

Sarcoma de Kaposi en pacientes trasplantados

Kaposi's sarcoma in transplant patients

Ángeles Rothlin,¹ Mariana Arias² y Alejandra Abeldaño³

RESUMEN

Se describen cuatro tipos de sarcoma de Kaposi (SK): clásico o esporádico, endémico o africano, iatrogénico o relacionado con inmunosupresión y epidémico relacionado con sida. En 1969 se describió el primer caso de SK asociado a trasplante renal. La frecuencia del SK en estos pacientes es 400-500 veces superior a la población general. Su curso varía desde una enfermedad crónica, de curso benigno, limitada a los miembros inferiores, hasta una forma rápidamente progresiva con extensa afección mucosa y visceral. La extensión y la evolución del SK dependen del nivel de inmunosupresión. Su aparición es más frecuente dentro de los dos primeros años postrasplante, con un pico en el primer año. El régimen inmunosupresor basado en el uso de inhibidores de la calcineurina se asocia al desarrollo de este tumor y a una evolución más severa del mismo. Los inhibidores del m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) tendrían una actividad antineoplásica, principalmente por su efecto antiangiogénico. El cambio de inmunosupresión a estos últimos, junto con la suspensión de los inhibidores de la calcineurina, pueden conducir a una rápida resolución de las lesiones (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(4): 271-280).

Palabras clave:

sarcoma de Kaposi, trasplante, inhibidores m-TOR.

ABSTRACT

There are four types of Kaposi's sarcoma (KS): classic or sporadic, endemic or African, iatrogenic or related to immune-suppression and AIDS-related or epidemic. In 1969 the first case of KS associated with renal transplantation was described. The frequency of KS in these patients is 400-500 times higher than in the general population. Its course varies from chronic and benign, limited to the lower limbs to a rapidly progressive form with extensive mucosal and visceral involvement. The extent and evolution of KS depends on the level of immune-suppression. Its occurrence is more frequent within the first two years post transplant, with a peak in the first year. The immune-suppressive medication based on the use of calcineurin inhibitors is associated with the development of this tumor and a more severe evolution. The m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibitors have anticancer activity, mainly for its antiangiogenic effect. The change of the immune suppressive agent from calcineurin inhibitors to sirolimus, leads to rapid resolution of the lesions (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(4): 271-280).

Keywords:

Kaposi's sarcoma, transplant, m-TOR inhibitors.

Fecha de recepción: 23/03/2012 | **Fecha de aprobación:** 19/04/2012

¹ Médica dermatóloga, jefa de Residentes

² Médica dermatóloga

³ Jefa de la Unidad de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margal 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ángeles Rothlin, Uriburu 1438 6° G, CP 1017, CABA. arothlin@hotmail.com

Introducción

En 1872, Moritz Kaposi describió, con el título de “sarcoma pigmentado múltiple idiopático cutáneo”, cinco casos de una enfermedad hasta entonces desconocida y potencialmente mortal en un plazo de dos años. Años después tomó el nombre de sarcoma de Kaposi (SK).^{1,2} Se describen cuatro tipos: clásico o esporádico, endémico o africano, iatrogénico o relacionado con inmunosupresión y epidémico o asociado a sida.

En 1969 se describió el primer caso de SK asociado a trasplante renal.²⁻⁴ La frecuencia del SK en estos pacientes es 400-500 veces superior a la población general.^{1,3,5} Constituye del 3 al 5% de las neoplasias en pacientes trasplantados.^{6,7} También se comunicaron casos de SK en una gran variedad de pacientes con enfermedades autoinmunes, aunque en menor proporción probablemente debido a que las dosis inmunosupresoras son menores^{2,8-10} (tabla 1).

Epidemiología

El promedio de vida de los pacientes trasplantados se ha incrementado en los últimos tiempos con la introducción de nuevas drogas inmunosupresoras. Las modificaciones que producen en el sistema inmune, y su uso prolongado en el tiempo a dosis altas, se asocian con un aumento del riesgo de varios tipos de cáncer, principalmente aquellos producidos por virus.¹⁰⁻¹²

El SK iatrogénico predomina en personas de origen mediterráneo, judíos, árabes o descendientes de africanos.¹² La incidencia se estima en el 0,4% de los trasplantados en Estados Unidos y oeste de Europa, y en el 5,3% de los trasplantados en Arabia Saudita.^{1,5,12-14}

Se presenta en forma temprana, con un período de latencia entre el inicio de la terapia inmunosupresora y la aparición de las lesiones de entre 3 y 36 meses, con un promedio de 13 meses.^{12,13} Se ha comunicado 18 años luego del trasplante.^{4,15}

Es más frecuente en hombres, con una relación hombre:mujer 1,5 a 11:1, según distintos autores.^{1,3,12} La edad promedio de aparición es de 43 años, aunque se ha visto en pacientes pediátricos trasplantados ya que depende principalmente de la edad en el momento del trasplante.^{4,12,16}

