

Algunas consideraciones sobre el sarcoma de kaposi bucal epidémico

Some considerations about the oral epidemic Kaposi's sarcoma

Dr. CM Oscar N. García Roco Pérez; Dra. Esther M. Castillo Betancourt; Dra. Maheli Más Sarabia; Dr. Lemis Dueñas Rosquete

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi era un raro tumor antes de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana cuando se hizo común, se considera una neoplasia compuesta por elementos vasculares y fibroblásticos. Su histogénesis es todavía controvertida, su origen se relaciona con distintos elementos mesenquimales que incluyen células de Schwann y vasos sanguíneos. Se presenta por igual en ambos sexos y cerca del 60 % de los pacientes tienen afectación de la piel, de la mucosa orofaríngea o de ambas. El resto tiene afectación visceral, fundamentalmente del tracto gastrointestinal y/o respiratorio, aunque raramente se puede ver un sarcoma de Kaposi sin que haya visibles lesiones en la piel. La causa es aún controversial, pero es otro de los tipos de cánceres con posible implicación vírica, se asocia con la evidencia serológica de infección por VHH8, lo cual se demuestra en pacientes con enfermedad por VIH. En el tratamiento pueden incluirse distintas medidas como incisión de las lesiones, radioterapia, quimioterapia y reducción o supresión de la inmunosupresión medicamentosa. La reducción de esta terapia se asocia con desaparición del sarcoma de Kaposi en un 16-17 % de los pacientes. A medida que se conocen los mecanismos de la acción viral, terapias racionales y estrategias preventivas serán posibles. Nuestro trabajo se realizó con el objetivo de actualizar información sobre el sarcoma de Kaposi bucal epidémico.

DeCS: sarcoma de kaposi; infecciones oportunistas relacionadas con sida; estrategias

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma was a rare tumor before the infection by the human immunodeficiency virus when it became common, a neoplasia composed by vascular and fibroblastic elements, is considered. Its histogenesis is still controversial, its origin relates to different mesenchymal elements that include Schwann cells' and blood vessels. It is presented equally in both sexes and near the 60% of the patients have affectation of the skin, of the oropharyngeal mucosa or both. The rest has visceral affectation, gastrointestinal and/or respiratory tract fundamentally, although rarely a Kaposi's sarcoma can be seen without visible lesions in the skin. The cause is still controversial, but is another of the types of cancers with possible viral implication, associates with the serologic evidence of infection by VHH 8, which is shown in patients with illness by HIV. In the treatment can be included different measures like incision of the lesions, radiation therapy, chemotherapy and reduction or suppression of the drug immunosuppression. The reduction of this therapy associates with disappearance of the Kaposi's sarcoma in a 16-17 % of the patients. As the mechanisms of the viral action, are known rational therapies and preventive strategies will be possible. This work was carried out with the objective to bring up to date information on the oral epidemic Kaposi's sarcoma.

DeCS: sarcoma kaposi; aids-related opportunistic infections; estrategias

INTRODUCCIÓN

En 1981, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad retroviral caracterizada por una profunda inmunodepresión asociada a infecciones oportunistas, neoplasias y manifestaciones neurológicas, se reconoce inicialmente debido al estallido de sarcomas de Kaposi (SK) y neumonía por *Pneumocystis Carinii* entre jóvenes homosexuales masculinos previamente saludables.¹⁻³

El SK se encuentra entre las primeras condiciones definitorias del SIDA, y es una de las principales enfermedades asociadas con la infección por el virus de

inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1). Las infecciones oportunistas constituyen las complicaciones más frecuentes que sufren los pacientes con infección por el VIH.^{3, 4}

Sin embargo, en los últimos años su tratamiento y en especial su profilaxis, determinan que la supervivencia de los enfermos se alargue considerablemente. A ello también contribuyen notablemente los progresos en el apartado de la terapéutica antirretrovírica. La supervivencia cada vez más prolongada de estos pacientes motiva un incremento de la frecuencia con la que sufren neoplasias, en especial el SK, los linfomas no hodgkinianos, fundamentalmente el tipo denominado linfoma de efusión primaria (LEP) y ciertas neoplasias epiteliales que se incluyen en la definición de SIDA. Con el incremento en la incidencia de SK, se enfoca un mayor interés sobre lo que se consideró un raro y relativamente indolente tumor.^{3, 5, 6}

Muchas interrogantes desafiantes, tales como la asociación del SK con el VIH-1, el mecanismo patogénico del SK, sus particularidades en la región bucal y maxilofacial y los métodos de diagnóstico y tratamiento sufren un reexamen. Se acumula información nueva e interesante y los puntos de vista previos se desafían y modifican. Esta revisión resume el reciente desarrollo sobre el SK.

DESARROLLO

En 1872, el médico húngaro Moritz Kaposi¹ describe por primera vez esta enfermedad como un hemangiosarcoma múltiple idiopático caracterizado por nódulos violáceos y edema linfático asociado a la obstrucción linfática, que aparece frecuentemente en la región palmo-plantar. Reconoce la enfermedad como una afección cutánea crónica y rara que afecta a hombres mayores de 40 años, se dio cuenta de la naturaleza multifocal de la enfermedad, la ocurrencia de toma visceral y la naturaleza vascular del tumor. Esta forma de SK, se conoce como SK clásico.

