

313



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HERPES VIRUS TIPO 8 EN
SARCOMA DE KAPOSI

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A

MAR ALMORA MARÍA ISABEL

DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

291971



MÉXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

A LOS PROFESORES

A LA DRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

A MIS PADRES POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MIS HERMANOS POR FORMAR PARTE DE MI VIDA

A LUIS ENRIQUE Y MARIANA POR SU ALEGRÍA

Y MUY EN ESPECIAL A GABINO

EXCELENTE AMIGO Y ESPOSO

GRACIAS



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
CARACTERÍSTICAS GENERALES	4
FAMILIA HERPESVIRIDAE	7
a) Propiedades y estructura	7
HERPES VIRUS TIPO I (VHS-1) Y TIPO II (VHS-2)	9
a) Epidemiología y Transmisión	10
b) Manifestaciones Clínicas	10
Gingivostomatitis Herpética Primaria Aguda	10
Herpes Simple Bucal Secundario	12
Panadizo Herpético	14
Infecciones Oculares	14
Herpes Genital	15
Encefalitis	15
Herpes Neonatal	15
Relación con otras Enfermedades	16
c) Diagnóstico	16
d) Tratamiento	17
VIRUS VARICELA ZOSTER (VVZ)	19
a) Patogenia	19
b) Manifestaciones Clínicas	19
c) Diagnóstico	22
d) Tratamiento	23
CITOMEGALOVIRUS (CMV)	24
a) Patogenia	24
b) Manifestaciones Clínicas	24
c) Diagnóstico	26
d) Tratamiento	26
HERPES VIRUS HUMANO 6 (HHV-6)	27
a) Epidemiología y Transmisión	27
b) Manifestaciones Clínicas	27
c) Diagnóstico	28
d) Tratamiento	28
HERPES VIRUS HUMANO 7 (HHV-7)	29
a) Epidemiología y Transmisión	29



b) Manifestaciones Clínicas	29
c) Diagnóstico	29
d) Tratamiento	29
VIRUS EPSTEIN BARR (VEB)	30
a) Epidemiología y Transmisión	30
b) Patogenia	30
c) Manifestaciones Clínicas	30
d) Diagnóstico	32
e) Tratamiento	32
HERPES VIRUS HUMANO 8 (HHV-8)	33
a) Patogenia	33
b) Epidemiología y Transmisión	33
c) Patología asociada al HHV-8	34
d) Diagnóstico	36
e) Tratamiento	36
SARCOMA DE KAPOSÍ	37
a) Etiología	37
b) Clasificación	38
Sarcoma de Kaposi Clásico	39
Sarcoma de Kaposi Africano	41
Sarcoma de Kaposi Relacionado con Tratamiento Inmunosupresor	42
Sarcoma de Kaposi Epidémico o Relacionado con el SIDA	43
c) Histopatología	49
d) Diagnóstico Diferencial	51
HERPES VIRUS TIPO 8 EN SARCOMA DE KAPOSÍ	52
CONCLUSIONES	55
GLOSARIO	56
REFERENCIAS	60



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura Básica de un Virus	4
Figura 2. Virus Herpes	8
Figura 3. Gingivoestomatitis Herpética	11
Figura 4. Gingivoestomatitis Herpética	12
Figura 5. Herpes Labial Recidivante	13
Figura 6. Herpes Intrabucal Recidivante	13
Figura 7. Panadizo Herpético	14
Figura 8. Infecciones Oculares	14
Figura 9. Herpes Genital	15
Figura 10. Herpes Neonatal	16
Figura 11. Varicela	20
Figura 12. Herpes Zóster	22
Figura 13. Enfermedad Congénita por CMV	26
Figura 14. Mononucleosis Infecciosa	31
Figura 15. Leucoplasia Velloso	32
Figura 16. Sarcoma de Kaposi Clásico	40
Figura 17. Sarcoma de Kaposi Africano	41



Figura 18. Sarcoma de Kaposi Epidémico	44
Figura 19. Sarcoma de Kaposi Bucal	44
Figura 20. Lesión en Estadio de Mácula	49
Figura 21. Lesión en Estadio de Placa	50
Figura 22. Lesión en Estadio de Nódulo	50
Figura 23. Desarrollo del Sarcoma de Kaposi	54



INTRODUCCIÓN

El desarrollo de neoplasias puede ser provocado por virus herpes humanos, al interferir en las funciones del sistema inmunológico, la principal defensa del cuerpo. Estos virus tienen la capacidad de intervenir en la función celular y provocar que éstas proliferen, dando lugar a tumores, o programarlas para su muerte o apoptosis.

El Sarcoma de Kaposi fue descrito por primera vez en 1872. Desde aquella época hasta la actual enfermedad epidémica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida; el sarcoma de Kaposi siguió siendo una enfermedad rara.

La enfermedad ha sido desde su reconocimiento como una entidad, un enigma. De etiología multifactorial, se han propuesto múltiples teorías de su origen; para la mayoría de los investigadores es una enfermedad neoplásica que se relaciona con linfomas malignos y otros desordenes linfoproliferativos.

Una parte importante de la patogénesis del sarcoma de Kaposi ha sido el descubrimiento del virus herpes humano tipo 8, que fue identificado en las biopsias de tejido de casi todos los pacientes que lo padecen, sin embargo hace falta precisar diversos aspectos tales como los mecanismos de transmisión del virus o su prevalencia en la población en general.



ANTECEDENTES

Aunque las descripciones de las infecciones por poxvirus y virus herpéticos se remontan a la antigüedad, el campo de la virología apenas tiene 100 años de vida.¹

En 1892, Ivanofsky demostró en Rusia que el agente infeccioso de la enfermedad mosaico de la hoja del tabaco no era una bacteria, ya que atravesaba un filtro de porcelana. Durante los siguientes 20 años, se demostró que varias infecciones animales estaban causadas por agentes filtrables, y comenzó a aplicarse el término virus a estos agentes.¹

En 1903, Borrel sugirió que los virus (descritos cuatro años antes por Beijerinck) podían participar en la etiología de las neoplasias, basándose en sus observaciones sobre la acción proliferativa de éstos en los tejidos. A éstos siguió, en 1908, la demostración de Ellerman y Bang de la naturaleza viral de la leucosis aviaria.²

Luego, en 1911, Rous demostró que un sarcoma de células fusiformes (probablemente un fibrosarcoma) que aparecía espontáneamente en la pechuga de un pollo "Plymouth Rock" podía ser reproducido en el mismo tipo de pollo mediante la inyección de un ultrafiltrado de extracto del tumor y producía metástasis pulmonar.²

Siguieron otros descubrimientos, como la descripción de Shope, en 1932, de un papiloma en conejos que también podía transmitirse mediante ultrafiltrados celulares; el hallazgo de Bittner, en 1936, de un "factor lácteo" implicado en la incidencia de cáncer mamario en ratones (que ahora sabemos que se trata de un retrovirus); la interesante observación de un virus que es patógeno común de ratones, que no causa cáncer en este animal y que puede inducir diversas neoplasias en otras especies (virus polioma); el descubrimiento, en 1962, de que el adenovirus 12, un virus humano ubicuo, era altamente tumorigeno en hámster neonatos, la primera descripción del virus de Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt, en 1964; a partir de este momento el interés por la virología de las neoplasias aumentó; basándose en dos expectativas: primero, que se descubran las neoplasias que son causadas por virus y que quizá pudiera elaborarse una vacuna o desarrollarse alguna otra medida profiláctica contra ellas, y segundo, que a través de las neoplasias inducidas por los virus finalmente se llegue a conocer la naturaleza molecular de las transformaciones neoplásicas.²



La historia del sarcoma de Kaposi se remonta más atrás en 1872 cuando su descubridor lo describe por primera vez. Moritz Kaposi nació en 1837, en el pueblo de Kaposvar al sur de Hungría, bajo el nombre de Moriz Kohn; en 1856 ingresa a la Universidad de Viena para estudiar medicina graduándose en 1861; 1862 obtiene el grado de Cirujano y en 1866 de médico Obstetra. En 1864 bajo la tutela del experimentado dermatólogo Von Hebra inicia sus estudios de dermatología concluyéndolos 2 años después. En esta época cambia su nombre por el de Moritz Kaposi; y adopta la nacionalidad Austriaca. Estudia con Rudolf Virchow, de quien obtiene la habilidad necesaria para diagnosticar mediante el microscopio.³

En 1872 Moritz Kaposi publica una revisión científica de lo que él llama Sarcoma cutáneo idiopático múltiple pigmentario. Describe la enfermedad de cinco pacientes, todos hombres mayores de 40 años, que presentan múltiples nódulos superficiales azules, principalmente en las extremidades, los cuales proliferan y les causa la muerte.

Kaposi resume la naturaleza de la enfermedad como sigue:

Los nódulos del tamaño de avellanas, de color rojo y azul se desarrollan en la piel. Su superficie es lisa y de consistencia fluctuante; a veces se inflaman como un hemangioma, pueden encontrarse de forma aislada y esférica o formar racimos; algunos son planos. Aparecen normalmente primero en la planta del pie y las manos. Durante su progreso aparecen grupos de nódulos en los brazos, piernas, cara y tronco. Finalmente, los nódulos aparecen en la laringe, la tráquea, estómago, intestinos e hígado. La enfermedad se vuelve fatal en 2 o 3 años.³

A pesar de su habilidad para diagnosticar mediante el microscopio, no puede establecer la naturaleza de las células que lo originan.³

A partir de la publicación de su informe; otros investigadores intentaron descubrir el origen de las lesiones. Por lo que a través del tiempo, esta entidad fue descrita con múltiples nombres; y es hasta el año de 1912 cuando se publica bajo el nombre de Sarcoma de Kaposi.³



CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los virus son partículas infectantes que invaden el organismo del hombre por diferentes vías.

Están constituidos por una cadena simple o doble de ADN o ARN, rodeada por una cubierta proteica denominada cápside. Estas estructuras forman la nucleocápside o núcleo central (core) del virus. El núcleo del virus (virión) es el responsable de la infección.⁴

El virión carece de constituyentes citoplasmáticos, es incapaz de realizar las funciones metabólicas o la síntesis de proteínas. Tiene que penetrar en una célula huésped para replicarse.⁴

Los virus no pueden penetrar en todas las células que se encuentran, sino sólo en las células que poseen un receptor superficial específico para dicho virus (tropismo).⁴

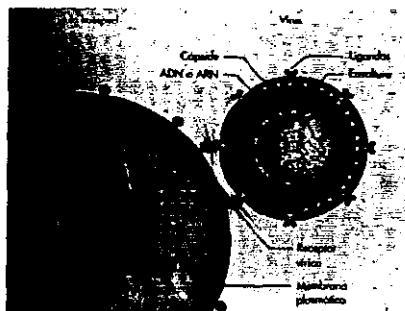


Fig. 1 Estructura básica de un virus⁴

Tras su entrada en la célula algunos virus se desprenden de su envoltura integrándola en la superficie de la célula huésped. Una vez en el interior de la célula, el virión experimenta una desorganización suficiente para hacer posible que los segmentos de sus ácidos nucleicos se integren en el genoma del huésped.⁴

Los virus ADN pueden entrar inmediatamente en el núcleo y fusionarse con el ADN de la célula huésped, mientras que los virus ARN permanecen en el citoplasma durante su



cido intracelular. Los retrovirus ARN, utilizan el ADN de la célula huésped para replicar su genoma de ARN.⁴

Cada familia de virus utiliza un mecanismo de replicación celular de manera diferente, todos los virus modifican las vías metabólicas y de síntesis proteica habituales del huésped en alguna forma para servir a sus propias necesidades. Este proceso suele conducir a la muerte de la célula huésped, permitiendo que los virus replicados infecten a las células del tejido adyacente.⁴

Algunos viriones permanecen integrados de forma inofensiva en el genoma de la célula huésped durante períodos prolongados. Esto ocurre si el sistema inmunitario del huésped atenúa la actividad del virus o si la infección es atóxica y no produce muerte celular. Este estado de actividad atenuado se denomina latencia vírica. Durante esta etapa no existen lesiones clínicamente manifiestas ni se expresan antígenos víricos detectables sobre la superficie de la célula infectada.⁴

Se considera que la latencia vírica representa un papel importante en la carcinogénesis, actuando como cofactor predisponente imprescindible para el desarrollo de gran serie de neoplasias. Tanto los virus de ADN como los de ARN pueden causar neoplasias.⁴

Los virus ARN oncógenos provocan múltiples neoplasias en animales de experimentación, incluyendo leucemia y linfomas. Los retrovirus se han implicado sólo en unas cuantas neoplasias humanas.⁵

1. Leucemia de célula T japonesa. Se piensa que el virus de linfocito T humano tipo 1 (HTLV-I) desempeña un papel etiológico directo.

