⁽⁸⁾.

Al progresar la lesión hacia la fase de placa, microscópicamente se observa un perfil bifásico, es decir, aún se reconocen los espacios vasculares ya descritos y además se identifican haces de células fusiformes con núcleos alargados⁽⁸⁾. En el estadio de placa se caracteriza por una proliferación dérmica superficial de pequeños vasos angulados revestidos por células endoteliales poco prominentes y que recuerdan a los linfocitos⁽⁶⁾. Estos vasos finos pero “irregulares” disecan los haces de colágeno y se acompañan de un infiltrado inflamatorio escaso constituido por células plasmáticas y linfocitos⁽⁶⁾. En las fases de placa más evolucionadas, la proliferación vascular progresa hasta afectar la dermis profunda y el tejido subcutáneo⁽⁶⁾.

Aparece una población fusocelular que expresa marcadores endoteliales entre los vasos pequeños y ramificados durante la fase de placa y va creciendo hasta sustituir al tejido colágeno y dar lugar a la fase nodular⁽⁶⁾. En la fase tumoral predominan los fascículos y haces de células fusiformes que se entrelazan dentro de la dermis (o estroma en otros órganos), se acompañan de eritrocitos extravasados y glóbulos eosinófilos⁽⁸⁾. No se reconocen mitosis ni pleomorfismo. Las células fusiformes forman fascículos entrelazados y se separan por espacios vasculares en hendidura en los que se encuentran hematíes⁽⁶⁾. El patrón resultante de vasos en colador es muy característico del sarcoma de Kaposi. Se cree que los glóbulos hialinos intra y extracelulares representan eritrocitos

degenerados⁽⁶⁾. Los nódulos tumorales se rodean con frecuencia de vasos ectásicos o en semiluna, con depósitos de hemosiderina, linfocitos y células plasmáticas, y se pueden compartimentalizar por bandas fibrosas⁽⁶⁾. Algunos tumores contienen una red prominente de vasos ectásicos y se han denominado “SK de tipo linfangioma”. Los tumores con un aspecto claramente sarcomatoso, con pleomorfismo nuclear y clara actividad mitótica, pueden ser un estadio tardío de las lesiones previamente indolentes o aparecer como lesión inicial, sobre todo en los casos endémicos africanos⁽⁶⁾.

En todas las fases del SK se observa un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y plasmocitos principalmente; pueden coexistir los polimorfonucleares⁽⁸⁾.

El diagnóstico de SK es histológico. En la biopsia cutánea, con tinción con hematoxilina-eosina, se observan células fusiformes distribuidas en la dermis que dibujan luces vasculares irregulares⁽⁷⁾. Puede haber extravasación hemática. Los restos de hematíes degradados pueden formar glóbulos hialinos, que son estructuras esféricas, eosinófilas y PAS positivas⁽⁷⁾. El signo del promontorio se ha descrito en estos tumores y consiste en luces vasculares que disecan vasos preexistentes⁽⁷⁾.

Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar en el diagnóstico, especialmente en lesiones incipientes o dudosas⁽⁷⁾. Las luces vasculares son de origen linfático y se marcan con el anticuerpo D2-40 que marca endotelio linfático⁽⁷⁾. Otros marcadores de endotelio vascular no linfático pueden ser positivos como CD31 y CD34⁽⁷⁾.

Así mismo, se utiliza PCR de hibridación *in situ* (ISHPCR) la cual ha demostrado la presencia de HHV-8 en las células planas endoteliales que recubren los espacios vasculares de lesiones de SK, así como en las típicas células fusiformes⁽⁷⁾. Estos hallazgos muestran que el HHV-8 está presente en los tipos celulares que representan las células neoplásicas en estas lesiones⁽⁷⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones de sarcoma de Kaposi se pueden parecer a otra serie de enfermedades a nivel clínico e histológico, sobre todo las lesiones en estadios iniciales y tardíos⁽⁶⁾.