Etiopatogenia

En su patogénesis intervendría la estimulación antigénica por el injerto, lo que explicaría la mayor incidencia de SK en trasplantados en comparación con otras enfermedades con tratamiento inmunosupresor.¹⁷ En los trasplantados renales el estado urémico previo al trasplante sería un factor predisponente, ya que el mismo constituye un estado inmunosupresor.¹⁸

TABLA 1. Enfermedades asociadas a SK iatrogénico

Anemia aplásica
Asma
Penfigoide ampollar/Pénfigo vulgar
Dermatomiositis/Polimiositis
Púrpura trombocitopénica idiopática
Leucemia/Linfoma/Mieloma
Artritis reumatoidea
Lupus eritematoso sistémico
Arteritis de la temporal
Colitis ulcerosa
Granulomatosis de Wegener

En 1994, Chang *et al*¹⁹ detectó el herpes virus 8 (HVH-8), este virus pertenece a la familia de gamaherpesviridae conocida por su asociación con el cáncer y la proliferación celular.^{4,20} Este virus sería el responsable directo de todas las variantes del SK: clásico, epidémico, endémico e iatrogénico; y de otras dos patologías linfoproliferativas: la enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma B de efusión primaria.^{1,7,21-23}

Se sabe que el HVH-8 es un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo del SK y que otros factores como la predisposición genética, los factores ambientales y la inmunosupresión tendrían un rol importante.^{1,20,22}

Algunos autores sostienen que la mayoría de los SK postrasplante se desarrollarían a partir de una reactivación viral, ya que más del 80% de los receptores es seropositivo para HVH-8 antes del trasplante.¹²

En 1997, Parravicini *et al*²⁴ publicaron en Italia el primer estudio que mostró la presencia de anticuerpos en pacientes con SK postrasplantados y que examinó el riesgo de la transmisión del HVH-8 a través del trasplante de órganos. Los resultados de este estudio sugirieron que la mayoría de los pacientes italianos trasplantados que desarrollan SK está infectada con el virus antes del inicio de la inmunosupresión, y que su SK no es resultado de la infección a través del órgano donante.

La serología para HVH-8 previo al trasplante sería una herramienta útil para identificar pacientes de alto riesgo, y el testeo al donante cobraría importancia para tomar medidas profilácticas contra la transmisión de este virus.¹²



Foto 1. Máculas eritematovioláceas en ambos arcos internos, placas medianas eritematovioláceas de bordes poco definidos.

Hallazgos clínicos

El SK se manifiesta como múltiples lesiones vasculares cutáneas y mucosas.¹ Las lesiones son generalmente asintomáticas.²⁵ Varían del color rosado al púrpura, se inician como una mácula eritematosa o violácea localizada en miembros inferiores, generalmente simétrica, que evoluciona con el tiempo a los estadios de placa y tumor¹ (fotos 1 y 2). Es frecuente observar linfedema uni o bilateral en las etapas tempranas de la enfermedad.⁵ Aunque la mayoría de los pacientes presenta múltiples lesiones cutáneas, las mucosas pueden ser el primer sitio de aparición y a

veces el único. Las mucosas afectadas más frecuentemente son: la oral, la conjuntival y la genital.¹ El curso del SK iatrogénico varía desde una enfermedad crónica, de curso benigno, limitada a los miembros inferiores hasta una forma rápidamente progresiva con extensa afección mucosa y visceral.^{1,2} El SK postrasplante difiere del SK asociado a sida en que el compromiso visceral es menos frecuente.¹⁶ El mismo se observa en el 25-30% de los trasplantados hepáticos y en el 50% de los trasplantados renales y cardíacos.¹² Afecta principalmente el tracto gastrointestinal (50%), los ganglios linfáticos (50%) y el pulmón (37%)^{1,3,4,26} (foto 3).



Foto 2. Lesión tumoral en cara lateral de muslo de un paciente con antecedentes de trasplante renal con sarcoma de Kaposi.

Evolución

La mortalidad está asociada con la forma de presentación y la extensión de las lesiones.²⁷ La tasa de supervivencia al año varía de un 90% en pacientes con enfermedad limitada a la piel a un 70% en quienes tienen compromiso visceral.¹⁰

Anatomía patológica

La confirmación del diagnóstico de SK es histológica. La anatomía patológica no varía entre sus diferentes formas clínicas pero sí en sus distintos estadios de mácula, placa y tumor.^{2,28} En el estadio de mácula se evidencian algunos espacios capilares dilatados cubiertos por células endoteliales finas en la porción superior de la dermis^{1,2,25} (foto 4). El estadio de placa afecta a toda la dermis y, a veces, se extiende a hipodermis.²⁵ Se caracteriza por una proliferación dérmica de pequeños vasos en forma de hendidura revestidos por células poco prominentes.²⁸ Es frecuente observar eritrocitos extravasados y macrófagos con hemosiderina en la luz de estos capilares.^{1,25} Las lesiones se van profundizando y afectan dermis profunda e hipodermis. Aparece una población de células fusiformes que crece entre los vasos hasta sustituir el tejido colágeno y dar lugar a la fase nodular.^{2,28}

¿Hiperplasia o neoplasia?