2. Infección con VIH. El virus de inmunodeficiencia humana es un lentivirus que afecta los linfocitos humanos y causa el SIDA.



Varios grupos de virus ADN se han implicado como causantes de neoplasias humanas.

1. Virus de papiloma. Estos virus causan neoplasias de células epiteliales escamosas en la piel y membranas mucosas. Los estudios han revelado virus de papiloma de los tipos 6 y 11 en la mayor parte de los casos de condiloma acuminado, mientras que la displasia intensa, y el carcinoma invasor de cuello uterino se asocian con los tipos 16, 18, 31 y 33.

2. Molusco contagioso. Se ha identificado al virus poxvirus como agente etiológico.

3. Virus Epstein-Barr (VEB). Este virus origina el linfoma de Burkitt en África y el carcinoma nasofaríngeo en el Oriente.

4. Virus de la hepatitis B. Se piensa que este virus es una causa importante del carcinoma hepatocelular que es común en África y en el Oriente

5. Herpes virus tipo 8. El ácido nucleico de este virus está presente en la mayor parte de las células de las lesiones asociadas con el sarcoma de Kaposi.⁵

Las tres familias de virus que se encuentran más comúnmente en la cavidad oral son los virus del Herpes, los virus Coxsackie y los Papo virus. En cada familia de virus uno de los miembros predomina comúnmente en incidencia e importancia clínica, mientras que el resto se encuentra con menos frecuencia.⁴



FAMILIA HERPESVIRIDAE

La familia de los herpes virus incluye 80 virus diferentes, entre los que se encuentran 8 capaces de infectar al hombre.⁶

Estos virus comparten 2 propiedades esenciales para su supervivencia en el huésped humano, la de persistir indefinidamente (latencia / persistencia) y la de poder reactivarse a partir de los focos de latencia, dando lugar a infecciones activas (recurrencias o reactivaciones).⁶

La familia de los herpes virus puede subdividirse en tres subfamilias, según sus propiedades biológicas.

La subfamilia **Alfa**: incluye los Herpes virus simple tipo I y II; y el virus de la varicela Zóster. Crecen de forma rápida, lisan las células infectadas y establecen infecciones latentes en ganglios sensoriales.⁶

La subfamilia **Beta**: incluye al Citomegalovirus Humano; Herpes virus Humano tipo 6 y 7. El ciclo de replicación celular es lento y produce células grandes multinucleadas. El genoma vírico permanece latente en el tejido linfóide, glándulas secretoras y riñón.⁶

La subfamilia **Gama**: incluye el virus de Epstein-Barr y el Herpes virus Humano tipo 8. Se replica en células linfoides y pueden ser también citocida para células epiteliales. La latencia se establece en células linfoides.⁶

Propiedades y Estructura

Son virus DNA grandes y complejos (con genomas que superan 235 kbp); su genoma es lineal, de doble hebra, y con diferente tamaño y orientación de los genes (formas isoméricas) lo cual es posible gracias a la presencia de repeticiones, directas o inversas, que flanquean los genes y que permiten la disposición circular y las recombinaciones intragénicas. Todos ellos están muy separados en términos de secuencia genética y proteínas pero son muy similares en términos de estructura y organización genómica.

El core con su nucleoproteína envuelta por el DNA, está rodeado por la cápside icosaédrica de 162 capsómeros; por fuera de ella aparecen proteínas globulares de origen



viral denominadas tegumento y por fuera de esta encontramos la envoltura formada por numerosas glicoproteínas (gp) que son el medio de anclaje del virus a las células susceptibles.

Una vez que un herpes virus se une a la célula huésped se induce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular permitiendo la libre entrada de la nucleocápside que emigra al núcleo. La replicación y ensamblaje viral sucede en el núcleo y en un orden determinado. El tegumento y envoltura son adquiridos al salir de la célula.⁶

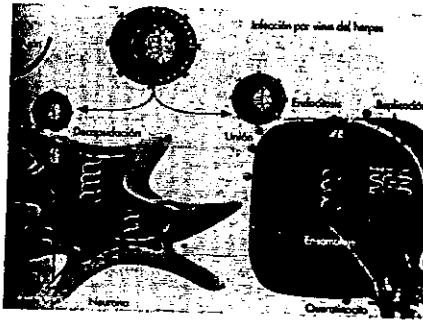


Fig. 2 Virus herpes ⁴



HERPES VIRUS SIMPLE TIPO I (VHS-1) Y TIPO II (VHS-2)

Pertenece a la subfamilia Alfa . El virión completo tiene un diámetro entre 110 y 120 nm y el ADN es rico en G+C.

El virión se une a un receptor de la superficie celular, que es el heparán sulfato de las moléculas de proteoglicano. Una vez que ha penetrado al virión, las proteínas del tegumento son liberadas y frenan la síntesis de proteínas celulares. La cápside es transportada hasta un poro de la membrana nuclear, donde libera el ADN que penetra en el núcleo y se transporta. Una de las proteínas del tegumento es transportada al núcleo, se asocia con dos proteínas celulares, iniciándose la transcripción. Comienza así la cascada de replicación.⁶

La replicación inicial del VHS ocurre en las células epiteliales, dando lugar a la lisis de las células infectadas y a una respuesta inflamatoria local.

Tras la replicación en las células cutáneomucosas (infección primaria), algunos viriones acceden al sistema nervioso periférico a través de los axones hasta alcanzar el núcleo de algunas neuronas del ganglio sensitivo que inerve la zona afectada (ganglio trigémino tras la infección bucal, y ganglios sacros en la infección genital).

Algunas de estas neuronas son infectadas productivamente y acaban lisándose. Sin embargo en la mayoría de ellas se instaura una infección latente. En esta localización no es detectado por el sistema inmunitario, esta protegido frente agentes terapéuticos y no es diagnosticado hasta que se activa.⁶

Ocasionalmente, esta infección latente puede reactivarse por estímulos muy diferentes, tales como el estrés, la luz ultravioleta, la fiebre, estímulos hormonales o la inmunosupresión. Se inicia así un ciclo infectivo productivo donde los viriones son transportados a través de los axones a la periferia, y se replican del mismo modo que en la infección primaria.⁶



Epidemiología y Transmisión

La infección no tiene una incidencia estacional y se transmite por contacto directo con secreciones infectadas de pacientes con o sin síntomas. El período de incubación varía entre 1 y 26 días con media de 6-8 días.

La infección HSV-1 se adquiere generalmente durante la niñez, presentándose una mayor incidencia de seroconversión entre los dos primeros años de edad, llegando al 90% de seropositividad en personas mayores de 60 años. Mayoritariamente la infección por HSV-1 se transmite por secreciones orales y la debida al HSV-2 mediante contacto con secreciones genitales con virus. Los anticuerpos frente al HSV-2 raramente se presenta antes de la pubertad.⁶

Manifestaciones Clínicas

El VHS-1 se presenta principalmente en lesiones localizadas por encima de la cintura y el VHS-2 se presenta en lesiones por debajo de ella. Aproximadamente en un 10% de los casos puede encontrarse el VHS-2 en lesiones orales y el VHS-1 en lesiones genitales.⁴

La mayoría de los casos de infección inicial (primaria) por herpes no producen lesiones clínicas y sus síntomas clínicos son mínimos.

Las infecciones herpéticas pueden presentarse clínicamente de diversas formas, según se trate de infecciones primarias o recurrentes:

Gingivostomatitis herpética primaria aguda

Es una forma clínica rara de infección inicial por herpes simple en la cual existen úlceras superficiales múltiples por todas las superficies queratinizadas y glandulares intra bucales, acompañadas de síntomas sistémicos con fiebre, linfadenopatía y mialgias.

Alrededor del 1% de las infecciones bucales incipientes por VHS-1 o VHS-2 se presentan como una infección primaria visible y con síntomas agudos. Suele presentarse en niños pequeños, aunque también aparecen en adultos.



Las formas leves presentan múltiples úlceras superficiales pequeñas y puntiformes, localizadas en la encía o labios y piel peribucal hasta la nasofaringe. Las formas graves presentan grandes úlceras blancas difusas con bordes festoneados y halos eritematosos.

En ambas formas leve y grave, el paciente experimenta fiebre y linfadenopatía que duran de 2 a 10 días. Existe mialgia e imposibilidad de masticar y deglutir alimento. Si los pacientes tienen buena salud, los signos y síntomas pueden durar sólo de 2 a 4 días.

En pacientes inmunocomprometidos puede aparecer una forma prolongada; las lesiones superficiales suelen ser mayores y más profundas que las que se encuentran en pacientes relativamente sanos. En los pacientes con formas graves de inmunocompetencia, como en las etapas tardías del SIDA, las lesiones son aún más profundas, con centros friables y necróticos, y van acompañadas de dolor intenso.

La gingivostomatitis herpética aguda en niños y adultos sanos se trata con medidas de sostén. La terapia usual de sostén incluye acetaminófen para la fiebre y líquidos, a fin de conservar la hidratación y el equilibrio electrolítico adecuados. Si el enfermo tiene dificultad para comer y beber, puede prescribirse un anestésico tópico antes de las comidas o bien una solución de clorhidrato de difenhidramina (Benadryl), 5 mg/ml, combinada con una cantidad igual de leche de magnesia. En recién nacidos o en pacientes con inmunosupresión que padecen infecciones herpéticas primarias, se han utilizado con éxito en forma sistémica los antivirales hidoxiuridina (IUDR) aunque se han observado efectos secundarios graves incluyendo toxicidad hepática.⁷

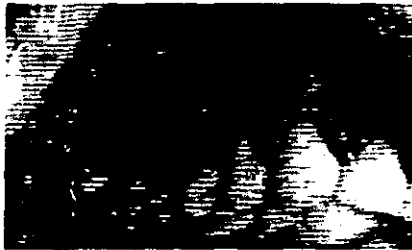


Fig. 3 Gingivostomatitis herpética⁴



Fig. 4 Gingivostomatitis herpética⁴

Herpes Simple Bucal Secundario

Los 2 principales tipos clínicos de infecciones por herpes simple bucal recidivante son; según la localización de las lesiones, el herpes labial recidivante y el herpes intrabucal recidivante.