El diagnóstico diferencial clínico de estadio macular del SK incluye el angiosarcoma bien diferenciado, la linfangiomatosis benigna, el hemangioma microvenular y el hemangioma en tachuela⁽⁶⁾. Estas lesiones son distintas a nivel histológico, y el infiltrado de células plasmáticas del sarcoma de Kaposi tiene gran importancia en la distinción⁽⁶⁾.

Los principales diagnósticos diferenciales del SK nodular son el hemangioendotelioma kaposiforme, el hemangioma fusiforme y el angiosarcoma moderadamente diferenciado⁽⁶⁾. Aunque tanto el SK como el hemangioma fusocelular se caracterizan por proliferaciones de células fusiformes, el SK no tiene los espacios cavernosos del hemangioma fusocelular⁽⁶⁾. El hemangioendotelioma kaposiforme es un cuadro casi exclusivo de lactantes y niños, y se distingue del SK en su arquitectura lobular y en ausencia de células plasmáticas⁽⁶⁾. El angiosarcoma se caracteriza por atipia endotelial y mitosis, ausentes en el SK⁽⁶⁾.

El SK en estadio tardío se parece, tanto clínica como histológicamente, a la acroangiodermatitis de la insuficiencia venosa crónica y en síndrome de Stewart-Blubarb (seudosarcoma de Kaposi)⁽⁶⁾. Estas entidades reactivas e hiperplásicas se diferencian del SK en que la hiperplasia se origina en estructuras vasculares preexistentes⁽⁶⁾. Las lesiones del SK tardías se pueden confundir a nivel histológico con una serie de sarcomas fusocelulares no vasculares, como el fibrosarcoma y el leiomiomasarcoma⁽⁶⁾. En estos casos, la reactividad inmunohistoquímica para CD31 confirma el origen vascular del SK⁽⁶⁾.

Otras entidades que se pueden confundir con el SK a nivel clínico, pero que se distinguen con facilidad por la histología, son las metástasis cutáneas de la leucemia/linfoma, las malformaciones venosas y linfáticas, y las manifestaciones cutáneas de la poliarteritis nudosa y el eritema elevatum diutinum⁽⁶⁾.

Las lesiones aisladas tempranas pueden recordar al granuloma piógeno, el melanoma o la angiomatosis bacilar⁽¹¹⁾. Las lesiones múltiples pueden recordar a la dermatitis de estasis, la púrpura pigmentada progresiva y el linfoma cutáneo de células T⁽¹¹⁾.

TRATAMIENTO

En muchos pacientes con SK puede resultar poco realista buscar una curación completa, ya que se trata de lesiones con alta frecuencia de recidivas⁽⁶⁾. El tratamiento de lesiones diseminadas mejora el aspecto, aumenta la autoestima y da a los pacientes una sensación de control sobre una enfermedad que los controla a ellos, por lo que se debe realizar incluso en pacientes con VIH positivos con lesiones muy diseminadas⁽⁶⁾. En los pacientes ancianos inmunocompetentes con enfermedad estática se puede optar por la observación y el seguimiento estrecho⁽⁶⁾.

Los tratamientos locales están indicados en estadios iniciales, principalmente SK cutáneo. Son tratamientos seguros;

sin embargo, las recurrencias son frecuentes. Entre ellos se encuentra la cirugía, el láser y la crioterapia⁽⁷⁾. Dentro de los tratamientos locales figura también la quimioterapia intralesional con alcaloides de la vinca, tanto en lesiones cutáneas como orales. Las tasas de respuesta se encuentran entre el 60-92%⁽⁷⁾.

La cirugía sólo es útil para el diagnóstico tisular y para reseca las lesiones solitarias⁽⁶⁾. La cirugía está indicada en SK clásico con lesión única. Puede ser cirugía escisional, legrado con electrocauterio o criocirugía⁽⁷⁾.