No está claro si el SK es una verdadera neoplasia, una entidad angioproliferativa benigna o ambas.^{1,13,29,30} Es un tumor de clonalidad incierta.²⁹ Algunos autores sostienen que el SK constituye una enfermedad angioproliferativa que comienza como una hiperplasia inflamatoria reactiva, policlonal, y evoluciona con lesiones nodulares que pueden ser clonales y recordar a un sarcoma.^{1,31}

Manejo del paciente postrasplante

La introducción de terapia inmunosupresora altamente efectiva redujo la incidencia de rechazo agudo del injerto en pacientes trasplantados renales, pero aumentó el riesgo de infecciones y cáncer.³² En los pacientes trasplantados el cáncer de piel es uno de los más frecuentes^{12,33} (tabla 2). La extensión y la evolución del SK depende de la dosis y el tiempo de inmunosupresión.^{6,12} Su aparición es más usual dentro de los dos primeros años postrasplante, con un pico en el primer año.³⁴ La disminución de su frecuencia luego de este tiempo se debería a la reducción progresiva de la dosis de los inmunosupresores.¹⁴ Cuando la afección se limita a la piel, la disminución de la dosis de los inmunosupresores o el cambio del esquema inmunosupresor suele producir la regresión de las lesiones, mientras que cuando hay compromiso visceral lo recomendado es la suspensión de los mismos.^{5,16,35} La recurrencia es la regla con el reinicio de la terapia inmunosupresora y con un segundo trasplante.^{16,27,36} Puede asociarse tratamiento quimioterápico en estadios avanzados⁶ (véase “Tratamiento”).

El tipo de drogas inmunosupresoras puede influir en el riesgo de neoplasias mediadas por virus.³¹ La introducción

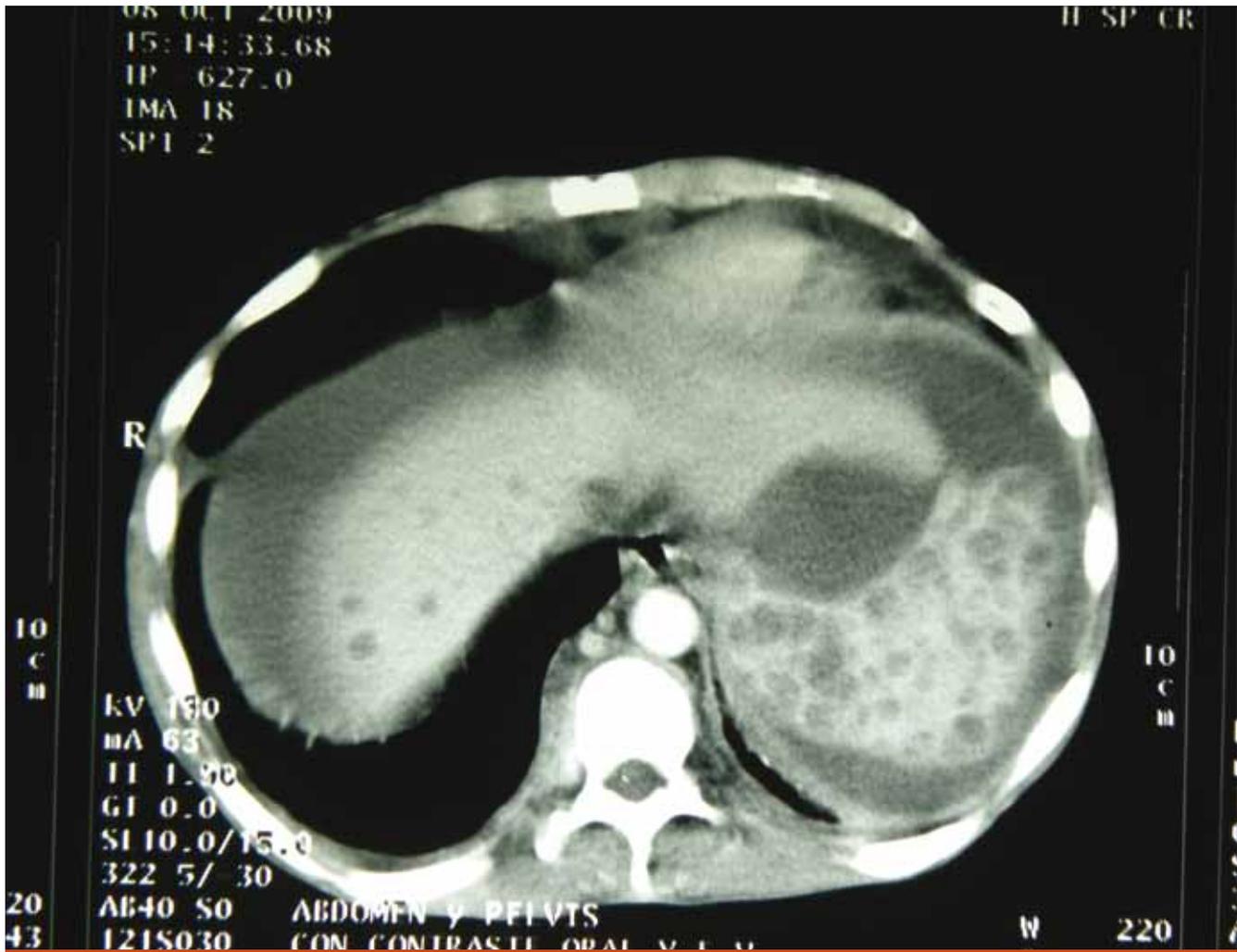


Foto 3. Tomografía axial computada que evidencia múltiples imágenes hipodensas a nivel hepático y esplénico en un paciente con SK sistémico.