Herpes labial recidivante

Presentación episódica de un cúmulo de vesículas y úlceras superficiales localizadas en las caras laterales de los labios en pacientes con infecciones latentes por herpes simple inactivas en los ganglios que inervan los labios, las lesiones son desencadenadas por diversos factores internos y externos.

Es la forma más común de las infecciones recidivantes, se presenta en el 15 a 20% de los pacientes que han sufrido una infección primaria.

El tratamiento consiste en mantener las lesiones en reposo y cubiertas con una pomada para evitar una mayor diseminación, así como su infección bacteriana secundaria.

El uso de aciclovir es beneficioso, aunque los pacientes sufren grandes molestias en el área, no padecen fiebre alta y rara vez presentan linfadenopatía.⁴

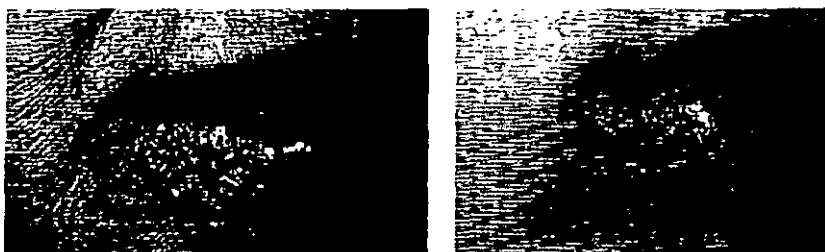


Fig. 5 Herpes labial recidivante⁴

Herpes intrabucal recidivante

Presentación episódica de un grupo intrabucal de úlceras punteadas superficiales con síntomas, localizado por lo general (aunque no siempre) sobre la mucosa que recubre los agujeros palatinos mayores, que aparecen típicamente después de procedimientos dentales en el área.

Es relativamente rara, no se conoce ningún tratamiento.⁴



Fig. 6 Herpes intrabucal recidivante⁴



Panadizo Herpético

Infección primaria o secundaria por herpes simple localizado en las manos o los dedos, adquirida por contacto directo con una lesión activa. Puede producirse también por auto inoculación a partir de lesiones bucales o genitales. Las lesiones suelen ser vesiculosas o pustulosas y están rodeadas por una ancha zona de eritema. Son comunes el dolor pulsátil, fiebre alta y linfadenopatía del brazo o la axila. Las lesiones son sumamente contagiosas.⁴

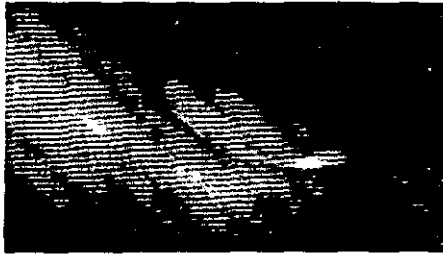


Fig. 7 Panadizo herpético⁴

Infecciones Oculares

Suelen ser causadas por VHS-1, siendo las infecciones primarias el resultado de una penetración de "novo" o de auto inoculación a partir de otra lesión. Puede manifestarse como una conjuntivitis folicular unilateral con adenopatías regionales.⁶



Fig. 8 Infecciones oculares¹⁴



Herpes genital

En varones se observan lesiones vesiculares sobre una base eritematosa que aparecen generalmente en el glande. En la mujer, las lesiones pueden afectar a la vulva, glúteos, uretra, cuello uterino y vagina y con frecuencia se acompaña de exudado.

Las manifestaciones locales son dolor, prurito, enrojecimiento, edema, disuria y linfadenopatía inguinal.⁶



Fig. 9 Herpes genital ¹⁷

Encefalitis

El VHS-1 es la causa más recurrente de encefalitis esporádica. El virus puede diseminarse al cerebro durante la infección primaria o recurrente; las vesículas cutáneas no suelen estar presentes. Las manifestaciones principales son cefaleas, fiebre, trastornos de la conducta, dificultad del habla y convulsiones focales.

Herpes Neonatal

Es una enfermedad grave, generalmente causada por VHS-2 y adquirida durante el paso a través del canal del parto, se puede presentar:

1) Como una enfermedad diseminada, normalmente fatal, con graves secuelas neurológicas en los supervivientes.



2) Encefalitis.

3) Infección localizada a superficies muco-cutáneas y que puede diseminarse sino se trata adecuadamente.⁶



Fig. 10 Herpes neonatal¹⁸

Relación con otras enfermedades

Se ha implicado a las infecciones por VHS como factores involucrados en la patogenia de diversos trastornos neurológicos, como la parálisis facial idiopática, la esclerosis múltiple, síndrome atípico mielitis ascendente, neuralgia del trigémino y epilepsia del lóbulo temporal. Existen datos contradictorios sobre la participación de VHS-2 en el cáncer cervical y actualmente se cree que es un cofactor más en su complicada patogenia.⁶

Diagnóstico

Se funda habitualmente en los hallazgos clínicos. Pueden ser útiles los siguientes procedimientos de laboratorio.

Biopsia: obtener la biopsia escisional de una vesícula intacta. Pueden observarse los efectos citopáticos víricos, como degeneración vacuolar, células epiteliales multinucleadas e inclusiones nucleares. Las tinciones inmunológicas que utilizan anticuerpos monoclonales aplicados a cortes de tejido fijados pueden emplearse para identificar tipos y subtipos específicos del virus del herpes.



Frotis citológico: se obtiene mediante punción de una vesícula intacta y colocación del líquido vesiculoso sobre un portaobjetos de vidrio o recogiendo mecánicamente células de la base o bordes de una lesión ulcerada. Los frotis se tiñen y examinan en busca de los efectos citopáticos del virus sobre las células epiteliales: presencia de cuerpos de inclusión, degeneración vacuolar y multinucleación de células epiteliales. La prueba no es específica del VHS, por que se encuentran efectos citopáticos similares en el epitelio de las lesiones de varicela zóster.

Cultivo: se obtiene la muestra a partir de vesículas o pústulas intactas. Las células cultivadas se examinan en busca de los efectos citopáticos. Las concentraciones altas de virus producirán cambios en las células cultivadas después de 24 horas; la media del tiempo para una prueba positiva es de 1 a 3 días.

Anticuerpo fluorescente: consiste en frotis o suspensiones de células teñidas con anticuerpos contra los antígenos de VHS-1 y VHS-2. Los anticuerpos están marcados con un colorante fluorescente visible al microscopio o con instrumentos espectroscópicos.

Serología: está es una prueba indirecta en la cual se examinan muestras de sangre para detectar en el suero los niveles de anticuerpos contra los antígenos víricos específicos. La serología sólo es sensible para infecciones primarias, por que los niveles de anticuerpos circulantes en la enfermedad recidivante suelen ser demasiado bajos para ser detectados. Los anticuerpos detectados son los de clase IgM.⁴

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por el VHS varían con el tipo y la localización de la infección y la enfermedad sistémica del paciente. En general, la resolución de las lesiones víricas depende de la competencia del sistema inmunitario. Se han desarrollado varios antivirales frente al VHS; algunos de ellos son: la hidoxiuridina, la trifluorotimidina y la vidarabina.

El aciclovir es más eficaz en el tratamiento de las lesiones genitales primarias y sólo ligeramente eficaz en el tratamiento de las lesiones genitales recidivantes o en las orales primarias recidivantes. Se administra en forma oral 200mg cinco veces al día por lo menos 10 días. Suelen prescribirse antibióticos para prevenir infecciones secundarias.



Se han desarrollado varios prototipos de vacunas que han mostrado una cierta eficacia en los modelos experimentales y en humanos, ninguno de ellos es capaz de prevenir la infección por el virus y por lo tanto el establecimiento de la latencia. Estas vacunas consiguen, en mayor o menor grado, disminuir la intensidad de la primoinfección cuando se utilizan profilácticamente y reducir el número de recurrencias de pacientes previamente infectados.⁶



VIRUS VARICELA ZOSTER (VVZ)

La varicela y el herpes zóster representan 2 manifestaciones clínicas diferentes de la infección por un mismo agente el virus varicela – zóster (VVZ). La varicela corresponde a la infección primaria y es el resultado de la exposición de un sujeto susceptible al virus; ocurre mas frecuentemente en niños y se caracteriza por un exantema vesicular acompañado de fiebre.

El herpes zóster representa la reactivación de la infección latente por VVZ y es más frecuente en adultos o pacientes inmunocomprometidos y consiste en una erupción localizada de lesiones vesiculosas, siguiendo el trayecto de un nervio sensitivo y acompañado de inflamación.⁶

Patogenia

VVZ penetra por vía respiratoria y se replica inicialmente en la mucosa del tracto respiratorio y orofaringe. La diseminación ocurre por vía linfática y sanguínea (viremia), multiplicándose el virus en los leucocitos mononucleares y en las células del endotelio capilar. Las lesiones cutáneas son resultado de la multiplicación del virus en las células epiteliales; VVZ establece la latencia en los ganglios tras ascender por vía axonal a través de los nervios sensitivos, aunque el virus puede también alcanzar dicha localización durante la diseminación hematógica. El VVZ tiene predilección por ganglios torácicos, lumbares y oftálmico.⁶

Manifestaciones Clínicas

Varicela

El ser humano es el único reservorio conocido del VVZ.

La varicela es muy contagiosa, y su tasa de ataque es al menos del 90%. Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de todas las razas. El virus endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos susceptibles durante las estaciones de invierno y primavera. Enferman más frecuentemente los niños de 5 a 9 años de edad. ¹ El período de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días.



Los enfermos son contagiosos unas 48 hrs. Antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el período de la formación de vesículas (que suele durar de 4 a 5 días) y hasta que todas las vesículas forman costras. ¹

Se manifiesta por un exantema, fiebre ligera y malestar, aunque algunos enfermos tendrán pródromos 1 a 2 días antes del comienzo del exantema. Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, constan de maculo-pápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara. La mayoría son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos a intervalos de 2 a 4 días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngeas y vaginal. ¹

La complicación más frecuente de la varicela es la sobre-infección bacteriana secundaria de la piel, que suele deberse a *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*.

La neumonía por varicela es la complicación más grave de esta infección y es más frecuente en los adultos que en los niños. Suele aparecer a los 3 o 5 días de la enfermedad y se acompaña de taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor torácico de tipo pleurítico y la hemoptisis.