La crioterapia y la cirugía con laser permiten tratar máculas y placas superficiales (6, 7). La congelación debe ser lo bastante intensa como para conseguir ulcerar la epidermis. Parece que la cicatriz resultante sustituye a la proliferación vascular del SK⁽⁶⁾. Se han empleado el láser Argón, láser de dióxido de carbono y de colorante pulsado para tratar lesiones orales grandes o lesiones cutáneas maculares⁽⁷⁾. La enfermedad extensa multifocal se debe tratar con radioterapia y quimioterapia⁽⁶⁾.

La radioterapia es la opción de tratamiento para pacientes con SK multifocal pero relativamente localizado. Entre los regímenes que han tenido éxito se destacan la radiación con dosis única (8-12 Gy) administrada en un campo ampliado, y la terapia corporal total con haz de electrones (4 Gy) una vez a la semana durante 6-8 semanas⁽⁶⁾. La radioterapia tiene una clara utilidad en el tratamiento del SK cutáneo localizado y oral, pero puede tener un efecto más breve en el SK asociado con SIDA que en las formas clásicas⁽⁶⁾. El SK es un tumor muy radiosensible. Se ha conseguido remisión completa con dosis entre 15-30 Gy en un 85% de los pacientes⁽⁷⁾. Los efectos secundarios pueden disminuirse al fraccionar las dosis a 1-5 Gy hasta llegar a la dosis total de unos 15 Gy⁽⁷⁾. La radioterapia se puede emplear de forma aislada o como adyuvante a la quimioterapia sistémica⁽⁷⁾.

El SK rápidamente progresivo (definido por la aparición de 10 lesiones cutáneas nuevas o más al mes), el SK pulmonar, la afectación visceral sintomática, ganglionar, pacientes inmunosuprimidos y el linfedema son indicaciones de quimioterapia sistémica (6, 7). Se suelen utilizar vincristina, doxorubicina y bleomicina solas o combinadas. Los preparados liposómicos de antraciclinas, doxorubicina y daunorubicina se están aplicando para tratar de reducir los efectos adversos. La toxicidad medular sigue siendo el principal factor limitante de estos tratamientos. La infusión lenta de paclitaxel en 2 horas ha conseguido resultados prometedores como tratamiento del SK diseminado que no responde a las antraciclinas. Este fármaco se asocia con una elevada incidencia de mielosupresión, mialgias y alopecia (6, 7).

Como tratamiento de las lesiones individuales, la vinblastina intratumoral (0.1 mg/ml) consigue la lenta desaparición del eritema y de la hiperplasia⁽⁶⁾. La administración de concentraciones o volúmenes de inyección elevados, puede producir ulceración de la epidermis, pero la lesión se resuelve con las medidas estéticas adecuadas⁽⁶⁾.

El interferón alfa es un modificador de la respuesta biológica que ha resultado eficaz como tratamiento sistémico del SK. IFN alfa tiene varios efectos entre ellos, inhibe la replicación del VIH *in vitro*, inhibe la reactivación de VHH-8 y reduce la carga viral de éste, aumenta el número de células *natural killer* y disminuye bFGF y alguna metaloproteasa (MMP9)⁽⁷⁾. Se administra por vía intravenosa o mediante inyecciones subcutáneas diarias; la dosis necesaria para conseguir tratar con éxito un SK diseminado se aproxima a 30 millones de unidades diarias. Los pacientes no toleran bien el interferón y muchos fármacos confían en los compuestos liposómicos de antraciclinas como piedra angular de la terapia sistémica⁽⁶⁾.

Se están generando una serie de tratamientos tópicos o sistémicos novedosos. La FDA de EE.UU. ha aprobado la utilización del gel de alitretinoína (9-cis-retinoico), un retinoide natural como tratamiento tópico del SK⁽⁶⁾. Es un panagonista del receptor retinoide, el cual se ha autorizado para el tratamiento del SK cutáneo⁽⁷⁾. Dos grandes estudios doble ciego, multicéntricos, aleatorizados, han demostrado una respuesta parcial (reducción > 50% de la superficie) en 46 (34.3%) y 23(37%) de los pacientes, respectivamente, en el brazo de alitretinoína, con la mediana de tiempo de respuesta de 63 días⁽⁷⁾.