de la ciclosporina (CyA) y el micofenolato mofetil (MMF) aumentó la incidencia de SK en la población de pacientes trasplantados.^{14,16} El régimen inmunosupresor basado en el uso de inhibidores de la calcineurina (CyA, tacrolimus) se asocia al desarrollo de este tumor y a una evolución más severa del mismo, aunque constituye el pilar de la inmunosupresión en el trasplante de órganos.^{11,14-16,27}

La CyA tendría una actividad proangiogénica al inhibir también los mecanismos de reparación del ADN y promover directamente el crecimiento tumoral.^{14,35}

En comparación con otros inmunosupresores (CyA, MMF, tacrolimus, azatioprina), la rapamicina (sirolimus) tendría una actividad antineoplásica, principalmente por su efecto antiangiogénico.^{14,27} (véase “m-TOR y sus inhibidores”). El cambio de inmunosupresión a los inhibidores del m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), sirolimus y everolimus, junto con la suspensión de los inhibidores de la calcineurina, llevan a una rápida resolución de las lesiones.¹⁵

En un estudio realizado por Tessari *et al*¹⁴, en el cual siguieron a 1.721 trasplantados renales, cardíacos y hepáticos, observaron que más del 90% de quienes desarrollaron SK había recibido CyA. En 2004, Campistol *et al*²⁷ demostraron por primera vez el rol del sirolimus en el manejo del SK postrasplante cuando comunicaron dos casos de regresión completa del mismo con la conversión de CyA a sirolimus. Gutiérrez-Dalmau *et al*³⁶, en un estudio retrospectivo de 7 pacientes con SK cutáneo, observaron una regresión total de las lesiones en un promedio de 8,1 meses en 6 pacientes y 9 meses en el séptimo con el cambio de esquema de inhibidores de la calcineurina a sirolimus. En un estudio prospectivo realizado por Stallone *et al*³⁵ en el que participaron 15 pacientes trasplantados renales, observaron la regresión completa de las lesiones de SK en todos los pacientes luego de 3 meses de la conversión de CyA a sirolimus. Los pacientes presentaban SK cutáneo sin extensión visceral.

TABLA 2. Tumores cutáneos en pacientes trasplantados
Carcinoma espinocelular
Carcinoma basocelular
Queratosis actínicas
Enfermedad de Bowen
Melanoma
Sarcoma de Kaposi
Carcinoma neuroendocrino
Fibrohistiocitoma maligno

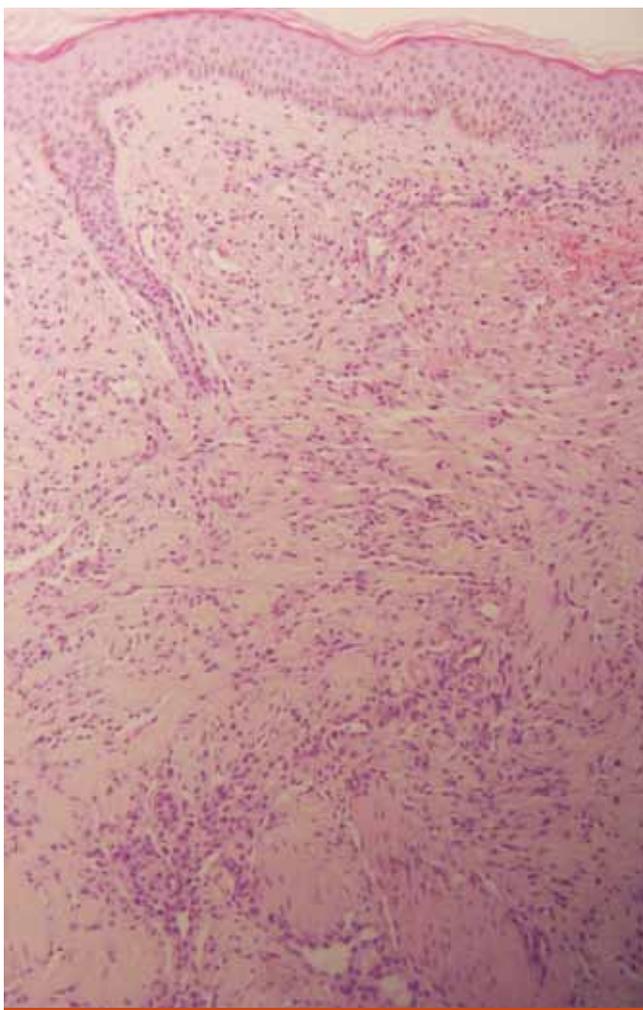


Foto 4. Histología: proliferación dérmica superficial de pequeños vasos en forma de hendidura.