Según las variantes clínicas de SK, se reconoce como endémico clásico europeo o esporádico al raro tumor que aparece principalmente en hombres de edad avanzada de origen mediterráneo y judío. Las lesiones generalmente se sitúan en miembros inferiores. La enfermedad tiene un curso lento, de 10 a 15 años y la muerte ocurre, en la mayoría de los pacientes por otra enfermedad más que por el mismo sarcoma.^{5, 7-9}

El Africano no-SIDA apareció en la década de 1950 y 1960 entre individuos de raza negra más jóvenes (25 a 40 años), una forma más agresiva de SK endémico, se describió en el África Central, representó el 9 % de todos los cánceres en Uganda. Las lesiones casi siempre son nodulares, con un curso variable que puede ir desde

la forma leve similar a la clásica hasta una forma local, muy agresiva que progresa hacia la muerte en un período de cinco a ocho años. ^{4, 10, 11}

Los inmunodeprimidos y trasplantados o iatrogénico se reportaron durante los años 70 entre un nuevo grupo de pacientes que recibieron terapia inmunosupresora para trasplantes renales y otras condiciones médicas. Las lesiones pueden ser localizadas o diseminadas. La proporción hombre-mujer es de dos a uno. Su evolución puede ser lenta o rápida, produce la muerte en un 30 % de los pacientes. ^{6, 12-14}

Con respecto al epidémico o asociado al SIDA, se reportaron casos de SK en New York y San Francisco en los años 80. Individuos infectados por el VIH, especialmente hombres homosexuales o bisexuales son actualmente el grupo con la más alta incidencia de una agresiva forma de SK, aparece en un 15 y 20 %, raramente ocurre en individuos inmunocompetentes. Cursa como una enfermedad diseminada, aunque tiende a concentrarse en extremidades inferiores, genitales y con menos frecuencia en la cara. Es común la diseminación a la cavidad bucal. También pueden aparecer nódulos linfoides en un tercio de los casos al realizarse la autopsia. Las formas gastrointestinales y pulmonares aparecen en los estadios más avanzados, cuando la enfermedad cutánea ya está presente. Es frecuente la afección a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, desde la orofaringe, que es una de las localizaciones más frecuentes. ^{3, 6, 15, 16}

Epidemiología

Aunque el SIDA se describió por primera vez en Estados Unidos y se publicaron la mayoría de los casos, en la actualidad es una enfermedad conocida en más de 163 países. ^{3, 16} El SK asociado al SIDA ocurre mayormente en hombres homosexuales y bisexuales, se reporta solo en un 1 y 3 % de mujeres VIH+ y más si la mujer tiene una historia de contacto sexual con un bisexual, también en mujeres de ciertas regiones del Caribe y África con infección por el VIH adquirida heterosexualmente. Se reportó en otros grupos de riesgo de SIDA pero con una frecuencia mucho menor. Se presentó en el 26 % de los homosexuales con SIDA, 9 % de haitianos, 3 % de drogadictos endovenosos heterosexuales, 3 % de receptores de transfusiones, 3 % de mujeres con SIDA, 3 % de niños con SIDA y 1 % de hemofílicos. ^{3, 16-18} No reportan SK en mujeres infectadas por el VIH heterosexuales, pacientes con SIDA por transfusiones o en hemofílicos infectados iatrogénicamente. La proporción hombres/mujeres afectados por SK es de 8:1 en EEUU y Europa, y de 1:1 en África. ^{16, 18}

En la población pediátrica la forma más frecuente de SK es como linfadenopatías, detectadas generalmente postmortem. La variante mucocutánea se reporta también en niños infectados por el VIH a través de transfusiones sanguíneas. ^{3, 19}

La incidencia de SK asociado al SIDA disminuye significativamente desde el inicio de la epidemia en los años 80 cuando el 32,7 % de los pacientes con SIDA desarrollaron SK en alguna localización, la tasa reportada en el año 90 fue de 13.1 % y actualmente del 9,9 %. La afección involucra al complejo bucal en el 43,5-55 % de los pacientes diagnosticados.^{6, 17, 18}

Etiopatogenia

Ningún ejemplo ilustra mejor las dificultades en entender la biología tumoral que el SK, la causa de este tumor no es fácil de definir, una metástasis maligna no puede ser fácilmente distinguida del crecimiento no maligno que ocurre en múltiples sitios y muchos factores distintos contribuyen a la patogénesis del SK.^{6, 19, 20}

Las cuatro formas epidemiológicamente distintas de SK actualmente son la misma enfermedad o son similares sólo porque el mismo tipo celular está presente, así como en leucemias, linfomas y cáncer pulmonar.