Gemcitabina, un análogo de deoxicidina, ha resultado prometedor como tratamiento del SK clásico con efectos adversos limitados⁽⁶⁾. Los tratamientos sistémicos especialmente diseñados para el SK relacionado con el SIDA se encuentran en desarrollo e incluyen inhibidores de la angiogénesis y fármacos frente al VHH-8⁽⁶⁾. Los inhibidores de la angiogénesis con resultados prometedores son fumagilina, talidomida, el inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz COL-3, IM862 y SU5416⁽⁶⁾. Otros fármacos en estudio como posibles adyuvantes en el tratamiento del SK asociado con el SIDA son la gonadotropina coriónica humana, los inhibidores de la proteína TAT del VIH y la interleucina 12⁽⁶⁾.

Los pacientes receptores de trasplantes de órganos suponen un gran reto terapéutico, ya que hay que llegar a un equilibrio entre el riesgo de rechazo del órgano y la posible mejoría del SK⁽⁶⁾. La reducción de la dosis de inmunosupresores en un 50% consiguió en un estudio una tasa de reducción

de las lesiones del SK del 100%⁽⁶⁾. Estos pacientes también responderán a los tratamientos locales o sistémicos convencionales, utilizados en otras variantes de SK⁽⁶⁾.

En el SK iatrogénico el tratamiento de elección es quimioterapia y radioterapia, así como la modificación del tratamiento inmunosupresor, con medicamentos que eviten el rechazo y que a su vez posean efecto antineoplásico como el sirolimus⁽⁷⁾.

La rapamicina o sirolimus, el inhibidor prototípico de la vía de señalización diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), ha surgido recientemente como un tratamiento activo para el sarcoma de Kaposi (KS), debido a su capacidad de bloquear el receptor acoplado a la proteína codificada G del herpesvirus asociado a SK (vGPCR), bloqueando la capacidad de oncogénesis en vivo y en vitro. Se ha demostrado su eficacia, cuando se administra por vía oral, en el tratamiento del SK en pacientes con trasplante renal⁽¹²⁾.

Las observaciones clínicas también apoyan la importancia de la vía mTOR en el SK⁽¹²⁾. Stallone et al. reportaron que el cambio del régimen inmunosupresor de ciclosporina A que inhibe cyclophilin en las células T, a la rapamicina que inhibe la mTOR de los pacientes sometidos a trasplante renal a resultado en la regresión de las lesiones del SK⁽¹²⁾. Otro caso ilustrativo fue reportado por Guenova et al. que trató pacientes inmunocompetentes con SK clásico diseminados con rapamicina por vía oral con unos excelentes resultados clínicos. Se han descrito otros casos similares de KS que responden a la rapamicina oral, también se han observado algunas pocas respuestas fallidas⁽¹²⁾.

La rapamicina pertenece a un nuevo grupo de moléculas conocidas como inhibidores de mTOR y juega un papel central en el crecimiento celular, el estrés, el envejecimiento y la vasculogénesis⁽¹²⁾. Los mecanismos moleculares de la rapamicina son complejos y sus vías de señalización han sido sólo recientemente parcialmente entendidos⁽¹²⁾. En adición a sus efectos inmunosupresores reconocidos, esta molécula demuestra actividad antineoplásica tanto in vitro como in vivo⁽¹²⁾. La rapamicina ejerce este efecto disminuyendo la producción proangiogénica de la molécula de factor de crecimiento endotelial vascular, que está implicada en muchos tipos de cáncer⁽¹²⁾. Además, la rapamicina y rapálogos (everolimus y temsirolimus) corregirían la señalización aberrante en una variedad de vías que regulan el crecimiento celular y la apoptosis en células tumorales⁽¹²⁾.

