



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SARCOMA DE
KAPOSI Y SU DIAGNÓSTICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DANIEL MONTES RAMÍREZ

TUTOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ



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.

Con dedicación a mis mayores tesoros: mis padres Sara y Martín, y mi hermano Gabriel

Por brindarme su tiempo, sus consejos, su apoyo, su amor, por entregarse totalmente todos estos años. Gracias a ellos por toda la educación, por todas las enseñanzas y experiencias de la vida, por la carrera que estoy por culminar, por hacer de mí una mejor persona cada día. Porque sin ellos no hubiera podido terminar satisfactoriamente mi carrera. A Gabriel, por ser la persona que me acompaña a diario brindándome momentos felices e inolvidables y enseñarme que un hermano es alguien invaluable en quien puedes contar incondicionalmente. ¡Los amo!

A mi familia: mi tío Juan, por ser una fuente de consejos, ya que desde tiempos inmemorables me motivó a seguir preparándome sin rendirse. A mis tíos José, Eduardo y Calixto porque estuvieron conmigo apoyándome desde el inicio. A mis abuelos (QEPD) por ser la fuente de experiencias, por apoyarme desde siempre, aunque no estén a mi lado, siempre los llevaré en mi corazón, a mi abuelo José que siempre esperó verme terminar la carrera y que quise estuviera conmigo en estos momentos.

A todos mis grandes amigos de la prepa y universidad, porque hicieron de mi vida estudiantil muy amena y por su cariño y apoyo: Andrea, Valeria, Gerardo, Rodolfo, Jimena, Erick, Paco, José Antonio, Cristóbal, Dulce, Angélica, Bianca, y a todos los que confiaron en mí, pero en especial agradecimiento a Pedro, Axel y Montse porque estuvieron conmigo mucho más tiempo haciendo pasar los mejores años en la prepa y la universidad y porque me ofrecieron su amistad incondicional. Aunque algunos ya no están a mi lado, agradezco los grandes momentos que estuvieron a mi lado, porque aprendí muchas cosas de cada uno de ellos.

A Valeria, ya que estaré eternamente agradecido por su compañía en esta etapa de la vida, por su cariño, por su amor, por su paciencia, por hacerme sentir y ser una mejor persona a diario y sobre todo por creer en mí. ¡Mil gracias por todo, cariño!

A mis profesores, que gracias a sus enseñanzas me he formado ética y profesionalmente. En mención especial para mi tutor y más que maestro, un amigo, el Mtro. Israel Morales Sánchez que por su tiempo, paciencia y enseñanzas, ya que gracias a él he podido concluir este trabajo. Y también un agradecimiento a la C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez por su dedicación al apoyo de la elaboración de este trabajo.

A mi querida facultad de odontología, porque a través de ella, aprendí el arte de una carrera noble y hermosa. Sin duda alguna agradecimientos a mi querida UNAM. Por ofrecer los mejores años de

mi vida, por ayudarme a prepararme brindándome sus espacios, sus aulas, sus alumnos y profesores y por hacerme sentir un gran orgullo, pasión y sobre todo amor por esta mi alma mater. Gracias a todo esto puedo gritar que soy orgullosamente UNAM...

Solo me queda agradecer a dios y a la vida por brindarme la compañía de grandiosas personas y permitirme seguir mi camino, porque esto es solo el principio de muchos éxitos más.

Con cariño Daniel Montes Ramírez.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	8
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES	9
1.1 Neoplasia.....	9
1.1.1 Tumores benignos	10
1.1.2 Tumores malignos	10
1.1.3 Tumores mixtos	12
1.2 Diferenciación y anaplasia	12
1.3 Metaplasia y displasia.....	14
1.4 Invasión local y metástasis	16
1.5 Condiciones predisponentes adquiridas	19
1.6 Importancia de las alteraciones genéticas y epigenéticas	21
1.7 Rasgos celulares y moleculares del cáncer.....	25
1.8 Autosuficiencia de las señales de crecimiento: oncogenes	27
1.9 Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas.....	30
1.9.1 Factores de crecimiento.....	31
1.9.2 Receptores de los factores de crecimiento.....	32
1.9.3 Componentes distales en la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa	32
1.9.3.1 Mutaciones de RAS.....	33
1.9.3.2 Mutaciones Oncogénicas de BRAF Y PI3K.....	34
1.9.4 Alteraciones de la tirosina cinasas no asociadas a receptores	35
1.9.5 Factores de trascrición.....	36
1.9.5.1 Oncogén MYC	36
1.9.5.2 Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas	38
1.10 Genes supresores de tumores	41
1.10.1 RB	42
1.10.2 TP53.....	44
1.11 Sarcomas	47

CAPÍTULO 2 SARCOMA DE KAPOSI	49
2.1. Antecedentes.....	49
2.2 Características.....	52
2.3 Histopatología.....	53
2.4 Sarcoma de Kaposi en cavidad oral	60
2.5 Clasificación	68
2.5.1 El SK clásico	68
2.5.2 El SK africano endémico	71
2.5.3 El SK asociado a terapia inmunosupresora.....	72
2.5.4 El SK asociado a SIDA (epidémico)	73
2.6 Diagnóstico diferencial.....	80
2.7 Diagnóstico	87
2.8 Tratamiento	88
CONCLUSIONES	109
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia maligna de células de origen endotelial, con dendrocitos dérmicos/submucosos, macrófagos, linfocitos. Es una neoplasia angioproliferativa poco frecuente y multicéntrica, de bajo grado asociado con la infección por el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), se caracteriza por la proliferación de células fusiformes.

Las lesiones del SK son cutáneas, linfáticas, mucosa y a órganos internos, inician con una mácula de color violáceo, purpura o marrón posteriormente evolucionan a placas y nódulos lisos, bien demarcados. El SK puede ser uni o multifocal.

El SK tiene 4 variantes: SK clásico, SK endémico, SK asociado a terapia inmunosupresora y SK asociado a VIH. El VHH-8 es el agente etiológico de todos los tipos.

El SK clásico se caracteriza por la afectación a hombres mayores de edad, la mayoría de las lesiones se limitan a la piel de las extremidades inferiores, en ocasiones puede afectar ganglios linfáticos y órganos internos. El tipo clásico de SK tiene un curso crónico de avance lento, pero en ocasiones puede tener un curso agudo, de progresión rápida y con compromiso de órganos internos, donde el pronóstico es grave.

El SK endémico se presenta en regiones de África. Este sarcoma se caracteriza por tener tres variantes diferentes. Una variante nodular, similar al SK clásico con un curso benigno; la variante florida se caracteriza por lesiones cutáneas extensas e infiltrantes que afecta piel musculo y huesos y el tipo linfadenopático que afecta principalmente a niños y adolescentes, se

caracteriza por la afectación grave a ganglios linfáticos, el curso es muy agresivo con una esperanza de vida de 2 años.

El SK asociado a terapia inmunosupresora, es una complicación poco frecuente que afecta a pacientes con trasplante de órganos, quimioterapia, tratamientos a largo plazo con inmunosupresores. Las lesiones pueden afectar piel, ganglios linfáticos y órganos internos.

El SK asociado a VIH es una variante diferente al SK clásico, ya que las lesiones se localizan en tronco, brazos, órganos internos y cabeza y cuello. Las lesiones orales son más frecuentes que en las otras variantes, ya que la mayoría de los pacientes presentan lesiones de SK iniciales en boca. Las lesiones son múltiples con un curso crónico o rápido dependiendo el grado de inmunosupresión y el uso de terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA). Las lesiones de SK pueden estar acompañadas por otras lesiones como candidiasis, leucoplasia, enfermedad periodontal, entre otras.

Es por ello que el conocer las características clínicas de esta entidad es prioritaria para la formación odontológica, estableciendo un correcto diagnóstico y por consiguiente un manejo multidisciplinario correcto y oportuno mejorando la calidad y cantidad de vida del paciente.

OBJETIVO

Describir el origen del sarcoma de Kaposi, así como reconocer las diferentes variantes clínicas e histopatológicas, ya que se trata de una patología que puede pasar desapercibida durante la exploración bucal y/o confundirla con una alteración que puede pasarse por alto. También se conocerá las formas de tratamiento de manera que se tenga un panorama de los métodos empleados para atender este padecimiento.

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

1.1 Neoplasia

Significa “crecimiento nuevo”. Se puede definir como una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afecta a una sola célula y a su progenie clónica. Las mutaciones causantes proporcionan a las células neoplásicas una ventaja para la supervivencia y el crecimiento, que permiten su proliferación excesiva e independiente de las señales fisiológicas de crecimiento. No tienen ningún propósito útil, no ocurren en respuesta a un estímulo adecuado y continúan creciendo a expensas del huésped. Todos los tumores poseen dos componentes esenciales: 1) las células neoplásicas, que constituyen el parénquima tumoral, y 2) el estroma reactivo, compuesto por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y un número variable de células del sistema inmunitario adaptativo e innato. Se dice que un tumor es una masa de células que surge por una proliferación. La clasificación de tumores y de su comportamiento se basa en el comportamiento parenquimatoso, pero su velocidad de crecimiento y propagación dependen del estroma. Los tumores se clasifican en benignos y malignos.^{1,2}

1.1.1 Tumores benignos

La neoplasia o tumor benigno contiene células bien diferenciadas que están aglomeradas en una sola masa debido a que desarrollan un borde de tejido conectivo denominado cápsula fibrosa, lo que implica que permanecerá localizado, no se propagará a otros sitios y es susceptible de extirpación quirúrgica local. En general, los tumores benignos suelen nombrarse agregando el sufijo **oma** al tipo de tejido parenquimatoso del que se origina el tumor. Por ejemplo, los tumores de células mesenquimales siguen esta regla (*fibroma* es un tumor benigno que se origina de tejido fibroso,

condroma derivado de tejido cartilaginoso). Por el contrario, la nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja; algunos se clasifican en función de sus células de origen, otros en patrones microscópicos y otros en su arquitectura macroscópica, por ejemplo *El adenoma* se aplica a las neoplasias epiteliales benignas derivadas de las glándulas; Las neoplasias epiteliales benignas que producen proyecciones verrugosas o verrugosas microscópicas o macroscópicas de las superficies epiteliales se conocen como *papilomas*, Aquellos que forman grandes masas quísticas, como en el ovario, se conocen como *cistadenomas*. Algunos tumores producen patrones papilares que sobresalen en los espacios quísticos y se denominan *cistadenomas papilares*. Cuando una neoplasia benigna o maligna produce una proyección macroscópicamente visible sobre la superficie de la mucosa y se proyecta, por ejemplo, hacia la luz gástrica o colónica, se denomina *pólipo*.^{1, 2}

1.1.2 Tumores malignos

Se denominan en conjunto *cáncer*. Pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse a sitios remotos (*metastatizar*), tienen potencial de causar la muerte. La nomenclatura es similar al utilizado para las neoplasias benignas, con ciertas adiciones. Los tumores malignos que surgen de los tejidos sólidos mesenquimales generalmente se llaman *sarcomas* (Por ejemplo: *fibrosarcoma*, *condrosarcoma*, *leiomiomasarcoma* y *rabdomiosarcoma*), mientras que aquellos que surgen de las células formadoras de sangre se denominan *leucemias* (literalmente, sangre blanca) o *linfomas*. (Tumores de linfocitos o sus precursores). Las neoplasias malignas de origen de células epiteliales, derivadas de cualquiera de las tres capas germinales, se llaman *carcinomas*. A veces, el tejido u órgano de origen puede identificarse y se agrega como un descriptor, como en el *adenocarcinoma de células renales*. No es infrecuente que un *cáncer* esté compuesto de células de origen desconocido y debe designarse simplemente como un tumor maligno indiferenciado.^{1, 2}

Los tumores malignos también tienden a crecer más rápidamente que los tumores benignos. Los tumores malignos llegan a comprimir los vasos sanguíneos y superan su riego sanguíneo, con lo que causan isquemia y lesión tisular (tabla 1).^{1, 2}

Tabla 1 Comparación entre tumores benignos y malignos.

Características	Benigno	Maligno
Diferenciación anaplasia /	Bien diferenciado; estructura a veces típica del tejido de origen	Alguna falta de diferenciación (anaplasia); estructura a menudo atípica
Tasa de crecimiento	Por lo general progresivo y lento; puede pararse o retroceder; figuras mitóticas raras y normales	Errático, puede ser lento a rápido; las figuras mitóticas pueden ser numerosas y anormales
Invasión local	Por lo general, masas cohesivas, expansivas y bien demarcadas que no invaden ni se infiltran en los tejidos normales circundantes	Localmente invasivo, infiltrando el tejido circundante; a veces puede ser engañosamente cohesivo y expansivo
Metástasis	Ausente	Frecuente; más probable con grandes tumores primarios indiferenciados

1.1.3 Tumores mixtos

En la mayoría de las neoplasias benignas y malignas, todas las células parenquimatosas se parecen mucho entre sí. Sin embargo, con poca frecuencia, la diferenciación divergente de un único clon neoplásico crea un *tumor mixto*, como el tumor mixto de la glándula salival. Estos tumores contienen componentes epiteliales diseminados dentro de un estroma mixoide que puede contener islas de cartílago o hueso. Todos estos elementos surgen de un único clon capaz de producir células epiteliales y mioepiteliales; por lo tanto, la designación preferida de esta neoplasia es *adenoma pleomórfico*. La mayoría de las neoplasias están compuestas de una sola capa germinal con excepción del *teratoma* (Derivado de más de una capa de células germinales).¹

1.2 Diferenciación y anaplasia

La diferenciación se refiere al grado en que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan a las células parenquimatosas normales correspondientes, tanto morfológica como funcionalmente; la falta de diferenciación se llama *anaplasia*. En general, los tumores benignos están bien diferenciados, las mitosis generalmente son raras y tienen una configuración normal. Mientras que las neoplasias malignas exhiben un amplio rango de diferenciación de células parenquimatosas, la mayoría presenta alteraciones morfológicas que revelan su naturaleza maligna. En el otro extremo del espectro se encuentran los tumores que muestran poca o ninguna evidencia de diferenciación. Entre los dos extremos se encuentran los tumores que se conocen como moderadamente bien diferenciados.¹

Las neoplasias malignas que se componen de células pobremente diferenciadas se dice que son *anaplásicas*. La anaplasia se considera un sello distintivo de malignidad. A menudo se asocia con muchos otros cambios morfológicos:

Pleomorfismo: Las células cancerosas a menudo muestran pleomorfismo que es una variación en tamaño y forma. las células dentro del mismo tumor no son uniformes, sino que van desde células pequeñas con apariencia indiferenciada hasta *células gigantes tumorales* muchas veces más grandes que sus vecinos.¹

La morfología nuclear anormal: Característicamente, los núcleos son desproporcionadamente grandes para la célula, con una proporción de núcleo a citoplasma que puede aproximarse a 1: 1 en lugar de 1: 4 o 1: 6 normal. El núcleo es variable e irregular, la cromatina esta toscamente agrupada y distribuida a lo largo de la membrana nuclear, o hipercromático y nucléolos anormalmente grandes.¹

Mitosis: En tumores indiferenciados, muchas células se encuentran en mitosis, lo que refleja la alta actividad proliferativa de las células parenquimatosas. La presencia de mitosis, sin embargo, no indica necesariamente que un tumor sea maligno o que el tejido sea neoplásico. Más importante como característica morfológica de la malignidad son las figuras mitóticas atípicas y extrañas, a veces con husos tripolares, cuadripolares o multipolares.¹

Perdida de polaridad: la orientación de las células anaplásicas está marcadamente alterada. Las sábanas o grandes masas de células tumorales crecen de forma anárquica y desorganizada.¹

Otros cambios: Es evidente que las células tumorales crecientes requieren un suministro de sangre, pero a menudo el estroma vascular es insuficiente y, como resultado, muchos tumores malignos que crecen rápidamente desarrollan grandes áreas centrales de necrosis isquémica.¹ *Figura 1*

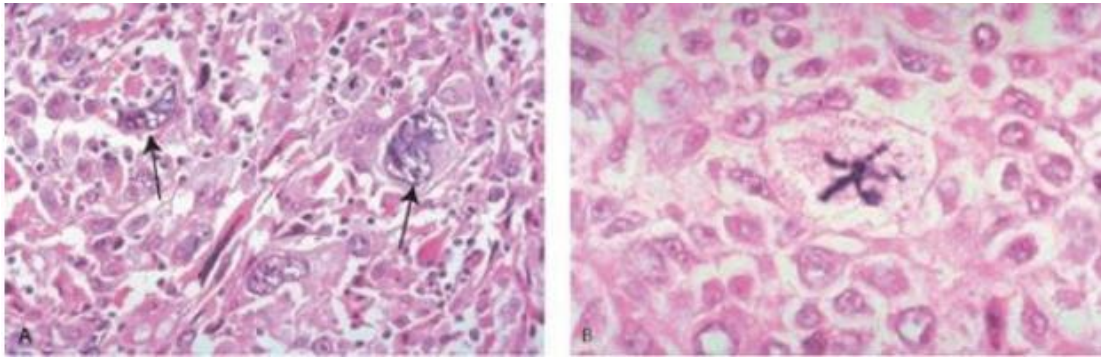


Figura 1 A) Las células de este carcinoma anaplásico son altamente pleomórficas (es decir, tienen diversos tamaños y formas). Los núcleos son hipercromáticos y son grandes en comparación con el citoplasma. Están presentes células gigantes tumorales multinucleadas (flechas). (B) Una célula maligna en metafase muestra una figura mitótica anómala.²

Cuanto mejor sea la diferenciación de la célula transformada, más completamente conservará las capacidades funcionales de su equivalente normal. Por lo que las neoplasias bien diferenciadas secretan sustancias características de su origen. Las células altamente anaplásicas pierden su semejanza con las células normales de las que han surgido. En algunos casos, surgen funciones nuevas e imprevistas y pueden dar lugar a síndromes paraneoplásicos. Los tumores anaplásicos de crecimiento rápido son menos propensos a tener actividad funcional especializada.¹

1.3 Metaplasia y displasia

Metaplasia: se define como un cambio reversible de un tipo de célula por otro tipo. La metaplasia casi siempre se encuentra en asociación con daño tisular, reparación y regeneración. La conversión de los tipos de células nunca sobrepasa los límites del tipo de tejido primario (por ejemplo, un tipo de célula epitelial tal vez se convierta en otro tipo de célula epitelial, pero no en una célula de tejido conectivo).^{1, 2}

Displasia: Significa "crecimiento desordenado". Se encuentra principalmente en el epitelio y se caracteriza por una serie de cambios que incluyen una

pérdida en la uniformidad de las células individuales, así como una pérdida en su orientación arquitectónica, pueden exhibir pleomorfismo y, a menudo, contienen núcleos hiper cromáticos con una alta relación núcleo-citoplasma. La displasia puede ser un precursor de la transformación maligna, no siempre progresa a cáncer. Cuando los cambios displásicos son marcados e implican todo el espesor del epitelio, pero la lesión no penetra en la membrana basal, se considera una neoplasia preinvasiva y se conoce como *carcinoma in situ*. Una vez que las células tumorales irrumpen en la membrana basal, se dice que el tumor es *invasivo* (figura 2).^{1,2}

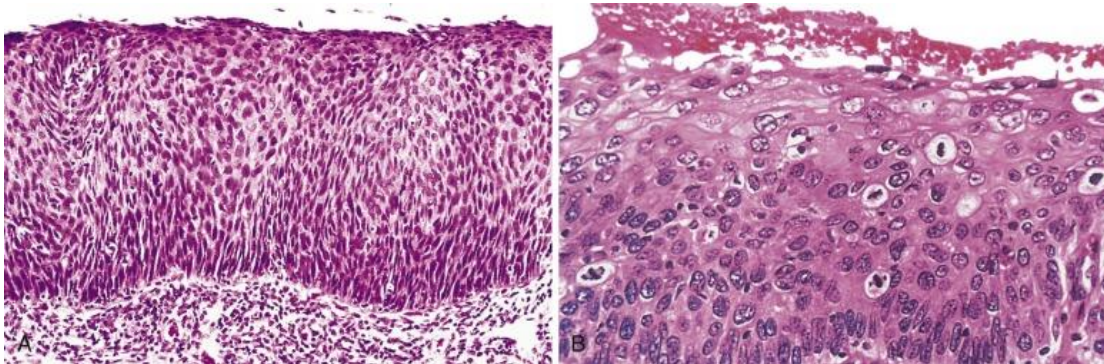


Figura 2 A, carcinoma in situ. Una vista de baja potencia muestra que el epitelio está completamente reemplazado por células displásicas atípicas. No hay diferenciación ordenada de células escamosas. La membrana basal está intacta y no hay tumor en el estroma subepitelial. B Esta imagen a gran aumento de otra región muestra el fracaso de la diferenciación normal, marcado pleomorfismo nuclear y celular, y numerosas figuras mitóticas que se extienden hacia la superficie.

1.4 Invasión local y metástasis

El crecimiento de cánceres se acompaña de infiltración progresiva, invasión y destrucción del tejido circundante, mientras que casi todos los tumores benignos crecen como masas expansivas cohesivas que permanecen localizadas en su sitio de origen y carecen de la capacidad de infiltrarse, invadir o producir metástasis a distancia. Los tumores malignos están, en general, mal demarcados del tejido normal circundante, y no existe un plano de escisión bien definido, sin embargo, los tumores malignos que se expanden lentamente desarrollan una cápsula de hileras de células que penetran el margen e infiltran las estructuras adyacentes, un patrón de crecimiento parecido a un cangrejo que constituye la imagen popular del cáncer.^{1,2}

La mayoría de los cánceres sintetizan y secretan enzimas que desintegran proteínas y contribuyen a la infiltración, invasión y penetración de los tejidos circundantes que hace difícil o imposible su resección quirúrgica. Es necesario eliminar un margen considerable de tejidos aparentemente normales adyacentes a la neoplasia infiltrante con el fin de asegurar la escisión local completa.^{1,2}

La metástasis ocurre por la diseminación de un tumor por vía linfática, vasos sanguíneos y cavidades corporales a sitios que son físicamente discontinuos con el tumor primario, y marca inequívocamente a un tumor como maligno, ya que, por definición, los tumores benignos no producen metástasis. Todos los tumores malignos pueden metastatizar, pero algunos lo hacen con poca frecuencia.^{1,2}

La probabilidad de metástasis de un tumor primario se correlaciona con la falta de diferenciación, invasión local agresiva, crecimiento rápido y gran tamaño. Sin embargo, hay innumerables excepciones. Las lesiones pequeñas, bien diferenciadas y de crecimiento lento algunas veces hacen

metástasis extensamente; por el contrario, algunas lesiones grandes de crecimiento rápido permanecen localizadas durante años.¹

El transporte a través de los vasos linfáticos es la vía más común para la diseminación inicial de los carcinomas, los sarcomas también pueden usar esta vía. Los tumores no contienen vasos linfáticos funcionales, pero los vasos linfáticos ubicados en los márgenes del tumor son aparentemente suficientes para la diseminación linfática de las células tumorales.¹ Cuando ocurre metástasis a través de la vía linfática, las células tumorales se alojan primero en el ganglio linfático inicial (centinela) que recibe el drenaje proveniente del sitio tumoral. Una vez dentro de este ganglio linfático, en ocasiones las células mueren por falta de un ambiente adecuado, crecen hasta formar una masa palpable o permanecen inactivas por razones desconocidas. Si sobreviven y crecen, las células cancerosas se diseminan desde ganglios linfáticos más distantes hacia el conducto torácico y entonces obtienen acceso a la circulación sanguínea.² Figura 3

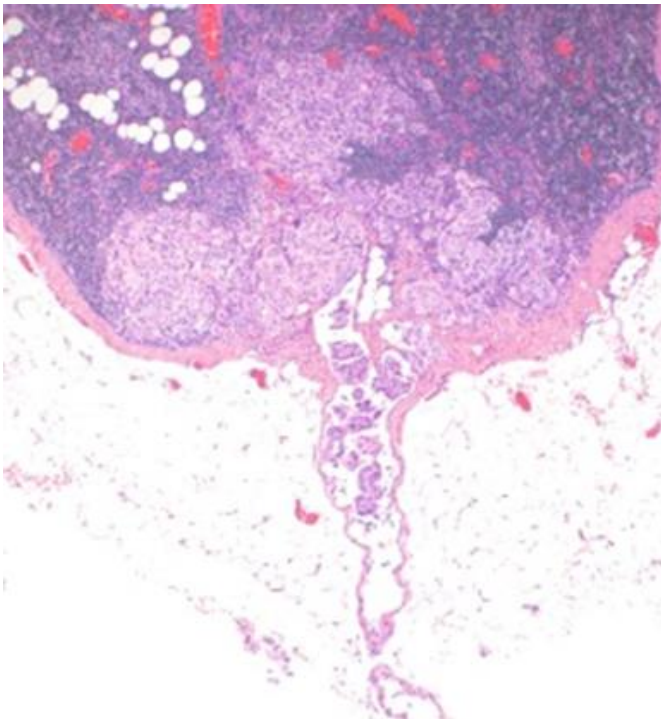


Figura 3 Metástasis en los ganglios linfáticos axilares de un carcinoma de mama.¹

La diseminación hematológica es típica de los sarcomas, pero también se observa con los carcinomas. Las células cancerosas también entran en los vasos sanguíneos relacionados con el tumor que infiltran el tumor o que se encuentran en su periferia. Las arterias, con sus paredes más gruesas, se penetran con menos facilidad que las venas (figura 4).^{1, 2}



Figura 4 Hígado repleto de metástasis.