Fig. 11 Varicela ¹⁷



Otras complicaciones de la varicela son: miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La varicela perinatal se asocia a una elevada mortalidad cuando la enfermedad materna aparece entre los 5 días anteriores y las 48 hrs. posteriores al parto. ¹

Herpes Zóster

Es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de los nervios dorsales. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos. ⁴

El rasgo clínico predominante en la piel es una erupción vesiculosa lineal unilateral que dibuja la distribución cutánea (dermatoma) del nervio periférico afectado. ⁴

El comienzo de la enfermedad se anuncia por dolor en el dermatoma, que precede a las lesiones en 48 a 72 hrs. Y va seguida de un exantema maculopapuloso eritematoso que se transforma rápidamente en lesiones vesiculosas. ¹ La coalescencia de las vesículas, seguida de la formación de costras, ocurre con rapidez. Cuando el herpes zóster afecta al nervio trigémino pueden aparecer lesiones faciales y bucales unilaterales a lo largo de las ramas oftálmicas, maxilar y mandibular del nervio las lesiones aparecen sobre las superficies mucosas intra bucales, son nítidas y característicamente unilaterales a lo largo de la distribución del nervio. Las lesiones de la mucosa tienen la forma de vesículas frágiles que se rompen fácilmente y suelen verse como úlceras crateriformes que pueden persistir de 2 a 3 semanas. ¹

Las lesiones producen dolor en la piel y en las mucosas. Días antes de la erupción de las vesículas (48 a 72 hrs.), el paciente experimenta dolor y parestesia en el dermatoma afectado; el paciente puede sufrir un dolor lancinante. ⁴

La complicación más debilitante del herpes zóster, tanto en el huésped sano como inmunodeprimido, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y la neuralgia posherpética. ¹ En el paciente inmunodeprimido, además de aparecer lesiones más profundas y generalizadas, el trastorno puede convertirse en crónico con dolor persistente y a veces afectación del sistema nervioso central (SNC) y muerte. ⁴



Fig. 12 Herpes zóster ¹⁷

Diagnóstico

La presencia de lesiones unilaterales a lo largo de los dermatomas de los nervios periféricos es patognomónica del herpes zóster. Cuando en la varicela o el herpes zóster no se observa la distribución clásica de las lesiones, como ocurre con los pacientes inmunocomprometidos, pueden ser útiles para el diagnóstico las técnicas de laboratorio que siguen. ⁴

Frotis citológico.

Consiste en el líquido obtenido a partir de las vesículas y extendido sobre un portaobjetos.

La presencia de células epiteliales que presentan cambios citopáticos incluyendo degeneración vacuolar, inclusiones intranucleares y multinucleación, se considera hallazgo positivo de infección vírica. La infección por el VHS dará un resultado similar.

Cultivo

A partir de muestras de líquido vesiculoso o tejido lesionado, la identificación de vzv puede hacerse en forma rápida (24 – 48 hrs.) mediante shell vial.



Anticuerpo Fluorescente.

Examen de una muestra de tejido lesionado que ha reaccionado con un anticuerpo al VZV, marcado con colorante de fluorescencia y observado al microscopio de luz ultravioleta.

Serología.

Mide el nivel de anticuerpo al VZV y se utiliza principalmente para documentar la presencia del virus y la intensidad de la infección. Es más eficaz en infecciones primarias de varicela, cuando los niveles de anticuerpos son altos. En lesiones recidivantes de herpes zóster sólo se detectarán anticuerpos varias semanas después de la aparición de las lesiones y únicamente en un 50% de los casos. ⁴

Tratamiento

El tratamiento de la varicela es sintomático. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, baño diario y compresas húmedas para aliviar el prurito.

Los pacientes con herpes zóster se benefician del tratamiento con aciclovir por vía oral, como se demuestra por la curación acelerada de las lesiones y la resolución del dolor asociado al zóster. La dosis es de 800 mg/día durante 7 a 10 días. Recientemente se utilizan 2 nuevos fármacos, el famciclovir, el profármaco del penciclovir, es al menos tan eficaz como el aciclovir y quizá incluso más. El valaciclovir, el profármaco del aciclovir, acelera la curación con mayor rapidez. Se administra por vía oral a una dosis de 1g 3 veces al día durante 7 a 10 días. Ambos fármacos nuevos ofrecen la ventaja de su menor frecuencia de dosificación. ¹

La varicela y el herpes zóster en el huésped inmunodeprimido deben tratarse con aciclovir intravenoso. La dosis es de 10 a 12.5 mg/kg cada 8 hrs. Durante 7 días. ¹



CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Es un virus ampliamente distribuido que ha adquirido un importante protagonismo en nuestros días debido a su implicación habitual en la patología de los enfermos sometidos a trasplante de órganos y de los pacientes con SIDA. CMV infecta un amplio espectro de células humanas. Desarrolla un ciclo completo (lítico o productivo) en células epiteliales o en fibroblastos donde se producen nuevos viriones; en cambio establece un modelo latente en monocitos o linfocitos. El ciclo replicativo de CMV es lento, con una duración media de 24 a 36 hrs. ⁶

Patogenia

Se comporta como un virus poco patógeno en el hospedador inmunocompetente originando infecciones generalmente inaparentes; sin embargo su virulencia es extraordinaria en enfermos inmunodeprimidos. La primoinfección puede adquirirse por vía parenteral, bucal o sexual; en los 2 últimos casos, el virus se multiplica localmente en el lugar de la infección. A partir del lugar de infección accede a la circulación general (viremia) donde es capaz de infectar células sanguíneas (monocitos y linfocitos), generalmente de forma abortiva.

CMV establece una infección persistente de bajo nivel replicativo en las glándulas salivales y en el aparato genitourinario lo que provoca que la excreción urinaria y genital del virus sea habitual, incluso en individuos inmunocompetentes. También permanece latente en el bazo, pulmón y riñón. ⁶

Manifestaciones Clínicas

a) **Paciente inmunocompetente.**

La primoinfección por CMV suele ser asintomático. Pero se puede presentar fiebre moderada o alta, adenopatías y en ocasiones esplenomegalia. Aparición de un exantema maculo-papular asociado al consumo de ampicilina. Las reactivaciones son por lo general sintomáticas o cursan como síndrome febril inespecífico. ⁶



b) **Infección congénita.**

Son de características variables desde las infecciones inadvertidas hasta las graves y diseminadas se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Las manifestaciones más frecuentes son petequias, hepatoesplenomegalia o ictericia. El pronóstico en lactantes con infección grave es malo.

c) **Infección perinatal.**

Se adquiere durante el parto o por contacto con leche u otras secreciones maternas. El lactante no gana peso, presenta adenopatías, exantema, hepatitis y anemia.¹

d) **Infección en el paciente inmunodeprimido.**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son :

Síndrome febril: Fiebre, disnea e hipoxia que puede ser grave.

Enfermedad gastrointestinal: El CMV es el agente etiológico en un 5-10% de la colitis que afecta a los enfermos de SIDA. Clínicamente se caracterizan por deposiciones frecuentes acuosas, fiebre, dolor abdominal. En algunas ocasiones puede presentarse diarrea hemorrágica.

Enfermedad hepática: Hepatitis

Enfermedades respiratorias: Taquipnea, hipoxia y tos.

Retinitis: Es una patología frecuente en estados graves de inmunodepresión; cursa con una pérdida progresiva de la visión, con deformidad de las imágenes y visión borrosa que conduce frecuentemente a la ceguera.

Enfermedad del Sistema Nervioso Central: Encefalitis.⁶



Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por CMV puede obtenerse mediante:

- a) Se basa en la observación de las llamadas células citomegálicas. Estas pueden distinguirse fácilmente tras tinción de Giemsa de las muestras clínicas, caracterizándose por ser de gran tamaño y contener inclusiones intracelulares típicas (en ojo de búho) y en ocasiones citoplasmáticas.
- b) Detección de proteínas víricas mediante inmunofluorescencia directa.
- c) Demostración de la existencia de una respuesta específica de anticuerpos frente a proteínas inmunogénicas del virus. La más comúnmente utilizada es ELISA.

Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento o vacuna fiable. Se han evaluado la vacuna de virus vivos atenuados (cepa de Towne) y la vacuna de subunidades del CMV, pero ninguna de las 2 está próxima a ser aprobada para su uso general. ¹

Se utilizan los fármacos ganciclovir y foscarnet. ⁶

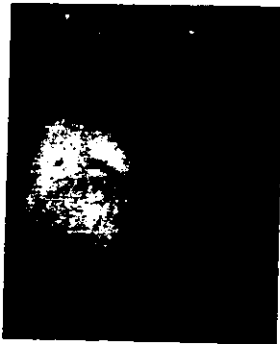


Fig. 13 Enfermedad congénita por CMV ¹⁸



HERPER VIRUS HUMANO 6 (HHV-6)

Fue aislado por primera vez en 1986 a partir de linfocitos de sangre periférica de pacientes afectados de un síndrome linfoproliferativo. Actualmente se sabe que es un virus citopático del cual se conocen dos variantes A y B capaz de infectar linfocitos CD4 y CD8, siendo la variante A la más citolítica y probablemente de mayor virulencia.⁶

El HHV-6 es el agente etiológico del exantema súbito (roseola infantil) y también de un síndrome en adultos que suele asociarse a hepatitis.⁸

Epidemiología y Transmisión

La infección se desarrolla durante la lactancia a medida que los anticuerpos maternos disminuyen gradualmente. La mayoría de los niños se infectan antes de los 3 años de edad. El 80-90% de los adultos son seropositivos. Es muy probable que la saliva ocupe un papel central en la transmisión, y posiblemente por las secreciones genitales.⁶

Manifestaciones Clínicas

NIÑOS:

La infección por HHV-6 es normalmente asintomática. La enfermedad ocurre predominantemente después de la infección primaria y es conocida como Exantema Súbito (ES). La mayoría de los casos se presentan en niños con edad comprendida entre 6 y 24 meses.

La presentación clínica del ES comienza con fiebre que puede exceder los 40°C y que normalmente dura de 3 a 5 días. Cuando la temperatura se normaliza aparece un rash eritematoso macular o maculo-papular que generalmente se origina en el abdomen con diseminación posterior a extremidades, nuca y cara. Las lesiones dérmicas típicas presentan un diámetro de 2-3 mm. El cuadro clínico puede complicarse con la aparición de convulsiones.



ADULTOS:

Es un evento raro, cursa con una enfermedad hepática activa del tipo de la mononucleosis (fiebre, linfadenopatías, hepatitis o encefalitis). Se le ha relacionado con el síndrome de fatiga crónica o parálisis facial; incluso se han encontrado anticuerpos frente al HHV-6 en el síndrome de Sjörgen y Lupus Eritematoso Sistémico. Se está investigando actualmente la posible asociación con la Esclerosis Múltiple.⁶

INMUNODEPRIMIDOS:

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con trasplante de órganos sólidos y pacientes con SIDA. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, leucopenia, rash, encefalitis y neumonitis intersticial. El principal efecto de la infección en asociación con el trasplante de órganos resulta de su capacidad para potenciar los efectos de la enfermedad por CMV y en los pacientes con SIDA debido a que aumenta la replicación del VIH, pues regula la expresión de las moléculas CD4.⁸

Diagnóstico

El diagnóstico indirecto es el más utilizada. La infección primaria en huéspedes inmunocompetentes puede ser demostrada serológicamente por seroconversión de IgG o por la existencia de anticuerpos IgM durante la fase aguda.⁹

Tratamiento

No existe tratamiento establecido ni vacuna para este virus.¹



HERPES VIRUS HUMANO 7 (HHV-7)

Fue aislado por primera vez en 1989 a partir de linfocitos de sangre periférica de un individuo sano, posteriormente fue aislado en un paciente con síndrome de fatiga crónica. Presenta tropismo celular por células T, tiene homología genómica con HHV-6, hecho que determina la existencia de reacciones cruzadas.⁶ Produce una enfermedad poco conocida, fundamentalmente en individuos jóvenes.⁸

Epidemiología y Transmisión

El virus es altamente prevalente en niños después de ser infectados por HHV-6 o en niños con edades superiores a los 24 meses. Por lo tanto la infección por HHV-6 y 7 ocurre en momentos diferentes y una tras otra. En estudios realizados se ha podido aislar el virus en un 75% de la saliva de adultos sanos, lo que indica que es un habitante frecuente de la boca y por tanto este hecho condiciona su modo de transmisión.⁸

Manifestaciones Clínicas

Exantema súbito, fiebre que normalmente dura de 3 a 5 días, presentando sintomatología semejante al resfriado común.