Duman *et al*³ incluyeron en un estudio a 12 pacientes trasplantados con SK, cinco de ellos con enfermedad limitada a la piel y el resto con compromiso visceral. Todos mostraron una remisión completa con la disminución o suspensión de la inmunosupresión, sin necesidad de quimioterapia ni radioterapia.

En los estudios comentados anteriormente es difícil establecer si la buena respuesta fue producto del efecto directo del sirolimus o por la suspensión de la CyA.

En cuanto al MMF, el riesgo de malignidad está relacionado con la duración y la intensidad de la inmunosupresión y no con un efecto directo del MMF.³⁷ Al igual que la prednisona, induciría en menor medida el desarrollo del SK comparado con la CyA.¹⁷

Gómez *et al*³⁸ comunicaron el caso de un paciente que desarrolló SK 4 meses luego de un trasplante renal; el mismo desapareció luego de la reducción de la inmunosupresión y reapareció 7 años más tarde, 90 días después de la introducción del MMF. Sin embargo, Carbia *et al*¹⁷ publicaron en 2002 un caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló SK cutáneo bajo tratamiento con metilprednisona, azatioprina y CyA. Se romió el tratamiento a metilprednisona y MMF, y se efectuó radioterapia superficial, evidenciándose regresión total de las lesiones.

m-TOR y sus inhibidores

El m-TOR es una serina-treonina kinasa que participa en la estimulación de la síntesis de proteínas y la progresión del ciclo celular.²⁷ El defecto en la regulación en la vía del m-TOR ha sido implicado en la promoción del crecimiento de células cancerígenas.³²

El HVH-8 codifica un receptor acoplado a una proteína G (vGPCR) implicado en la iniciación del SK.^{30,39} La expresión del vGPCR llevaría a una activación directa e indirecta del m-TOR, *in vitro e in vivo*, y esta vía de proliferación contribuiría al potencial sarcomatoso de este oncogén viral.³⁹ Drogas dirigidas contra esta vía podrían ser efectivas en la terapéutica del SK.^{32,39}

El sirolimus (rapamycin) fue descubierto en 1965 en hongos del suelo de la Isla de Pascua, denominada Rapa Nui, y en 1999 fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la profilaxis de rechazo de órganos en mayores de 13 años.^{32,40} Actualmente se comercializa el sirolimus y sus derivados: temsirolimus y everolimus.

Es un inmunosupresor con probables efectos anti-neoplásicos.³⁵ El mecanismo de acción antitumoral del sirolimus se relaciona principalmente con su actividad antiangiogénica a través del bloqueo del m-TOR, lo cual impide la producción de VEGF (*vascular endothelial growth factor*/factor de crecimiento del endotelio vascular), factor de crecimiento para las células del SK y de su

TABLA 3. Usos dermatológicos potenciales del sirolimus

Sarcoma de Kaposi
Psoriasis
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Muir Torre
Cáncer cutáneo no melanoma
Melanoma
Queloides
Cicatrices

receptor en las células endoteliales, y limita así la respuesta proliferativa de estas células.^{35,36} Stallone *et ál*³⁵ demostraron que el VEGF, raramente detectado en la piel normal, se expresaba en altas concentraciones en las células del SK y en la piel normal perilesional.

La inhibición del m-TOR prevendría el rechazo agudo del injerto al inhibir la IL-2 que induce la proliferación de células T,^{35,41} y al bloquear también, como mencionamos anteriormente, el ciclo celular con inhibición de la proliferación de células tumorales y la síntesis de VEGF con reducción de la angiogénesis.⁴¹ Estudios en animales demostraron que el sirolimus carecería de nefrotoxicidad intrínseca.⁴² Esto sería sumamente importante en el reemplazo de la CyA por esta droga para evitar la nefrotoxicidad causada por los inhibidores de la calcineurina.⁴² El sirolimus tendría otros usos potenciales en dermatología a través de la inhibición del VEGF y la disminución de la proliferación de queratinocitos⁴⁰ (tabla 3).

Tratamiento

Varias modalidades de tratamiento han sido propuestas para el SK iatrogénico: escisión quirúrgica, radioterapia, inyección intralesional de agentes quimioterápicos (etopósido, bleomicina, vinblastina), reducción o supresión de la inmunosupresión y uso de rapamicina (véase “Manejo del paciente postrasplante”), administración de interferón o de quimioterapia.³

En cuanto a la terapia local, cuando las lesiones cutáneas son escasas se puede realizar resección quirúrgica.^{16,26} La criocirugía es efectiva en máculas y placas menores a 1 cm de diámetro.²⁶ En estadios tempranos de la enfermedad confinada a la piel o las mucosas puede ser utilizada la terapia con láser (*pulsed-dye laser* y láser de dióxido de carbono).^{1,25,26} El electron-beam es una buena opción para lesiones superficiales, y cuando las lesiones son más profundas o no responden se

puede recurrir a radioterapia estándar.¹

Sólo cinco agentes han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de SK: alitretinoína gel (administración tópica), y como terapia sistémica daunorrubicina y doxorubicina liposomales, paclitaxel e interferón alfa.⁷

La alitretinoína al 0,1% en gel fue aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas localizadas.^{1,26,43} La misma no se comercializa en nuestro país.