La primera, clásica forma de SK ocurre en hombres de edad avanzada del Mediterráneo o Europa del Este, no se conocen factores ambientales contribuyentes. La endémica aparece en grupos de todas las edades y tampoco se conocen factores ambientales precipitantes, ni siquiera cuando es típicamente asociado con inmunodeficiencia. En contraste, los dos tipos remanentes de SK, aquellos asociados con el VIH-1 y trasplantes de órganos, se acompañan por alteraciones inmunes. Los hombres son predominantemente afectados en todas sus formas.^{6, 10}

Un segundo problema es la naturaleza evasiva de la célula tumoral. Muchas células en la lesión son claramente normales que infiltran el tumor, tales como, leucocitos, etc. El tipo celular predominante en el tumor es una célula fusiforme, la cual va acompañada por un anormal desarrollo de vasos sanguíneos y extravasación de sangre. Es razonable llamar a las células fusiformes (CF) células tumorales, pero no existe evidencia directa de que ésta sea neoplásica, con crecimiento autónomo más que una hiperproliferación de una célula normal (hiperplasia). Aunque la mayoría de las CF son de origen endotelial, existen evidencias de que algunas descienden de otros tipos tales como macrófagos y fibroblastos. Esto hace posible que sólo algunas CF sean neoplásicas porque las tumorales son usualmente de un mismo origen. Algunas citoquinas inflamatorias, (ej. el interferón α), pueden inducir una alteración fusiforme en células endoteliales y macrófagos. En consecuencia, se plantea que es una sobresimplificación inferir que las CF son neoplásicas o descienden de un único clon celular transformado.^{6, 21}

El tercer tópico de este problema sería: ¿existen algunas de estas células en la lesión por SK, o son todas el resultado de una respuesta inflamatoria crónica? ¿Es el SK maligno o es una respuesta inflamatoria proliferativa, o ambas?, algunas

evidencias indican que la mayoría de las células proliferativas del SK no son en realidad neoplásicas, los tres hallazgos histológicos del SK (angiogénesis, inflamación y proliferación),^{3, 5, 10} la ausencia de una célula tumoral histológicamente discernible, la regresión espontánea en ocasiones de la lesión, la usual falta de anomalías cromosómicas, la aparición de lesiones de SK en múltiples partes del cuerpo al mismo tiempo y la equívoca y variable clonalidad (lesiones monoclonales en algunos casos, oligo e incluso policlonalidad en otros. Por tanto, ¿es el SK realmente una neoplasia maligna?

Los virus y la etiopatogenia

La causa viral de este tumor se sospechó antes del inicio de la epidemia de SIDA. En 1972, se encontraron partículas similares a herpesvirus en células tumorales de SK, que fueron luego atribuidas al citomegalovirus (CMV). Durante todos estos años, se postulan una serie de virus como agentes etiológicos de esta enfermedad, incluyendo al CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la varicela Zóster (VVZ), virus del herpes humano 6 (VHH6) y el papiloma virus humano (PVH) entre otros; sin embargo, no se puede establecer el rol de ninguno de ellos en la patogenia del SK.^{4, 6, 9, 14}

En diciembre del año 1994 otros autores emplean una novedosa técnica denominada análisis de diferencias representativas, identifican secuencias de AND de un herpesvirus no conocido hasta ese momento, en lesiones de SK de pacientes con SIDA, sugiriendo que un nuevo gamma 2 herpesvirus, ahora denominado herpesvirus asociado al SK (HASK) o virus del herpes humano 8 (VHH8), pudiera ser el agente patogénico del SK.^{4, 5}

El VHH⁸ es un virus linfotrópico y su homología con otros gamma herpesvirus oncogénicos, sugieren que este nuevo agente, factor vinculado a las cuatro formas epidemiológicas de SK, pudiera también jugar un papel en la aparición de los linfomas. Se encontró la presencia de secuencias de AND en células mononucleares de sangre periférica y linfocitos B de pacientes con SK, lo que sugiere que el virus se encuentra diseminado en el organismo, pero como el VEB, probablemente no se detecta en muchos individuos. Quizás el compromiso inmunológico permite el incremento en la expresión del agente.^{21, 22}

Para establecer el papel causal del VHH8 en el SK, es imperativo demostrar que la infección precede a la aparición de la enfermedad.⁴ Gallo et al,⁶ muestran de manera convincente que la seroconversión predice la aparición del SK, y que la presencia de anticuerpos (Acs) al VHH⁸ es un indicador fiel de exposición pasada al virus.