Rapamicina 0.5% en una base de vaselina parece ser eficaz y seguro cuando se aplica tópicamente sobre SK cutáneo

y podría ser una excelente elección para el tratamiento de la enfermedad localizada cuando se rechazan otras opciones o en lugares sensibles⁽¹²⁾. Se reporta el caso de un paciente varón HIV negativo con lesión localizada de sarcoma de Kaposi que regresionó completamente después de 16 semanas de terapia tópica con rapamicina⁽¹²⁾. Sin embargo, se necesitan más ensayos aleatorios y controlados para determinar la dosis apropiada y la concentración adecuada con el fin de garantizar la eficacia y seguridad de la administración tópica rapamicina para KS⁽¹²⁾.

El grupo Frances de Sarcoma lleva a cabo un análisis retrospectivo de la base de datos 'RetrospectYon' con los datos de los pacientes con sarcoma recurrente de tejidos blandos (STB) tratados con trabectedina 1,5 mg / m² como una infusión de 24 horas cada tres semanas⁽¹³⁾. Las conclusiones de este estudio demuestran que el tratamiento con trabectedina de los pacientes con STS produjo resultados de eficacia, comparables o mejoradas en lo observado en los ensayos clínicos⁽¹³⁾. Un tratamiento a largo plazo con trabectedina, administrado hasta la progresión de la enfermedad se traduce como una mejoría estadísticamente significativa⁽¹³⁾.

La trabectedina (Yondelis), es un fármaco antineoplásico sintético aislado originalmente del mar Caribe del organismo marino *Ecteinascidia turbinata*⁽¹³⁾. La trabectedina se une covalentemente al surco menor de la doble hélice de ADN, desencadenando una cascada de acontecimientos que finalmente conducen a la detención del ciclo celular en G2-M y la apoptosis⁽¹³⁾. Los datos recientes han sugerido que la trabectedina tiene un mecanismo de acción pleiotrópica, ya que a concentraciones terapéuticas se dirige selectivamente los macrófagos y disminuye la producción de mediadores pro-inflamatorios, que inducen cambios en el microambiente tumoral que contribuyen a su actividad antitumoral y antiangiogénica⁽¹³⁾.

La eficacia de la trabectedina como quimioterapia de rescate en adultos con STB avanzado se ha demostrado en tres estudios de fase II: con pacientes no seleccionados con enfermedad recurrente, y en pacientes sin quimioterapia previa con enfermedad avanzada no resecable⁽¹³⁾.

La introducción de tratamiento antirretroviral combinado ha reducido significativamente la incidencia del SK asociado a VIH, cambiando su curso clínico⁽⁷⁾. El control óptimo de la infección por VIH a través del tratamiento antirretroviral combinado es una parte integral del éxito de la terapia del SK asociado a VIH⁽⁷⁾. La respuesta al tratamiento puede ser entre el 20-80%, según la etapa de la enfermedad⁽⁷⁾. De igual forma, debe tenerse en consi-

deración el síndrome de reconstitución inmune asociado con el inicio del tratamiento antirretroviral combinado, el cual es debido a una reactivación del sistema inmune con la consiguiente respuesta inflamatoria asociada⁽⁷⁾. Generalmente ocurre en asociación con el aumento de los CD4 y el control de la viremia del VIH. Los criterios para el síndrome de reconstitución inmune por SK asociado a VIH e inicio de tratamiento antirretroviral combinado de acuerdo al Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA son los siguientes:⁽⁷⁾

1. Iniciar, reiniciar o alterar el régimen de tratamiento antirretroviral combinado (TARAA).
2. Aumento de CD4 > 50 células/mL o un aumento de dos veces en el recuento de CD4 y la disminución de carga viral de VIH mayor a 0.5 log.
3. Progresión mayor esperada del SK en las 12 semanas de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado⁽⁷⁾.

El tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART) combina un inhibidor de las proteasas y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, y ha tenido una gran utilidad para aliviar el SK asociado con el SIDA, posiblemente de forma indirecta al reducir la carga viral y aumentar el recuento de CD4, aunque se desconoce el mecanismo exacto de este efecto⁽⁶⁾.

La terapia de combinación antirretroviral eficaz por lo general se compone de una combinación de un inhibidor de la proteasa (IP) o inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR), con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)⁽⁷⁾. Algunas evidencias sugieren un efecto antitumoral directo en las lesiones angioproliferativas de SK asociado a VIH. Sin embargo, actualmente, no existe un nivel de evidencia estricto que lo apoye⁽⁷⁾. No hay diferencia evidente entre los regímenes antirretrovirales basados en IP y INNTR basada en términos de respuesta del SK asociado a VIH⁽⁷⁾. El tratamiento antirretroviral combinado puede ser empleado como única modalidad en la enfermedad no visceral, mientras que para la enfermedad visceral, la quimioterapia debe ser añadida⁽⁷⁾.

Los fármacos inhibidores de proteasas como indinavir o saquinavir, que se emplean como parte del tratamiento de los pacientes VIH (TARAA), se ha visto que podrían disminuirla incidencia de SK o favorecer la regresión⁽⁷⁾. Esto ya se ha observado en pacientes con VIH en tratamiento con estos fármacos⁽⁷⁾. En modelos animales a los que se inoculaban células humanas de SK se observó una regresión de las lesiones al administrarle

estos inhibidores de proteasa⁽⁷⁾. Esto podría explicarse por el hecho de que indinavir y saquinavir inhiben bFGF y VEGF⁽⁷⁾.

Entre los tratamientos también se ha estudiado el uso de antivirales contra el herpesvirus humano 8 (VHH-8) de manera profiláctica en portadores, con el fin de evitar el desarrollo de SK⁽⁷⁾. Entre los tratamientos propuestos se ha empleado el ganciclovir oral⁽⁷⁾. No obstante, estos resultados no se han podido reproducir en estudios posteriores⁽⁷⁾. Estudios de sensibilidad han mostrado resistencia al aciclovir y al penciclovir, mientras que se ha observado sensibilidad al ganciclovir, foscarnet, cidofovir y adefovir⁽⁷⁾. Existen reportes aislados de respuesta clínica del SK tratado con cidofovir y foscarnet⁽⁷⁾.

Existen tratamientos que siguen en estudio que podrían ser útiles, ya que actúan directamente en la patogenia del tumor⁽⁷⁾. Entre ellos se encuentra la talidomida, que posee un efecto antiangiogénico, ya que inhibe el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁽⁷⁾.

Entre los fármacos que se encuentran en estudios experimentales destacan los inhibidores de VEGF como bevacizumab y sorafenib con efecto antiangiogénico⁽⁷⁾. Otros fármacos, no aprobados en la actualidad, son los inhibidores de las metaloproteasas (MMP) como el llamado COL-3⁽⁷⁾. La inhibición de estas metaloproteasas genera un efecto antiangiogénico⁽⁷⁾.

El inhibidor de angiogénesis TNP-470 (fumagilina) ha sido evaluado en un ensayo de fase I en 38 pacientes con SIDA y SK avanzado, conduciendo a una respuesta parcial en 17% después de cuatro semanas de tratamiento⁽⁷⁾.

Varias preparaciones de β -hCG han demostrado inhibición del crecimiento de líneas celulares SK *in vitro* y en ratones inmunodeficientes⁽⁷⁾. En un pequeño estudio subsecuente doble ciego, 10 de 12 pacientes tratados con β -hCG tuvieron buena respuesta clínica⁽⁷⁾. Se observó evidencia microscópica de apoptosis en las lesiones de los pacientes tratados con β -hCG. Sin embargo, otros investigadores no pudieron confirmar estos resultados⁽⁷⁾.