La diseminación arterial puede ocurrir, sin embargo, cuando las células tumorales pasan a través de los lechos capilares pulmonares o derivaciones arteriovenosas pulmonares o cuando las metástasis pulmonares en sí mismas dan lugar a émbolos tumorales adicionales. Con la invasión venosa, las células de transmisión sanguínea siguen el flujo venoso que drena el sitio de la neoplasia, y las células tumorales a menudo se detienen en el primer lecho capilar que encuentran. Los pulmones son los más frecuentemente involucrados en dicha diseminación hematológica, ya que todo el drenaje

venoso portal fluye hacia el hígado y toda la sangre de las venas cavas fluye hacia los pulmones. Las características distintivas de los tumores malignos y benignos se resumen en la (figura 5).¹

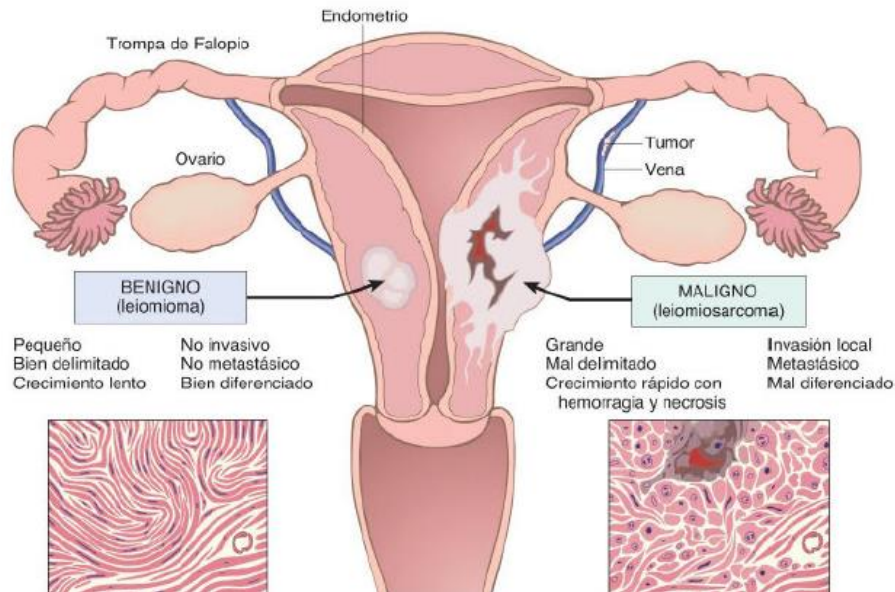


Figura 5 Comparación entre un tumor benigno (Leiomioma) y maligno (leiomiosarcoma) del mismo origen.

1.5 Condiciones predisponentes adquiridas

Las afecciones adquiridas que predisponen al cáncer se pueden dividir en inflamaciones crónicas, lesiones precursoras y estados de inmunodeficiencia.¹

Inflamación crónica y cáncer: Al igual que con cualquier causa de daño tisular, cada uno de estos trastornos se acompaña de una proliferación compensatoria de células que sirve para reparar el daño. En algunos casos, la inflamación crónica puede aumentar las células madre de tejido, que pueden ser particularmente susceptibles a la transformación. Además, las células inmunitarias activadas producen especies reactivas de oxígeno que son directamente genotóxicas, así

como mediadores inflamatorios que pueden promover la supervivencia de las células espectadoras, incluso frente al daño genómico. La lesión epitelial crónica a menudo conduce a la metaplasia, la sustitución de un tipo de célula por un segundo que es más capaz de sobrevivir al insulto en curso. En el corto plazo, estos cambios pueden ser adaptativos; el organismo debe sobrevivir, y las células dañadas pueden repararse o eliminarse más tarde. Sin embargo, durante periodos de tiempo más largos (de años a décadas), tales alteraciones pueden permitir que las células con mutaciones potencialmente oncogénicas sobrevivan, lo que eventualmente conduce al cáncer.¹

Lesiones precursoras y cáncer: Muchas lesiones precursoras surgen en el contexto de la inflamación crónica y pueden reconocerse por la presencia de metaplasia. Otras lesiones precursoras son hiperplasias no inflamatorias. Otra lesión precursora relativamente frecuente es la *leucoplasia*, un engrosamiento del epitelio escamoso que puede aparecer en la cavidad oral, en el pene o la vulva y dar lugar al carcinoma escamoso. El último grupo de lesiones precursoras son las neoplasias benignas en riesgo de transformación maligna.¹

Estados de inmunodeficiencia y cáncer: Los pacientes que son inmunodeficientes, y particularmente aquellos que tienen déficits en la inmunidad de las células T, tienen un mayor riesgo de cánceres, especialmente aquellos causados por virus oncogénicos. Estos tumores asociados de forma viral incluyen principalmente linfomas, pero también ciertos carcinomas e incluso algunos sarcomas y proliferaciones similares al sarcoma.¹

1.6 Importancia de las alteraciones genéticas y epigenéticas

El daño genético no letal es un elemento esencial de la carcinogénesis: El daño inicial (o mutación) puede ser causado por exposiciones ambientales, puede ser heredado en la línea germinal, o puede ser espontáneo y aleatorio. El término ambiental se refiere a cualquier mutación adquirida causada por agentes exógenos, como virus o sustancias químicas ambientales, o por productos endógenos del metabolismo celular.^{1, 2}

Un tumor se forma por la expansión clonal de una sola célula precursora que ha sufrido daño genético (es decir, los tumores son clonales): Las alteraciones en el ADN son heredables y pasan a las células hijas, por lo que todas las células de un tumor individual comparten el mismo conjunto de mutaciones que estaban presentes en el momento de la transformación. Dichas mutaciones específicas de tumor se identifican con mayor frecuencia mediante secuenciación de ADN (por ejemplo: Mutaciones puntuales) o mediante análisis cromosómicos (por ejemplo: Translocaciones cromosómicas y cambios en el número de copias)¹

Cuatro clases de genes reguladores normales: las promotoras del crecimiento protooncogenes, los genes supresores de tumor que inhiben el crecimiento, los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis), y genes implicados en la reparación del ADN; son los principales objetivos de mutaciones causantes de cáncer: Las mutaciones que activan *los protooncogenes* generalmente causan un aumento excesivo en una o más funciones normales del producto génico codificado, o a veces imparten una función completamente nueva en el producto génico afectado que es oncogénico. Debido a que estas mutaciones causan una "ganancia de función", pueden transformar las células a pesar de la presencia de una copia normal del mismo gen. Por lo tanto, en el lenguaje genético, los oncogenes son dominantes sobre sus contrapartes normales. Las

mutaciones que afectan *los genes supresores de tumores* generalmente causan una "pérdida de función" y, en la mayoría de los casos, ambos alelos deben dañarse antes de que se produzca la transformación. Por lo tanto, los genes supresores de tumores mutados usualmente se comportan de forma recesiva. Sin embargo, hay excepciones: a veces la pérdida de un único alelo del gen supresor tumoral (un estado denominado haploinsuficiencia) reduce la actividad de la proteína codificada lo suficiente como para liberar los frenos de la proliferación celular y la supervivencia. Tal hallazgo indica que dos "dosis" del gen son esenciales para la función normal. Los *Genes reguladores de apoptosis* pueden adquirir anomalías que producen menos muerte y, por lo tanto, una mayor supervivencia de las células. Estas anomalías incluyen mutaciones de ganancia de función en genes cuyos productos suprimen la apoptosis y las mutaciones de pérdida de función en genes cuyos productos promueven la muerte celular. Mutaciones con pérdida de función que afectan *los genes de reparación del ADN* Contribuyen a la carcinogénesis indirectamente al perjudicar la capacidad de la célula para reconocer y reparar el daño genético no letal en otros genes. Como resultado, las células afectadas adquieren mutaciones a una velocidad acelerada, un estado denominado *fenotipo de mutador* que está marcado por *la inestabilidad genómica*.^{1,2}

La carcinogénesis es el resultado de la acumulación de mutaciones complementarias de forma escalonada a lo largo del tiempo (*figura 6*).¹

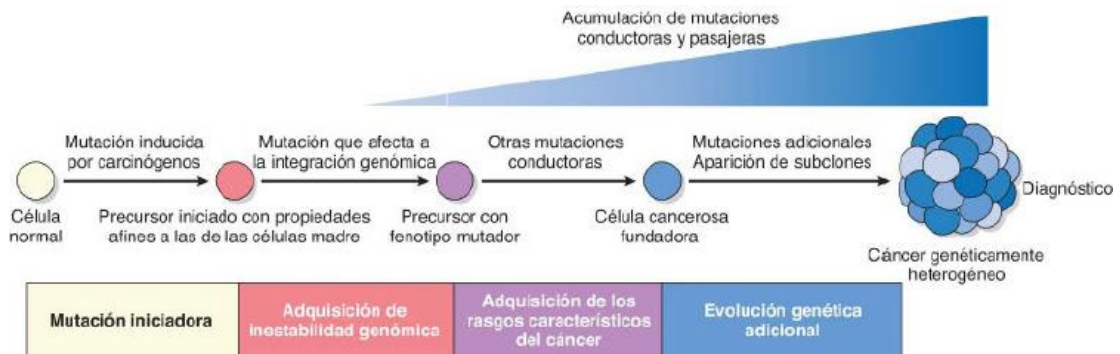


Figura 6 Génesis del cáncer a través de adquisición escalonada de mutaciones.

- Las mutaciones que contribuyen el fenotipo maligno se denominan *mutaciones conductoras*: La primera mutación conductora que pone a la célula en la senda de la malignidad es la *mutación iniciadora* que normalmente se mantiene en todas las células del cáncer. Sin embargo, debido a que ninguna mutación parece estar completamente transformada, el desarrollo de un cáncer requiere que la célula "iniciada" adquiera varias mutaciones adicionales del controlador, cada una de las cuales también contribuye al desarrollo del cáncer. El tiempo durante el cual ocurre esto parece ser prolongado; incluso en cánceres agresivos que clínicamente pueden aparecer "de la nada" La persistencia de estas células iniciadas durante el pródromo preclínico tan largo es compatible con la idea de que el cáncer se origina de células con propiedades afines a las células madre, denominadas *células madre cancerosas*, dotadas de capacidad de autorreplicación y persistencia a largo plazo.¹
- Las mutaciones con pérdida de función en los genes que mantienen la integridad genómica parecen ser un primer paso común en el camino hacia la malignidad, particularmente en tumores sólidos. Las mutaciones que conducen a la inestabilidad genómica no solo aumentan la probabilidad de adquirir mutaciones del conductor, sino que también aumentan en gran medida la frecuencia de mutaciones que no tienen consecuencias fenotípicas, las denominadas

mutaciones pasajeras, que son mucho más comunes que las mutaciones del conductor. Como resultado, cuando una célula adquiere todas las mutaciones del controlador que se necesitan para un comportamiento maligno, puede sufrir cientos o incluso miles de mutaciones adquiridas. ¹

Una vez establecidos, los tumores evolucionan genéticamente durante su crecimiento y progresión bajo la presión de la selección darwiniana (supervivencia del más adaptado). Desde el principio, todas las células en un tumor son genéticamente idénticas. Sin embargo, en el momento en que un tumor llama la atención clínica, ha pasado por un mínimo de 30 duplicaciones de células. Es probable que este número sea una subestimación sustancial, ya que una fracción de las células en casi todos los tumores muere por apoptosis, y algunas veces tales células son numerosas. Durante este proceso, hay competencia entre las células tumorales por el acceso a nutrientes y nichos microambientales, y los subclones con la capacidad de crecer demasiado tienden a "ganar" esta lucha darwiniana y dominan la masa tumoral, solo para ser reemplazados por otros subclones, también malignos. Esta tendencia perniciosa de los tumores a volverse más agresivos con el tiempo se conoce como *progresión tumoral*. Como resultado, a pesar de que los tumores malignos son de origen clonal, cuando se vuelven clínicamente evidentes, sus células constituyentes a menudo son extremadamente heterogéneas genéticamente, particularmente tumores con un fenotipo mutador. La selección de las células más aptas puede explicar no solo la historia natural del cáncer, sino también los cambios en el comportamiento del tumor después de la terapia. Una de las presiones selectivas más profundas a las que se enfrentan las células cancerosas es la quimioterapia o la radioterapia. Los tumores que reaparecen después de la terapia casi siempre se encuentran resistentes si se administra el mismo tratamiento nuevamente, presumiblemente porque la

terapia selecciona subclones preexistentes que, por casualidad, tienen un genotipo que les permite sobrevivir.¹

Además de las mutaciones del ADN, las aberraciones epigenéticas también contribuyen a las propiedades malignas de las células cancerosas. Las modificaciones epigenéticas incluyen la *metilación del ADN*, que tiende a silenciar la expresión génica, y las *modificaciones de las histonas*, las proteínas que empaquetan el ADN en cromatina, que dependiendo de su naturaleza puede potenciar o atenuar la expresión génica. En conjunto, la metilación del ADN y las modificaciones de histonas dictan qué genes se expresan, lo que a su vez determina el compromiso del linaje y el estado de diferenciación de las células tanto normal como neoplásicas. La metilación aberrante del ADN en las células cancerosas es responsable del silenciamiento de algunos genes supresores de tumores, mientras que los cambios específicos del tumor en las modificaciones de las histonas pueden tener efectos de gran alcance sobre la expresión génica en las células cancerosas.^{1,2}

1.7 Rasgos celulares y moleculares del cáncer

Parece que todos los cánceres muestran ocho cambios fundamentales en la fisiología celular, que se consideran los sellos distintivos del cáncer (*figura 7*).¹

- Autosuficiencia en las señales de crecimiento. Una manera relativamente frecuente en la cual las células cancerosas obtienen crecimiento autónomo es a través de mutaciones en genes que controlan las vías de señalización del factor de crecimiento., generalmente como consecuencia de la activación del oncogén.^{1,2}

- Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento. Los tumores pueden no responder a las moléculas que inhiben la proliferación de las células normales, generalmente debido a la inactivación de genes supresores de tumores que codifican componentes de estas vías inhibitoras del crecimiento. ¹

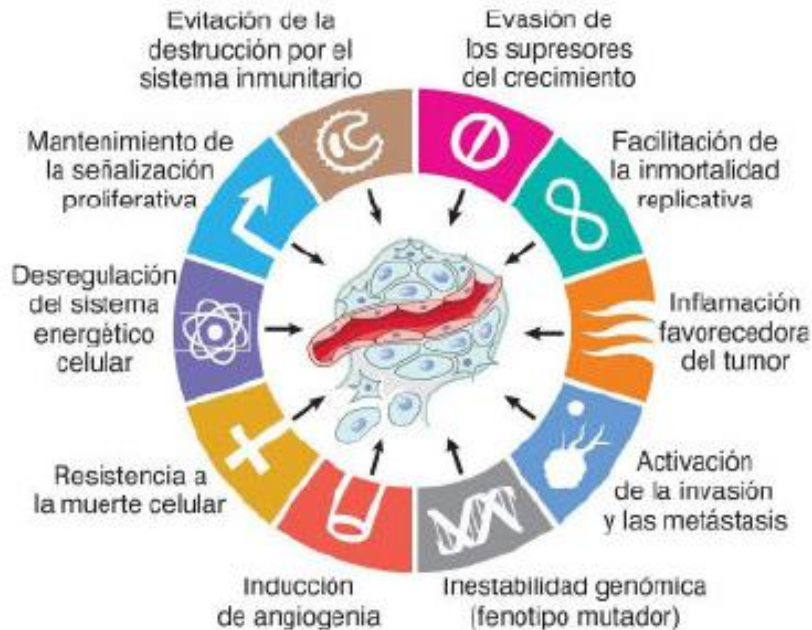


Figura 7 Rasgos característicos del cáncer.

- Alteración del metabolismo celular. Las células tumorales se someten a un cambio metabólico a la glucólisis aeróbica (llamada efecto Warburg), que permite la síntesis de las macromoléculas y orgánulos que se necesitan para el crecimiento celular rápido. La razón por la cual las células en crecimiento dependen de la glucólisis aeróbica se hace evidente cuando se considera que una célula en crecimiento tiene un requisito biosintético estricto; debe duplicar todos sus componentes celulares, ADN, ARN, proteínas, lípidos y orgánulos, antes de que pueda dividirse y producir dos células hijas. ¹

- Evasión de la apoptosis. Los tumores son resistentes a la muerte celular programada.²
- Potencial replicativo ilimitado (inmortalidad). Las células cancerosas se caracterizan por su ilimitada replicación y su inmortalidad que se debe a concentraciones altas de telomerasa que evita el envejecimiento y la senescencia de la célula.^{2,1}
- Angiogénesis sostenida. Las células tumorales no pueden crecer sin un suministro vascular para aportar nutrientes y oxígeno y eliminar los productos de desecho. Por lo tanto, los tumores deben inducir la angiogénesis.^{1,2}
- Capacidad de invadir y metastatizar. Las metástasis tumorales son la causa de la gran mayoría de las muertes por cáncer y surgen de la interacción de los procesos que son intrínsecos a las células tumorales y las señales que se inician en el entorno tisular.^{1,2}
- Capacidad de evadir la respuesta inmune del anfitrión. Recordarán que las células del sistema inmune innato y adaptativo pueden reconocer y eliminar las células que muestran antígenos anormales (por ejemplo: Una oncoproteína mutada). Las células cancerosas presentan una serie de alteraciones que les permiten evadir la respuesta inmune del huésped.^{2,1}

La adquisición de las alteraciones genéticas y epigenéticas que confieren estas características distintivas puede acelerarse por la inestabilidad genómica y por la inflamación que promueve el cáncer. Se consideran características habilitantes porque promueven la transformación celular y la posterior progresión tumoral.¹

1.8 Autosuficiencia de las señales de crecimiento: oncogenes

Los oncogenes son creados por mutaciones en protooncogenes y codifican proteínas llamadas oncoproteínas que tienen la capacidad de promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras de crecimiento

normales. Las oncoproteínas se parecen a los productos normales de los protooncogenes, pero tienen mutaciones que a menudo inactivan los elementos reguladores internos; en consecuencia, su actividad en las células no depende de señales externas. De este modo, las células que expresan oncoproteínas se liberan de los puntos de control y controles normales que limitan el crecimiento y, como resultado, proliferan excesivamente (tabla 2).¹⁻³

Tabla 2 Oncogenes seleccionados, su modo de activación y tumores humanos asociados.¹

Categoría	Protooncogenes	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Factores de crecimiento			
Cadena β de PDGF	<i>PDGFB</i>	Sobreexpresión	Astrocitoma
Factores de crecimiento de fibroblastos	<i>HST1</i>	Sobreexpresión	Osteosarcoma
	<i>FGF3</i>	Amplificación	Cáncer de estómago
			Cáncer de vejiga
			Cáncer de mama
Melanoma			
TGF- α	<i>TGFA</i>	Sobreexpresión	Astrocitomas
HGF	<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Carcinomas hepatocelulares
			Cáncer de tiroides
Receptores del factor de crecimiento			
Familia de receptores EGF	<i>ERBB1 (EGFR)</i> <i>ERBB2 (HER)</i>	Mutación Amplificación	-Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma de mama
Tirosina cinasa 3 afín a FMS	<i>FLT3</i>	Mutación puntual	Leucemia
Receptor para factores neurotróficos	<i>RET</i>	Mutación puntual	Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas tiroideos medulares familiares
PDGF receptor	<i>PDGFRB</i>	Sobreexpresión, translocación	Gliomas, leucemias

Categoría	Protooncogenes	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Receptor del ligando KIT	<i>KIT</i>	Mutación puntual	Tumores del estroma gastrointestinal, seminomas, leucemias
Receptor ALK	<i>ALK</i>	Translocación, formación de gen de fusión	Adenocarcinoma de pulmón, ciertos linfomas
		Mutación puntual	Neuroblastoma
Proteínas involucradas en la transducción de señales			
Proteínas (G)de unión a GTP	<i>KRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y páncreas
	<i>HRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de vejiga y riñón
	<i>NRAS</i>	Mutación puntual	Melanomas, neoplasias hematológicas
	<i>GNAQ</i>	Mutación puntual	Melanoma uveal
	<i>GNAS</i>	Mutación puntual	Adenoma pituitario, otros tumores endocrinos
Tirosina cinasa no ligada a receptores	<i>ABL</i>	Translocación	Leucemia mielógena crónica
		Mutación puntual	Leucemia linfoblástica aguda
Transducción de señal RAS	<i>BRAF</i>	Mutación puntual, translocación	Melanomas, leucemias, carcinoma de colon, otros
Transducción de señal Notch	<i>NOTCH1</i>	Mutación puntual, translocación Reordenación genético	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
Transducción de señal JAK / STAT	<i>JAK2</i>	Translocación	Trastornos mieloproliferativos
			Leucemia linfoblástica aguda
Proteínas reguladoras nucleares			
Activadores transcripcionales	<i>MYC</i>	Translocación	Linfoma de Burkitt
	<i>NMYC</i>	Amplificación	Neuroblastoma
Reguladores del ciclo celular			
Ciclinas	<i>CCND1</i> (Ciclina D1)	Translocación	Linfoma de células del manto, mieloma múltiple
		Amplificación	Cáncer de mama y

Categoría	Protooncogenes	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
			esofágico
Cinasa dependiente de ciclina	<i>CDK4</i>	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Tradicionalmente, las oncoproteínas se han comparado con aceleradores de la replicación de las células y su ADN; por el contrario, los supresores de tumores se han visto como frenos que retrasan o detienen este proceso. La proliferación de células no solo requiere la replicación del ADN, sino también la suficiente biosíntesis de la membrana, la proteína y varias macromoléculas y orgánulos para permitir que una célula "madre" se divida y produzca dos células hijas completas. Las vías de crecimiento celular implicadas en la oncogénesis también inician señales que promueven y coordinan la biosíntesis de todos estos componentes celulares. ¹

1.9 Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas

Los protooncogenes cumplen varias funciones, pero participan, de alguna manera, en las vías de señalización que impulsan la proliferación. Así, los protooncogenes a favor del crecimiento pueden codificar factores de crecimiento, receptores del factor de crecimiento, transductores de señal, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Los correspondientes oncogenes generalmente codifican oncoproteínas que cumplen funciones similares a sus contrapartes normales, con la importante diferencia de que habitualmente son constitutivamente activas. Como resultado de esta actividad constitutiva, las oncoproteínas a favor del crecimiento dotan a las células de autosuficiencia en crecimiento. Por ejemplo, las tirosinas cinasas de los receptores y los componentes de señalización. La señalización de la tirosina cinasa de los receptores es compleja y dispone de una serie de puntos fundamentales de ramificación y

nudos de señalización. De entre estos, la selección darwiniana escoge los factores con mayor impacto sobre el fenotipo maligno. Basándose en esta lógica, el transductor de señales RAS, la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT, revisten, al parecer, especial importancia para el crecimiento de las células cancerosas (figura 8).¹⁻³

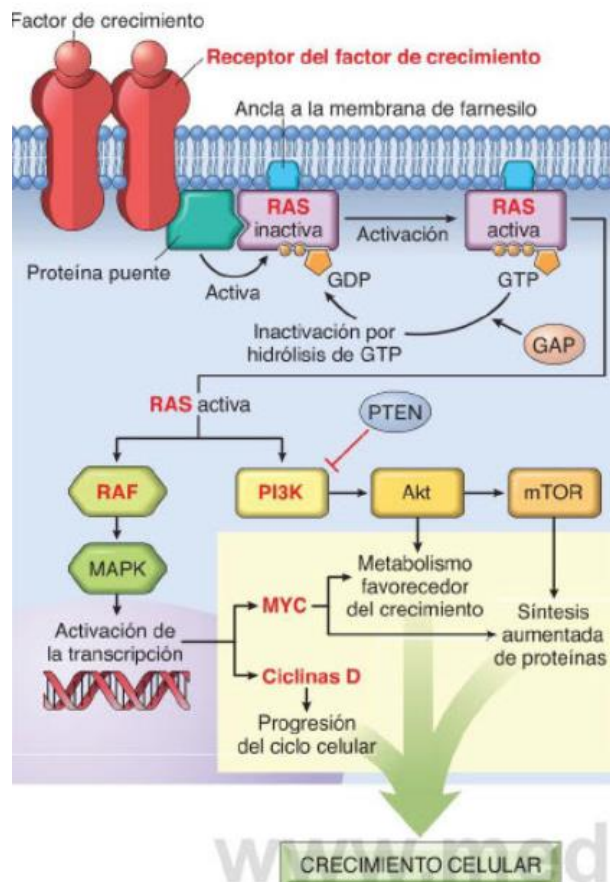


Figura 8 Vías de señalización de los factores de crecimiento en el cáncer. Los receptores de los factores de crecimiento, RAS, PI3K, MYC y las ciclinas D son oncoproteínas activadas por mutaciones en diversos cánceres. Las GAP aplican frenos a la activación de RAS, y la PTEN cumple la misma función que PI3K.