Esto implica que las cuatro formas de SK son verdaderamente una, pero con diferentes, pero desconocidos, cofactores agravantes. Por lo tanto, el VHH8 por si

sólo es un factor de bajo riesgo para el desarrollo del SK. Para ilustrar, la mayoría de los reportes sugieren de un 2-10 % de prevalencia global para el VHH⁸, con tasas mayores en algunas áreas. Asumiendo un 5 % de prevalencia de VHH8 en EEUU y una incidencia de SK en hombres de 0.3 casos por 100 000, la tasa de VHH8 es de un caso de SK por cada 17000 infecciones por el virus; la infección por VIH-1 se asocia con un enorme incremento (factor de 20 000 a 50 000) en la incidencia de SK en la presencia de VHH8. ^{16, 17, 23}

Se necesitan otros factores virales que participan en la inducción del cáncer. Se requiere de la presencia de muchas citoquinas, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), interleuquina ⁶ (IL-6) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) que, como se plantea en el acápite de las características del agente, son producidas por las células B infectadas con el virus y las células del SK, las cuales probablemente controlan el crecimiento celular a través de un lazo autocrino / paracrino. La proteína tat del VIH coopera con el FCF para inducir las lesiones de SK, aunque la infección por el VIH no es condición necesaria para la aparición del tumor. ^{3, 5, 6}

Además de las citoquinas existen moléculas extracelulares de matriz e integrinas que son necesarias para el desarrollo de las lesiones vasculares características del SK. Las integrinas modulan la formación de nuevos vasos sanguíneos empleando la vía de las proteínas que prolongan la vida celular (Bcl-2) y Bcl-xl) o las que promueven la apoptosis (Bcl-xs y Bax). ^{19, 20}

Se reporta un incremento en la expresión de CD40 (un miembro de la familia del receptor para el factor de crecimiento del nervio). Quizás, los productos genéticos, como el VEB incrementan la expresión de CD40 y otras proteínas importantes como la Bcl-xl y cíclicas celulares lo que conduce a un incremento aberrante de las células endoteliales y fusiformes y las células B, resulta en la patogénesis del SK, del LEP y de la enfermedad multicéntrica de Castleman. Aparejado a esto, está el rol de la respuesta inmune en la regulación del VHH ⁸ y el desarrollo del SK. La inmunosupresión es un cofactor importante y probablemente permite elevada replicación viral. ^{3, 5, 23}

Debido a los hallazgos epidemiológicos, en particular la distribución de Acs al VHH8 y su presencia constante en las lesiones de SK (se emplea la técnica de reacción en cadena de la polimerasa RCP) fueron identificados fragmentos del genoma de este virus en más del 90 % de los pacientes, se planteó el rol de este virus en la patogénesis del SK; pero su papel exacto en el desarrollo de las lesiones está por ser dilucidado. Algunos resultados sugieren que el ácido nucleico del virus se integra en un cromosoma de la célula transformándola en maligna y reclutando otras células normales. Otros autores plantean que es necesario el estímulo

constante del VHH⁸ para producir células tumorales y que progrese la enfermedad, así se comporta como un proceso hiperplásico inflamatorio. Este tópico es más que académico; si el SK no es una neoplasia y requiere replicación del VHH8, futuras investigaciones sobre terapia incluirán lógicamente estrategias antivirales. No obstante, las células neoplásicas son un componente invariable de la lesión SK, aún en las etapas iniciales del desarrollo tumoral, el tratamiento debe enfocarse sobre drogas citostáticas o citotóxicas.^{3, 10, 21, 24}

Según Gallo⁶ el VHH8 facilita la hiperplasia de algunas células endoteliales infectadas y también células vecinas, mediante acción paracrina y no transforman sus células blanco. En este escenario, cuando ocurre la transformación, involucra linajes separados, muchas células tumorales reales nunca fueron infectadas por el VHH.⁸

La predominancia masculina en SK es otro enigma remanente. Explicaciones sobre esto usualmente invocan una mayor prevalencia de VHH8 en hombres pero no se han hecho estudios epidemiológicos al respecto.

Características anatomopatológicas

Aspecto macroscópico en las localizaciones mucocutáneas aparecen como placas eritematosas o violáceas de aspecto infiltrado y tamaño que oscila desde milímetros hasta varios centímetros, tienen en ocasiones forma nodular. En los ganglios linfáticos se aprecian lesiones hemorrágicas que por su tamaño pueden pasar inadvertidas.^{1, 4, 15}

En la mayor parte de los órganos afectados aparecen también lesiones en forma de placas o nódulos con áreas hemorrágicas, que frecuentemente se asocian con los vasos sanguíneos. Es común la diseminación a la cavidad bucal, lo que da lugar a la clasificación clínica de la enfermedad:

Estadío I: afectación cutánea.

Estadío II: afectación cutánea agresiva, puede afectar o no a los ganglios regionales correspondientes.

Estadío III: afectación cutánea generalizada o de ganglios linfáticos.

Estadío IV: afectación visceral.