Diagnóstico

Aislamiento a partir de saliva, la incubación se realiza a 37°C en atmósfera CO₂ durante una semana hasta la aparición del efecto citopático, la confirmación del cultivo se realiza mediante la utilización de PCR.

Tratamiento

No existe tratamiento establecido ni vacuna.⁸



VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB)

Es un virus linfotrofo perteneciente a la subfamilia Gamma-herpesviridae que tiene la capacidad de establecer infecciones latentes, es un virus indiscutiblemente oncogénico, que ha sido implicado en la patogenia de diversas neoplasias de linfocitos B (linfoma de Burkitt, ciertos linfomas de Hodgkin), células epiteliales (carcinoma nasofaríngeo y linfoepiteliomas) y de células de músculo liso (leiomiomas en inmunodeprimidos); es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI).⁶

Epidemiología

Las infecciones por VEB tienen distribución mundial. Son más frecuentes durante la infancia y presentan un segundo pico de incidencia de frecuencia al final de la adolescencia.

El VEB se propaga mediante el contacto de secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos por transferencia de la saliva durante el beso. Se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea.¹

Patogenia

El VEB infecta el epitelio de la orofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. A continuación el virus alcanza la circulación sanguínea y se disemina por todo el organismo. Datos recientes indican que el reservorio de VEB en el organismo es la célula B¹

Manifestaciones Clínicas

Mononucleosis infecciosa

El período de incubación es de 4-6 semanas en adultos. Un período prodrómico caracterizado por fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en 1 ó 2 semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías linfáticas. En un 5% de los casos aparece un exantema papular sobre brazos. Los síntomas suelen durar entre 2 y 4 semanas, pero el malestar general y la dificultad para concentrarse puede persistir durante meses.



Fig. 14 Mononucleosis Infecciosa ⁴

Complicaciones:

Son muy infrecuentes los casos mortales y suelen deberse a complicaciones del SNC, obstrucción de las vías áreas superiores o sobre infección bacteriana.¹

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VEB

a) Linfoma de Burkitt.

b) Linfomas B en pacientes inmunocomprometidos con elevado grado de malignidad localizados generalmente en la orofaringe, tracto gastrointestinal, hígado y SNC.

c) Carcinoma nasofaríngeo

d) Infección por VEB en el SIDA : ha sido implicado en diversas patologías como la leucoplasia vellosa, linfadenopatía persistente, linfomas extranodulares de variable grado de malignidad, hiperplasia linfoide de colón y neumonitis.⁶ La leucoplasia vellosa (pilosa) fue observada por primera vez en 1981. Las lesiones son blancas y pueden ser de diferentes tamaños y apariencias, unilaterales o bilaterales. La superficie es irregular y pueden verse como pliegues prominentes o proyecciones, a veces tan marcadas que semejan pelos. Las lesiones pueden ser también pequeñas con corrugaciones finas y en algunas áreas pueden ser suaves y planas. Se encuentran en los márgenes laterales de la lengua y algunas veces se pueden expandir hasta cubrir toda la superficie dorsal, también pueden crecer hacia la superficie ventral de la lengua, donde usualmente tienen apariencia plana. También aparece



en la mucosa bucal donde por lo general tiene apariencia plana; se ha encontrado en el piso de la boca y paladar. Los pacientes son usualmente asintomáticos.²⁰



Fig. 15 Leucoplasia vellosa¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico de la primo-infección por VEB (MI) suele realizarse mediante métodos serológicos. El diagnóstico directo basado en la detección de DNA o de proteínas víricas.⁶

Tratamiento

No existe tratamiento específico. El aciclovir ha sido utilizado con un éxito variable en el tratamiento de la leucoplasia vellosa y la neumonitis en enfermos con SIDA y en pacientes transplantados. El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es sintomático y por lo tanto no requiere el uso de antivirales.⁶



HERPES VIRUS HUMANO 8 (HHV-8)

EL HHV-8 es un virus del grupo herpes tipo gamma que se identificó inicialmente en 1994 en el sarcoma de Kaposi en individuos infectados por el VIH y con SIDA y por ello se le designó KSHV o virus del sarcoma de Kaposi.²¹ El genoma del HHV-8 consiste en una molécula lineal de ADN de 165 a 170 Kb, las regiones genómicas de este virus incluyen proteínas relacionadas a las citocinas celulares y factores de crecimiento. Presenta homología con el virus VEB al que se le atribuyen propiedades tumorales (procesos infoproliferativos) y con el virus herpético saimirí de los monos ardilla. Se ha determinado su localización endotelial vascular y células fusiformes peri-vasculares.⁸

Patogenia

El HHV-8 se caracteriza por su marcado linfotropismo. En los linfocitos, se halla integrado en su forma latente pero, bajo estímulos adecuados, el virus pasa a su forma activa y productiva con formación de partículas virales cuya liberación conlleva la infección de otros elementos celulares así como la regulación de una variedad de genes celulares. Parece ser que existe una cierta interacción entre el HHV-8 y el VEB inhibiendo este último la replicación del primero. Así mismo se ha especulado que la frecuencia elevada de sarcomas de Kaposi en individuos con VIH podría deberse a que este último ejerce un efecto promotor a través de la proteína tat para el desarrollo de las lesiones cutáneas y vasculares al estimular la proliferación vascular.²¹

Estudios de secuenciación del HHV-8 han demostrado que su ADN codifica para una variedad de proteínas afines a aquellas que interfieren en el ciclo celular y en la apoptosis. Entre ellas destacan: a) un homólogo de la IL-6, que tiene la propiedad de estimular a las células linfoides y b) un homólogo del oncogén bcl-2.²¹

Epidemiología y Transmisión

Se desconoce la distribución mundial del HHV-8 en la población sana, aunque se especula que se halla probablemente presente en una gran mayoría de individuos normales a niveles no detectables. Estudios en un limitado número de casos muestran una gran variación, con incidencias del 5% en Inglaterra, 25% en Estados Unidos y 50% en Uganda.²¹



Existen grupos de riesgo, tales como homosexuales, adictos a drogas por vía parenteral, historia previa de enfermedad de transmisión sexual; los distintos estudios realizados indican que la transmisión del virus posee un fuerte componente sexual, aumentando con el número de parejas, relaciones homosexuales. En estudios realizados en el África se ha visto que los niños presentan también títulos de anticuerpos frente al HHV-8, lo que puede indicar también una transmisión madre-hijo.⁸

En la actualidad van apareciendo estudios en el grupo de transplantados en donde se ha puesto de manifiesto la posible transmisión del virus a través del órgano transplantado de un donante seropositivo a un receptor seronegativo.⁸

La secuencia viral también fue detectada en la saliva, sin embargo su transmisión no ha sido aclarado.¹⁹

Patología asociada al HHV-8

Tras la identificación del HHV-8, en el sarcoma de Kaposi en individuos con SIDA, pudo demostrarse la presencia de este virus en:

1) Lesiones de Kaposi en Individuos no infectados con VIH. Se ha documentado en lesiones cutáneas en individuos con sarcoma de Kaposi clásico y en aquellos procedentes de otras regiones como Taiwán, África y estados Unidos.²¹

2) Linfoma primario de cavidades (BCBL/PEL). Es un tipo de linfoma sin formación tumoral definido por las siguientes características, se origina en cavidades serosas; presenta derrame pleural o peritoneal en ausencia de linfadenopatía; se observa comúnmente en individuos con SIDA; en la mayoría de los casos esta también presente el VEB; las células son morfológicamente indiferenciadas, de tamaño grande, cromatina reticular, citoplasma basófilo y, a veces poseen características de inmunoblastos.²¹

3) Enfermedad de Castleman. Fue descrita inicialmente en la década de los 50; es un síndrome linfoproliferativo caracterizado por la presencia de una masa local, habitualmente mediastínica aunque puede tener otras localizaciones (pélvica) o bien ser generalizada, que cursa con fiebre, adenopatía, esplenomegalia y niveles elevados de IL-6 en circulación. La forma local tiene buena respuesta al tratamiento quirúrgico mientras que la generalizada precisa de tratamiento sistémico que generalmente incluye prednisona.



Esta enfermedad se halla íntimamente relacionada al sarcoma de Kaposi coexistiendo ambos procesos en un mismo individuo y, muy particularmente, en aquellos pacientes con evidencia de infección por VIH.²¹

Desde el punto de vista histológico se distinguen tres variedades:

- a) **Variante hialino vascular:** Es la forma más frecuente los ganglios muestran atrofia de centros germinales, existe proliferación vascular e hialinización.
- b) **Variante de células plasmáticas:** No existe evidencia de atrofia de los centros germinales, la proliferación vascular no es tan prominente y existen un número importante de células plasmáticas.
- c) **Variante mixta:** No existe predominio de ninguno de estos dos componentes.

El HHV-8 se detecta prácticamente en todos los casos de enfermedad de Castleman en individuos con SIDA y hasta en un 40% de enfermos sin evidencia de VIH, concomitante o no al sarcoma de Kaposi. La relación entre la enfermedad de Castleman y el Sarcoma de Kaposi es incierta, si bien ambos poseen una serie de rasgos en común tales como proliferación vascular de los tejidos y anomalías del sistema inmunitario.²¹

4) Otros procesos asociados a HHV-8. Existen controversias respecto a si el HHV-8 se halla presente en tejido prostático y del tracto urogenital en individuos normales. Si bien algunos estudios han documentado su presencia mediante PCR, otros no han confirmado tales hallazgos. Se ha descrito la presencia de HHV-8 en células dendríticas de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple y se ha especulado que la infección de las mismas conllevaría a la hipersecreción de IL-6 responsable de la proliferación de células plasmáticas. Así mismo se ha identificado en lesiones cutáneas de individuos con cuadros de inmunodeficiencia no portadores de VIH y en una porción de tumores de naturaleza vascular tales como angiosarcoma o hemangioma.²¹



Diagnóstico

Se realiza mediante Inmunofluorescencia (IFA), es altamente sensible y específica, se pueden detectar anticuerpos IgG. También se utiliza el Enzimoimmunoanálisis (EIA), es una técnica específica en la que se utiliza como antígeno un péptido del HHV-8 único o bien la proteína recombinante de la cápside menor.⁸

Tratamiento

Se utiliza quimioterapia combinada con antivirales.⁸



SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia infiltrante constituida por células endoteliales y fusiformes que forman hendiduras vasculares mal desarrolladas. Comúnmente se producen extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina. Las células neoplásicas están mal diferenciadas y tienen un aumento en el índice mitótico.⁵ Su patrón de diseminación sugiere un origen multicéntrico, más que una extensión metastásica hematógica a partir de una sola localización primaria.⁹

El crecimiento continuo del tumor puede producir obstrucción linfática y, como resultado, los miembros afectados se toman tumefactos y los órganos pueden congestionarse y crecer; tiene predilección por el aparato digestivo, de la boca al ano.¹⁹ No se conoce la célula exacta de origen pero las teorías actuales sugieren que se derivan de células tumorales mesenquimatosas o endoteliales primitivas.²

Etiología

Los factores etiológicos incluyen predisposición genética, infecciones (en especial de tipo viral), factores ambientales de diferentes regiones geográficas y alteración inmunitaria, como inmunodepresión.¹⁰

A lo largo de los años, se han propuesto varios agentes causales de SK incluyendo el Citomegalovirus, el virus de la hepatitis B, el virus del herpes humano 6 (HHV-6) y el papiloma virus humano 16.¹¹

En 1994 un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia encontró, en las muestras de biopsia procedentes de enfermos con SK, un virus de la familia de los herpes virus que denominaron KSHV y que hoy se conoce como herpes virus humano 8(HHV-8).¹²

Se han sugerido que la promiscuidad sexual y determinadas prácticas sexuales, en las que se produce exposición a las materias fecales como factores predisponentes para la infección con HHV-8 y el posterior desarrollo del SK.⁹



Clasificación

Desde que el SK fue descrito por primera vez hasta la fecha se presentan 4 variedades que son:

- a) Sarcoma de Kaposi clásico
- b) Sarcoma de Kaposi africano
- c) Sarcoma de Kaposi relacionado con tratamiento de inmunosupresión
- d) Sarcoma de Kaposi epidémico o relacionado con SIDA.