1.9.1 Factores de crecimiento

Las células normales, para proliferar, necesitan el estímulo de los factores de crecimiento. La mayoría de los factores de crecimiento solubles son sintetizados por un único tipo celular y actúan sobre la misma célula vecina estimulando la proliferación (acción paracrina). Sin embargo, ciertas células cancerosas adquieren la capacidad de sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden, creando un ciclo autocrino. En los tumores

donde el ciclo autocrino es un elemento patológico, el gen del factor de crecimiento en sí mismo generalmente no está alterado ni mutado. Más comúnmente, las señales transducidas por otras oncoproteínas causan sobreexpresión e incrementan la secreción de factores de crecimiento, iniciando y amplificando así el ciclo autocrino. ^{1,2}

1.9.2 Receptores de los factores de crecimiento

Una gran cantidad de oncogenes codifica receptores de factores de crecimiento, de los cuales los receptores tirosina cinasas son posiblemente los más importantes en el cáncer. Normalmente, la actividad de la cinasa del receptor se activa transitoriamente mediante la unión de un factor de crecimiento específico al dominio extracelular, un evento que induce un cambio rápido en la conformación del receptor a un estado dimérico activo. El receptor activado autofosforila los residuos de tirosina en su propia cola intracelular, y estos residuos modificados sirven como sitios para el reclutamiento de una serie de moléculas de señalización, incluidos RAS y PI3K, actores clave en la señalización del receptor tirosina cinasa. Las versiones oncogénicas de estos receptores están asociadas con mutaciones que conducen a la actividad constitutiva de la tirosina cinasa independiente del factor de crecimiento. Por lo tanto, los receptores mutantes entregan señales mitógenas continuas a la célula, incluso en ausencia de factor de crecimiento en el medio ambiente. Los receptores de tirosina cinasas pueden activarse constitutivamente en tumores mediante múltiples mecanismos, que incluyen mutaciones puntuales, reordenamientos génicos y amplificaciones génicas. ¹

1.9.3 Componentes distales en la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa

Como se mencionó, la activación del receptor tirosina quinasa estimula RAS y dos principales "ramas" señalizadoras posteriores, la cascada MAPK y la

vía PI3K / AKT. De acuerdo con la importancia de estas vías en la mediación del crecimiento celular, RAS, PI3K y otros componentes de estas vías están frecuentemente implicados en mutaciones con ganancia de función en diferentes tipos de cáncer. Curiosamente, cuando un tumor tiene mutaciones de RAS, las mutaciones de activación en el receptor tirosina quinasa casi siempre están ausentes, al menos dentro del clon tumoral dominante, lo que implica que en dichos tumores el RAS activado puede sustituir completamente a la actividad tirosina quinasa. ¹

1.9.3.1 Mutaciones de RAS

Las mutaciones puntuales de los genes de la familia RAS constituyen el tipo más común de anomalía que involucra protooncogenes en tumores humanos. Los genes RAS, de los cuales hay tres en humanos (HRAS, KRAS, NRAS), fueron descubiertos inicialmente en la transformación de retrovirus. Aproximadamente del 15% al 20% de todos los tumores humanos expresan proteínas RAS mutadas, pero en algunos tipos de cáncer la frecuencia de mutaciones de RAS es mucho mayor. Las proteínas RAS son miembros de una familia de proteínas G pequeñas asociadas a la membrana que se unen a nucleótidos de guanosa (trifosfato de guanosa [GTP] y difosfato de guanosa [GDP]), similares a las proteínas G trimoleculares más grandes. Normalmente fluctúan entre un estado de transmisión de señal excitado en el que están vinculados a GTP y un estado de reposo en el que están vinculados al PIB. La estimulación de receptores tirosina cinasas por factores de crecimiento conduce al intercambio de GDP por GTP y posteriores cambios conformacionales que generan RAS activo, que a su vez estimula los brazos MAPK y PI3K / AKT de la vía de señalización del receptor tirosina cinasa. Estas cinasas posteriores de la cascada fosforilan y activan una serie de efectores citoplásmicos, así como varios factores de transcripción que activan genes que favorecen el crecimiento celular rápido. La activación de RAS es transitoria porque RAS tiene una actividad

de GTPasa intrínseca acelerada por *Proteínas activadoras de GTPasa (GAP)*, que se unen al RAS activo y aumentan su actividad GTPasa en más de 1000 veces, con lo que se termina la transducción de señal. Por lo tanto, las GAP previenen la actividad RAS no controlada. Se han identificado varias mutaciones puntuales distintas de RAS en células cancerosas que reducen notablemente la actividad de GTPasa de la proteína RAS. Como resultado, estas formas mutadas de RAS quedan atrapadas en la forma unida a GTP activada y la célula recibe continuamente señales de crecimiento progresivo. De este escenario se deduce que las consecuencias de las mutaciones de ganancia de función en las proteínas RAS deben imitarse mediante mutaciones de pérdida de función en GAP que normalmente restringen la actividad de RAS.^{1, 4, 5}

1.9.3.2 Mutaciones Oncogénicas de BRAF Y PI3K

- Mutaciones en BRAF. La BRAF es una proteína cinasa de serina/treonina que se encuentra en la parte superior de una cascada de otras cinasas de serina/treonina de la familia MAPK. Al igual que la activación de mutaciones RAS, las mutaciones activadoras de BRAF estimula cada una de estas cinasas y activan, en última instancia, los factores de transcripción. Las mutaciones en otros miembros de la familia MAPK, situados distales a BRAF son poco comunes en el cáncer, lo que sugiere que solo las mutaciones que afectan a factores cercanos a la cascada RAS/MAPK producen señales significativas de crecimiento en la mayoría de los tipos de células.¹
- Mutaciones de la familia de proteínas PI3K también son muy comunes en ciertos cánceres. PI3K es heterodímero compuesto por una subunidad reguladora y una subunidad catalítica, de las cuales existen varias isoformas específicas de tejido. En circunstancias normales, la PI3K se recluta mediante la activación del receptor tirosina quinasa a los complejos proteicos de señalización asociados a la membrana

plasmática. Aquí, como BRAF, activa una cascada de cinasas de serina / treonina, incluido AKT, que es un nodo clave de señalización. AKT tiene muchos sustratos, varios de los cuales son particularmente importantes. mTOR, un sensor del estado nutricional celular se activa con AKT y a su vez estimula la síntesis de proteínas y lípidos. BAD es una proteína proapoptótica inactivada por AKT, un efecto que mejora la supervivencia celular. Del mismo modo, los factores de transcripción FOXO, que activan los genes que promueven la apoptosis, también están regulados negativamente por la fosforilación de AKT. Al igual que RAS, PI3K está regulado negativamente por un importante factor de "frenado" llamado PTEN. Se han encontrado alteraciones en virtualmente todos los componentes de la vía PI3K / AKT en varios cánceres, pero como con la vía RAS / MAPK, los factores en la parte superior de la ruta, PI3K y su antagonista, PTEN, con mayor frecuencia están mutados. Las mutaciones de PI3K afectan a las subunidades catalíticas y generalmente dan como resultado un aumento en la actividad de la enzima.^{1, 5}

1.9.4 Alteraciones de la tirosina cinasas no asociadas a receptores

Las mutaciones que confieren actividad oncogénica ocurren en varias tirosinas cinasas, no asociadas a receptores que normalmente se localizan en el citoplasma o el núcleo. En muchos casos, las mutaciones toman la forma de translocaciones o reordenamientos cromosómicos que crean genes de fusión que codifican tirosina quinasas constitutivamente activas. A pesar de su localización no membranosa, la mayoría de estas oncoproteínas también activan las mismas vías de señalización que los receptores de tirosina cinasa. En otros casos, las tirosinas cinasas no receptoras se activan mediante mutaciones puntuales que anulan la función de dominios reguladores negativos que normalmente mantienen la actividad enzimática

bajo control. Un ejemplo de este tipo de mutación se encuentra en la tirosina cinasa no asociada a receptores JAK2. JAK2 participa en la vía de señalización JAK/STAT, que transduce las señales mitogénicas del factor de crecimiento y los receptores de citocinas que carecen de actividad tirosina quinasa. ¹

1.9.5 Factores de transcripción

Todas las vías de transducción de señales convergen en el núcleo, donde se activa la expresión de los genes diana que orquestan el avance ordenado de la célula a través del ciclo mitótico. De hecho, la consecuencia final de las vías de señalización mitogénicas desreguladas es la estimulación inapropiada y continua de los factores de transcripción nuclear que impulsan los genes promotores del crecimiento. Por lo tanto, como es lógico, que una secuencia de mutaciones de los factores de transcripción que regulan la expresión de los genes y ciclinas favorecedoras del crecimiento sea la autonomía del crecimiento. Los factores de transcripción de esta clase incluyen los productos de los protooncogenes *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS* y *REL*.^{1,6}

1.9.5.1 Oncogén MYC

Pertenece a los genes de respuesta temprana inmediata, que se inducen rápida y transitoriamente mediante la señalización de RAS / MAPK después de la estimulación del factor de crecimiento de las células quiescentes. En circunstancias normales, las concentraciones de proteína MYC están estrechamente controladas a nivel de transcripción, traducción y estabilidad proteica, y prácticamente todas las vías que regulan el crecimiento inciden en MYC a través de uno o más de estos mecanismos. No se conoce como MYC fomenta el crecimiento normal y neoplásico de las células, pero se ha comprobado diversas actividades: ¹

- MYC activa la expresión de muchos genes que están involucrados en el crecimiento celular. ¹

- Algunos genes MYC diana, como ciclinas D, están directamente involucrados en la progresión del ciclo celular.¹
- MYC también regula positivamente la expresión de los genes de ARNr y el procesamiento de ARNr, lo que mejora el ensamblaje de los ribosomas necesarios para la síntesis de proteínas.¹
- MYC regula al alza un programa de expresión génica que conduce a la reprogramación metabólica y el efecto Warburg. Entre los genes implicados en el metabolismo que están regulados positivamente por MYC se encuentran múltiples enzimas glucolíticas y factores implicados en el metabolismo de la glutamina, que contribuyen a la generación de intermedios metabólicos que son necesarios para la síntesis de macromoléculas tales como ADN, proteínas y lípidos.¹
- En función de estos efectos proteicos, MYC puede considerarse un regulador principal de la transcripción del crecimiento celular. De hecho, los tumores humanos de crecimiento más rápido, como el linfoma de Burkitt, que casi siempre tienen una translocación cromosómica que implica MYC.¹
- MYC regula expresión de la telomerasa., la telomerasa es uno de varios factores que contribuyen a la capacidad de replicación sin fin (la inmortalización) de las células cancerosas.¹
- MYC es uno de los numerosos factores de transcripción que pueden actuar juntos para reprogramar células somáticas en células madre pluripotentes. Esta capacidad ha llevado a sospechas de que MYC también puede contribuir a la "troncalidad" de las células cancerosas, otro aspecto importante de la inmortalidad del cáncer.¹

Las mutaciones oncogénicas que implican componentes situados en regiones proximales de vías de señalización elevan los niveles de proteína MYC, aumentando la transcripción de MYC, potenciando la transcripción de MYC, potenciando la traducción de ARNm de MYC y/o estabilizando la

proteína MYC. Así pues, la señalización constitutiva de RAS/MAPK (muchos cánceres), la señalización de Notch (varios cánceres hematológicos), y la señalización de Hedgehog (meduloblastoma) todos transforman las células en parte a través de la regulación positiva de MYC. ¹

1.9.5.2 Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas

Los factores de crecimiento traducen señales que estimulan la progresión ordenada de las células a través de las diversas fases del ciclo celular, el proceso por el cual las células replican su ADN en preparación para la división celular. La progresión de las células a través del ciclo celular está orquestada por *las cinasas dependientes de ciclina* (CDK), que se activan al unirse a las *ciclinas*, debido a la naturaleza cíclica de su producción y degradación. Los complejos CDK-ciclina fosforilan proteínas diana cruciales que impulsan a las células hacia adelante a través del ciclo celular. Mientras que las ciclinas excitan las CDK, *inhibidores de CDK* (CDKI), de los cuales hay muchos, silencian los CDK y ejercen un control negativo sobre el ciclo celular. La expresión de estos inhibidores está regulada negativamente por vías de señalización mitogénicas, promoviendo así la progresión del ciclo celular (tabla 3). ¹

Tabla 3 Componentes del ciclo celular e inhibidores que mutan con frecuencia en el cáncer.

Componente del ciclo celular	Función principal
Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina	
CDK4; Ciclinas D	Forman un complejo que fosforila RB, permitiendo que la célula progrese a través del punto de restricción G ₁
Inhibidores del ciclo celular	
Familia CIP/KIP: p21, p27 (CDKN1A-D)	Bloquean el ciclo celular uniéndose a los complejos ciclina-CDK
	p21 es inducido por el supresor tumoral p53
	p27 responde a supresores de crecimiento como TGF-β
Familia INK4/ARF (CDKN2A-C)	p16/INK4a se une a ciclina D-CDK4 y promueve los efectos inhibidores de RB
	p14 / ARF aumenta los niveles de p53 al inhibir la actividad de MDM2
Componentes del punto de control del ciclo celular	
RB	Proteína supresora de tumores en forma de “bolsa” que se une a los factores de transcripción E2F en su estado hipofosforilado, evitando la transición G ₁ /S; también interactúa con varios factores de transcripción que regulan la diferenciación
p53	Supresor tumoral alterado en la mayoría de los cánceres; causa el paro del ciclo celular y la apoptosis. Actúa principalmente a través de p21 para causar la detención del ciclo celular. Causa apoptosis al inducir la transcripción de genes proapoptóticos, como <i>BAX</i> . Los niveles de p53 están regulados negativamente por MDM2 a través de un ciclo de retroalimentación. p53 se requiere para el punto de control G ₁ /S y es un componente principal del punto de regulación G ₂ /M

Hay dos puntos de control del ciclo celular principal uno en la transición G_1/S y el otro en la transición G_2/M ; cada uno de los cuales está estrechamente regulado por un equilibrio de factores de crecimiento y factores de supresión de crecimiento, así como por sensores de daño en el ADN. Si se activan, estos sensores de daño al ADN transmiten señales que detienen la progresión del ciclo celular y, si el daño celular no se puede reparar, inician la apoptosis. Comprensiblemente, los defectos en el punto de control G_1/S son más importantes en el cáncer, ya que conducen a un crecimiento desregulado, así como a un fenotipo mutador que permite el desarrollo y la progresión del cáncer. Las principales mutaciones asociadas al cáncer que afectan al punto de regulación G_1/S se agrupan ampliamente en dos clases: ¹

- Mutaciones con ganancia de la función de los genes de la ciclina D y CDK4, oncogenes que promueven la progresión G_1/S . Las ciclinas D, CDK4 y CDK6 se comportan como oncogenes gracias a su capacidad de activar la progresión de la fase G1. Las alteraciones en los niveles de ciclinas D son frecuentes en tumores humanos, pero las mutaciones en ciclinas son infrecuentes. Hay tres genes de la ciclina D, D1, D2 y D3, que son funcionalmente intercambiables y, a menudo, desregulados por mutaciones adquiridas en el cáncer, incluidas las translocaciones cromosómicas en tumores linfoides y la amplificación génica en una variedad de tumores sólidos. La amplificación del gen *CDK4* también se produce en melanomas, sarcomas y glioblastomas.^{5, 1}
- Las mutaciones con pérdida de función de los genes supresores de tumores que inhiben la progresión G_1/S . Los CDKI que inhiben complejos de ciclina D/CDK, con frecuencia están mutados o silenciados en muchas malignidades humanas. Por ejemplo, mutaciones en la línea germinal de p16 (CDKN2A) están presentes en

el 25% de las familias propensas al melanoma y la delección o inactivación somática de p16 se ve en el 75% de los carcinomas de páncreas, del 50% de los cánceres de esófago, del 20% al 70% de las leucemias linfoblásticas agudas y del 20% de carcinomas de pulmón de células no pequeñas, sarcomas de tejidos blandos y cánceres de vejiga. Además, los dos genes supresores de tumores más importantes, RB y TP53, ambos codifican proteínas que inhiben la progresión G1/S. ¹

1.10 Genes supresores de tumores

Mientras que los oncogenes impulsan la proliferación de células, los productos de la mayoría de los genes supresores de tumores aplican frenos a la proliferación celular, y las anomalías en estos genes conducen a la falta de inhibición del crecimiento, otra característica fundamental de la carcinogénesis. Las proteínas supresoras de tumores forman una red de puntos de control que evitan el crecimiento incontrolado. Muchos supresores tumorales, como RB y p53, son parte de una red reguladora que reconoce el estrés genotóxico de cualquier fuente y responde deteniendo la proliferación. De hecho, la expresión de un oncogén en células normales con genes supresores de tumores intactos conduce a la inactividad, o al arresto permanente del ciclo celular, en lugar de la proliferación descontrolada. En definitiva, las vías inhibitoras del crecimiento pueden empujar a las células hacia la apoptosis. Otro conjunto de supresores de tumores parece estar involucrado en la diferenciación celular, lo que hace que las células entren en un grupo posmitótico diferenciado sin potencial replicativo. Similar a las señales mitogénicas, inhibitoras del crecimiento, las señales de pro-diferenciación se originan fuera de la célula y usan receptores, transductores de señales y reguladores de la transcripción nuclear para lograr sus efectos; los supresores de tumores forman una parte de estas redes. Por lo tanto, los productos proteicos de los genes supresores de tumores pueden funcionar

como factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas de transducción de señales, receptores de superficie celular y reguladores de respuestas celulares al daño del ADN.^{1, 5}

1.10.4 RB

La RB, un regulador negativo clave de la transición del ciclo celular G1/S, sufre una inactivación directa o indirecta en la mayoría de los cánceres humanos. La RB también controla la diferenciación celular. Existe en un estado hipofosforilado activo en células quiescentes y un estado hiperfosforilado inactivo en células que pasan a través de la transición del ciclo celular G1/S. La función RB puede verse comprometida de dos formas diferentes:¹

- Mutaciones con pérdida de función que involucran ambos alelos RB
- Un cambio del estado hipofosforilado activo al estado hiperfosforilado inactivo por mutaciones de ganancia de función que regulan positivamente la actividad de CDK/ciclina D o por mutaciones de pérdida de función que derogan la actividad de los inhibidores de CDK.¹

La decisión de una célula de progresar de G1 en S es de gran importancia, ya que una vez que una célula entra en la fase S está obligada a completar la mitosis. Los niveles altos de complejos CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D y CDK2/ciclina E conducen a hiperfosforilación e inhibición de RB, liberando factores de transcripción E2F que dirigen la expresión de los genes necesarios para la progresión a la fase S. (*Figura 9*) En general, las vías de señalización de los factores de crecimiento regulan positivamente la actividad de los complejos CDK/ciclina e impulsan las células a través de la transición G1/S, mientras que los inhibidores del crecimiento inclinan la balanza en el otro sentido, regulando positivamente los inhibidores de CDK. La RB es el

lugar de la integración de estas señales opuestas, es decir, un elemento fundamental en la regulación de la progresión del ciclo celular. ^{1, 5}

Dado que la RB se expresa en todas las células, hay pacientes con mutaciones de RB de la línea germinal experimentan preferentemente solo unos cuantos tipos de cáncer. Y, a la inversa, no se detectan mutaciones adquiridas de la RB en todos los tipos de cáncer, ya que las mutaciones en otros genes que controlan la fosforilación de RB pueden simular el efecto pérdida de RB, y tales genes están mutados en muchos cánceres que tienen genes RB normales. Por lo tanto, por ejemplo, la activación mutacional de ciclina D o CDK4 y la inactivación mutacional de inhibidores de CDK favorece la proliferación celular facilitando la hiperfosforilación e inactivación de RB (figura 9). ¹

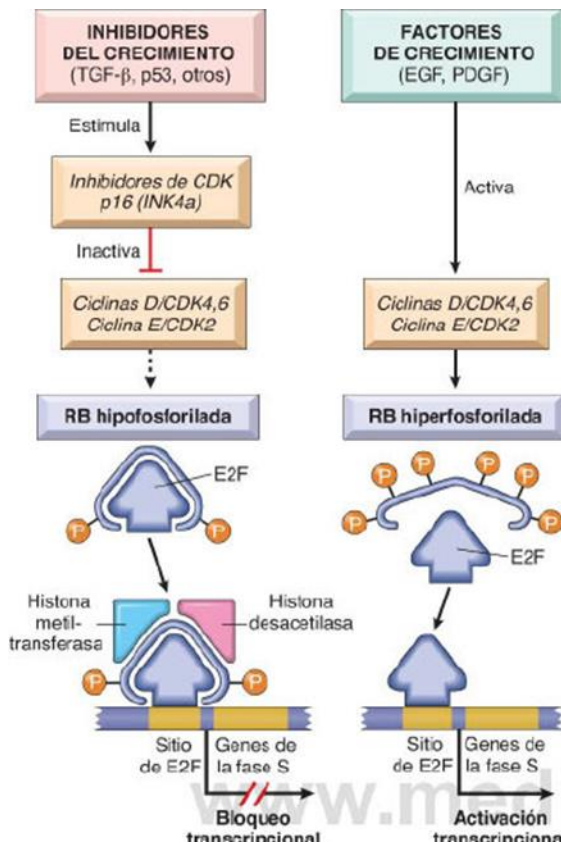


Figura 9 La RB hipofosforilada, que forma complejos con los factores de transcripción E2F, se une al ADN, recluta factores reguladores de la cromatina (desacetilasas de histonas y metiltransferasas de histonas) e inhibe la transcripción de genes, cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando RB es fosforilado por los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Este último activa la transcripción de los genes de la fase S. La fosforilación de RB es inhibida por inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, porque inactivan complejos de ciclina-CDK. Prácticamente todas las células cancerosas muestran una regulación anómala del punto de regulación G1/S como consecuencia de la mutación de uno de los cuatro genes que regulan la fosforilación de RB, estos genes son RB, CDK4, los genes codificadores de las proteínas ciclina D y CDKN2A (p16). TGF-β, factor de crecimiento transformante-β.