Lesiones bucales: el SK envuelve la cavidad bucal en más del 55 % de los pacientes con esta neoplasia; puede ocurrir en cualquier sitio de la mucosa bucal pero involucra comúnmente la mucosa queratinizada y adherida. La localización de preferencia es el paladar duro y la encía. En algunos pacientes la cavidad bucal es el único sitio donde se implanta el SK; un tercio de los pacientes con SK bucal tiene diseminación en otros sitios.^{2, 5, 25, 26}

Las lesiones en etapas tempranas se presentan planas, azul púrpura o rojo púrpura, coloración que no blanquea con la presión, éstas deben diferenciarse de

lesiones vasculares benignas, equimosis, anomalías de las glándulas salivales, melanoma, granuloma piógeno y angiosarcomas. En estadíos tardíos las lesiones se vuelven elevadas y nodulares, al progresar, se pueden ulcerar y se asocian con dolor y sangramiento. Se han descrito lesiones no pigmentadas, lo cual dificulta un diagnóstico oportuno. ²

Cuando el SK afecta la encía, provoca un aumento de volumen difuso de la papila interdental, lo que recuerda a la enfermedad periodontal, en ocasiones con formación de bolsas, las cuales pueden infectarse secundariamente y asociarse a candidiasis. Las lesiones linguales usualmente afectan la parte media de la cara dorsal con aumento de volumen con coloración normal o más pálida. ^{5, 25, 26}

Aspecto microscópico: los caracteres histológicos del SK son similares para cualquier tipo epidemiológico. El tumor está constituido preferentemente por células fusiformes, que con frecuencia se ordenan en espacios vasculares y se acompañan de extravasación de hematíes y presencia de pigmentos hemosiderínicos. Los elementos tumorales muestran escasas atípicas y mitosis, aunque se han descrito formas sarcomatosas. Un componente característico es la presencia de glóbulos eosinófilos de aspecto hialino, que se localizan con preferencia en el interior del citoplasma, aunque pueden observarse en el espacio extracelular. Su tamaño es inferior al de los hematíes, entre sus propiedades tintoriales destacan el ácido periódico de Schiff (PAS), positividad diastasa resistente, se tiñen de rojo brillante con floxina tartracina y de azul oscuro con hematoxilina fosfotungstica. Las formaciones hialinas son de gran utilidad para el diagnóstico diferencial, aunque pueden faltar. El tumor se acompaña de una reacción inflamatoria linfoplasmocitaria que es muy variable y casi siempre desarrollada en las formas precoces, que a su vez suelen ser de predominio angiomatoso. ^{2, 25-27}

Los estudios más recientes consideran cuatro variedades histológicas, el angiomatoso de células fusiformes, el inflamatorio, el mixto y el pleomórfico.

Diagnóstico

El SK se diagnostica durante muchos años mediante el análisis anatomopatológico de las lesiones. Sin embargo, a partir del descubrimiento del VHH8 como probable agente responsable de esta neoplasia, se desarrollan una serie de técnicas que permiten hacer estudios poblacionales así como diagnosticar la presencia del virus antes que aparezcan las lesiones. ^{3, 5, 6,}

Aislamiento en cultivo de células

Hasta el momento actual no se ha podido realizar aislamiento del VHH8 en lesiones de SK; sin embargo, en 1995 logran establecer una línea celular infectada de forma permanente con el VHH8 a partir de células de LEP, denominadas BC-1, la cual además estaba infectada con el virus de Epstein-Barr (VEB); un tiempo después se

establecieron otras líneas celulares nombradas BCBL-1 y BCP-1, que sólo se encuentran infectadas por el VHH8. Estas líneas celulares sirven como sustrato para una serie de trabajos de seroprevalencia, así como para estudios de caracterización del agente. ^{10, 19}

Pruebas serológicas

Se emplean varios ensayos serológicos que difieren en el antígeno blanco, el cual se usa como método para detectar anticuerpos (Acs) contra estos antígenos (Ag).

Los ensayos de primera generación fueron posibles debido a la disponibilidad de líneas celulares de LEP las cuales están infectadas de manera estable con el VHH8. Estas células, en un inicio se trataron con n-butilato, para inducir la liberación de una proteína de ciclo lítico (p40) la cual se usó como Ag para inmunoblots. En la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI), el suero del paciente reconoció también los Acs citoplasmáticos de estas células inducidas.

Los Acs de fase latente expresados en células BC-1 no inducidas se emplean también en inmunoblots. Estos Acs se expresan sólo en la fracción nuclear de las células y por ello se les dio el nombre de Acs nucleares latentes (LANA). ^{3, 5, 27}

La limitación de estos ensayos de primera generación consistió en que ellos se realizan con líneas celulares que estaban infectadas con el VEB y con el VHH8. Luego se comenzaron a utilizar las células BCBL-1 que sólo están infectadas con el VHH8. El suero de pacientes con SK reconoce Acs nucleares latentes en estas células. ^{15, 21}

Los ensayos de segunda generación se desarrollaron con el uso de Acs recombinantes para detectar Acs frente a una misma proteína denominada proteína Orf 65 o Ag menor de la cápside viral. Diversos estudios demuestran que no existe reacción inmunológica cruzada entre el VEB y el VHH8. Otros autores describen un ELISA en el cual el Ag es un polipéptido sintético de 18 aminoácidos que se corresponde con un fragmento de secuencia de aminoácidos de la proteína menor de la cápside viral. Estos ensayos de segunda generación ofrecen una ventaja considerable en términos de caracterización del Ag y por ello, una mayor especificidad; la sensibilidad aún no está bien definida. ^{3, 5, 6}