Sarcoma de Kaposi Clásico

Considerada una enfermedad rara, el SK clásico ocurre con más frecuencia en los hombres en una proporción aproximada de 10 a 15 por cada mujer. Suele presentarse comúnmente entre los 50 y 70 años de edad, en individuos de origen judío o italiano.

Manifestaciones Clínicas

Las lesiones pueden presentarse como una o más máculas, placas o nódulos asintomáticas, de color rojo púrpura o pardo. La enfermedad puede limitarse a una única lesión o producir lesiones múltiples que aparecen de forma simultánea o gradual en grupos, suelen localizarse en una o ambas extremidades inferiores, sobre todo en tobillos y región plantar.

Comúnmente la enfermedad sigue una evolución relativamente benigna durante 10-15 años o más, con aumento paulatino de las lesiones originales y aparición gradual de otras nuevas en lugares próximos a las lesiones primarias. Las lesiones cutáneas que persisten mucho tiempo suelen hacerse hiperpigmentadas. Los tumores no tratados aumentan de tamaño, tienden a unirse hacerse exofíticos y ulcerarse; en raras ocasiones se presentan lesiones en boca.

Las complicaciones más frecuentes son la estasis venosa y linfoedema en las extremidades inferiores. Pueden desarrollarse lesiones sistemáticas a lo largo del tracto gastrointestinal, en los ganglios linfáticos y en otros órganos. Estas lesiones viscerales son generalmente asintomáticas y con mayor frecuencia se descubren sólo en la autopsia. Hasta un tercio de los pacientes con SK clásico desarrolla una segunda neoplasia maligna, la mayoría de las veces linfoma no Hodgkin.¹³



Tratamiento

Lesiones solitarias.

1.- **Radioterapia:** Para lesiones solitarias o para lesiones de extensión limitada dosis de radiación aplicada a las lesiones mismas con un margen para evitar recidiva.

- a) Haz de fotones de bajo voltaje (100 Kv) como una dosis única, pero es común que se presente recidiva en las áreas adyacentes.
- b) Terapia con haz de electrones una vez por semana durante 6 a 8 semanas con márgenes de 15 cm por encima de la lesión.

2.- Exciisión quirúrgica.

Enfermedad diseminada de la piel.

1.- Radioterapia.

2.- **Quimioterapia:** Vinblastina dosis semanal de 0.1 mg/kg.¹³



Fig. 16 Sarcoma de Kaposi Clásico ⁹



Sarcoma de Kaposi Africano

En la década de 1950, el SK fue reconocido como una neoplasia endémica en poblaciones nativas de África del Sur, en particular Zaire, Kenia y Tanzania (entre la tribu Bantu), abarca aproximadamente el 90% de todos los cánceres observados en esta región. Presenta 3 variedades una idéntica al SK clásico; otra agresiva con tumores exofíticos fungosos que invaden el tejido subcutáneo e incluso el hueso adyacente y otra forma linfadenopática que suele estar asociada con la afección de órganos viscerales.

Las 2 primeras variantes se presentan en varones en una proporción 1:10, en la tercera década de la vida, 36% de los pacientes muere a los 3 años.⁹

La tercera variante se presenta en niños y adolescentes en una proporción hombre mujer 3:1 y con un pronóstico desfavorable con una tasa de letalidad del 100% en 3 años.¹³

Tratamiento

Quimioterapia sistémica.

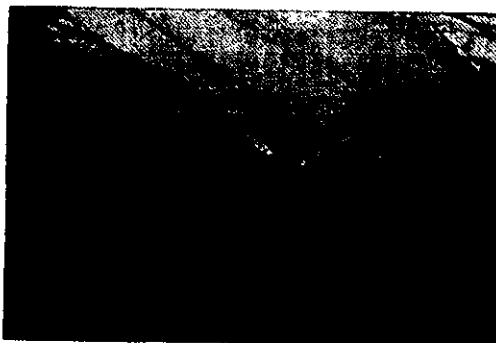


Fig. 17 Sarcoma de Kaposi africano¹⁴



Sarcoma de Kaposi relacionado con el tratamiento inmunosupresor

En 1969 se describió el primer caso de SK en un paciente con trasplante renal. Desde entonces se ha observado en algunos receptores de injertos renales tratados con prednisona y azatioprina. El intervalo medio para que aparezca el tumor tras el trasplante es de 16 meses. La incidencia por género 3 varones por 1 mujer; se ha observado una relación directa entre el grado de depresión de la inmunidad celular y la extensión del SK.

A menudo la lesión de estos pacientes se mantiene localizado en piel, es común que presente diseminación generalizada con afección de órganos mucocutáneos o visceral. En algunos casos la reducción o cambios en la terapia inmunosupresora han dado como resultado la regresión de los tumores del SK. El manejo clínico de pacientes con trasplante renal que desarrollan SK es difícil y requiere un equilibrio entre el riesgo de muerte por el SK generalizado y riesgo del rechazo del injerto y las complicaciones de insuficiencia renal que pueden ocurrir si se suspende la terapia inmunosupresora.¹³

Tratamiento

Algunos pacientes con SK han observado remisiones espontáneas y duraderas después de la suspensión de la terapia inmunosupresora. Si la terapia no es crítica en el manejo del paciente, su suspensión es el primer paso razonable en estos pacientes.

Opciones del tratamiento:

1.- Suspender la terapia inmunosupresora.

2.- Radioterapia (para enfermedad limitada a la piel)

3.- Quimioterapia.: La mayoría de las pruebas de quimioterapia sistémica en pacientes con SK; se han llevado a cabo en la variedad africana y epidémica. Se desconoce la aplicabilidad de los resultados de estos ensayos clínicos al SK en los pacientes que reciben agentes inmunosupresores.¹³



Sarcoma de Kaposi epidémico o relacionado con el SIDA

En 1981, se observó por primera vez una forma fulminante y diseminada de SK en hombres jóvenes homosexuales o bisexuales como parte de la Epidemia de SIDA. La etiología del SIDA es el retrovirus linfotrópico de células T conocido como VIH, se caracteriza por provocar una deficiencia inmunológica que predispone al huésped a una variedad de infecciones oportunistas y neoplasias inusuales, especialmente al SK.¹³

Aproximadamente 95% de todos los casos de SK epidémico se han diagnosticado en hombres homosexuales o bisexuales. En el pasado aproximadamente 26% de todos los hombres homosexuales con SIDA presentaron SK o lo desarrollaron. La proporción de pacientes de enfermedad del VIH con SK ha disminuido constantemente desde que se identificó por primera vez. Cerca del 48% de los pacientes con SIDA en 1981 tenían SK. Para 1987 la proporción había disminuido a menos del 20%. Actualmente se presenta en un 12%, gracias a la introducción de la terapia antirretroviral.¹³

Manifestaciones Clínicas

Se caracteriza por la aparición de manchas, placas o nódulos violáceos de diferentes tamaños generalmente cutáneos, aunque existen formas de presentación ganglionar sin lesiones de la piel o como lesiones de las mucosas de boca o intestino.

Las manchas del SK se encuentran típicamente en la mitad superior del cuerpo: cabeza, cuello y parte alta del tórax, aunque puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. Las lesiones en piel generalmente se vuelven oscuras y alargadas.¹¹



Fig. 18 Sarcoma de Kaposi epidémico ¹⁴

En el 50% de los casos las lesiones bucales coexisten y a menudo la primera y única manifestación se encuentra en boca. Se inicia generalmente en el paladar como lesiones planas y rojas que pueden confundirse con eritemas o hemangiomas. Si bien al comienzo no se asocia con sintomatología y puede pasar inadvertido para el paciente, puede desarrollarse formando lesiones nodulares elevadas que pueden interferir en la función. En esta fase proliferativa puede haber dolor, ulceración superficial, hemorragia y, cuando se asientan en la mucosa gingival dificultad la higiene. ¹⁴



Fig. 19 Sarcoma de Kaposi bucal ¹⁴

A casi todos los pacientes con SK epidémico se les disemina la enfermedad. La progresión de la enfermedad generalmente procede de manera ordenada de unas pocas lesiones muco-cutáneas localizadas a una enfermedad cutánea más numerosa con



afectación en nódulos linfáticos, sistema gastrointestinal y complicación con otros órganos como hígado, pulmón, cerebro y corazón.¹³

En general si el SK sólo afecta a la piel la enfermedad no puede causar la muerte. Si el SK se disemina, los tumores pueden ser suficientemente grandes como para causar problemas serios. La afectación bucal causa problemas para la ingesta de alimentos; en el estómago o los intestinos puede ser fatal, causando hemorragias internas y bloqueos de los órganos afectados, la afectación pulmonar suele ser rápidamente fatal, simulando una neumonía; si el SK afecta nódulos linfáticos puede causar inflamación severa de las extremidades, la cara o escroto. La mayoría de los pacientes mueren de complicación con una o más infecciones oportunistas.¹¹

El SK epidémico se divide en 4 estadios para facilitar su seguimiento y tratamiento:

Estadio I.-Forma cutánea limitada (menos de 10 lesiones o afectación de sólo un área anatómica).

Estadio II.- Forma cutánea diseminada (más de 10 lesiones o afectación de más de un área anatómica).

Estadio III.- Afectación únicamente visceral.

Estadio IV.- Afectación cutánea y visceral o afectación pulmonar.¹¹

Tratamiento

El tratamiento del SK es paliativo y depende de si el sarcoma se localiza sólo en la piel o si se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Para el tratamiento local de las lesiones se han empleado tradicionalmente métodos quirúrgicos, radioterapia, crioterapia con nitrógeno líquido, escleroterapia con tetradecyl-sulfato de sodio e inyecciones intra lesionales de diferentes compuestos. Con la radioterapia la mayoría de las lesiones retroceden aunque suelen recrecer en 4-6 meses; suele ser útil para las lesiones con componente cosmético, el SK genital con dificultad la micción y en la afectación sistémica de la cavidad bucal. El edema secundario a la



obstrucción linfática puede beneficiarse temporalmente con la radioterapia pero en general no se recomienda para el tratamiento de la afectación visceral salvo en pacientes con expectativas de supervivencia muy limitadas. En la quimioterapia intralesional también es frecuente la recidiva en pocos meses. La crioterapia se ha utilizado para mejorar la cosmética de las lesiones pequeñas y planas, especialmente en la cara. El tratamiento local presenta escasa o nula toxicidad sistémica.

En el tratamiento sistémico se han empleado diferentes agentes antineoplásicos (bleomicina, vinblastina, vincristina, dexorubicina, epirubicina, etopósido, etc.) solos o combinados entre ellos o asociados a antirretrovirales.