El paradigma actual es que la pérdida del control del ciclo celular normal es fundamental para la transformación maligna y de que al menos uno de los cuatro reguladores clave del ciclo celular (p16/INK4a, ciclina D, CDK4, RB) está desregulado en la gran mayoría de los cánceres humanos. Las proteínas transformantes de varios virus oncogénicos de ADN animal y humano también actúan, en parte, al neutralizar las actividades inhibitoras del crecimiento de RB. En estos casos, la proteína RB se inactiva funcionalmente por la unión de una proteína viral y ya no actúa como un inhibidor del ciclo celular.¹

1.10.2 TP53

El TP53, un gen supresor tumoral que regula la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia celular y la apoptosis, es el gen mutado más frecuentemente en cánceres humanos. Mutaciones de pérdida de función en TP53, ubicado en el cromosoma 17p13.1, se encuentran en más del 50% de los cánceres. Por otra parte, las mutaciones de TP53 ocurren con cierta frecuencia en prácticamente todos los tipos de cáncer. En la mayoría de los casos, las mutaciones están presentes en ambos alelos TP53 y se adquieren en células somáticas (no heredadas en la línea germinal). *TP53* codifica la proteína p53, que está estrechamente regulada en varios niveles. De forma análoga a RB, muchos tumores que carecen de mutaciones *TP53* tienen en cambio otras mutaciones que afectan a las proteínas que regulan la función de p53. Por ejemplo, MDM2 y proteínas relacionadas de la familia MDM2 estimulan la degradación de p53. De hecho, el *MDM2* el gen se amplifica en el 33% de los sarcomas humanos, lo que conduce a una deficiencia funcional de p53 en estos tumores. También como RB, las proteínas transformantes de varios virus de ADN se unen a p53 y promueven su degradación. p53 cumple esta función sirviendo como punto focal de una gran red de señales que detectan el estrés celular, principalmente daños en el ADN, pero también acortan los telómeros, la

hipoxia y el estrés causados por la excesiva señalización procrecimiento, como puede ocurrir en las células portadoras de mutaciones en genes como RAS y MYC. En las células sanas no estresadas, la p53 se mantiene a raya a través de su asociación con MDM2, una enzima que ubiquitina la p53, lo que lleva a su degradación por el proteosoma. Como resultado, p53 es virtualmente indetectable en las células normales. En células estresadas, sin embargo, la P53 se libera de los efectos inhibidores de la MDM2 a través de dos mecanismos fundamentales que varían en función de la naturaleza del estrés. (figura 10)^{1, 5}

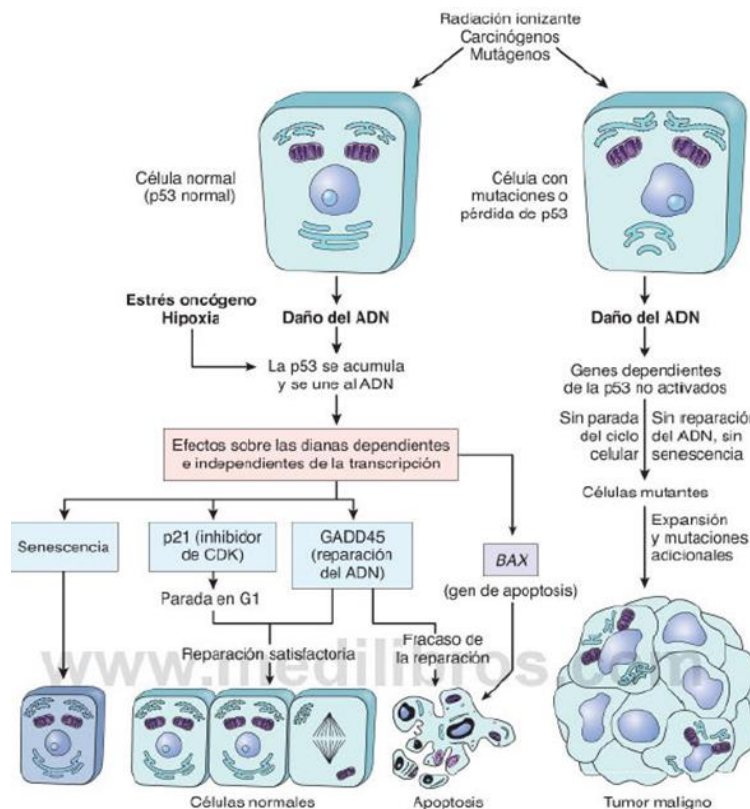


Figura 10 Importancia de la P53 para mantener la integridad del genoma.

Una vez activado, p53 impide la transformación neoplásica al inducir el bloqueo transitorio del ciclo celular, la senescencia (detención permanente del ciclo celular) o la muerte celular programada (apoptosis). Se cree que la mayoría de estos efectos provienen de la capacidad de p53 para funcionar

como un factor de transcripción. p53 se une al ADN de una manera específica de la secuencia y activa la transcripción de cientos de genes diana diferentes con elementos de unión a p53. Los genes diana clave que ejecutan las funciones de p53 no están completamente definidos, pero parecen clasificarse en tres categorías principales: 1) los que detienen el ciclo celular; 2) los que producen apoptosis y 3) los que potencian el metabolismo catabólico o inhiben el metabolismo anabólico. El último grupo de genes tiene sentido intuitivo; no es necesario que una célula que ha detenido su progresión del ciclo celular continúe sintetizando las grandes cantidades de macromoléculas (p. ej., lípidos y proteínas) que se necesitan para el crecimiento y la división celular. También se incluyen en la lista de genes diana p53 aquellos que codifican dos tipos de ARN reguladores, ARN micro (ARNm) y ARN largos no codificantes (LINC), que presumiblemente ayudan a coordinar la respuesta celular dependiente de p53 al estrés.^{1, 5}

Con la pérdida de la función de p53, el daño del ADN no se repara, las mutaciones del conductor se acumulan en los oncogenes y otros genes del cáncer, y la célula avanza a ciegas a lo largo de un camino peligroso que conduce a la transformación maligna. Además, una vez que se establece un cáncer, su estado de p53 tiene varias implicaciones terapéuticas importantes. La radioterapia y la quimioterapia convencional, las dos modalidades comunes de tratamiento del cáncer, median sus efectos al inducir daño en el ADN y la posterior apoptosis. Los tumores con alelos naturales TP53 son más propensos a morir por tal terapia que los tumores con los alelos TP53 mutados. Un segundo resultado menos obvio es que las células con p53 defectuoso adquieren un fenotipo de mutador, una tendencia a adquirir mutaciones adicionales a gran velocidad. Particularmente en pacientes con tumores en etapa avanzada con fenotipos mutadores, es muy probable (y tal vez inevitable) que surjan subclones genéticamente distintos que sean

resistentes a cualquier terapia individual, ya sea radioterapia, quimioterapia convencional o fármacos contra el cáncer molecularmente dirigidos. ^{1, 5}

1.11 Sarcomas

Los sarcomas son neoplasias, que no solo tienen el potencial de ser localmente invasivos o incluso demostrar un crecimiento destructivo, sino que también tienen un riesgo variable de recurrencia y potencial metastásico. Existe un sistema de sub clasificación adicional en sarcomas más agresivos (grado alto, poco diferenciados) o menos agresivos (grado bajo, bien diferenciados). Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas poco frecuentes de origen diverso (leiomioma, fibrosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma y neurofibrosarcoma). La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque algunas proceden del neuroectodermo y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Afectan a todos los grupos de edad: 15% se observan en niños menores de 15 años y 40% aparecen pasados los 55 años. Los sarcomas son uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en niños. Estas neoplasias pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que se derivan de los tejidos blandos. Los tejidos blandos comprenden los músculos, tendones, grasa, tejido fibroso, tejido sinovial, vasos y nervios. Alrededor de 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se origina en las extremidades y son tres veces más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores. En 30% de los casos se localizan en el tronco y en 40% son retroperitoneales. En el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello. ^{7, 5}

Muchos sarcomas albergan translocaciones específicas u otros defectos genéticos característicos que ayudan en el diagnóstico de cada tipo de tumor y, en algunos casos, imparten información pronóstica o predictiva que influye

en el manejo clínico. El análisis citogenético molecular reciente ha demostrado que los sarcomas se pueden dividir en dos categorías principales:⁸

1. Sarcomas con alteraciones genéticas específicas. Estos pueden ser subclasificados en sarcomas que albergan translocaciones recíprocas que resultan en transcripciones de fusión oncogénica, que representan del 15% al 20% de los casos (por ejemplo, la oncoproteína SS18-SSX en sarcoma sinovial) y sarcomas que albergan mutaciones oncogénicas específicas (por ejemplo, KIT y PDGFRA) mutaciones en tumores del estroma gastrointestinal.⁸
2. Sarcomas que muestran múltiples anomalías cariotípicas complejas sin un patrón específico, incluido el histiocitoma fibroso maligno y el leiomiomasarcoma.⁸

CAPÍTULO 2 SARCOMA DE KAPOSI

2.1. Antecedentes

El sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito en 1872 por Moritz Kaposi, un eminente dermatólogo húngaro, como “sarcoma cutáneo pigmentado y múltiple de carácter idiopático” a una neoplasia vascular que apareció en las extremidades inferiores de hombres ancianos en regiones alrededor del mar Mediterráneo. y subrayó que el síndrome era incurable rápidamente mortal. De hecho, tres de los varones estudiados por Kaposi fallecieron en los 16 meses siguientes a la presentación de la enfermedad y durante la autopsia demostró la presencia de una enfermedad diseminada. El SK se consideró más tarde una enfermedad indolente predominantemente cutánea que afectaba principalmente las extremidades inferiores e infrecuentemente vísceras, cabeza y cuello, afectaba a varones ancianos en el área de Europa central, oriental y del área del mediterráneo.^{9,10}

En la década de 1950 se describieron casos de SK endémicos en niños de raza negra, perteneciente a la tribu bantúes de la región subsahariana y república del Congo. Se describió que comenzaban con adenopatías cervicales que precedían a la dermatosis, además presentaban afecciones oculares. Posteriormente en la década de los 60 se observó una mayor incidencia de SK en pacientes trasplantados renales, así como aquellos que recibían terapia inmunosupresora. En 1981, Alvin Friedman-Kein describió un grupo de 50 varones jóvenes homosexuales que presentaban SK de la piel, ganglios linfáticos, las mucosas y las vísceras. Esta publicación fue el anuncio de la epidemia del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sin embargo, el primer caso conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en África se remonta al año 1959, cuando durante el análisis de sangre y de tejido linfático almacenado en un individuo del Congo se detectó el virus.⁹

El SK tuvo una prevalencia del 12% de todos los tumores malignos antes de la aparición del SIDA en África, particularmente en el Congo con características similares a las descritas en el mediterráneo. Posterior a la aparición del SIDA, el SK se transformó en el sarcoma intraoral más frecuente. Afectó principalmente a homosexuales con VIH y raramente a hemofílicos o adictos a drogas intravenosas que adquirieron la enfermedad por vía hemática.⁹

En Europa entre los años 1988 a 1997 los registros de SK en pacientes VIH mostraban una incidencia global de aproximadamente un 10%. El porcentaje más alto fue en el año 1988 el cual fue de 13.6%. A principios de la década de 1990, la incidencia anual de SK en los Estados Unidos (EUA) alcanzó un máximo de 4,7 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, desde la introducción de Terapia antirretroviral combinada de gran actividad (TARGA) en 1996, la incidencia anual ha disminuido sustancial y actualmente se estima en menos de 0,7 casos por 100.000 habitantes.¹¹ Durante 1994 y 1995, Chang y Moore y colaboradores. Identificaron secuencias de ADN únicas de un tipo de virus herpes en tejidos derivados del SK, mediante una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) denominada análisis de diferencias en la expresión de secuencias. Esta técnica busca ADN procedente de un virus, que está presente en los tejidos enfermos y ausente en los tejidos sanos, lo que concluye la asociación necesaria del virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) con el SK, por lo que también se le denomina virus herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK). Luego la incidencia disminuyó al 7% en el año 1997 y continuó descendiendo hasta un 6,5% en el año 1999.⁹

La incidencia de SK entre las personas infectadas con VIH que reciben terapia antirretroviral es aproximadamente de un 20% a un 40% menor que entre las personas que no reciben terapia. El SK actualmente representa la segunda neoplasia maligna más común entre las personas con SIDA en los

Estados Unidos.¹¹ En los países occidentales, el SK ha sido reportado principalmente en adultos homosexuales varones infectados con VIH y se cree que está relacionado con la transmisión sexual de VHH-8. Sin embargo, en África se observan con frecuencia tipos de SK relacionados con el SIDA y endémicos, sin predilección por el género y con un número significativo de niños afectados. La infección antes de la actividad sexual sugiere vías de transmisión alternativas. Se han encontrado títulos relativamente altos de VHH-8 en saliva, VHH-8 exhibe tropismo para células epiteliales orales y orofaríngeas; estas observaciones sugieren que la cavidad oral puede representar un reservorio importante de virus infecciosos y la saliva puede ser una importante vía de transmisión.^{11,9}

Feller L. en 2007, estimó que el 20% de los sujetos con VIH desarrollan SK, el sitio de presentación inicial es la cavidad bucal. Asimismo, refiere que la exacerbación de SK bucal también es una manifestación del síndrome de reconstitución inmunológica (SRI), provocada por la terapia antirretroviral y el linfedema facial que, en asociación con este último, es una complicación potencialmente mortal.¹²

En México se desconoce la tasa de incidencia de neoplasias malignas asociadas al SIDA; el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) refiere un incremento de neoplasias linfoproliferativas desde el año 2002 y una disminución de nuevos casos de SK a partir del acceso universal en México al TARGA. La incidencia de SK-SIDA en México desde el inicio de la epidemia ha disminuido de un 79% en los casos de VIH diagnosticados en 1981 a menos del 1% en 1997. A pesar de esto, el diagnóstico de SK puede no reconocerse debido a que, en México, un alto porcentaje de personas desconocen ser portadores de VIH. La aparente baja incidencia de SK actualmente y la poca familiaridad o entrenamiento especializado en el diagnóstico bucal de los diferentes profesionales de la salud favorecen que pasen desapercibidas estas lesiones.¹²

2.2 Características

El SK es una neoplasia multicéntrica vascular de bajo grado asociado con la infección de VHSK, de origen endotelial linfático que se caracterizan por la proliferación de las células fusiformes que expresan marcadores de células endoteliales (vasculares o linfáticas), pericitos y musculares lisas. Otros componentes del estroma, como los pericitos o incluso los macrófagos, pueden ser necesarios para mantener la lesión y pueden secretar factores paracrinos esenciales que impulsan la lesión. Se reconocen cuatro tipos epidemiológicos de SK: el clásico (que se encuentra esporádicamente en las personas mayores de ascendencia mediterránea), la epidémica (relacionada con el SIDA), la endémica (que se presenta en África) y la iatrogénica (asociada a la inmunosupresión, asociada al trasplante). Si bien existen numerosas variantes clínicas, las lesiones típicas son máculas, placas y nódulos lisos, bien demarcados, que muestran histológicamente una profusión de espacios vasculares en forma de hendiduras, lo que implica que las lesiones pueden surgir de precursores mesenquimatosos primitivos de los conductos vasculares. Además, las lesiones del SK muestran infiltrados crónicos de células inflamatorias. Muchas características del SK hacen pensar que no es un tumor maligno. Por ejemplo, las células fusiformes de muchas lesiones del SK son policlonales u oligoclonales, aunque lesiones más avanzadas muestran en ocasiones un característico monoclonal. El modelo actual de la patogenia del SK es que las células fusiformes producen factores proinflamatorios y angiogénicos, que reclutan los componentes inflamatorios y neovasculares de la lesión y los últimos componentes producen señales que ayudan a la supervivencia y crecimiento de la célula fusiforme. ^{1, 10, 12-14}

La depresión inmunitaria mediada por el VIH puede ayudar a la diseminación generalizada del VHSK en el anfitrión, no solo la inmunosupresión aumenta la agresividad del SK, sino también la desregulación de las citoquinas y la

producción de la proteína TAT que promueve la replicación de VHH-8. La infección por VHSK no está restringida a las células endoteliales. El virus está relacionado filogenéticamente con la subfamilia linfotrópica de herpesvirus (γ -herpesvirus); de acuerdo con esto, su genoma se encuentra en células B de sujetos infectados. De hecho, la infección por VHSK también está relacionada con linfomas de células B raras en pacientes con SIDA (llamado linfoma de efusión primaria). Y a la enfermedad de Castleman multicéntrica, un trastorno linfoproliferativo de células B. ^{1, 9, 11}

2.3 Histopatología

Las diferentes variantes epidemiológicas de SK tienen características histopatológicas idénticas, se observan dos hallazgos distintivos, pequeños vasos que se asemejan a capilares y células fusiformes. Las lesiones cutáneas y orales de SK también son histopatológicamente similares. ¹³ La histopatología del SK no siempre puede objetivarse en lesiones tempranas debido a que el tejido se asemeja a lesiones vasculares benignas como hemangioma capilar y granuloma piógeno por lo que debe recurrirse a inmunohistoquímica. ¹⁵

La lesión temprana es una masa de vasos sanguíneos de tamaño capilar, en ocasiones con células mononucleares. Se parece al tejido de granulación, particularmente en la cavidad oral. Las lesiones cutáneas se localizan en la dermis media y profunda respetando la dermis papilar. En el estadio de macula puede ser dificultosa su observación con el microscopio en menor aumento, ya que se asemejan a una dermatitis perivascular superficial y profunda. ^{10, 13, 16}

A mayor aumento hay vasos dilatados con paredes delgadas e irregulares, con forma de hendidura semejantes a espacios linfáticos. La mayoría de las veces las células endoteliales se encuentran alargadas y apenas visibles, pero pueden ser epiteloideas y protruir en el lumen. Los vasos nuevos solo lo forman las células endoteliales; perdiendo las células musculares, y estos perecieron mezclarse entre el colágeno. Una presentación histológica característica del SK son los espacios vasculares rodeando estructuras preexistentes como los vasos normales y glándulas écrinas (lo cual se lo conoce como signo del promontorio). A pesar de su importancia en el diagnóstico de estadios tempranos de SK, el signo promontorio no es patognomónico porque también se ha descrito en angiosarcoma y en tumores vasculares benignos (figura 11).^{10, 13, 16}

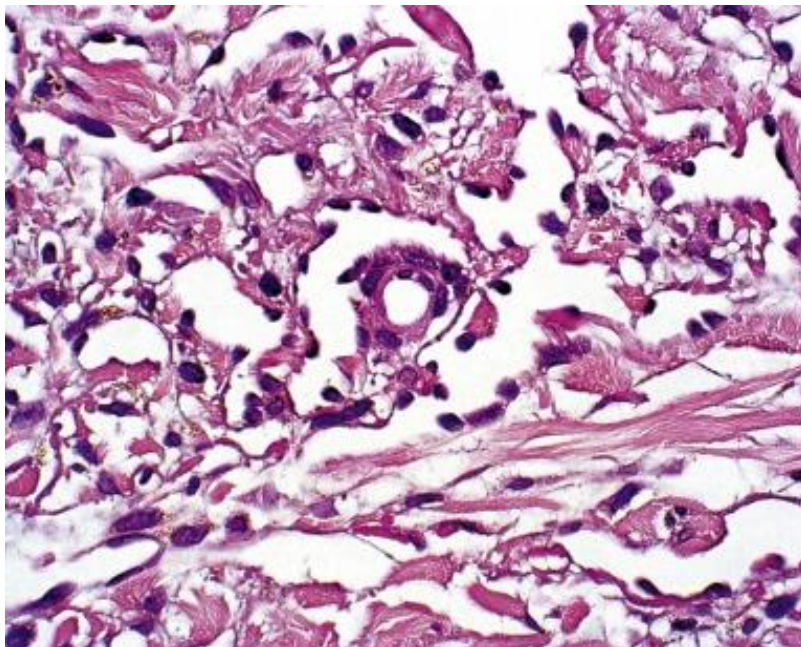


Figura 11 Cambios tempranos del sarcoma de Kaposi, manifestados por la proliferación vascular en la dermis. Estos cambios a menudo se centran alrededor de los anexos de la piel.