En caso de diseminación visceral, linfedema, SK pulmonar o enfermedad cutánea rápidamente progresiva se sugiere suspender los inmunosupresores y administrar quimioterapia.^{17,26,43}

En el SK iatrogénico a la reducción o suspensión de la terapia inmunosupresora se pueden asociar quimioterápicos como las antraciclinas liposomales.^{5,16} Las antraciclinas aprobadas como fármacos de primera línea son: la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y la daunorrubicina liposomal (DNX).⁴³ Éstas han demostrado ser más eficaces que la quimioterapia convencional y producir menos efectos adversos, por lo que en la actualidad constituyen el tratamiento de elección.^{13,43} Se asocian con una menor incidencia de náuseas, vómitos, alopecia y neuropatía.⁴³

En los pacientes que no responden al tratamiento con antraciclinas se puede intentar la administración de paclitaxel como fármaco de segunda línea.^{1,44}

Patel *et ál*⁴⁴ publicaron dos pacientes trasplantados renales con SK cutáneo generalizado y visceral que progresaron a pesar de la suspensión de la inmunosupresión y fueron tratados con paclitaxel (una dosis semanal). Ambos mostraron una remisión completa luego de la cuarta administración, la cual se mantuvo por más de un año.

Debido a los pocos casos publicados de SK iatrogénico tratados con paclitaxel, es difícil sacar conclusiones. Hay mayor experiencia con su uso en el SK asociado a sida; en esta variante clínica constituye una droga de segunda línea en pacientes refractarios a las antraciclinas.^{44,45}

El interferón alfa inhibe la proliferación de células de SK y modula la respuesta inmune del huésped. Representa una terapia efectiva en pacientes con SK cutáneo progresivo y extenso.¹ Debido a la importancia de la proliferación vascular en el desarrollo del SK se encuentran en evaluación numerosos agentes antiangiogénicos como la talidomida, el inhibidor del receptor tipo 2 de VEGF y la gonadotropina coriónica humana.^{1,43} Los antivirales, como el cidofovir, foscarnet y ganciclovir, podrían tener un rol importante en el tratamiento de las enfermedades asociadas al HVH-8.^{1,4,30}

Conclusión

La detección pretrasplante del HVH-8 sería útil para identificar a los pacientes con alto riesgo de SK. Como también puede ser transmitido por el donante, el testeo

al donante podría constituir una medida profiláctica contra este virus, particularmente en áreas con alta seroprevalencia.

Desde su introducción, los inhibidores de los m-TOR intentaron reemplazar a la CyA y al MMF en los regímenes inmunosupresores en trasplante de órganos. Demostraron disminuir la incidencia tanto del SK como de otros cánceres cutáneos no melanoma en los postrasplantados. El manejo clínico de estos pacientes es difícil y requiere un balance entre el riesgo de muerte por el propio SK y el riesgo de muerte por rechazo del injerto y las consecuencias de una falla renal.