Reacción en cadena de la polimerasa (RCP): Este virus se descubrió al emplear la tecnología de la RCP. A partir de ese momento se desarrollaron múltiples ensayos basados en la RCP con el fin de investigación y caracterización del agente así como para diagnóstico. Se emplean fragmentos de diferentes genes como blanco para la RCP, de ellos los más usados han sido: el gen que codifica para la proteína menor de la cápside viral, para las del tegumento y para la AND polimerasa viral. Se plantea que de un 70 a 100 % del ADN extraído de lesiones de casos con SK es

positivo mediante RCP mientras que sólo se detecta en un 50 % de los sueros de estos pacientes. Se emplean además las técnicas de hibridación y secuenciación de ácidos nucleicos con el objetivo de caracterizar el agente.^{21, 22}

Tratamiento del SK y la infección por el VIH8

La elección terapéutica para el SK depende del tipo y localización de las lesiones, el curso y extensión de la enfermedad y el estatus del paciente con infección por VIH. Debido a que el tratamiento no es curativo, con la posible excepción del interferón a la mayoría la terapia es paliativa.²⁸⁻³⁰

Tratamiento local

El tratamiento local del SK es importante para el control del dolor, edema, mejorar la función y la apariencia estética. Se reserva generalmente para la enfermedad localizada e incluye radiación, quimioterapia intralesional y escisión quirúrgica. La vinblastina intralesional (0.01-0.1 mg x lesión) en lesiones mayores de un centímetro de diámetro produce respuesta en un 60-90 % de los pacientes, la cual persiste por algunos meses. El dolor local y las alteraciones en la pigmentación de la piel o mucosa ocurren como efectos adversos. El uso de agentes esclerosantes como el tetradecil sulfato de sodio, para el tratamiento intralesional de lesiones bucales, reporta buenos resultados. La inyección intralesional de interferón a (INFa) a bajas dosis (<2mU/ m²) o a altas dosis (>18mU/ m²), éste solo se documenta para pacientes con conteos celulares mayores de 200c x mm³, con resultados variables o factor de necrosis tumoral a (FNTa), produce una respuesta beneficiosa en casi todos los pacientes, aunque este efecto ocurre de manera lenta.^{3, 4, 27, 31}

La crioterapia con nitrógeno líquido, cuando se trata de pocas lesiones pequeñas y particularmente maculares, es otro tratamiento común; aunque en ocasiones deja pigmentaciones carmelitas residuales e hipo o hiperpigmentación, estéticamente desfavorables.

La radioterapia es una de las modalidades más empleadas, especialmente en lesiones situadas en sitios anatómicos de difícil acceso, tales como mucosa bucal, conjuntiva, cara, etc. La radiación ionizante a bajas dosis, 800 a 3000 radiaciones, es bien tolerada en piel, en lesiones bucales es común la aparición de mucositis. Cooper³² refiere diferencias en la respuesta de acuerdo a su localización. Las lesiones de pies dolorosas tienen malas respuestas en comparación con los de la cara o miembros superiores.³³ Wolf³⁴ trata 61 pacientes con 2590 tumores de Kaposi con el uso Rx con profundidad media de acuerdo al espesor del tumor; administra cuatro Gy dos veces con intervalos de dos semanas con 29-50 Kv en dependencia de la densidad o espesor del tumor. Con estas dosis se reporta regresión completa de lesiones en un 68 % de los pacientes, con una recurrencia al año del 4 % en piel y 7 % en la mucosa bucal. Las biopsias mostraron cambios en

el tejido. La División de Radiación Oncológica del Centro Médico de Nueva York tiene considerable experiencia en el manejo del Kaposi Epidémico del SIDA.³⁵

Tratamiento sistémico

La terapia sistémica está indicada para la enfermedad mucocutánea extensa, cualquier enfermedad visceral, linfedema o lesiones locales dolorosas. El INFa se evalúa en algunos tratamientos, muestra una eficacia de un 30 a 45 %. Se emplean otros quimioterápicos como son adriamicina, bleomicina, doxorubicin, daunorubicin y vincristina o vinblastina, para pacientes con diseminación mayor de 25 lesiones cutáneas, edema y/o compromiso y terapia combinada con vincristina 2.0mg+bleomicina 15 unidades por mm³ + adriamicina 20mg/ m² es dado semanalmente en pacientes con SK muy avanzados con una tasa de respuesta de 88 %. Se complementa con INFa a 15 millones de unidades /día. La frecuencia de infecciones oportunistas en este grupo fue de un 25 % comparada con un 61 % en otros protocolos de tratamiento. No obstante, la anemia, las múltiples infecciones con organismos oportunistas y la inmunodeficiencia asociada con el SK epidémico pueden limitar el uso de una quimioterapia intensiva. Se reconoce que las lesiones recientes responden mejor que las antiguas.³⁵⁻³⁸

Existen considerables dificultades en la comparación de los diferentes protocolos de quimioterapia para pacientes con SK asociado al SIDA ya que no se utiliza un sistema uniforme de estadiamiento en los ensayos clínicos. Las altas tasas de remisiones parciales apreciadas con el empleo una sola droga pueden reflejar pacientes con mejor pronóstico o con enfermedad limitada. Algunos de los regímenes más agresivos con múltiples drogas se emplean sólo después del fallo del tratamiento con una única droga o en pacientes con severa inmunodepresión. El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) recomienda adriamicina, vincristina semanal EV con bolos de 1.4 a 2mg x kg. de peso y vinblastina semanal EV con bolos 0.1mg x kg de peso. La duración media de la remisión es menor a ocho meses. No se reportan respuestas duraderas con ningún protocolo.^{10, 36-38}

Deben realizarse aún muchos estudios para determinar el tratamiento óptimo de los pacientes con SK.