El tratamiento depende de la presentación clínica y extensión de las lesiones. La terapia tópica con Imiquimod, que es un modificador de la respuesta inmune con actividad antiangiogénica⁽¹⁴⁾. Kamer Gündüz en Turquía reporta el caso de varón de 74 años con lesiones violáceas múltiples, pequeñas, pápulas, nódulos en tronco y extremidades de 14 años de evolución⁽¹⁴⁾. El tratamiento con crema de imiquimod 5% en oclusión logró la completa regresión en

12 semanas, siendo una terapia segura y efectiva, sin efectos locales ni sistémicos⁽¹⁴⁾.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del SK son múltiples⁽¹⁵⁾. El tratamiento en el SK debe ser individualizado y depende de si se trata de lesiones únicas o enfermedad diseminada, si hay afectación visceral y del estado inmunológico del enfermo. La vigilancia y la conducta conservadora pueden ser una opción, si el caso lo amerita⁽⁷⁾.

COMENTARIO

La presentación de este caso clínico proporciona una visión general de la patogenia, diagnósticos diferenciales y estrategias de tratamiento para el sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es un tumor mesenquimatoso con involucro de los vasos sanguíneos y linfáticos. Se ha descrito la presencia del virus herpes humano 8 (VHH-8) en todas las formas de Kaposi, virus que parece ser condición necesaria, pero no absoluta para el desarrollo de la enfermedad. Como es el caso de nuestro paciente con HHV-8 negativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Mascaró J María, Mascaró J Manuel. Tunga pentrans. En: claves para el diagnóstico clínico en Dermatología. 3° ed. Elsevier.Barcelona, 2008: 405.
- Peniche A, Peniche J. Granuloma piógeno. En: Lecciones de dermatología. Saúl A. 16° ed. Editorial Mc Graw Hill. México, 2015: 314-315.
- Wolff Klaus, Jhonson Richard. Angiomatosis bacilar. En: Fitzpatrick Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica. 6° ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 2010: 658-659.
- Maguiña-Vargas C, Ponce-Alvarez M. Bartonelosis humana. En: Dermatología. Tincopa- Wong Oscar. 1° ed. Editorial Revistas Especializadas Peruanas SAC. Lima, Perú 2011: 117-121.
- Hernández-Ruiz E, García-Herrera A, Ferrando J. Sarcoma de Kaposi. Med Cutan Iber Lat Am 2012; 40 (2):39-48).
- North PE, Kincannon J. Vascular neoplasms and neoplastic-like proliferation. En: Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3rd ed. Mosby Elsevier Science Limited; Madrid 2012: 1932-1935.
- Rojo-Enríquez A. Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 11, No. 1, enero-marzo 2013.
- Magaña García M, Magaña Lozano M. Sarcoma de Kaposi. En: Dermatología. 2° ed. Editorial Médica Panamericana. México, 2011: 357-359.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin M S, Lee F, Culpepper J, Knowles D M, Moore P S. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865-1869.
- Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: New look at an old disease. Critical Reviews in Oncology/Hematology (68) 2008: 242-249.
- Habif T P. Sarcoma de Kaposi. En: Enfermedades de la piel Diagnóstico y Tratamiento. 2° ed. Editorial Elsevier Mosby, Madrid, 2006: 506-509.
- Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, Paoli J, Moreno C, Vano-Galván S, Jaén-Olasolo P. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. Dermatologic Therapy, Vol 2, 2014: 1-4.
- Le Cesne A et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: A retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. European Journal of Cancer 2015: 1-9.
- Gündüz K, Günay Ü , Inanir I, Gençoğlan G, Temiz P. Efficacy of 5% imiquimod cream in a patient with classic Kaposi sarcoma. J Dermatol Case Rep 2012; 6 (2): 52-53.
- Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. J Am Acad Dermatol 68 (2) 2013:313-31.