Abreviaturas

SK: sarcoma de Kaposi

HHV-8: herpes virus humano 8

CyA: ciclosporina

MMF: micofenolatomofetil

TGF- β : transforming growth factor β

m-TOR: mammalian target of rapamycin

FDA: Food and Drug Administration

VEGF: vascular endothelial growth factor

DLP: doxorubicina liposomal pegilada

DNX: daunorubicina liposomal

Bibliografía

- Schwartz R, Micali G, Nasca M, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59: 179-206.
- Buonaguro F.M., Tomesello M.L., Buonaguro L., Satriano R.A. et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features, *JEADV*, 2003, 17: 138-154.
- Duman S., Toz H., Asci G., Alper S., et al. Successful treatment of post-renal transplant Kaposi's Sarcoma by reduction of immunosuppression, *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 892-896.
- Behzad E. Kaposi Sarcoma After Kidney Transplantation, *Transplantation*, 2007, 1: 2-11.
- Del Valle Bustos A., Faraone M.A., Chiavassa A.M., Rafti P. Sarcoma de Kaposi asociado a trasplante renal, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2004, 54: 207-209.
- Del Hoyo González M., Diez García L.F., Muñoz Zato E., Rocamora Ripoll A. et al. Sarcoma de Kaposi asociado a trasplante renal, *Actas Dermo-Sif.*, 1989, 80: 581-583.
- Fife K., Bower M. Recent insights into the pathogenesis of Kaposi's sarcoma, *Br. J. Cancer*, 1996, 73: 1317-1322.
- Monteiro C., Oliveira H.S., Costa Figueiredo A., Poiars Baptista A. Sarcoma de Kaposi iatrogénico por corticoterapia prolongada, *Med. Cután. Iber. Lat. Am.*, 1998, XXVI: 265-269.
- Nassar D., Schartz N.E.C., Bouche C., Levy A. et al. Kaposi's Sarcoma after long-acting steroids: Time until Remission and drug Washout, *Dermatology*, 2010, 220: 159-163.
- Saggar S., Zeichner J.A., Brown T.T., Phelps R.G. et al. Kaposi's Sarcoma resolves after sirolimus therapy in a patient with pemphigus vulgaris, *Arch. Dermatol.*, 2008, 44: 654-657.
- Dantal J., Soutillon J.P. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation, *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352: 1371-1373.
- Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Skin cancers after organ transplantation, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 328: 1681-1691.
- Schwartz R. Kaposi's sarcoma: Advances and perspectives, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34: 804-880.
- Tessari G., Naldi L., Boschiero L., Cordiano C. et al. Incidence and clinical predictors of Kaposi's sarcoma among 1721 Italian solid organ transplant recipients: a multicenter study, *Eur. J. Dermatol.*, 2006, 16: 553-557.
- Campistol J.M., Schena F.P. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients-the impact of proliferation signal inhibitors, *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 17-22.
- Mitxelena J., Gómez-Ullate P., Aguirre A., Rubio G. et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: experience at the Cruces Hospital in Bilbao, *Int. J. Dermatol.*, 2003, 42: 18-22.
- Carbia G.G., Charas G., Martín A., Suárez T. et al. Sarcoma de Kaposi asociado a trasplante renal. Empleo de micofenolatomofetil, *Dermatol. Argent.*, 2002, 8: 76-78.
- Quinibi W., Akhtar M., Sheth K., Ginn E. et al. Kaposi's Sarcoma: The Most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia, *Am. J. Med.*, 1988, 84: 225-232.
- Chang Y., Cesarman E., Pessin M., Lee F. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's Sarcoma, *Science*, 1994, 266: 1865-1869.
- Geraminejad P., Memar O., Aronson I., Rady P. et al. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47: 641-652.
- Fife K., Bower M. Recent insights into the pathogenesis of Kaposi's sarcoma, *Br. J. Cancer*, 1996, 73: 1317-1322.
- Bermejo A., Forero O., Leiro V., Villoldo V. et al. Herpes virus 8 (HHV-8) Condición necesaria para el sarcoma de Kaposi?, *Dermatol. Argent.*, 2004, 2: 140-147.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Tying S.K., Stuschke M., et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma, *The Lancet*, 2002, 2: 344-352.
- Parravicini C., Olsen S., Capra M., Poli F. et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among italian post transplant Kaposi's sarcoma patients, *Blood*, 1997, 90: 2826-2829.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Tying S.K., Stuschke M. et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy, *The Lancet*, 2002, 2: 281-292.
- Mark J., Zalla M.D. Kaposi's Sarcoma: an Update, *Dermatol. Surg.*, 1996, 22: 274-287.
- Campistol J.M., Gutiérrez-Dalmau A., Torregrosa V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post transplantation Kaposi's Sarcoma, *Transplantation*, 2004, 77: 760-762.

28. Enjolras O. Malformaciones vasculares, en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. et ál, *Dermatología*, 1ª edición en español, Editorial Elsevier, España, 2004: 1615-1630.
29. Duprez R, Lacoste V, Brière J, Couppié P. et ál. Evidence for a Multiclonal Origin of Multicentric. Advanced Lesions of Kaposi Sarcoma, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007, 99: 1086-1094.
30. Zmonarski S.C., Boratynska M., Rabczynski J., Kasimierzczak K. et ál. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment, *Transplant. Proc.*, 2005, 37: 964-966.
31. Ponticelli C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression, *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 1769-1775.
32. Wan X, Helman L. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma, *The Oncologist*, 2007, 12: 1007-1018.
33. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 65: 253-261.
34. Abbaszadeh S., Taheri S. Kaposi's sarcoma after renal transplantation, *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2009, 20: 775-778.
35. Stallone G., Schena A., Infante B., Di Paolo S. et ál. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients, *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352: 1317-1323.
36. Gutiérrez-Dalmau A., Sánchez-Fructuoso A., Sanz-Guajardo A., Mazuecos A. et ál. Efficacy of conversion to sirolimus in post transplantation Kaposi's Sarcoma, *Trans Proceed*, 2005, 37: 3836-3838.
37. Orbis A.K., Wesson S.K., Breza T.S., Church A.A. et ál. Mycophenolate mofetil in dermatology, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60: 183-199.
38. Gómez E., Aguado S., Rodríguez M, Álvarez-Grande J. et ál. Kaposi's sarcoma after renal transplantation-disappearance after reduction of immunosuppression and reappearance 7 years later after start of mycophenolate mofetil treatment, *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 3279.
39. Sodhi A., Chaisuparat R., Hu J., Ramsdell A. et ál. The TSC2/mTOR pathway drives endothelial cell transformation induced by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor, *Cancer Cell*, 2006, 10: 133-143.
40. Paghдал K., Schwartz R. Sirolimus (rapamycin): From the soil of Easter Island to a bright future, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 57: 1046-1050.
41. Pranteda G., Feliziani G., Grimaldi M., Paleologo G. et ál. Sirolimus and regression of Kaposi's sarcoma in immunosuppressed transplant patient, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2008, 22: 1022-1023.
42. Carvedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Sirolimus to replace calcineurina inhibitors? Too early yet, *The Lancet*, 2009, 373: 1235-1236.
43. Krown S., Northfelt D., Osoba D., Stewart S. Use of liposomal anthracyclines in Kaposi's sarcoma, *Semin. Oncol.*, 2004, 31: 36-52.
44. Patel N., Salifu M., Sumrani N., Distant D., et ál. Successful treatment of post-renal transplant Kaposi's Sarcoma with paclitaxel, *Am. J. Transplant.*, 2002, 2: 811-819.
45. Maciulis M.M., Abeldaño A., Pincay L., Lespada C., et ál. Sarcoma de Kaposi mucocutáneo como única manifestación de sida. Buena respuesta al tratamiento con paclitaxel, *Act. Terap. Dermatol.*, 2003, 26: 245-249.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* PIENSE EN... PAPILOMATOSIS RETICULADA Y CONFLUENTE DE GOUGEROT Y CARTEAUD y elija una opción