Nuevas estrategias de tendencias terapéuticas

Debido a que el SK se reconoce como una enfermedad dirigida por factores paracrinos y autocrinos, citoquinas y mecanismos de angiogénesis, el cual podría constituir un blanco efectivo para los estudios moleculares de tratamiento, se emplean algunos inhibidores de la IL-6, como el ácido retinoico, obteniéndose una respuesta parcial. El INFa puede inhibir la angiogénesis. Se reporta una disminución de tamaño de las lesiones de SK o una regresión completa de las mismas, donde se utiliza gonadotropina coriónica humana por vía intralesional o sistémica. También

emplea la talidomina, un inhibidor del FNT-a, la cual produce regresión de las lesiones de SK. ^{3, 34, 37}

El tratamiento con el uso de hipertermia por perfusión extracorpórea induce respuesta favorable en un 65 % de los pacientes, pero produce efectos adversos de tipo cardiovascular y del sistema nervioso en un 12 % de los pacientes. ^{3, 35}

En estudios previos, se demuestra que las terapias antivirales concurrentes para el VIH pueden beneficiar a pacientes con SK. La de terapia antirretroviral combinada con inhibidores de proteasas indujo remisión de las lesiones de SK en un paciente. También se detectan la desaparición de AND del VHH8 de las células mononucleares de pacientes infectados. ^{3, 5, 36}

Ciertas drogas antiherpéticas pueden influenciar el comportamiento del SK entre personas infectadas con el VIH. Se estudiaron a 3688 pacientes infectados con el VIH los cuales se siguieron por un período de 4.2 años. El uso de foscarnet o ganciclovir se asoció con reducción significativa en la aparición subsecuente del SK, mientras que el aciclovir no tuvo estos efectos. Existen otros trabajos donde no se obtuvo este efecto beneficioso del foscarnet y ganciclovir. ^{2, 4, 34}

CONCLUSIONES

El SK es un tumor complejo en su composición celular, origen, epidemiología y patogénesis. Este comienza como resultado de diferentes estímulos que promueven inflamación microvascular. Se desarrolla como un tumor clínico, puede depender de la activación por VHH8 y citoquinas, comienza como una hiperplasia y evoluciona a clones malignos. La localización en la región bucal no entraña diferencias apreciables. Múltiples tópicos sobre el virus, epidemiología y el tumor permanecen sin resolver, esto incluye la verdadera prevalencia del virus, sus métodos de transmisión, el porcentaje de células fusiformes infectadas en las lesiones tempranas, las razones para el predominio masculino y otras. En el tratamiento pueden incluirse distintas medidas como incisión de las lesiones, radioterapia, quimioterapia y reducción o supresión de la inmunosupresión medicamentosa. A medida que se conocen los mecanismos de la acción viral, terapias racionales y estrategias preventivas serán posibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brawn M. Classics in oncology: idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. *Arch Dermatol Syphilys* 1972; 4:265-73.
2. Santana JC. Neoplasias asociadas al SIDA. En: *Infección por el VIH en el complejo bucal*. La Habana: ECIMED, 2000: 105-15.
3. Safai B. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome. En: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention*. 4ed. New York: Lippincott-Raven; 1997: 295-311.
4. Pantanowitz L, Dezuhe BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi's Sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(5):443-9.
5. Robrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2003; 356(9248):2160-7.
6. Gallo RL. The enigmas of Kaposi's sarcoma. *Science* 1998; 282(53):1837-9.
7. Cajade J, Labella T, Ordazgoitia H. Sarcoma de Kaposi clásico en el área ORL. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51(7):662-4.
8. Fata F, Nurza A, Bernath A. Skin lesions in melanoma and Kaposi's sarcoma, case 3 familiar classic Mediterranean Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1415-8.
9. Brown EE, Fallin MD, Geodert JJ. A common genetic variant in FCGR3A- V158F and risk of Kaposi's Sarcoma herpesvirus infection and classic Kaposi's Sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3): 633-7.
10. Santana JA, Hernández BI, Negrín L, Martínez I, Rodríguez LE. Sarcoma de Kaposi. *Rev Cubana Oncol* 2000; 16(3):150-3.
11. Olweny CL, Borok M, Gudza I, Clinch J, Cheang M, Kiire CF, et al. Treatment of AIDS- associated Kaposi's Sarcoma in Zimbabwe: results of a randomized quality of life focused clinical trial. *Int J Cancer* 2005; 113(4): 632-9.
12. Darling M, Thompson I, Meer M. Oral Kaposi's Sarcoma in a renal transplant patient: case report and literature review. *J Can Assoc* 2004; 70(9):617-20.
13. Pérez RA, Molina AS, Mármol SA, Pérez de Prado JC, Herrera VM, Parodis LY. Sarcoma de Kaposi en el paciente receptor de un trasplante renal. Presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 2004; 43(1):15.
14. DiGennaro G, Canzonieri V, Schioppa O. Discordant HHV8 detection in a young HIV-negative patient with Kaposi's sarcoma and sarcoidosis. *Clin Infect Dis* 2005; 32(7):1100-2.
15. Castillo G. Tumores y SIDA. *Rev Col Med Guatemala* 2001; 11(1):76-9.

16. Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(3):673-96.
17. Gabarre JB. Haart and changes of epidemiology, treatment and prognosis of HIV-positive patients with Kaposi sarcoma and lymphoma. *Bull Cancer* 2003; 90(5):419-25.
18. Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cancer in a population-based cohort of men and women in registered homosexual partnerships. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11):966-72.
19. Marcelin AG, Gorin I, Morand P, Ait-Arkoubzideleuze J, Morini JP. Quantification of Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus in blood, oral mucosa and saliva in patient with Kaposi's Sarcoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20(7): 704-8.
20. Montaner S, Sodhi A, Servitja ET, *et al*. The small GT Phase Rac 1 links the Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus VGPCR to cytokine secretion and paracrine neoplasia. *Blood* 2004; 104(7): 2903-11.
21. Alkan S, Eltoun IA, Tabbana S. Usefulness of molecular detection of human herpesvirus 8. The diagnosis of Kaposi sarcoma by fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(1): 91-6.
22. Hammock L, Reisenauer A, Wang W. Latency associated nuclear antigen expression and human herpesvirus 8 polymerase chain reaction in the evaluation of Kaposi's Sarcoma and other vascular tumors in HIV-positive patients. *Mod Pathol* 2005; 18(4):463-8.
23. Deloose ST, Ginet LA, Pals FT. High incidence of Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic /plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2005; 19(5):851-5.
24. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(3):785-820.
25. Zaldívar M. Manifestaciones otorrinolaringológicas del SIDA. *Rev Cub Med Gen Int* 2002;18(1):57-9.
26. Lausten LL, Ferguson BL, Barker BF. Oral Kaposi's Sarcoma associated with severe alveolar bone loss, case report and review of the literature. *J Periodontol* 2003; 74(11): 1668-75.
27. Ramos C, Echeverría N, Romero J, Ortiz A. Manifestaciones bucales asociadas al paciente con virus de inmunodeficiencia (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Rev Soc Med Quir Hosp* 2000; 31(1):9-16.
28. Kua HW, Merchant W, Waugh MA. Oral Kaposi's Sarcoma in a non-HIV homosexual white male. *Int J STD AIDS* 2004; 15(11):775-7.

29. Miner JE, Egan TD. An AIDS-associated cause of the difficult airway: supraglottic Kaposi's sarcoma. *Anesth Analg* 2000; 90(5):1223-6.
30. Kramer M, Lynn W, Lightman S. HIV/AIDS and the eye. *Hosp Med* 2003; 64(7):421-4.
31. Zioga A, Hautschke M, Klouvas G. Hemorrhagic Kaposi's Sarcoma, successful treatment with INF-alpha. *Eur J Dermatol* 2004; 14(1): 37-40.
32. Macías A Cooper, Valle PL, Socarrás FB. Sarcoma de Kaposi y linfomas no hodgkinianos asociados con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20(1): 32-4.
33. García FJ, Morant A, Tormos MM, Marco J. Upper dysphagia due to a chemotherapy resistant Burkitt's lymphoma in lingual tonsil. *Act Otorrinolaringol Esp* 2003;54(2):109-12.
35. Schmidf -Wolf IG, Rockstroh JK, Schlegel U, Mey U, Strehl J, Weiss R, *et al.* Treatment options of AIDS-related lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(8):1331-43.
36. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, dexorubicina, high-dose methotrexateifosfamida, etoposide and high-dose cytarabine for human immunodeficiency virus associated Burkittlymphoma. *Cancer* 2003; 96(6):1196-205.
37. Rey J, Charbonnier A, Schiano JM, Stoppa AM. Intensive chemotherapy with rituximab is safe and effective in AIDS non-Hodgkin lymphoma. *AIDS* 2003; 17(13):2006-7.
38. Senior K. Growth factor inhibition as a therapy for Kaposi's Sarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(1): 7-9.
39. Koon HB, Bublej GJ, Pantanowitz L, Masiello D, Smith B, Crosby K, *et al.* Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(5): 982-9.

Recibido: 21 de septiembre de 2005

Aceptado: 6 de febrero de 2006

Dr. Oscar N. García-Roco Pérez .Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor Titular Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