Las terapias tradicionales sólo tienen efecto a corto plazo: eventualmente surgen nuevos tumores del sarcoma. Además los efectos secundarios son considerables, especialmente en el caso de la quimioterapia (neutropenia, neuropatía periférica, toxicidad cardíaca, pérdida de cabello y náuseas) pero también con las terapias locales, que causan dolor, ulceración, irritación de la piel y alteraciones de la pigmentación cutánea.

Los pacientes más estables inicialmente puede ser suficiente la terapia local al igual que los pacientes que presentan escasas lesiones con alto componente cosmético; en estos casos la radioterapia puede ser una elección razonable. El interferón y su combinación con antivirales se puede considerar en pacientes con lenta evolución del SK o minimamente sintomáticos. La quimioterapia se debe considerar para los pacientes que presentan una rápida evolución, con afectación amenazante de la vida, afectación pulmonar o linfodema severo. La quimioterapia liposomal puede ser una alternativa válida y menos tóxica que la sistémica; en los casos que exista una recaída después de la quimioterapia, el Paclitaxel es una alternativa a considerar. Los pacientes con mielo-supresión deben recibir factores estimulantes de colonias y se debe recomendar profilaxis para las principales infecciones oportunistas.

Hay 4 fármacos específicamente para el tratamiento del SK:

- a) Quimioterapia liposomal
- b) Paclitaxel
- c) Ácido 9-cis-retinoico
- d) Interferón alfa.



Quimioterapia Liposomal

La tecnología liposomal constituye una nueva aproximación en el tratamiento antineoplásico y de las infecciones sistémicas.

La capsulación liposomal aumenta drásticamente la vida media del fármaco y resulta en mayores concentraciones del fármaco en los tumores, lo que a su vez disminuye teóricamente los efectos adversos en los órganos no afectados. Las versiones liposomiales aprobadas causan neutropenia reversible mediante una reducción de dosis. Es posible que causen también toxicidad cardiaca pero en grado inferior a las versiones no liposomiales de los mismos fármacos.¹¹

Paclitaxel

El agente quimioterapéutico Paclitaxel (Taxol), como en otros tipos de cáncer es efectivo para el tratamiento del SK pero también es sumamente tóxico: los efectos secundarios más comunes son la leucopenia, anemia, pérdida de cabello, debilidad, diarrea, náuseas o vómitos, dolor muscular o en las articulaciones y neuropatía periférica.¹¹

Interferón Alfa

Es una terapia sistémica contra el SK en aquellos pacientes sin infecciones oportunistas previas y con un recuento de células CD4 superior a 200: las células secretan interferón alfa (IFN- α) de manera natural en respuesta a una invasión viral. El IFN- α estimula las células para inhibir la replicación viral y la proliferación de tumores malignos.¹¹

Ácido 9-cis-retinoico

El ácido 9-cis-retinoico o alitretinoína (de nombre comercial "Panretín") es un derivado de la vitamina A y también una hormona natural presente en el organismo humano que activa una serie de 6 receptores celulares, 3 de los cuales provocan el crecimiento y desarrollo celular en tanto que los 3 restantes causan apoptosis celular en células superfluas o aparentemente no funcionales. El ácido 9-cis-retinoico precisa para funcionar un contacto directo con las células afectadas por el SK: los tumores sanan capa a capa desde el exterior, donde se aplica el gel.



El gel de alitretinoína debe aplicarse 2 veces al día y en general es bien tolerada: el principal efecto secundario descritos es una imitación cutánea de las lesiones (la piel sana no se ve afectada).

Esta en desarrollo una versión en cápsula del ácido 9-cis-retinoico para el tratamiento del SK sistémico.¹¹

HAART

La teoría de que las nuevas terapias antirretrovirales máximamente supresivas (HAART) podrían controlar el SK suprimiendo el VIH aún debe ser demostrada.

La respuesta del SK a la HAART no es uniforme. Así aproximadamente 2 meses después de un aumento significativo de la carga viral del VIH suele producirse un empeoramiento importante del SK, mientras que la mejora del SK tras una reducción de la carga viral es más variable.

Puede ser posible que las terapias antirretrovirales impidan la aparición de nuevos casos de SK, pero su efecto sobre un SK ya establecido sea limitado.¹¹

Antivirales

Se ha demostrado que tanto foscarnet como ganciclovir, 2 antivirales utilizados actualmente en el tratamiento del CMV, reducen en alrededor del 60% el riesgo de desarrollar SK.

In Vitro, muchos análogos de los nucleósidos, incluyendo no sólo foscarnet o ganciclovir, sino también cidofovir o PMPA, han demostrado tener considerable actividad contra el HHV-8. Cabe señalar que los análogos de los nucleósidos sólo interfieren en la producción de nuevo ADN viral, pero no pueden eliminar las células crónicamente infectadas por lo que su efecto sobre el SK establecido dependerá de si la permanencia de la enfermedad requiere la infección continua de nuevas células, lo que es dudoso. En todo caso, al menos los fármaco antivirales podrían limitar una mayor expansión de los tumores o prevenir la enfermedad antes de que ésta aparezca.¹¹



Histopatología

Las características histopatológicas de todos los tipos de SK son semejantes, a pesar de sus diferencias en cuanto a evolución clínica.

Las lesiones del SK en máculas presentan histológicamente sutiles cambios, que consiste en un ligero aumento del número de espacios vasculares dilatados, revestidos por células endoteliales que tienden a mantener la continuidad con los vasos preexistentes en la parte superior de la dermis. En esta última existe un ligero infiltrado de células mononucleares superficial y peri-vascular profundo, compuesto por linfocitos y células plasmáticas.⁹

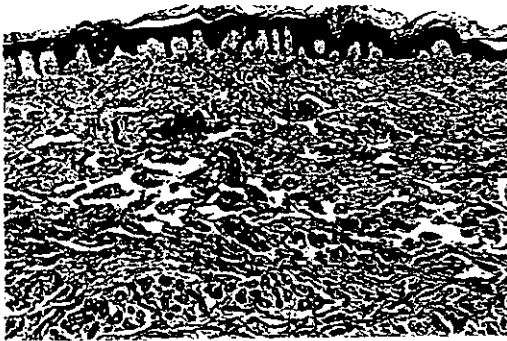


Fig. 20 Lesión en estadio de macula ⁹

Las lesiones de SK en placa se caracterizan histológicamente por un aumento del número de espacio dentados, irregulares y revestidos de endotelio. Se observa en toda la dermis un denso infiltrado inflamatorio, formado por células plasmáticas y linfocitos, apreciándose un incremento del número de haces de células fusiformes situados entre las bandas de colágeno. Es característica la presencia de algunos eritrocitos extravasados en los espacios intercelulares que existe entre las células alargadas.⁹



Fig. 21 Lesión en estadio de placa ⁹

El estudio microscópico de las lesiones nodulares más avanzadas revelan muy escasas y finas hendiduras vasculares revestidas por endotelio, rodeadas y comprimidas por densos y entremezclados haces o fascículos de células fusiformes. Pueden verse eritrocitos extravasados y macrófagos cargados de hemosiderina. Se encuentran atipias nucleares y celulares y células en mitosis.⁹

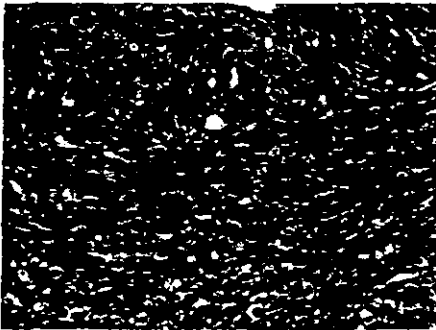


Fig. 22 Lesión en estadio de nódulo ⁹

Para observar las lesiones se utiliza la técnica de inmunoperoxidasa indirecta para el factor VIII, lo que respalda el origen endotelial de los tipos celulares que componen el tumor.¹¹



Diagnóstico Diferencial

Desde un punto de vista clínico el diagnóstico diferencial incluye hemangiomas, eritoplasia, melanoma y granuloma piógeno.

En el diagnóstico microscópico, deben considerarse reacciones reactivas (granuloma piógeno), congénitas (hemangioma) y neoplasias (pericitoma y angiosarcoma).¹⁰



HERPES VIRUS TIPO 8 EN SARCOMA DE KAPOSÍ

Desde la identificación por primera vez del virus herpes humano tipo 8 (HHV-8) múltiples estudios han confirmado la presencia de secuencias genómicas del virus dentro de las células malignas del SK, tanto en muestras obtenidas de pacientes con SIDA, como en sujetos con las formas clásicas de la enfermedad.¹⁵

Estudios serológicos demuestran que la prevalencia a nivel mundial del HHV.8 es del 5-28%. Su ruta principal de transmisión es la sexual; la homosexualidad, bisexualidad, promiscuidad, enfermedades venéreas y el coito anal parecen elevar el riesgo de contagio. El HHV-8 se encuentra presente en el tejido de la próstata, en el semen y la saliva de pacientes con VIH.¹⁶

Además de encontrarse en el SK el HHV-8 también se ha podido identificar en pacientes con mieloma múltiple, con linfomas, con glomerulonefritis, en micosis fungoides, angiosarcomas y sarcoidosis.¹⁶

Desde 1998 a la fecha se han publicado diversos estudios que aportan datos sobre la asociación del SK y el VVH-8 y su modo de transmisión.

El Instituto Médico de Investigación Howard Hugues, en California, realiza un estudio donde se confirma la presencia de secuencias genómicas del virus, dentro de las células malignas del sarcoma de Kaposi, tanto en muestras obtenidas de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, como en sujetos con las formas clásicas de la enfermedad. Más aún, se ha comprobado que la detección de la partícula viral en los monocitos circulantes, bien sea mediante reacción en cadena de Polimerasa o inmunoensayo específico contra las proteínas p226 y p234 del HHV, en individuos aparentemente sanos hace posible predecir el desarrollo ulterior del sarcoma, con un valor predictivo positivo que fluctúa entre 85% y 100%.¹⁵

La Universidad de San Francisco California HHV-8 se correlacionaba con una historia previa de enfermedades de transmisión sexual y con el aumento del número de parejas sexuales del infectado. También se evidencio que existe una alta prevalencia de la infección HHV-8 entre los homosexuales masculinos, lo que supone una fuerte evidencia de que el HHV-8 desempeña un papel etiológico en el SK y que es transmitido por vía sexual entre hombres.¹¹



En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York y la Washington, los autores encuentran una fuerte asociación entre la actividad sexual y la infección HHV-8, pero no concluyen que la infección se transmita necesariamente por vía sexual.¹¹

En otra comunicación proveniente de Londres los autores concluyen que es probable que el HHV-8 se transmita por vía sexual entre los homosexuales masculinos pero que entre los heterosexuales la actividad sexual no constituye el riesgo principal, dado que en África hay evidencia de la transmisión vertical y horizontal del HHV-8.¹¹

En un comunicado proveniente de Holanda se concluye que la seropositividad de anticuerpos del HHV-8 es predictiva del desarrollo del SK en los pacientes infectados por el VIH.¹¹

Mediante estudios de PCR el HHV-8 se ha identificado en células endoteliales y en células fusiformes que rodean los vasos en la piel de las lesiones de SK. Estudios en células mononucleares de sangre periférica en individuos con VIH demuestran la presencia de HHV-8 en un 52% de los mismos, incluyendo aquellos con lesiones de Kaposi así como otros que desarrollan las lesiones en el curso evolutivo. El HHV-8 se halla preferentemente integrado en los linfocitos B.²¹

Mecanismos Fisiopatológicos

El virus infecta los linfocitos B (formadores de anticuerpos y células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas además facilitan la digestión de partículas a través de los macrófagos o neutralizan sus toxinas) y las células endoteliales. En los primeros promueve la síntesis y liberación de diversas citocinas, entre ellas interleucinas 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por la sigla Platelet Derived Growth Factor), factor de necrosis tumoral α , bFGF (por basic Fibroblast Growth Factor) y factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos o GM-CSF. Por su parte, las células endoteliales infectadas comienzan a liberar grandes cantidades de bFGF, IL-6, factor de crecimiento endotelial vascular tipo 1 (VEGF por la sigla inglesa Vascular Endotelial Growth Factor-1), factor activador de plaquetas, ciclina D y Bcl-2, molécula que inhibe los procesos de apoptosis.