Yamina Julian y Cecilia L.Lamas



» 1



» 2



» 3



La solución, en la pág. 313

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Con qué variante de sarcoma de Kaposi (SK) se encuentra asociado el HVH-8?

- a. SK clásico
- b. SK epidémico
- c. SK endémico
- d. SK en inmunosuprimidos
- e. Todas son correctas

2. En cuanto al SK:

- a. Su clonalidad es incierta
- b. El único factor de riesgo reconocido es la asociación con el HVH-8
- c. Se da tanto en inmunosuprimidos por trasplante de órganos como en inmunosuprimidos por enfermedades ampollares, con la misma frecuencia
- d. Se ve con mayor frecuencia en Estados Unidos y en Europa occidental

3. En relación con las manifestaciones clínicas del SK en trasplantados:

- a. En el SK en trasplantados es más frecuente observar lesiones en rostro y tronco superior
- b. Se pueden observar máculas, placas o tumores
- c. Cuando afecta las mucosas lo más frecuente es hallar compromiso conjuntival
- d. Es más frecuente la afección visceral en el SK iatrogénico que en el SK epidémico

4. Además de la afección cutaneomucosa, el SK puede tener el siguiente compromiso visceral:

- a. Tracto gastrointestinal, ganglios y pulmón
- b. Ganglios, hígado y pulmón
- c. Tracto gastrointestinal, ganglios y hueso
- d. Hígado, bazo y pulmón

5. En cuanto a los pacientes trasplantados, señale la incorrecta:

- a. El promedio de vida de estos pacientes se ha incrementado con la introducción de nuevas drogas inmunosupresoras
- b. El uso de inmunosupresores se asocia con un aumento del riesgo de varios tipos de cáncer
- c. La frecuencia del SK en estos pacientes es 400-500 veces superior a la población general
- d. El SK predomina en personas de origen mediterráneo y la relación hombre: mujer es 1:1

6. La FDA aprobó los siguientes agentes para el tratamiento de SK, excepto:

- a. Alitretinoína gel
- b. Antraciclinas liposomales
- c. Radioterapia
- d. Paclitaxel
- e. Interferón alfa

7. En cuanto a la terapia local, todas son correctas excepto:

- a. Cuando las lesiones cutáneas son escasas se puede realizar resección quirúrgica
- b. En estadios tempranos puede ser utilizada la terapia con láser
- c. La criocirugía es efectiva en máculas y placas menores a 10 cm de diámetro
- d. El electron beam es una buena opción para lesiones superficiales

8. En relación con sirolimus, señale la incorrecta:

- a. Es un inmunosupresor con probables efectos antineoplásicos
- b. No fue aprobado por la FDA para la profilaxis de rechazo de órganos
- c. Su mecanismo de acción antitumoral se relaciona con su actividad antiangiogénica
- d. Tendría un uso potencial en ciertas genodermatosis, como la esclerosis tuberosa

9. En relación con la ciclosporina, señale la incorrecta:

- a. Es un inmunosupresor
- b. Es un inhibidor de la calcineurina
- c. Su uso no se relaciona con el desarrollo de tumores
- d. Se asocia con el desarrollo de SK y otras neoplasias

10. En cuanto al tratamiento quimioterápico del SK en trasplantados:

- a. Las antraciclinas liposomales y el paclitaxel son consideradas terapias de primera línea
- b. Las antraciclinas liposomales producen más efectos adversos pero son más eficaces que la quimioterapia convencional
- c. Las antraciclinas liposomales producen menos efectos adversos pero son menos eficaces que la quimioterapia convencional
- d. Las antraciclinas aprobadas son la doxorubicina y la daunorrubicinaliposomales

Respuestas correctas vol. XVIII - N° 3 2012

1. c | 2. a | 3. b | 4. c | 5. c | 6. d | 7. d