Como consecuencia de la vascularización, un sitio de biopsia puede sangrar copiosamente. Las lesiones más avanzadas muestran una proliferación de células epiteliales hipercromáticas fusiformes u ovales, organizadas en un patrón vascular irregular.¹⁵ Figura 12

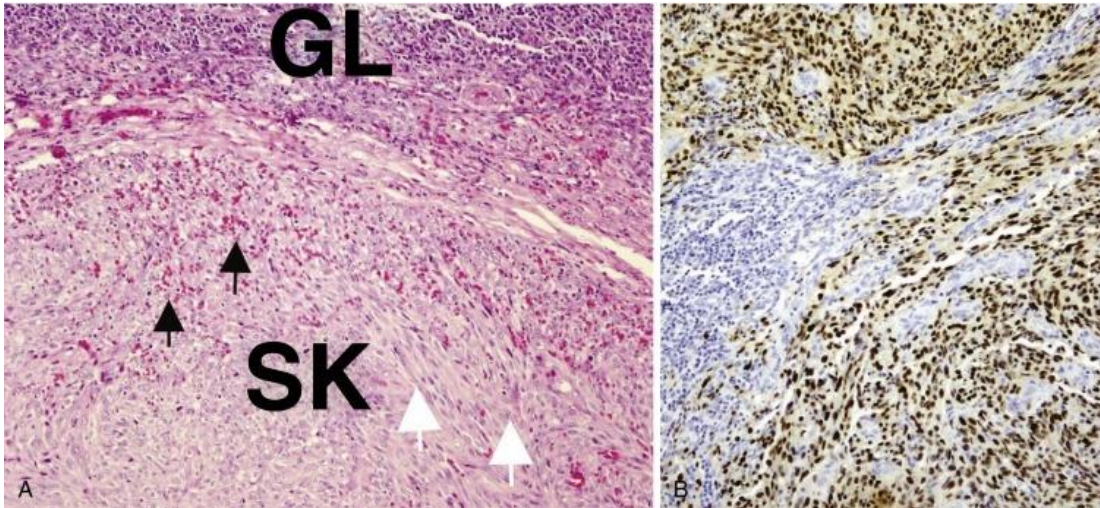


Figura 12 Afectación ganglionar linfática por sarcoma de Kaposi. A, Proliferación de células fusiformes (flechas blancas) que contienen espacios vasculares mal formados con eritrocitos atrapados (flechas negras). Las áreas de los ganglios linfáticos (GL) no afectados se ven en la parte superior. B, la detección inmunohistoquímica de antígeno nuclear asociado a latencia del VHSK (marrón) en el núcleo de numerosas células fusiformes.⁹

En algunas lesiones existen espacios vasculares nítidos que contienen células epiteliales gruesas y redondeadas que se proyectan hacia la luz vascular, mientras que en otras existen a veces solamente espacios parecidos a hendiduras en los que se observa algún vaso.⁹

En la etapa de placa, hay proliferación de células fusiformes con pocas mitosis y núcleos de forma variable y una mayor proliferación de vasos sanguíneos. Las lesiones típicas de SK no muestran un marcado pleomorfismo celular o suele estar ausente, necrosis o muchas figuras mitóticas. El SK bien desarrollado consiste principalmente en fascículos de células tumorales en forma de huso con un número variable de células inflamatorias crónicas, eritrocitos extravasados, linfocitos y macrófagos

cargados de hemosiderina (figura 14 A, B).^{13, 16, 17} Los cuerpos hialinos de diversos tamaños, que son positivos para el ácido peryódico Schiff (PAS), a menudo se observan en el citoplasma de las células en proliferación y, a veces, extracelularmente. Estos probablemente representan el resultado de la ingestión y degradación de eritrocitos y, aunque son útiles para el diagnóstico, no son específicos para el sarcoma de Kaposi.^{13, 16, 17} Figura 13 Un denso infiltrado mononuclear dérmico puede extenderse al tejido adiposo.¹³

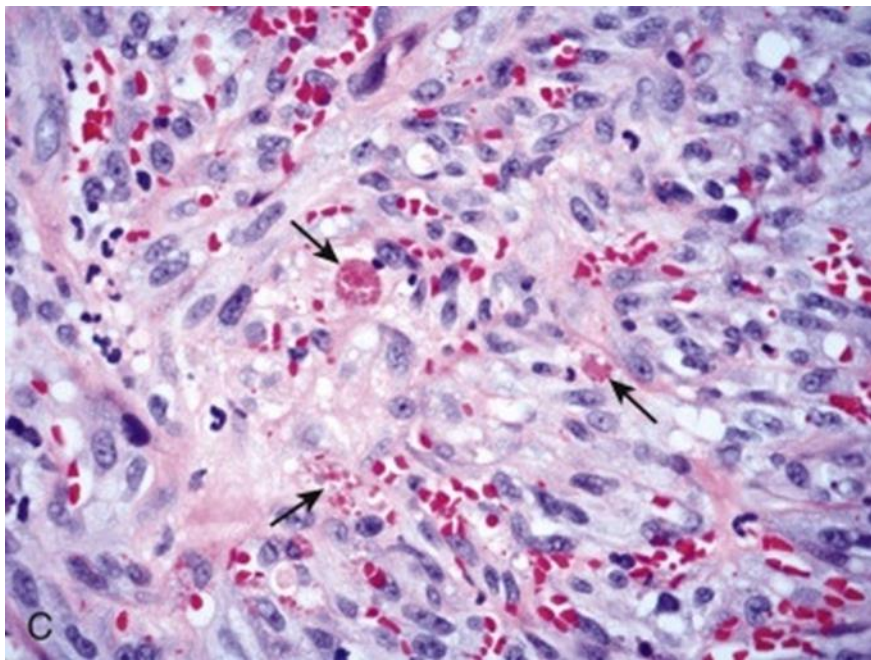


Figura 13 Glóbulos hialinos. son un hallazgo característico, pero no específico.¹⁹

En estadio nodular las lesiones contienen muchas células fusiformes agrupadas como fascículos separados por tractos fibrosos finos. Entre los fascículos hay hendiduras rellenas por hematíes o espacios cavernosos. Las células fusiformes en general tienen escaso citoplasma y un núcleo oval estrecho y vesicular con cromatina ligeramente teñida; Pero en algunas oportunidades las lesiones nodulares muestran abundantes mitosis y un pleomorfismo muy marcado. Puede ser abundante la fagocitosis de eritrocitos.^{13, 17}

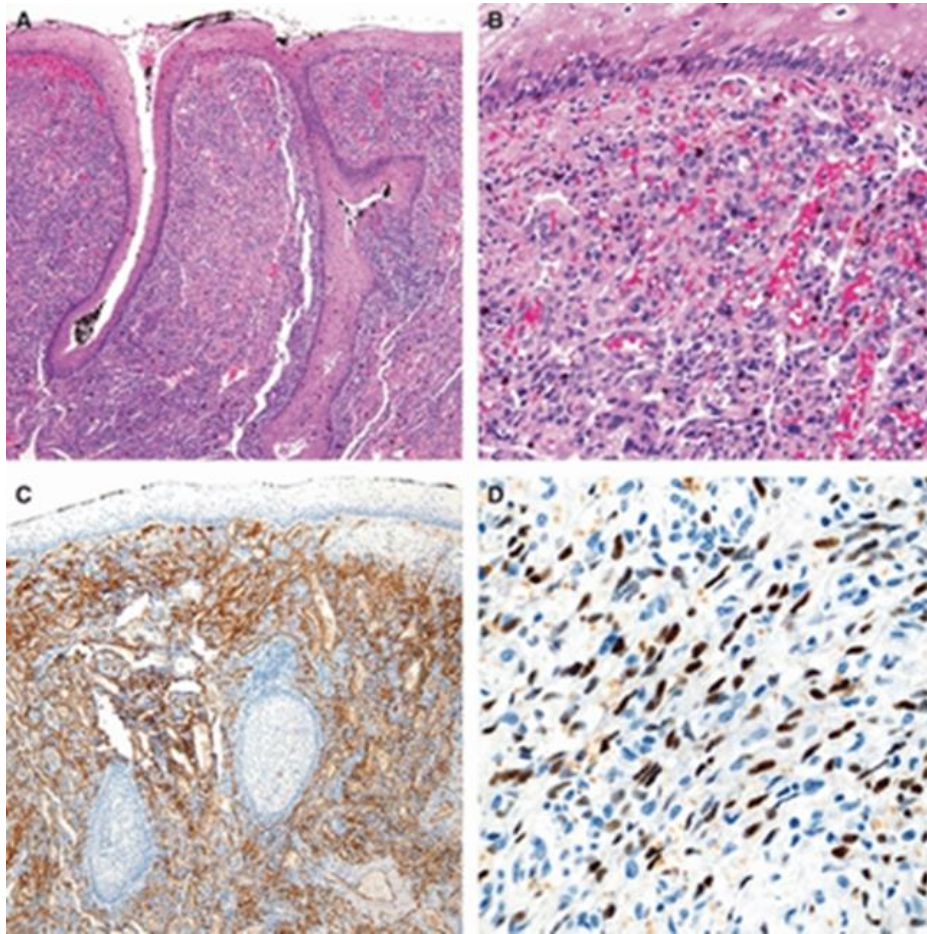


Figura 14 Histopatología del sarcoma de Kaposi. (A) Sección de tejido que muestra una amígdala completamente reemplazada por SK (tinción H&E; aumento $\times 100$). (B) Se muestra una mayor magnificación del SK debajo de la mucosa escamosa de la amígdala (tinción H&E; Magnificación $\times 400$). (C) Una tinción CD34 (marcador vascular) resalta el borramiento extenso del parénquima amígdala por KS (tinción inmunohistoquímica; Magnificación $\times 100$). (D) La mayoría de las células SK del huso son herpesvirus humano 8 (VHH-8) positivo con antígeno nuclear asociado a la latencia [(LANA 1) inmunotinción; Ampliación $\times 600$].

Utilizando inmunohistoquímica, las células lesionadas con SK se tiñen positivamente para los marcadores endoteliales del antígeno relacionado con el factor VIII, CD31 y CD34 para lesiones en estadio precoz, las células fusiformes son positivas para CD34 y a menudo CD31, vimentina para células tumorales (*figuras 14 C, 16 y 17*).^{13, 15, 16, 19}

Como resultado de la reprogramación de células endoteliales a un fenotipo linfático, las células fusiformes de SK también expresan marcadores linfáticos

específicos tales como podoplanina (D2-40), LYVE-1, VEGFR-3 y Prox-1. Sin embargo, la identificación de VHH-8 dentro de las células lesionadas de SK usando el anticuerpo LANA-1 es el método más útil desde el punto de vista del diagnóstico para diferenciar SK de sus miméticos. La inmunorreactividad de LANA-1 en células de SK aparece como tinción nuclear punteada (figura 14 D).^{13, 15, 16, 17}

La inmunohistoquímica de LANA-1 es preferible a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la detección de VHH-8 en la evaluación de proliferaciones vasculares orales de origen incierto, porque las células inflamatorias mononucleares mezcladas también pueden albergar VHH-8, especialmente en pacientes con VIH. Las inmunotinciones para el antígeno nuclear latente VHH-8 son consistentemente positivas en el sarcoma de Kaposi y son una herramienta valiosa para confirmar el diagnóstico. (Figura 15)^{13, 15, 16, 17}

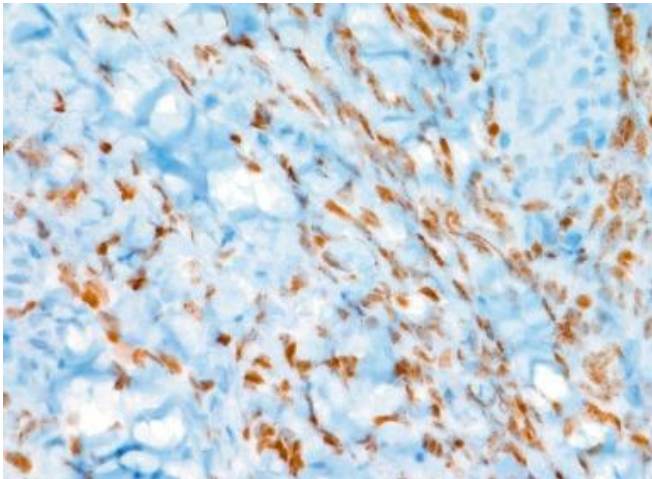


Figura 15. Inmunorreactividad para el antígeno nuclear latente VHH-8.

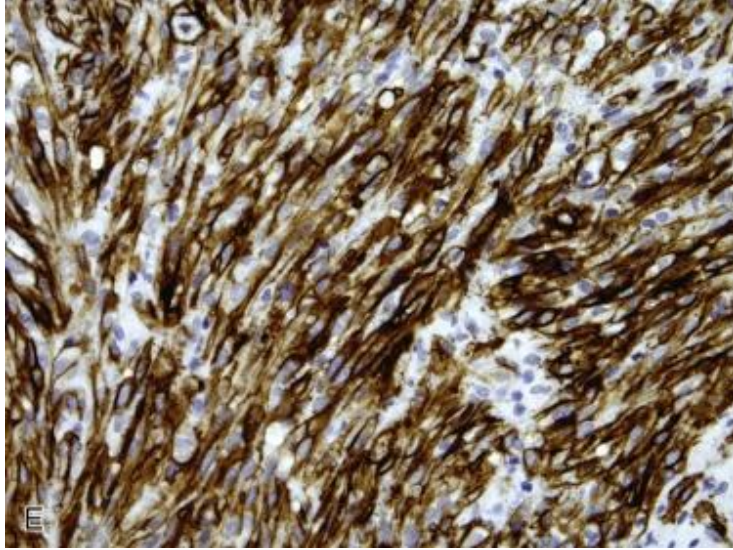


Figura 16 Células inmunorreactivas para CD31.

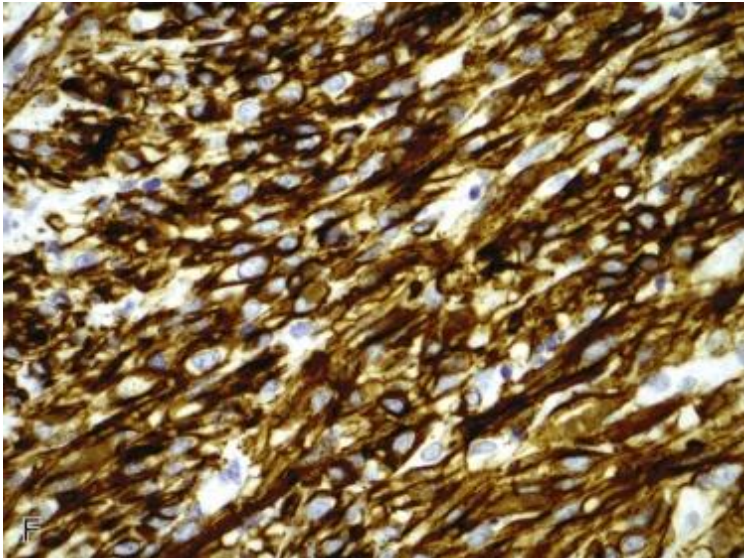


Figura 17 Células inmunorreactivas a CD34.

2.4 Sarcoma de Kaposi en cavidad oral

En la cavidad oral, El paladar duro, la encía y la lengua son los sitios orales más frecuentemente afectados, pero también pueden observarse en mucosa de los carrillos, faringe, amígdalas, lengua, nariz y región facial. Cuando está presente en el paladar o la encía. Las lesiones, suelen tener un color violáceo al inicio y luego adquieren un color marrón debido al depósito de hemosiderina, y no blanquean con la presión. Las lesiones no pigmentadas se informan muy raramente. Con el tiempo, las máculas se desarrollan típicamente en placas o nódulos, que pueden fusionarse en una masa difusa y exofítica. El dolor, el sangrado y la necrosis pueden requerir terapia.^{10, 9}

Figura 18

Las lesiones orales avanzadas pueden causar linfoedema secundario de la cara y el cuello que se da por afectación progresiva del endotelio de los vasos linfáticos, provocando deformidades estéticas faciales, alteraciones funcionales visuales o auditivas, y cuadros de sobreinfección bacteriana.¹¹

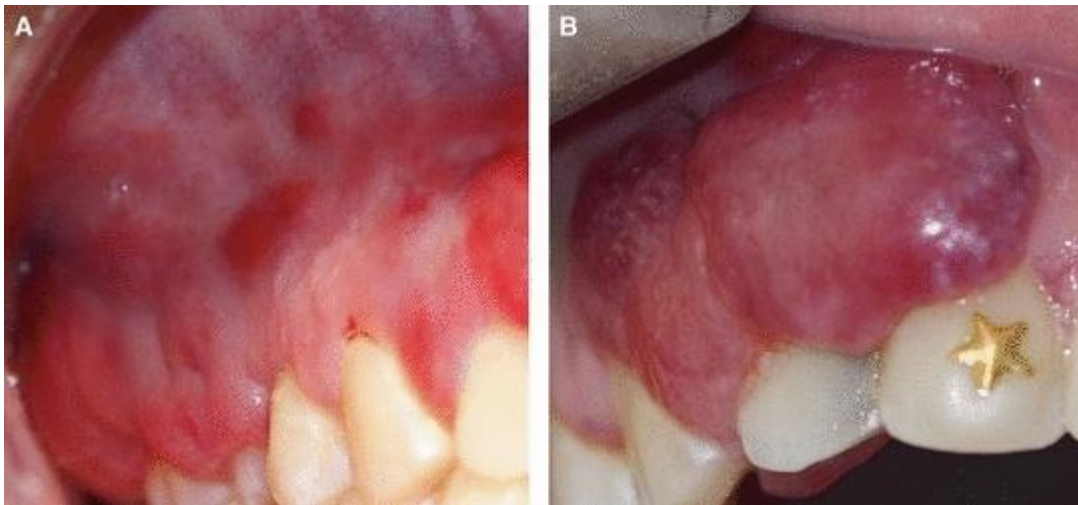


Figura 18 A) Lesiones orales multifocales del SK en la encía bucal de los dientes 13 a 17 y en la mucosa labial superior en una mujer de 34 años con un recuento de células T CD4 + de 64 células / mm³. B) Las lesiones se agrandaron rápidamente y se volvieron exofíticas.¹³

Las lesiones orales tempranas de SK suelen ser asintomáticas, pero las lesiones avanzadas pueden ser dolorosas, pueden infectarse de manera secundaria, pueden causar desfiguración, pueden interferir con el habla y la masticación o incluso pueden causar disfagia. Posteriormente existe una proliferación angiomasosa que se incrementa de forma extensa, y los vasos pueden tener forma de hendidura cuando se seccionan de forma oblicua. También existe una proliferación de células intersticiales angulares o fusiformes donde se observa una elevación en el número de mitosis de estas células. La extravasación de células rojas puede producir la aparición de depósitos de hemosiderina.¹⁰ El dolor depende de si las lesiones están ulceradas, traumatizadas por dientes opuestos o si están infectadas de manera secundaria. Las lesiones gingivales de SK pueden ser exacerbadas por la enfermedad periodontal existente, mientras que, por otro lado, la enfermedad periodontal necrosante, es decir, la gingivitis o la periodontitis necrosantes, pueden superponerse al SK existente de la encía. El SK gingival agresivo de larga duración puede causar reabsorción del proceso alveolar subyacente causando movilidad dental e incluso pérdida de dientes, como resultado de la presión directa del SK o de la liberación de mediadores biológicos. La destrucción ósea alveolar de la enfermedad periodontal inducida por placa inflamatoria puede ser difícil de diferenciar de la destrucción ósea causada por el SK.^{13, 10}

Las lesiones maculares son difíciles de distinguir de un hematoma persistente o hemangiomas, mientras que las lesiones nodulares tempranas se parecen al granuloma piógeno, angiomasosis bacilar, otras entidades vasculares como el granuloma o angiosarcoma piógeno y otras lesiones de células fusiformes benignas o malignas. Las lesiones orales pueden acompañarse o no de lesiones cutáneas. En raras ocasiones, las lesiones de SK-SIDA pueden albergar enfermedades concomitantes, como criptococosis, paracoccidioidomicosis o granulomas micobacterianos.^{13, 15}

A continuación, se describen variantes microscópicas en lesiones de SK oral:

El SK sólido, es una de las categorías más frecuentes, se encuentran como masas exofíticas y ulceradas establecidas con un patrón nodular a multinodular de crecimiento sólido ininterrumpido. Las lesiones son difusamente celulares con fascículos organizados de células fusiformes y áreas estoriformes ocasionales (figura 19 B).¹⁸

Los espacios vasculares compactos son en su mayoría en forma de hendidura con hemorragia asociada, depósitos de hemosiderina, glóbulos eosinófilos e inflamación crónica identificada en el tejido conectivo adyacente (figura 19 C).¹⁸

Se encuentran Bandas densas de tejido conectivo fibroso inflamado que crónicamente separan los nódulos celulares en lesiones multinodulares (Figura 19 D).¹⁸

Se observan mitosis esporádicas con poca evidencia de atipia. Tiene parecido a un granuloma piógeno, Sin embargo, las lesiones orales descritas como KS sólido son mucho más grandes. A pesar de las características diagnósticas reconocibles, los diagnósticos diferenciales histológicos incluirían lesiones que van desde reactivas y benignas hasta claramente malignas. Las lesiones tienen cierta semejanza con la fascitis nodular, el tumor miofibroblástico inflamatorio y el histiocitoma fibroso. El SK sólido también comparte características con hemangioendotelioma Kaposiforme y angiosarcoma bien diferenciado.¹⁸

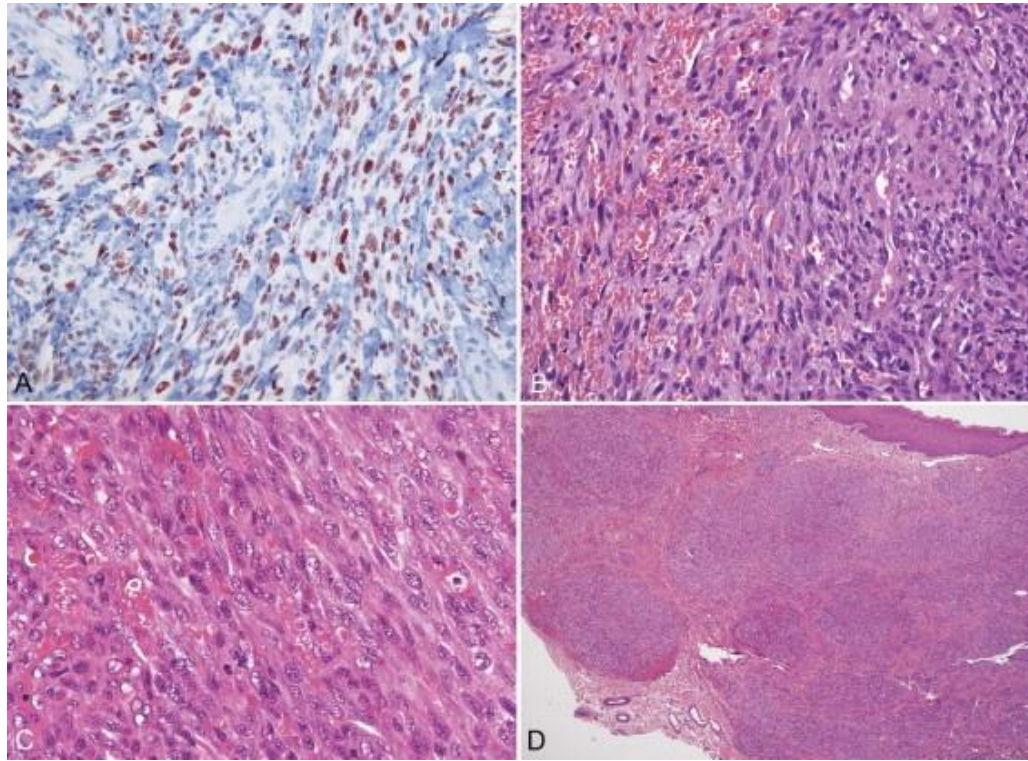


Figura 19 A, inmunorreactividad nuclear difusa fuerte en un caso de SK sólido (tinción inmunohistoquímica con VHH-8, aumento original x 200). B, SK sólido con disposición fascicular de células fusiformes y hemorragia extravasacional (tinción con hematoxilina-eosina, aumento original x 200). C, Ampliación de alta potencia de SK sólido que muestra fascículos de células fusiformes, canales vasculares en forma de hendidura y glóbulos eosinófilos amorfos dispersos (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original x 400). D, SK sólido que comprende múltiples lóbulos de células fusiformes separadas por bandas fibrosas (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original x 40).

El SK de tipo linfangiomatoso, tiene un sello distintivo en esta variante, la presencia de canales linfáticos irregulares y angulados revestidos por células endoteliales aplanadas (figura 20 A).¹⁸

El estroma intermedio contiene células fusiformes, focos de hemorragia y mínimo tejido conectivo denso. Los agregados nodulares visibles de células plasmáticas son una característica distintiva en varios casos, un rasgo no documentado en lesiones cutáneas El signo promontorio está marcado en estas lesiones (figura 20 B).¹⁸

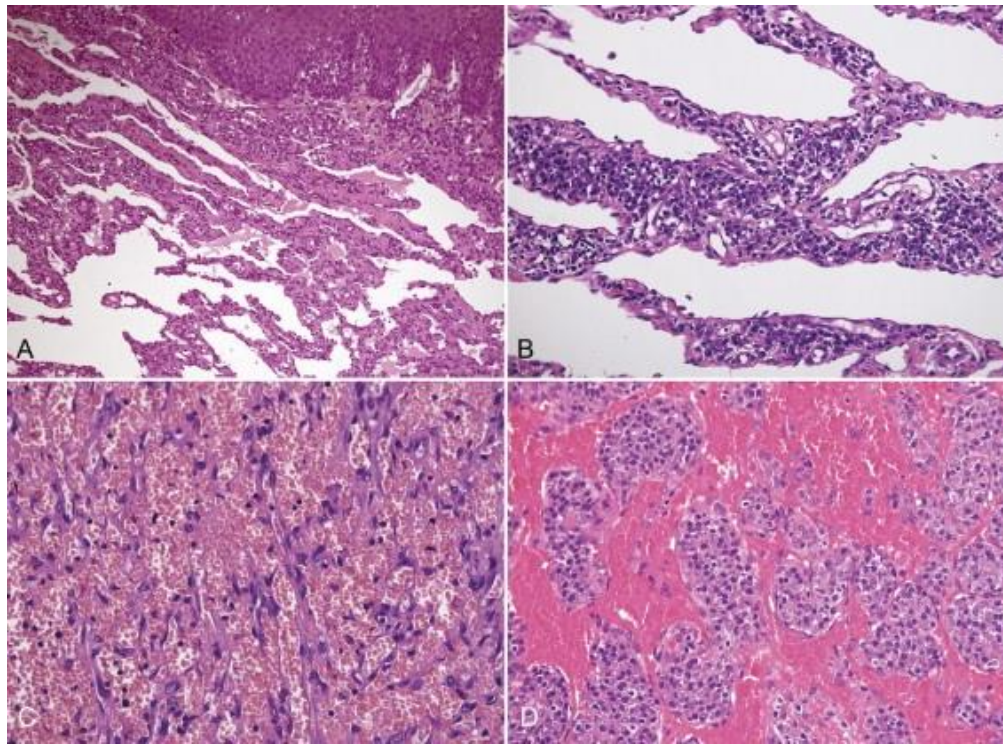


Figura 20 A, la característica irregular, los canales linfáticos angulares característicos que se observan en el SK linfangiomatoso (tinción con hematoxilina-eosina, aumento original $\times 100$). B, Agregados de células plasmáticas en un caso de SK linfangiomatoso (tinción con hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$). C, Espacios vasculares engrosados de SK telangiectásico (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$). D, agregados nodulares visibles de células plasmáticas en SK telangiectásico (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$).