A la vez que promueve la liberación de moléculas estimulantes de la replicación y el crecimiento vascular, en las células dendríticas de la dermis el virus estimula la expresión de los receptores respectivos y, además, posee su genoma, una secuencia que codifica para una proteína transmembranal, muy similar desde el punto de vista estructural al receptor



para interleucina 8. Este péptido posee una propiedad adicional y es su capacidad para activar mecanismos intracelulares dependientes de la enzima fosfoinositol-fosfolipasa C, de manera que induce la división de tales células, que se transforman en las características células fusiformes. En una etapa ulterior las células no sólo se unen entre sí, sino que se adhieren a las células endoteliales.¹⁵

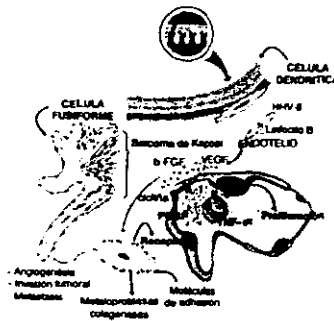


Fig. 23 Desarrollo del Sarcoma de Kaposi¹⁵
uno de los eventos fundamentales en la génesis de este tumor es la capacidad del virus de inducir la liberación de citocinas y factores angiogénicos por parte de los linfocitos B y las células endoteliales

Al mismo tiempo incrementan la secreción de metaloproteinasas, colagenasas y otras enzimas encargadas de degradar la matriz extracelular, permitiendo la migración de las células endoteliales que comenzaron a proliferar por acción de VEGF y otros factores angiogénicos. A medida que el tumor crece, sus células disminuyen el número de moléculas de adhesión e invaden los vasos sanguíneos (metástasis hematológica).¹⁵

Junto con la mayor comprensión de los eventos moleculares implicados en la génesis del sarcoma de Kaposi, se han efectuado significativos progresos en la comprensión de la epidemiología de esta entidad.¹⁵



CONCLUSIONES

El Sarcoma de Kaposi es una neoplasia multifactorial, el mayor conocimiento de sus características epidemiológicas y sus mecanismos fisiopatológicos permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas para elevar la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Debido que la angiogénesis desempeña un papel fundamental en la progresión de esta neoplasia, es muy probable que se desarrollen medicamentos que la impidan.



GLOSARIO

Angiogénesis: Desarrollo del sistema vascular.

Apoptosis: Fragmentación de una célula en partículas recubiertas por una membrana que son luego eliminadas por fagocitosis. Muerte celular programada.

Anticuerpo: Glucoproteína producida en el organismo por los linfocitos B y células plasmáticas en respuesta directa a la introducción de un antígeno.

Antígeno: Cualquier sustancia que induce algún tipo de respuesta inmune, como la formación de anticuerpos y/o de reacciones de hipersensibilidad inmunológica activa.

Atóxica: Que no es venenosos o no es debido a un tóxico.

Axón: Cilindroje de una célula nerviosa.

Cápside: Cubierta proteica de los virus, que envuelve y protege el ácido nucleico.

Carcinogénesis: Producción del cáncer.

Cianosis: Coloración azul de la piel y mucosas, por la oxigenación insuficiente de la sangre.

Citocida: Destructor de células.

Citocina: Término genérico para proteínas que no son anticuerpos liberadas por una población celular en contacto con antígenos específicos, que actúan como mediadores intercelulares, como en la generación de una respuesta inmune.

Citolítica: Destrucción o disolución celular.

Citopático: Perteneciente o relativo a cambios patológicos en las células o caracterizado por ellos.

Dermatoma: Neoplasia de la piel. Segmento cutáneo inervado por el correspondiente segmento espinal.



Derrame pleural: Acúmulo anormal de líquido en los espacios intersticiales y aéreos de los pulmones que se caracteriza por fiebre, dolor torácico, disnea y tos no productiva.

Disnea: Dificultad en la respiración.

Endémico: Enfermedad generalmente infecciosa, que reina constantemente en épocas fijas, en ciertos países, por influencias de una causa local especial.

Epidemia: Enfermedad accidental transitoria, generalmente infecciosa, que ataca al mismo tiempo y en el mismo país o región a gran número de personas.

Estasis: Trastorno caracterizado por la lentitud o detención del flujo normal de un líquido a través de un vaso del organismo.

Exantema: Erupción, mancha cutánea.

Genoma: Conjunto de los genes de los cromosomas.

Friable: Que se pulveriza o desmenuza fácilmente.

Hemoptisis. Expectoración de sangre roja en cantidad mayor o menor; exteriorizada por accesos de tos.

Ictericia: Coloración amarilla de la piel, mucosas y secreciones, debido a la presencia de pigmentos biliares en la sangre.

IL-1: Es una citocina que estimula la producción de prostaglandinas e induce la producción de interferón.

IL-6: Linfocina producida por células activadas por un antígeno o un mitógeno, por fibroblastos y por macrófagos, que sirve como factor de diferenciación de células B y tímocitos y estimula la producción de inmunoglobulinas por células B; así mismo, inicia el ciclo celular en células hematopoyéticas primitivas *"in vitro"*.

IL-8: Es un activador de los neutrófilos es secretado en respuesta a un estímulo inflamatorio, es decir, isquemia, traumatismo, infección o cáncer.



Inclusión: Sustancia extraña en el protoplasma de la célula.

Interleucina: Término genérico que designa un grupo de citocinas multifuncionales que son producidas por diversas células linfoides y no linfoides y cuyos efectos tienen lugar al menos en parte en el sistema linfopoyético; inicialmente se pensó que eran producidas predominantemente por los linfocitos y para actuar principalmente sobre los leucocitos.

Interferón: Proteína celular natural formada cuando se exponen las células a un virus u otra partícula extraña de ácido nucleico.

Lancinante: Dícese del dolor con sensación de lanzadas o pinchazos.

Latencia: Período de incubación de una enfermedad. Período de inactividad aparente entre el estímulo y el comienzo de la reacción que provoca.

Leucopenia: Reducción del número de leucocitos en la sangre por debajo de 5000.

Leucosis: Término general para los procesos neoplásicos que afectan las células sanguíneas. Semejante a la leucemia.

Linfocitos T: comprende la llamada inmunidad mediada por células y ejercen las funciones de defensa, homeostasia (eliminación de células viejas o dañadas que ya cumplieron su función en el organismo) y vigilancia

Linforeticular: Proliferación de las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos.

Liposoma: Partícula de materia lipóide mantenida en emulsión en los tejidos en forma de grasa invisible.

Micosis Fungoides: Linfoma de linfocitos T que en la fase inicial se limitan a la piel. El prurito puede ser el síntoma inicial, que se observa antes que aparezca la erupción. Las erupciones tempranas quizás sean eccematosas, con formación limitada de placas, y cubriendo menos de 50% de la piel. Las placas se hacen gradualmente más extensas, y a menudo se acompañan de eritema generalizado. Se forman tumores en las infiltraciones dérmicas.



Neutropenia: Deficiencia anormal de neutrófilos en la sangre.

Patognomónico: Dícese del signo o síntoma específico de una enfermedad y que basta por sí solo para presentar diagnóstico.

Pleura: Cada una de las membranas o sacos serosos, derecha e izquierda completamente independientes entre sí, que tapizan los pulmones y la superficie interna de la pared torácica, el diafragma y el mediastino.

Pródromo: Signo, síntoma o estado precursor que indica el comienzo o aproximación de una enfermedad.

Rash: Erupción cutánea que tiene los caracteres morfológicos de una enfermedad bien caracterizada.

Serodiagnóstico: Diagnóstico por medio de reacciones provocadas en el suero sanguíneo.

Taquipnea: Respiración acelerada, superficial.

Virión: Unidad estructural de los virus.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



REFERENCIAS

1. Hamson; "Principios de Medicina Interna" 14ª Edición; Editorial McGraw-Hill Interamericana, México 1998, Págs. 1219-1254.
2. Rubin, E; "Patología"; Editorial Medica-Panamericana; México, 1990; Págs. 158-159; 407-411; 444-445.
3. Geoffrey S. "Kaposi's Sarcoma: Text and Atlas"; Editorial LEA&FERIGER; 1988; Philadelphia; pags. 3-20.
4. Sapp Philip; Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea; Editorial Harcourt; Madrid España, 1999; pags. 104-105; 296-298; 348-349;497; 922-923.
5. Chandrasoma, P. "Patología General"; 2ª Edición; Editorial El Manual Moderno; México, 1999; pags. 104-105, 296-298, 348-349; 497; 922-923.
6. García R.J. "Microbiología Médica" Tomo I Editorial Mosby/Doyma; Madrid España, 1998; pags. 454-475.
7. Malcom, A. Lynch; "Medicina Bucal de Burket"; 5ª Edición, Editorial Interamericana; México, 1990; pags. 346-351; 794-797.
8. www.Caminodental.Protocolo Clínico de Diagnóstico Serológico 10. Virus Herpes 1,2,6,7 y 8.
9. DeVita; "SIDA Etiología, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención"; 3ª Edición; Editorial Salvat; Barcelona España; 1995, 249-260.
10. Regezi, Joseph; "Patología Bucal "; 3ª Edición; Editorial Interamericana McGraw-Hill; México 1998; pags. 136-138.
11. www.ctv.es/USERS/fpardo/vihkap.htm.VIHy SIDA .
12. Ying-TaiJinn; "presence of Human Herpes Virus-like DNA Sequence in Oral Kaposi's Sarcoma; Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996.



13. [www. Cancernet.nci.nih.gov/clinpda/soa/span2/101271.html](http://www.Cancernet.nci.nih.gov/clinpda/soa/span2/101271.html).
14. Ceccotti, Eduardo; "Manifestaciones Orales del SIDA Atlas Color"; Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires Argentina 1995; pags. 69-83.
15. [www. lladiba.com/jun98/htm/ACDER.htm](http://www.lladiba.com/jun98/htm/ACDER.htm)
16. Jair C. Human Herpes Virus 8 and Oral Health Care: An update. Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000, 90; 694-704.
17. Porter S. " Medicina y Cirugía para Odontólogos "; Editorial Churchill Livingstone, 1993; Hong Kong; pags. 4-5.
18. Ball A.P. "Enfermedades Infecciosas"; Editorial Churchill Livingstone, 1993; Hong Kong; pags. 20-21.
19. Daniels G. "SIDA" 2ª Edición; Editorial El Manual Moderno; 1988; México; pags. 98-106.
20. Greenspan D. "El SIDA en la Cavidad Bucal" ; Editorial Actualidades Medico Odontológicas Latinoamérica; 1990; Venezuela; pags. 68-74.
21. www.conganat.org/lnfo.tortosa/5curso/cap1/index.htm