El SK telangiectásico, generalmente contienen espacios vasculares prominentes, congestionados ectásicos y hemorragia estromal y extravasacional abundante (figura 20 C).¹⁸

Los depósitos de hemosiderina y los glóbulos eosinófilos son abundantes. Las bolsas intercaladas de células plasmáticas como se observaron en el SK linfangiomatoso también son notables. El componente celular de células fusiformes todavía es identificable (figura 20 D).¹⁸

El SK desmoplásico muestran un crecimiento difuso y extenso (lateral y vertical) con infiltración submucosa profunda. Además, un hallazgo histológico consistente es la presencia de desmoplasia estromal marcada.

Las lesiones de SK desmoplásico están más desarrolladas que las formas típicas de placa. A diferencia de las proliferaciones nodulares típicas en el SK, las lesiones de SK desmoplásico muestran poca circunscripción y poca o nula elevación de la superficie. Hay abundante tejido fibroso puede haber infiltración tumoral en músculo con un patrón en mosaico que recuerda a la miositis proliferativa en algunas áreas. La infiltración celular de glándulas salivales menores adyacentes y tejido adiposo es evidente. Tiene una predilección por la encía adherida, el paladar y el dorso de la lengua (figura 21 A).¹⁸

El SK linfangiectásico es una variante linfedematosa cutánea bien documentada con cualidades histopatológicas distintivas, tiene un patrón de "queso suizo" cribiforme, los canales linfáticos son similares al SK convencional. Los espacios linfáticos estaban completamente separados y desconectados entre sí, sin evidencia de la arquitectura anastomosada y dentada que ejemplifica un SK linfangiomatoso (figura 21 B).¹⁸

El SK equimótico está dominado por hemorragia extravasacional (figura 21C).¹⁸

El SK anaplásico puede haber atipia citológica, pleomorfismo y alta actividad mitótica con vasculatura ectásica focal revestida de células endoteliales cuboidales. Se asocia con una hemorragia tan extensa que los componentes celulares están casi completamente ocultos. Se caracteriza por una extensa destrucción local, una profunda infiltración y una propensión a la metástasis. (figura 21 D).¹⁸

En ausencia de información clínica adecuada o un alto índice de sospecha, las características histológicas del SK equimótico puede interpretarse erróneamente como hemorragia submucosa, hemorragia traumática, la acumulación de sangre en una malformación vascular o evidencia de un trastorno hemorrágico subyacente¹⁸

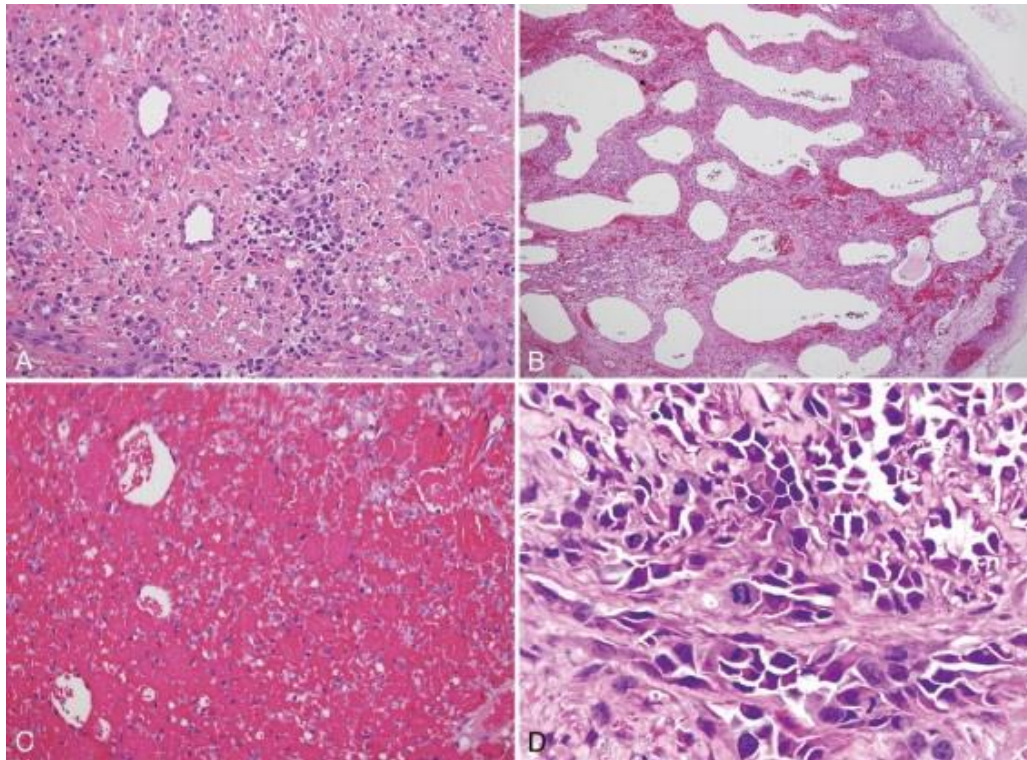


Figura 21 A, SK Desmoplásico tipificado por abundante tejido conjuntivo colágeno que separa los constituyentes celulares (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$). **B, vasculatura redondeada, no hay anastomosis identificada en SK linfangiectásico** (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 400$). **C, El SK equimótico** está dominado por la hemorragia extravascular, que a veces oscurece los componentes celulares del SK (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 200$). **D, SK anaplásico** con espacios vasculares recubiertos por células endoteliales pleomorfas que presentan características de hipocromasia de claudicación nuclear. Se reconoce fácilmente un mayor número de figuras mitóticas (tinción de hematoxilina-eosina, aumento original $\times 400$).

El reconocimiento microscópico de SK es rara vez problemático, incluso en lesiones con morfologías no convencionales. Las características tradicionales comunes a todas las formas de enfermedad están casi invariablemente presentes al menos focalmente. Sin embargo, las biopsias incisionales pueden ser no representativas y mostrar áreas con una morfología inusual, lo que dificulta el diagnóstico histopatológico. La histopatología de SK refleja fielmente la evolución clínica de las lesiones.^{18, 13}

La diversidad microscópica del SK oral y la alta prevalencia de patologías coexistentes proporcionan al patólogo distintos desafíos diagnósticos a menudo perpetuados por detalles clínicos inadecuados. Una mayor conciencia del espectro histopatológico del SK oral debería acelerar un diagnóstico preciso. Además, el diagnóstico debe ser seguido diligentemente por una investigación serológica en los casos en que se desconoce el estado retroviral de un paciente. Múltiples procesos patológicos concurrentes dentro de la misma muestra de biopsia son significativos para el pronóstico, lo que indica un marcado deterioro inmunitario o la posibilidad de SRI en pacientes después de la reciente inducción de TARGA.^{18 10}

Linfedema asociada a SK, aunque es poco común, afecta la cara y el cuello. El linfedema se desarrolla rápidamente al mismo tiempo o poco después de una fase crecimiento rápido del SK-SIDA oral. La patogenia es compleja y puede deberse a una obstrucción o compresión de los vasos linfáticos por tumores de SK grandes, puede ser secundaria a una linfadenopatía asociada al VIH y/o puede deberse a citoquinas proinflamatorias inducidas por el VIH. La acumulación de líquido rico en proteínas en los espacios intersticiales a su vez puede estimular la linfangiogénesis y, por lo tanto, promover la proliferación de células tumorales SK.¹³

2.5 Clasificación

Se reconocen 4 variantes epidemiológicas de SK, según la demografía de poblaciones y los riesgos: ^{1, 13}

2.5.1 El SK clásico

Es un trastorno propio de hombres de edad avanzada predominantemente a pacientes mayores de 65 años, con una relación hombre/mujer 15:1, originarios del Mediterráneo, Oriente Medio o Europa oriental. Se asocia a neoplasias malignas (leucemia, linfoma, mieloma) o alteraciones de la inmunidad como algunas enfermedades autoinmunes, pero no a infección por VIH.¹⁹ El SK clásico se manifiesta con múltiples placas y nódulos cutáneos que aumentan de manera gradual en tamaño y número, y se diseminan proximalmente. El curso del SK clásico suele ser crónico y prolongado y rara vez agudo, rápidamente progresivo o caracterizado por tumores de crecimiento rápido. Las complicaciones más frecuentes son edema, ulceración y sangrado, la ulceración tumoral aumenta el riesgo de celulitis y sepsis.¹⁷ Al comienzo el compromiso es unilateral, luego bilateral y más tarde es patrón diseminado multicéntrico centrípeto. La clínica indica que con mayor frecuencia están ubicadas a nivel distal de las extremidades inferiores. Aunque sean persistentes, es característico que los tumores permanezcan asintomáticos y localizados en piel y tejido subcutáneo. Puede afectar diversas mucosas con predilección en cavidad oral y dentro del tracto gastrointestinal. Las lesiones gastrointestinales generalmente son asintomáticas por lo cual, solo se descubren en las autopsias de las personas fallecidas. Presenta una evolución lenta, de tres a ocho años, pero puede evolucionar de forma rápida con compromiso de pulmones, bazo, hígado, conjuntivas, aparato gastrointestinal. Se ha

propuesto un sistema de clasificación para el SK clásico (tabla 4).^{1, 13, 17}

Tabla 4. Estadificación clínica.

Nivel 1	(maculo-nodular) * _± : pequeñas máculas y pápulas se limitan a las extremidades inferiores
Etapas 2	(infiltrativo) * _± : las placas, a veces asociadas con nódulos, se presentan principalmente en las extremidades inferiores
Etapas 3	(florido) † _± : Placas y nódulos generalizados, muchos ulcerados, predominantemente localizados en las extremidades inferiores
Etapas 4	(diseminado) † _± : Tumores en varias áreas del cuerpo más allá de las extremidades

* Tasa de progresión lenta, menos complicaciones, baja incidencia de afectación visceral.

† Progresión más rápida, mayor riesgo de compromiso sistémico y deterioro funcional significativo.

En SK clásico (y a veces en otras variantes), las lesiones cutáneas progresan a través de tres etapas:

Las maculas son lesiones planas rojizo-moradas, confinadas típicamente a la parte distal de las extremidades inferiores, las lesiones angiomasos inicialmente son blandas y esponjosas al tacto. Puede presentar edema en el tejido aledaño. La histología muestra solo espacios vasculares irregulares dilatados con células endoteliales irregulares con linfocitos intercalados, células plasmáticas y macrófagos (que a veces contienen hemosiderina). Las lesiones pueden ser difíciles de distinguir del tejido de granulación (figura 22 B).¹

Con el tiempo, las lesiones se extienden proximalmente y se vuelven placas elevadas, violáceas o de color marrón y más grandes, pueden presentar una superficie verrugosa e hiperqueratósica, compuesto por acumulaciones dérmicas de canales vasculares dilatados y dentados, rodeados por células fusiformes. Dispersos entre los canales vasculares se encuentran los eritrocitos extravasados, los macrófagos cargados de hemosiderina y otras células inflamatorias mononucleares (figura 22 A).^{1, 13}

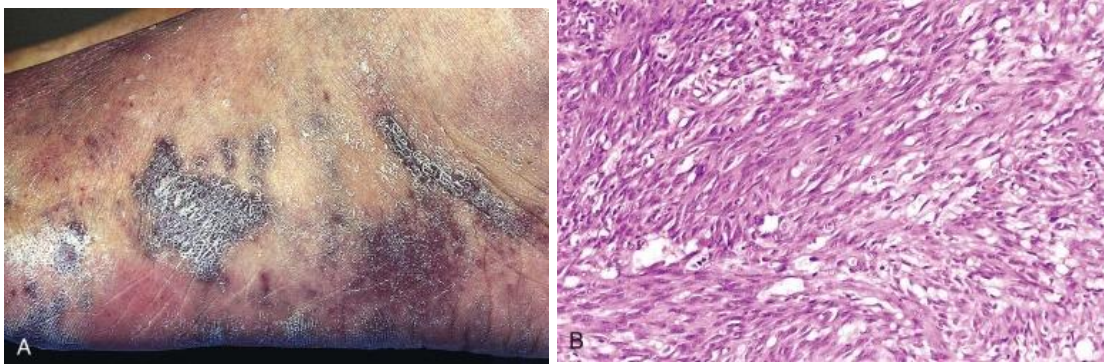


Figura 22 A, máculas rojas-moradas coalescentes y las placas de la piel. B, Aspecto histológico de la etapa nodular de SK, que demuestra láminas de células fusiformes rumiantes y proliferantes.

Eventualmente, las lesiones se vuelven nodulares y más claramente neoplásicas de consistencia firme. En casos graves existen placas o tumores erosionados y ulcerados que comprometen los pies, las manos e incluso toda una extremidad. Estas lesiones están compuestas por láminas de células fusiformes, proliferantes, en su mayoría en la dermis o los tejidos subcutáneos, que abarca vasos pequeños y espacios en forma de hendidura que contienen glóbulos rojos. La hemorragia marcada, el pigmento hemosiderina y la inflamación mononuclear están presentes; las figuras mitóticas son comunes, al igual que los glóbulos redondos, rosados y citoplásmicos que representan glóbulos rojos degenerados dentro de las fagolisosomas. La etapa nodular a menudo anuncia afectación

ganglionar y visceral, particularmente en las variantes africanas y asociadas al SIDA.^{1, 13}

2.5.2 El SK africano endémico

Afecta típicamente a personas de raza negra en la zona subsahariana de África VIH negativas de menos de 40 años y sigue un curso lento o agresivo. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que mujeres 3:1 y prevalece en niños sobre adultos 18:1. En combinación con el SK asociado a SIDA, este SK es actualmente el tumor más común en África central, representa el 49% de los tumores en varones y el 18% en mujeres. Una forma particularmente grave, con afectación ganglionar y visceral prominente, ocurre en niños prepuberales; el pronóstico es malo, con casi un 100% de mortalidad en 3 años. De acuerdo con las características clínicas y anatomopatológicas el SK africano o Endémico se clasifica en cuatro subvariantes: nodular, florido, invasor y linfadenopático. El sarcoma nodular, es parecido al SK clásico, presentando una evolución lenta de 5 a 8 años.^{1, 13}

La variante florida e invasora tienen un comportamiento más agresivo que se puede extender hacia la dermis, hipodermis, músculos y huesos. En el caso del Sarcoma linfadenopático predomina en adultos jóvenes y niños.^{1, 9, 13} *Figura 23*



5.

Figura 23 SK endémico linfadenopático con edema macroscópico.¹⁷

Tiene una relación varón y mujer 1:1 cuando son menores de 10 años y se confunde fácilmente con linfomas. Clínicamente se caracteriza por afección de los ganglios linfáticos, mayor aún que la variante clásica, la localización típica es en los párpados y conjuntivas con masas hemorrágicas, así como también en las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares, que pueden recordar al Síndrome de Mikulicz. Es muy agresivo y fatal, con una supervivencia de 2 años después del diagnóstico. Hay menor compromiso de piel y mucosas, y en el 90 % de los casos hay una afección intestinal asintomática.^{1, 13, 9}

2.5.3 El SK asociado a terapia inmunosupresora

Se manifiesta con alta frecuencia en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido en el contexto de la inmunosupresión de células T. También se han comunicado casos en individuos tratados en forma crónica con drogas inmunosupresoras debido a enfermedades autoinmunes y, en forma esporádica, en pacientes con

cáncer tratados con quimioterapia citotóxica. Los hombres tienen una relación 3:1 con respecto a las mujeres. Los pacientes medicados con ciclosporina tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer SK que quienes son tratados con corticoides y azatioprina, y el establecimiento de la enfermedad ocurre de forma más temprana. El riesgo de SK se incrementa 100 veces en los receptores de trasplantes, siguiendo un curso agresivo que típicamente involucra los ganglios linfáticos, la mucosa y las vísceras; las lesiones cutáneas pueden estar ausentes. Las lesiones a menudo retroceden con disminución de la inmunosupresión, pero a riesgo de rechazo de órganos.^{1, 13}

Las lesiones son parecidas a la forma clásica, aunque con algunas diferencias. Este sarcoma es más agresivo, ya que afecta ganglios linfáticos y vísceras. Las lesiones en mucosas son más frecuentes y, en algunos casos, se presenta sin afección cutánea.^{1, 20}

2.5.4 El SK asociado a SIDA (epidémico)

Es una enfermedad propia del SIDA, y en todo el mundo, es la causa más común de neoplasia maligna relacionada a VIH. Aunque la incidencia del SK ha disminuido por la introducción de tratamientos antirretrovíricos agresivos, aún presenta una incidencia de personas infectadas por el VIH 1000 veces superior a la de la población general. El SK asociado a SIDA afecta con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos y se disemina extensamente a las vísceras en una fase temprana de su evolución clínica. En última instancia, la mayoría de los pacientes mueren por infecciones oportunistas, más que por SK.¹ La incidencia en hombres y mujeres es más o menos igual. El SK-SIDA generalmente surge en pacientes VIH positivos con recuentos de células T CD4 más bajos. En comparación con otras variantes de SK, el SK-SIDA es una enfermedad más agresiva, generalmente con

lesiones diseminadas y con afectación visceral. Esto puede atribuirse al hecho de que la infección por VIH promueve la replicación de VHH-8. A medida que el recuento de células T CD4 disminuye aún más, la incidencia del SK-SIDA tiende a aumentar, con el consiguiente aumento de su prevalencia. Las infecciones sistémicas oportunistas intercurrentes también pueden provocar exacerbaciones en las lesiones orales del SK. El SK ejecuta un curso menos agresivo en pacientes que reciben TARGA. La exacerbación de SK llamada brote de SK puede ocurrir después de la terapia con corticosteroides y rituximab, o paradójicamente como parte de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SRI) que puede ocurrir cuando se introduce TARGA para el tratamiento de la infección por VIH. La boca puede ser el sitio inicial de presentación de SK en sujetos VIH positivos en el 30% de los casos, y cuando presenta esta localización, debemos descartar el compromiso del aparato gastrointestinal. En África subsahariana, la frecuencia de participación oral es mayor en los niños VIH positivos con SK que en los adultos; y el SK oral en estos niños es particularmente agresivo. Las lesiones SK en la boca pueden ser indolentes o rápidamente progresivas y fulminantes. El SK oral puede ser unifocal o multifocal. Una lesión puede comenzar como una sola mácula o como varias máculas que se agrandan y se unen sin síntomas subjetivos (prurito o dolor) (figura 24).^{1, 10, 13, 19}

El SK oral extensivo a veces se asocia con linfedema facial, una complicación potencialmente mortal. Otro sitio que puede comprometer linfedema son las regiones internas de muslos, escroto y pene, en cuyas localizaciones la progresión suele ser más rápida e intensa.¹³

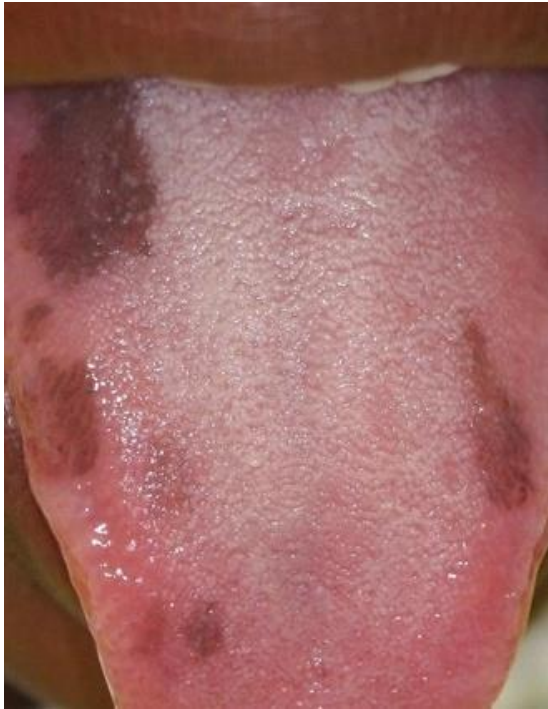


Figura 24. Lesiones maculares en el dorso de la lengua en una paciente de 12 años con un recuento de células T CD4 + de 101 células / mm³. Múltiples lesiones en la piel estaban presentes en las manos y piernas. Este paciente estaba en tratamiento antirretroviral altamente activo (TARGA).

Según el AIDS Clinical Trials Group, hay un sistema de estadificación de dos niveles para el SK-SIDA: T0 se refiere a SK confinado a la piel, a los ganglios linfáticos o a una participación oral mínima; y T1 se refiere a SK con ulceración o con edema asociado, a SK oral nodular o a la afectación de SK de cualquier otro órgano visceral. Existe una tasa de mortalidad más alta para las personas con SK-SIDA oral avanzado que para las personas con SK-SIDA de gravedad comparable limitada a la piel. ¹³ Figura 25



Figura 25 SK asociado a VIH. Difusión gingival con necrosis generalizada.¹¹

Los indicadores de pronóstico negativos para SK relacionado con el SIDA incluyen edema asociado a tumor; ulceración; enfermedad oral extensa; participación visceral; y un historial de infecciones oportunistas, síntomas B (es decir, fiebre inexplicada, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntaria superior al 10%, diarrea durante más de 2 semanas) u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Curiosamente, SK que surge en los ganglios linfáticos no necesariamente representa metástasis o un mal pronóstico. En los Estados Unidos, la tasa de supervivencia a 5 años para las personas diagnosticadas con SK en los últimos años es aproximadamente del 70%. Sin embargo, las tasas de supervivencia son mucho más bajas en regiones donde el tratamiento no está ampliamente disponible.¹¹

El pronóstico es variable y depende de la extensión del tumor, el estado inmune del paciente, la severidad de la enfermedad sistémica. La presencia de recuento de CD4 menor a 200, linfedema, ulceración,

amplia afectación de mucosas y la afectación visceral son signos de mal pronóstico por extensión de la enfermedad y desnutrición progresiva.²¹

Clínicamente, el SK asociado al SIDA es bastante diferente de la forma clásica. En individuos infectados por VIH, el tumor generalmente está diseminado debido a la afectación del sistema inmunológico y afecta la piel, las membranas mucosas, el tracto gastrointestinal en el 50% de los pacientes se manifiesta como una obstrucción intestinal o con un cuadro de abdomen agudo, los ganglios linfáticos en el 10% de los casos y los pulmones que se manifiesta con broncoespasmos, tos e insuficiencia respiratoria. Estos tumores también tienden a ser más agresivos que los SK clásicos.^{1, 13}

El SK en ocasiones es la primera manifestación de la infección por VIH, pero suele asociarse con bajo conteo de CD4, con infecciones oportunistas (candidiasis, leucoplasia vellosa o gingivitis asociada con VIH). El SK raramente se desarrolla en pacientes VIH negativos, por lo que debe descartarse en pacientes menores de 50 años que no tienen inmunosupresión¹⁰



Figura 26 Las lesiones del SK más recientes suelen ser violáceas (A) y evolucionan a un color marrón (B) con el tiempo debido al depósito de hemosiderina.⁹

Ocasionalmente se identifica primero una lesión solitaria. Entre los casos relacionados con el SIDA, se le divide en distintos estadios, con la posibilidad de que los mismos no tengan una cronología coherente, y puedan superponerse. En el primer estadio o macular, las lesiones se muestran como máculas eritematosas, asintomáticas, en las que progresivamente el borde va adquiriendo un tono verde amarillento contusiforme, hasta que toda la lesión toma un color violáceo.^{1, 13}

Con el correr del tiempo las lesiones se sobre elevan hasta formar pequeñas pápulas, y las mismas, al unirse forman placas de distintos tamaños de color marrón, y, en ocasiones, con descamación superficial. (Estadio en placas). Finalmente, las lesiones individuales de SK pueden evolucionar hasta constituir lesiones nodulares sobreelevadas (estadio nodular). La confluencia de estas origina verdaderos tumores verrucosos. Las lesiones cutáneas muestran una predilección por la cara principalmente en pabellón auricular externo, punta nasal y zona periorbitaria y las extremidades inferiores, la

localización más frecuente donde se inician las lesiones, específicamente en la región plantar de los pies (figura 27).¹¹

En segundo lugar, la región interna de muslos, continuando en dorso de las manos y tronco.¹¹ Figura 26

Las lesiones orales se encuentran con mayor frecuencia en el SK relacionado con el SIDA que en otros tipos de SK. Aproximadamente el 70% de las personas con SK relacionado con el SIDA muestran lesiones orales en algún momento. ¹¹

Un dato importante en la presentación clínica de estas lesiones en el tronco es que siguen las líneas de clivaje de la piel o líneas de Langer.⁹



Figura 27 SK Asociado a VIH. Múltiples maculas moradas en el lado derecho de la cara.

2.6 Diagnóstico diferencial

Dependiendo del tipo de lesión, el SK cutáneo puede asemejarse a diferentes lesiones cutáneas, la mayoría de estas son de naturaleza vascular como: Acroangiodermatitis (sarcoma de Pseudo-Kaposi), Angioqueratoma, Hemangioma arteriovenoso, Malformaciones arteriovenosas, hemangiomas, linfangioma circunscrito; enfermedades sistémicas como Amiloidosis sistémica; Angiosarcoma, Carcinoma metastásico, granuloma piógeno.¹⁷

El diagnóstico diferencial clínico del SK oral se establece con purpura oral, angiomatosis bacilar producida por subtipos de *Bartonella*, gingivitis ulcerativa necrosante, agrandamiento gingival inflamatorio, hiperplasia gingival inducida por fármacos, el granuloma piógeno o de células gigantes, hemangioma, linfoma no Hodgkin, dermatosis purpúrica pigmentada, hemangioendotelioma kaposiforme y las formas predominantemente vasculares o hemorrágicas de histiocitoma fibroso benigno. En casos en los que existe afectación linfática cervical se deben descartar tumoraciones malignas como el carcinoma escamoso de cavidad oral, el angiosarcoma, melanomas malignos o lesiones metastásicas, linfomas y leucemia.^{10, 21}

A continuación, se describen algunas lesiones con características clínicas similares al SK oral.

-Hemangiomas congénitos y malformaciones vasculares: Es una lesión roja o azul que palidece cuando se comprime o se extiende generalmente difícil de determinar; las zonas más afectadas son La piel, los labios, la lengua y la mucosa bucal; Las telangiectasias (pequeñas dilataciones focales de los vasos sanguíneos terminales) blanquean cuando se comprimen. Algunas son neoplasias congénitas benignas, otras son causadas por una morfogénesis anormal de los vasos. Puede permanecer inactivo o puede aumentar gradualmente; La hemorragia puede ser una complicación significativa (*figura 28*).²²



Figura 28 Malformación vascular.

Granuloma piógeno: Masa roja asintomática compuesta por tejido de granulación; más comúnmente visto en la encía; puede ocurrir durante el embarazo; Puede estar ulcerado secundariamente. Se forma a partir de Traumatismo o irritación crónica; Su tamaño se modifica por cambios hormonales. Puede reducir de tamaño después del embarazo o eliminado la causa, esto lo diferencia de SK (*figura 29*).²²



Figura 29 Granuloma piógeno en borde lateral de la lengua.

Granuloma periférico de células gigantes: Es una masa de color rojo compuesto por fibroblastos y células gigantes multinucleadas. Lesión no encapsulada compuesta de estroma fibroso con numerosos fibroblastos en forma de huso o redondos, números variables de células gigantes multinucleadas y numerosos capilares, estos últimos a menudo asociados con una prominente proliferación de células endoteliales. Las células gigantes tienen una distribución menos difusa y tienden a agregarse en y alrededor de los focos de hemorragia y con menos frecuencia se distribuyen en el estroma fibroblástico (figura 30).^{22, 19}



Figura 30 Granuloma de células gigantes en región de órganos dentarios 13 y 14

Melanoma: lesión asociada a melanocitos, algunos tienen un crecimiento radial de muchos años (tipo *in situ*) antes de la fase de crecimiento vertical; El melanoma oral puede aparecer primero como una mancha insignificante, especialmente en el paladar y la encía. Para diferenciarlo de una lesión de SK se deben seguir los patrones de pigmentación que sugieren melanoma, incluyen diferentes mezclas de color (como marrón, negro, azul y rojo), asimetría, heterogeneidad de la superficie y márgenes irregulares. Además de estudio histopatológico e inmunohistoquímica con anticuerpos HMB45, melan-A (MART-1) y proteína anti-S-100.²² Figura 31

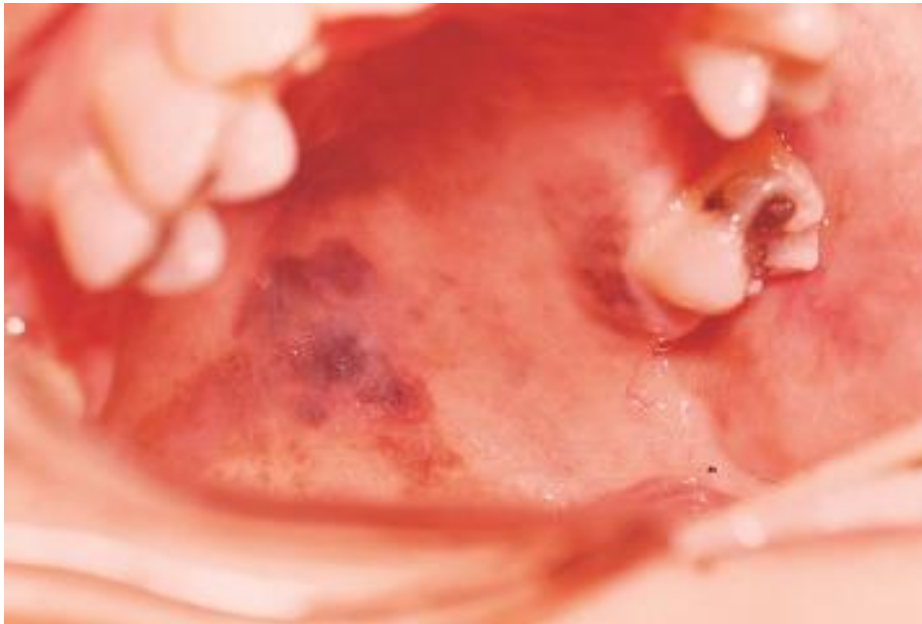


Figura 31
Melanoma
en región
de paladar
blando.¹⁹

Hemangioendotelioma epiteloide y kaposiforme: El hemangioendotelioma kaposiforme es un tumor vascular raro y agresivo. Típicamente ocurre en bebés y niños en la primera década de la vida. El sitio común de aparición incluye el tejido blando de la extremidad; Los sitios menos comunes incluyen retroperitoneo, sitios de la mucosa de la cabeza y el cuello, mediastino. Una diferencia muy grande al SK es que no hay asociación con VHH-8 y ningún otro virus. Histológicamente el hemangioendotelioma epiteloide tiene presencia de vasos sanguíneos cavernosos y células endoteliales epiteloideas que permite la diferenciación de SK. ^{11, 18} Figura 32

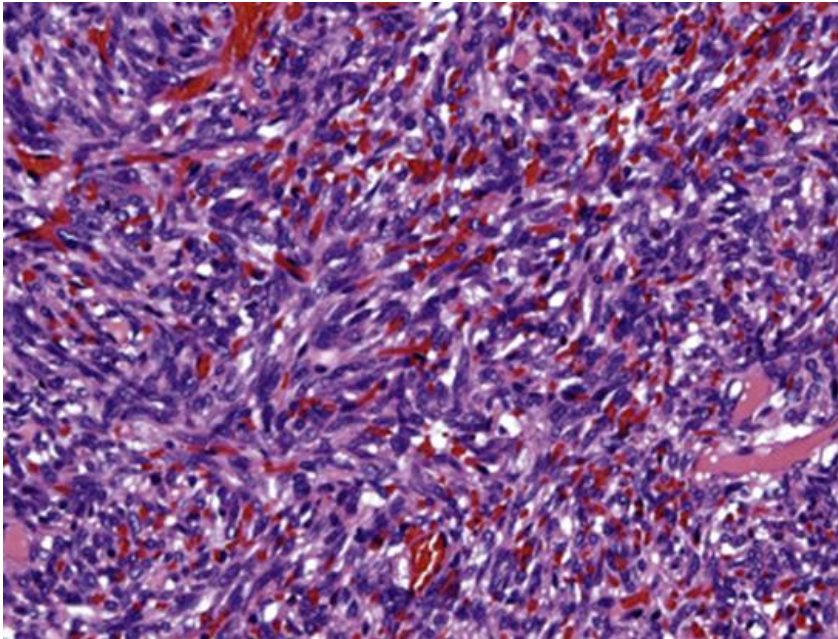


Figura 32
Hemangiopericytoma Kaposiforme en un
Infante. La lesión se
compone de células
fusiformes uniformes
dispuestas en
fascículos. No hay
cuerpos hialinos y
las células tumorales
son negativas para
VHH-8.¹⁶

Purpura oral: es un trastorno hemorrágico caracterizado por una reducción anormal en el número de plaquetas circulantes con la extravasación de sangre de pequeños vasos sanguíneos, que afecta particularmente las membranas mucosas, se diferencia del SK porque la prueba de Rumpel-Leede es positiva, el tiempo de sangrado es prolongado. (figura 33).^{11, 18, 15}



Figura 33 Esta lesión
palatina representa
un hematoma
causado por una
falta de coagulación
normal,
característica de la
trombocitopenia.

Leucemia: Ocasionalmente, las células leucémicas se infiltran en los tejidos blandos orales y producen una hinchazón difusa, aturdida y no dolorosa que puede o no estar ulcerada, formando lesiones similares al SK, pero al examen microscópico del tejido afectado por leucemia muestra una infiltración difusa y la destrucción del tejido huésped normal por láminas de células poco diferenciadas con características mielomonocíticas o características linfoides (*figura 34*).¹¹



Figura 34
Agrandamiento
gingival difuso en
un paciente con
leucemia.

Linfoma no Hodgkin: En la cavidad oral, el linfoma suele aparecer como enfermedad extranodal. Aunque las lesiones orales del linfoma a menudo son un componente de la enfermedad más diseminada, a veces el linfoma comienza en los tejidos orales y no se ha diseminado a otros sitios. Las lesiones de tejidos blandos aparecen como inflamaciones difusas y no hipersensibles; suelen afectar el vestíbulo bucal, el paladar duro o la encía. La lesión puede aparecer eritematosa o púrpura, y puede o no estar ulcerada.¹¹

Las lesiones de bajo grado consisten en pequeños linfocitos bien diferenciados. Las lesiones de alto grado tienden a estar compuestas de células menos diferenciadas. Todos los linfomas crecen como hojas infiltrativas y anchas de células neoplásicas relativamente uniformes que generalmente muestran poca o ninguna evidencia de necrosis tisular lesionaría (*figura 35*).¹¹

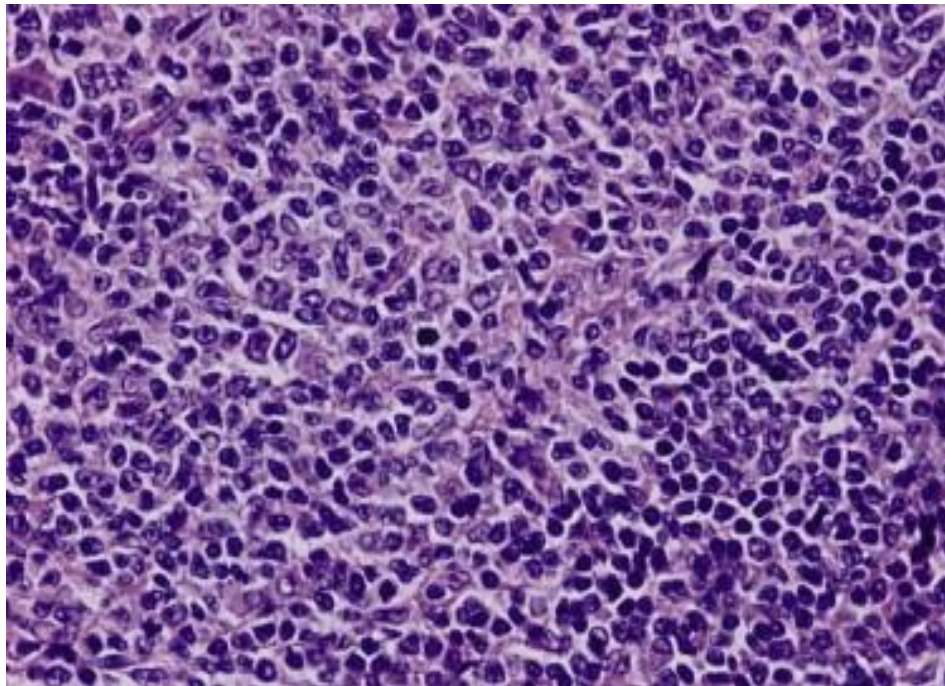


Figura 35 Linfoma no Hodgkin. Se muestra células características de linfoma, que consiste en una población de células poco diferenciadas de series linfocíticas con poco citoplasma.

2.7 Diagnóstico

La confirmación histopatológica de un diagnóstico de SK sigue siendo el estándar de oro, pero el diagnóstico a menudo no es sencillo, especialmente si los patólogos no están familiarizados con el espectro de características histopatológicas de SK. El diagnóstico histopatológico de la etapa temprana del SK depende de la detección de pistas sutiles que el patólogo no puede detectar fácilmente. Sin embargo, las lesiones clínicas de SK bien establecidas suelen mostrar características histopatológicas características que un patólogo capacitado puede diagnosticar con precisión.¹³

El amplio espectro morfológico de SK puede simular numerosas afecciones no neoplásicas y neoplásicas no relacionadas. Los patólogos deben conocer las variantes reconocidas de SK, como anaplásicas, telangiectásico, parecidas a Linfangiomas, semejantes a granulomas piógenos, desmoplásico, etcétera. Las células en forma de huso están presentes en todas las formas de SK representan una característica unificadora, forman la base del diagnóstico y constituyen la mayor parte de la fracción de células en proliferación, se pueden utilizar marcadores como CD31 y CD34 sensibles a estas células. El antígeno nuclear asociado a la latencia de VHSK (LANA) se ha convertido en el marcador de diagnóstico decisivo para SK. Sin embargo, la expresión de LANA también puede estar presente en otras afecciones asociadas con VHSK, como enfermedad de Castleman y ciertos linfomas. Es muy importante indicar una tomografía computarizada (TC) del tórax y el abdomen, La endoscopia gastrointestinal se realiza si está clínicamente indicado, para descartar afectación a órganos internos.^{14, 13}

2.8 Tratamiento

Los objetivos de tratamiento de KS incluyen la paliación de los síntomas, el control o la mejora de KS, la mejora de la cosmética, la reducción del edema asociado y la reducción del estrés psicológico.^{10, 13}

En 1989 un comité perteneciente a los grupos de Ensayos Clínicos de SIDA (ACTG), dependientes del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, realizó una clasificación pronóstica del SK que fue publicada en JDDG; 2007 .5:1091-1094 (tabla 5).²³

Tabla 5 clasificación pronóstica del SK.

Tumor: T0 (buen pronóstico)	Limitado a piel y/o ganglios o mínima afectación oral (no nodular en paladar)
Tumor: T1 (mal pronóstico)	Edema o ulceración asociado a tumor. Extensa afectación oral. Afectación visceral.
Inmunidad: I (buen pronóstico)	Linfocitos CD4+ > 200 mm³
Inmunidad: I (mal pronóstico)	Linfocitos CD4+ < 200 mm³
Enfermedad sistémica: S (buen pronóstico)	No infección oportunista. No muguet. No síntomas B. Karnofsky > 70.
Enfermedad sistémica: S (mal pronóstico)	Infección oportunista. Muguet. Síntomas B. Karnofsky < 70. Encefalopatía y/o otras manifestaciones del HIV

Síntomas b: fiebre de origen no explicado, sudoración nocturna, pérdida de peso > 10% o diarrea de duración superior a 2 semanas.²³

Con esta clasificación se puede evaluar la enfermedad, se diferencia en distintos estadios que ayudan a valorar la respuesta terapéutica, se toma en cuenta tres parámetros (extensión del tumor, afectación del sistema inmunológico y enfermedad sistémica), el segundo es el más importante por lo que se considera que el pronóstico depende del nivel de linfocitos CD4+.²⁴ La terapia locorregional se puede usar para lesiones mucocutáneas asintomáticas limitadas que no responden a la TARGA o para la paliación de

lesiones mucocutáneas avanzadas. Las opciones de tratamiento incluyen terapia tópica, por ejemplo, gel de alitretinoína o crema de imiquimod para lesiones en la piel, inyección intralesional de agentes quimioterapéuticos o inmunomoduladores (por ejemplo, vinblastina, vincristina, bleomicina e interferón-alfa), radiación, escisión quirúrgica por cuestiones estéticas, crioterapia (para lesiones cutáneas), escleroterapia y terapia con láser.¹¹

Los regímenes de quimioterapia más efectivos son el interferón alfa con didanosina para una lenta progresión de la enfermedad, o la doxorubicina liposomal pegilada (esta forma permite tener una mayor acumulación en el tejido tumoral, en comparación de daunorubicina y doxorubicina) y TARGA simultáneamente.¹⁰ Otras terapias novedosas también se han probado con cierto éxito, como la talidomida que es inhibidor de la angiogenesis, la terapia contra el herpes, el imatinib (Gleevec) y los inhibidores de la angiogénesis como el inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz como MMP COL-3 y el Mesilato de Imatinib, actúa sobre la Inhibición del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas, juega un papel importante en la inhibición de la formación del tumor. Mientras que el VHH-8 en su fase lítica es susceptible a los medicamentos antivirales (por ejemplo, Ganciclovir), desafortunadamente, la mayoría de las células en las lesiones de SK albergan el VHH-8 en una fase latente. El SK-SIDA oral que se desarrolla como parte de SRI también debe tratarse con dosis limitadas de quimioterapia citotóxica sistémica mientras continúa la TARGA.¹³

El SK es considerado un tumor radiosensible con resultados reportados en la bibliografía de hasta un 93% de remisión completa local con dosis adecuadas. El empleo de la radioterapia es un arma efectiva no solo para el control paliativo de los síntomas como el dolor, el sangrado y el edema, sino también para el control local de las lesiones de piel y mucosas. La radioterapia es la mejor opción de tratamiento para el SK clásico, endémico ya que estas lesiones son radiosensibles, es una opción razonable,

especialmente para pacientes mayores. Las consideraciones para el tratamiento sistémico incluyen el desarrollo de más de 10 nuevas lesiones por mes, enfermedad pulmonar sintomática y linfedema incapacitante. Los indicadores de resultados deficientes en el sarcoma de Kaposi clásico son la inmunosupresión y la edad superior a 50 años.^{15, 16, 21}

Para SK-SIDA, está indicada la quimioterapia sistémica o la terapia inmunomoduladora junto con TARGA. Además, se ha sugerido la terapia sistémica para las lesiones orales del SK-SIDA, incluso en la etapa macular temprana, porque la progresión a la etapa exofítica en la cavidad oral se asocia con un mal pronóstico. Las lesiones que no se resuelven por completo después del manejo medicamentoso pueden ser extirpadas quirúrgicamente.^{10, 11}

La TARGA puede inducir la regresión de las lesiones, sin ningún otro tipo de terapia específica para el SK, ha sido utilizada con éxito en los últimos años. La terapia antirretroviral se ha realizado con dos Análogos de Nucleósidos (AN) y uno o dos Inhibidores de Proteasa (IP) o en lugar de estos últimos se emplea un Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no Nucleósido (INNT). Los beneficios de la TARGA incluirían la inhibición de la replicación del VIH, la disminución en la producción de la proteína TAT (Transactivator Protein), la mejora de la respuesta inmune del huésped frente al VHH-8 y la actividad anti angiogénica directa de algunos inhibidores de la proteasa.²⁵

Los pacientes que desarrollan SK a pesar de que ya reciben TARGA tienden a tener una enfermedad relativamente leve sin afectación visceral. Para los pacientes que han alcanzado la reconstitución inmunitaria apropiada con TARGA y le han quedado lesiones residuales de SK, ya sea a nivel cutáneo o sistémico, se puede considerar el Interferón-alfa a 10-30 M.U./día como tratamiento alternativo, siempre que los linfocitos CD4 estén por encima de 400/ μ l. Con este tratamiento se logra una respuesta favorable entre el 20% y 40% de los casos. Es necesario aclarar, que cuando se suministran altas

dosis de Interferón existe la posibilidad de padecer efectos secundarios como fiebre, escalofríos, neutropenia, hepatotoxicidad y deterioro cognitivo. Aunque cabe destacar que hasta en un 30% de los pacientes en los que se inicia la TARGA, puede aparecer un efecto paradójico por la restauración de la respuesta inmune antígeno específica, en la que existe una supresión de la viremia unida a un aumento de los linfocitos CD4. Este fenómeno denominado como síndrome de reconstitución inmunitario (SRI), se diagnostica por la expresión de enfermedades subclínicas, exacerbación de la enfermedad de base y empeoramiento de las neoplasias preexistentes en los pacientes VIH+ en tratamiento TARGA.^{10, 21} En presencia de SRI se han descrito formas inusuales de SK que llegan a ser fatales, con extensa afectación pulmonar y ganglionar; los enfermos pueden fallecer de insuficiencia respiratoria, con hallazgos de derrame pleural y opacidades radiográficas de aspecto nodular o infiltrativo en una localización peri broncovascular.¹²

Hay una variedad de modalidades disponibles para el tratamiento del SK-SIDA oral: terapia local (escisión quirúrgica, quimioterapia intralesional, agentes esclerosantes intralesionales y terapia fotodinámica) y terapia sistémica (TARGA, quimioterapia). El tratamiento local es la primera opción para todas las formas epidemiológicas de SK oral, excepto para SK-SIDA, porque el tratamiento local tiene menos efectos secundarios y complicaciones que la terapia sistémica y, en la mayoría de los casos, se puede administrar de manera conveniente a pacientes ambulatorios. En la mayoría de los sujetos VIH positivos con SK oral, el control del crecimiento del SK es más difícil de lograr que en el caso de las otras variantes epidemiológicas del SK oral. Aunque las células tumorales del SK son muy sensibles a la radiación, la radioterapia para el tratamiento del SK oral en personas VIH positivas no es aconsejable porque puede causar mucositis grave que, en algunos casos, puede ser potencialmente mortal.^{13, 15}

Actualmente, las antraciclinas (La dosis utilizada de Antraciclinas como Daunorubicina es de 40mg/m² cada 2 semanas y de Doxorubicina de 20 mg/m² cada 3 semanas) y taxanos liposómicos son la columna vertebral de la terapia citotóxica sistémica para el SK, como ya se mencionó la Doxorubicina Liposomal Pegilada muestra mejores resultados, ya que es eficaz en aquellos pacientes con SK resistente a la quimioterapia convencional, dando una mejor calidad de vida para el paciente. Se ha sugerido que el SK-SIDA oral debe tratarse con quimioterapia citotóxica sistémica en una etapa maculopapular temprana cuando el recuento de células T CD4 aún es relativamente alto, para reducir la probabilidad de progresión a SK oral exofítica, que puede tener un pronóstico desfavorable.^{9,13}

La actividad antitumoral de las Antraciclinas Liposomales se debe a distintos mecanismos de acción como la inhibición de la síntesis de ADN, la formación de los radicales libres que se generan durante su metabolismo causando daño en las distintas membranas celulares y por lo tanto la lisis celular y la capacidad de aumentar el número de células fagocíticas en las lesiones de Sarcoma de Kaposi.²⁶

En aquellos casos de pacientes que no responden al tratamiento con antraciclinas se puede intentar la administración de Paclitaxel como fármaco de segunda línea. Las dosis utilizadas son de 100 mg/m² cada 3 semanas y sus efectos adversos más importantes son neutropenia, alopecia, fiebre, insuficiencia renal, miocardiopatía y vómitos.²⁴

En SK asociado a trasplantes la reducción de la dosis o la retirada de los inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina, es el tratamiento de primera línea. La sustitución de ciclosporina por el sirolimus inhibidor de mTor, afecta directamente la vía mTOR que está regulada positivamente por KSHV y tiene efectos antitumorales e inmunosupresores.¹⁷

2.9 Patogenia

El VHH-8 es un herpesvirus gamma-2 de ADN de doble cadena, del género de los rhadinovirus. Infecta a los linfocitos B, macrófagos y células tanto endoteliales como epiteliales y al parecer tiene relación causal no sólo con el SK, sino con un subgrupo de linfomas de linfocitos B primario de cavidades y vinculado con SIDA (linfomas de efusión primaria) y con la enfermedad multicéntrica de Castleman (EMC), trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B. La replicación se produce en el epitelio oral.⁷

En países desarrollados, por lo general la seroprevalencia en niños es inexistente, y, en los adolescentes, muy baja. Este hecho refuerza la hipótesis de que el mecanismo de transmisión del virus es por vía sexual. En estudios realizados en países subdesarrollados se ha visto que la incidencia en niños es más elevada, por lo que se sospecha que la forma de contagio puede ser horizontal, por la lactancia materna y, en menor medida, por vía vertical. Otras formas de contagio sospechadas son por secreciones salivales, transfusiones sanguíneas y las exposiciones cutáneas (cabe destacar que la prevalencia del SK africano endémico está inversamente relacionado con el uso de calzado). El VHH-8 y la inmunidad alterada de las células T son probablemente necesarias para el desarrollo de SK; en adultos mayores, la disminución de la inmunidad de las células T puede estar relacionada con el envejecimiento. Debido a que el desarrollo y la progresión de SK están estrechamente relacionados con la función inmune.¹

VHH-8 es mucho más frecuente en determinadas zonas geográficas (Por ejemplo, África central y del sur) que en otras (Norteamérica, Asia, norte de Europa). En las regiones con una frecuencia elevada, la infección predomina durante la infancia, las personas seropositivas casi siempre tienen una madre o, con menos frecuencia, un hermano mayor seropositivo y el virus se transmiten por la saliva. En las regiones con una frecuencia reducida, la infección predomina en adultos, quizá con transmisión sexual. La transmisión

de VHH-8 también se ha relacionado con trasplantes de órganos, uso de drogas intravenosas y transfusiones de sangre.⁷

La saliva contiene concentraciones mucho más altas de ADN de VHH-8 que otras secreciones corporales, probablemente porque el virus tiene un tropismo preferencial para las células epiteliales orales y orofaríngeas, dentro de las cuales se desprenden las partículas virales después de la inoculación. La susceptibilidad preferencial de las células epiteliales orales y orofaríngeas a la infección por VHH-8, que se ha demostrado que desempeña un papel esencial en la etiología de SK, puede explicar la alta prevalencia de SK oral del SIDA.¹³

La infección primaria por el VHH-8 en niños inmunocompetentes se acompaña de fiebre y un eritema maculopapular. Entre los individuos con una inmunidad íntegra, la regla es una infección asintomática crónica y las neoplasias por lo general se forman cuando existe inmunodepresión. Los pacientes inmunodeprimidos exhiben fiebre, esplenomegalia, hiperplasia linfoide, pancitopenia o SK de inicio rápido. El VHH-8 es sensible in vitro al ganciclovir, foscarnet y cidofovir.⁷

Las condiciones favorables creadas por la infección por VIH-1 son el predominio de las citoquinas producidas por linfocitos T-helper tipo 1 (Th1), que incluyen el interferón- γ (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1), e IL-6, que son factores promotores conocidos de SK. Además, la proteína TAT del VIH-1 mantiene la progresión de SK al promover la liberación de citoquinas de Th1 cuya acción resulta en la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), integrinas y metaloproteinasas de matriz (MMP). En las lesiones por VIH-SK establecidas, las células fusiformes aparecen infectadas de forma latente con el VHH-8. Solo una pequeña población de estos expresa genes que están involucrados en la replicación lítica y la reactivación de células infectadas con HHV-8 latentes.

La expresión de estos genes líticos estimula la angiogénesis y la formación de células fusiformes a través de señales paracrinas a las células endoteliales y fusiformes vecinas.¹⁶

El SK se caracteriza por una hiperplasia proliferativa de células mediada por citoquinas proinflamatorias, probablemente inducidas por el VHH-8, y por factores angiogénicos. La proteína TAT del VIH-1 actúa en sinergismo con el bFGF (factor de crecimiento básico de fibroblastos) siendo éste un factor que por un lado induce la angiogénesis y se expresa en abundancia en las lesiones de SK, y por el otro favorece la formación de la lesión. La proteína TAT aporta a las células del SK una señal de adhesión, necesaria para el crecimiento celular en respuesta a los señalados estímulos angiogénicos. En las lesiones de SK se expresan en abundancia citoquinas proinflamatorias fundamentales para inducir la producción y liberación de TNF (factor de necrosis tumoral), VEGF: (factor de crecimiento del endotelio vascular), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y para la expresión de receptores de integrinas. Las integrinas se expresan también por las células endoteliales y las células fusiformes de las lesiones, y se tiñen en conjunto con la TAT extracelular, lo que indica que estos mecanismos operan in vivo (*figura 36*).^{9, 31}

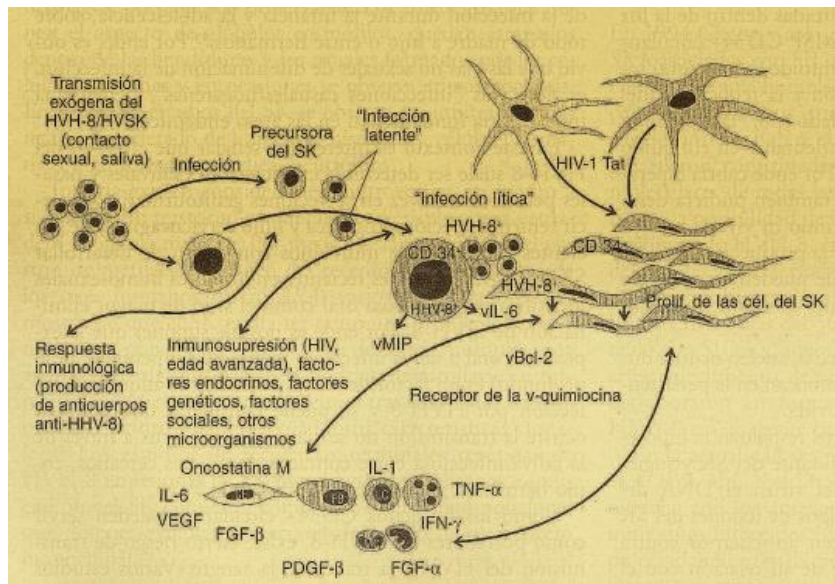


Figura 36 Una hipótesis. HVSK herpesvirus asociado con el Sarcoma de Kaposi; HIV, virus de la inmunodeficiencia humana; CE, célula endotelial; FB, fibroblasto; LC, linfocito; MC, monocito; IL, interleucina; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; FGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; IFN, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral.

Un virión de herpesvirus típico consta de cuatro componentes morfológicamente distintos: un genoma viral de ADN bicatenario lineal (ADNs), una cápside icosaédrica que encierra el genoma viral, una capa de tegumento entre la cápside y la envoltura y una envoltura externa con glicoproteínas virales en la superficie. Mediante análisis de espectrometría de masas de viriones de VHSK maduros, se han identificado varias proteínas de tegumento, como el marco de lectura abierto 33 (ORF33), ORF38, ORF45, ORF52, ORF55, ORF63, ORF64 y ORF75. Entre estas proteínas de tegumento, algunas son importantes para la modulación inmune innata para facilitar el establecimiento de una infección persistente. Sin embargo, todavía se desconoce cómo estas proteínas de tegumento se empaquetan en viriones. ^{27, 31}

El VHSK se une a las células antes de su internalización mediante su fijación heparansulfato, integrinas (incluidas $\alpha_3\beta_1$) al transportador de cisteína (xCT) presentes en la superficie celular. A continuación, el virus unido se transloca

a cúmulos lipídicos y se une al receptor de EPH A2, donde se produce la internalización. El genoma de este virus contiene una secuencia única de 140 kb que codifica unos 100 marcos de lectura abiertos (ORF). El VHSK puede producir infecciones líticas y latentes. Debido a su capacidad para infectar de forma latente, la persistencia del VHSK en su huésped humano es de por vida, al igual que sucede con otros herpesvirus. Durante la infección lítica, en el interior de una célula se produce una elevada progenie de virus encapsulados que más tarde se liberan al morir la célula infectada. Casi todos los genes de los cerca de 100 que tiene el VHSK se usan en la infección lítica, y sólo se expresan durante la misma. Estos genes codifican proteínas responsables de la replicación del ADN viral y de su incorporación en el interior de las cápsides. Cuando se incorpora a la cápside viral, el genoma es lineal, con repeticiones terminales en cada extremo. Además de los genes involucrados en la replicación del virus (utiliza una ADN polimerasa dependiente de ADN codificada (orf9) para la replicación del genoma durante la fase lítica), algunos de los genes que se expresan durante la infección lítica intervienen en la evasión del sistema inmunitario, lo que impide que la respuesta del huésped sea adecuada y que se dirija contra las células infectadas. La infección latente predomina sobre la lítica en los tumores y líneas celulares infectadas por el VHSK, y sólo una pequeña fracción de las células infectadas sufre infección lítica. En las células infectadas de forma latente, el genoma viral adopta una forma circular mediante la unión de los extremos de sus repeticiones terminales y persiste como un episoma extracromosómico (plásmido) multicopia (oscilando de 10 a 50 copias) en el interior del núcleo. Sólo unos cinco genes del VHSK se expresan durante la infección latente. Más que causar la muerte celular, estos genes estimulan la supervivencia de la célula. Debido a que la estimulación de la supervivencia de las células es también un rasgo destacado de las neoplasias malignas.^{9, 14}

La infección por VHH-8 reprograma las células endoteliales de la sangre para que se parezcan al endotelio linfático mediante la regulación positiva de varios genes asociados con el sistema linfático, como LYVE-1, podoplanina y VEGFR-3. La proliferación de células tumorales de SK también implica la regulación positiva de muchos productos clave del gen de VHH-8, como el antígeno nuclear asociado a la latencia (LNA-1 o LANA).¹³

El genoma viral episomal latente puede reactivarse para iniciar la replicación lítica, durante la cual la mayoría de los genes virales se expresan en una cascada temporalmente regulada, lo que finalmente da como resultado el ensamblaje y la liberación de viriones de la progenie y la infección *de novo* de las células vírgenes. Aunque la replicación lítica de herpes virus en última instancia resulta en la muerte de las células infectadas, se cree que la replicación lítica espontánea de VHSK juega un papel crítico en la patogénesis viral al diseminar el virus y proporcionar regulación paracrina al microambiente tumoral.²⁸

Los genes que se expresan en la infección latente desempeñan papeles clave en la oncogénesis. Para persistir en la infección latente en células en fase de proliferación como las células tumorales, los episomas del VHSK deben replicarse y segregarse de modo eficaz entre los núcleos de la progenie. El gen del antígeno nuclear asociado a la latencia del virus (LANA u ORF73) actúa sobre una secuencia específica de la repetición terminal de ADN del virus para mediar la replicación del ADN del VHSK y para fijar los episomas a los cromosomas durante la mitosis, a fin de asegurar la segregación eficaz entre las células hijas. LANA influye también en la regulación de la transcripción y el crecimiento celular. La ciclina D viral (ORF72) es homóloga de la ciclina D celular y estimula la transición de G1 a S del ciclo celular. La ciclina D viral es resistente a múltiples inhibidores, que por lo general inhiben la ciclina D celular, lo que se traduce en un crecimiento celular incontrolado. La proteína viral inhibitoria de la enzima convertidora de

interleucina-1 β similar a FADD (proteína asociada a Fas con dominio de muerte) (FLICE) (inhibidor viral de la apoptosis vFLIP o K13) del VHSK activa el factor nuclear kappa B (NF- κ B) e inhibe la apoptosis celular, por lo que impide que la célula se autoelimine una vez que «detecta» que está infectada. En especial, LANA, la ciclina viral y vFLIP se expresan de forma constante en todas las células con infección latente a partir de un promotor único. El locus de la kaposina codifica ORF solapantes, y este ARN transcrito y sus productos proteicos se inducen en la infección lítica. Se ha descrito que la kaposina A (K12) tiene efectos transformantes y la kaposina B incrementa la expresión de las citocinas. Es posible que la función más importante del transcrito de kaposina sea la expresión de micro-ARN (miARN) virales. Estos miARN se están dilucidando actualmente e incluyen un ortólogo de miR-155, que influye en la diferenciación de los linfocitos B, así como otros miARN que tienen como dianas a los inhibidores de NF- κ B y de una cinasa dependiente de ciclina, por lo que favorecen la actividad de NF- κ B y la progresión del ciclo celular. La proteína de membrana asociada a la latencia (LAMP, o K15) interactúa con las proteínas que controlan el crecimiento. LANA2 (vIRF3), que inhibe la apoptosis, se expresa en los linfocitos B, pero no en el tejido del SK.⁹

Las células tumorales sufren infección lítica en un pequeño porcentaje, dichas células también pueden desempeñar un papel esencial en la oncogénesis. En la infección lítica se expresa un homólogo del receptor acoplado a la proteína G (ORF74) que es activo constitutivamente y tiene efectos paracrinos. De esta forma, aunque la célula con infección lítica morirá, puede producir factores que tienen efectos sobre el crecimiento de las células circundantes. La inhibición de la replicación lítica es tan importante como el control de la infección latente para el tratamiento de neoplasias malignas inducidas por VHSK.⁹

La proteína de marco de lectura abierto 45 (ORF45) del VHSV se expresa durante el ciclo lítico y se sabe que tiene múltiples funciones a lo largo del ciclo de vida viral. Esta proteína está involucrada en la evasión de las respuestas antivirales innatas del huésped mediante la inhibición del factor regulador del interferón 7 (IRF7). También juega un papel en el transporte intracelular de partículas virales recién formadas por asociación con la proteína motor KIF3A de kinesina-2. ORF45 también se ha demostrado que causa la activación persistente de la quinasa regulada extracelular (ERK) y p90 ribosomal S6 quinasa (RSK) Esta actividad es importante no solo para las interacciones virus-huésped, sino también para la interacción virus-virus entre VHSV y VIH. ²⁸

Se han identificado dos componentes del interactoma ORF45, además de las proteínas RSK, ERK y citoesqueleto identificadas. Estos componentes son la proteína viral ORF33, que se une al terminal carboxilo conservado de ORF45, y la proteína celular USP7 (La proteasa 7 de procesamiento específico de ubiquitina, también conocida como ubiquitina carboxilo terminal hidrolasa 7 o proteasa específica de ubiquitina asociada a herpesvirus HAUSP), que se une a ORF45 a través de la secuencia consenso en la región central. Se descubrió que USP7 regula el delicado equilibrio MDM2-p53 al controlar el nivel de proteína p53 en las células, lo que es crucial para la homeostasis celular normal y diversas respuestas de estrés. Además de la vía de p53, se ha demostrado que USP7 interactúa con varios otros sustratos, como la histona 2B, muchos de los cuales están implicados en la regulación epigenética y transcripcional. USP7 es necesaria para el aumento de la estabilidad de ORF33 por ORF45, lo que se correlaciona con el nivel de ubiquitinación de ORF33 en las células. Debido a que ORF45 no tiene ningún efecto aparente sobre la actividad enzimática de USP7. Se sabe que USP7 es secuestrado por herpesvirus para contrarrestar las respuestas antivirales innatas del huésped. Al igual que ICP-0 de otros herpes, ORF45

es una proteína inmediata temprana y también se incorpora en viriones y también aumenta la localización citoplasmática de USP7, similar al ICP-0. Debido a estas similitudes, se especula que ORF45 puede adoptar las estrategias utilizadas por ICP-0 para secuestrar USP7 por objetivos similares. Dado el papel conocido de ORF45 en la evasión de la inmunidad innata a través de IRF7, es posible que ORF45 también participe en la evasión de otros aspectos de las respuestas antivirales innatas, incluidos los cuerpos de PML y las respuestas de receptores Toll-like (TLR), pero se debe saber que existen diferencias entre ORF45 e ICP-0. Mientras que ICP-0 se une al dominio C-terminal de USP7, se sabe que el motivo consenso de unión a USP7 dentro de ORF45 se une al dominio TRAF en la región N-terminal de USP7. Además, ICP0 en sí tiene actividad deligasa E3, pero ORF45 no tiene.^{27, 28}

USP7 también es explotado por herpesvirus para modular las vías de p53. Se ha demostrado que la proteína EBNA1 latente del VEB se une con USP7 a través de la misma región que p53. Esta unión excluye a USP7 de interactuar con p53 y en consecuencia evita que USP7 desubiquitine p53. Por lo tanto, la p53 ubiquitinada se degrada rápidamente, dando como resultado una mayor supervivencia de las células infectadas con VEB de forma latente. Recientemente, también se ha encontrado que el homólogo de EBNA1 en VHSK, LANA, se une a USP7. Además, se ha demostrado que una proteína lítica de VHSK, vIRF4, se une a USP7 e inhibe su actividad enzimática, lo que conduce a una mayor degradación de p53.²⁸

Los microARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que desempeñan importantes funciones reguladoras después de la transcripción en la expresión génica y pueden influir en gran medida en las interacciones entre el virus y la célula huésped. El VHSK es uno de los pocos ejemplos de virus que codifican sus propios miRNAs. VHSK codifica 12 pre-miRNAs que se procesan para producir 25 miRNAs maduros. Hasta la fecha,

se ha llevado a cabo un amplio trabajo sobre la expresión y los roles de los miARN celulares y codificados por VHSK durante la latencia, la replicación y la angiogénesis del virus. Sin embargo, poco se sabe actualmente sobre los roles de los microRNA (miRNA) en la entrada de VHSK. USP7 también está involucrado en la regulación epigenética y transcripcional a través de la desubiquitinación de la histona H2B y otros sustratos. ¹

La autofagia es un mecanismo homeostático importante que implica la formación de vesículas de doble membrana, llamados autofagosomas, que secuestran orgánulos citoplasmáticos dañados, los agregados de proteínas, o invasores patógenos intracelulares para la degradación. La autofagia se lleva a cabo a través de una serie de pasos que incluyen la iniciación, elongación y la formación de autofagosomas, seguido de la fusión con los lisosomas para la degradación de la carga. El homólogo Bcl-2 viral (vBcl2) del VHSK muestra actividad antiapoptósica y antiautofágica eficiente a través de su dominio central BH3, que funciona para prolongar la vida útil de las células infectadas y finalmente aumenta la replicación y latencia del virus. Independientemente de su actividad antiapoptósica y antiautofágica, vBcl2 también desempeña un papel esencial en el ensamblaje de viriones al unirse a ORF55 a través de sus aminoácidos amino terminales (aa) 11 a 20. vBcl2 inhibe la apoptosis celular y la autofagia al interactuar con Bak y Beclin-1.²⁷

Los virus del herpes modulan la maquinaria de la autofagia y la respuesta inmune celular innata. Por ejemplo, vBcl2 (ORF16) interactúa con el complejo Beclin-1 para regular por disminución la inducción de autofagia, vFLIP (ORF71 o K13) suprime la autofagia en el paso de elongación de vesículas al evitar que la enzima E2 Atg3 se una y procese LC3 (cadena ligera 3 de proteína asociada a microtúbulos) y K7 interactúa con Rubicon para impedir la maduración del autofagosoma. vBcl2 es esencial para la replicación lítica de VHSK, mientras que vFLIP y K7 son prescindibles, el papel esencial de

vBcl2 para la replicación lítica no depende de sus actividades antiapoptóticas y antiautofágicas, sino que depende de su dominio BH4 amino-terminal.²⁷

Muchos gammaherpesvirus, incluidos VHSK y VEB, delegan sus genes para modular cada paso de la autofagia para establecer una infección persistente, se ha demostrado que el vBcl2 del VHSK muestra una eficiente actividad antiautofágica que funciona para prolongar la vida útil de las células infectadas por virus, mejorando en última instancia la replicación y la persistencia del virus. Se ha descubierto que vBcl2 también desempeña un papel esencial en la replicación lítica de VHSK. Más importante aún, esta nueva actividad de vBcl2 no depende de sus actividades antiapoptóticas y antiautofágicas mediadas por el dominio BH3 central, sino que está asociada con su dominio BH4 amino terminal.²⁷

Un informe reciente mostró que los homólogos de vBcl2 de VHSK se localizan en las mitocondrias y núcleos de células infectadas y que una delección de los aminoácidos 17 terminales de vBcl2 anulan su localización nuclear y por lo tanto ya no admite la replicación lítica, lo que sugiere que vBcl2 podría ejecutar su función esencial en el núcleo de las células infectadas. Se encontró por primera vez que el vBcl2 de VHSK se une a ORF55 durante la replicación lítica y que esta interacción parece ser necesaria para su localización nuclear y la incorporación del virión. De hecho, varias proteínas de tegumentos de herpesvirus también se localizan tanto en el núcleo como en el citoplasma y desempeñan un papel importante en el ensamblaje y maduración del virión del herpesvirus. Es posible que como las proteínas de tegumento estén asociadas con proteínas de la cápside durante el ensamblaje del virión y la salida de nucleocápside, la interacción vBcl2 pueda potenciar la asociación de la proteína del tegumento ORF55 con una proteína de la cápside para la estabilidad de la nucleocápside. En el citoplasma, vBcl2 se une a Beclin-1 y Bak para bloquear la autofagia y la apoptosis, respectivamente.²⁷

El endotelio es la capa delgada de células escamosas donde las células endoteliales sanguíneas (CES) recubren la superficie interior de los vasos sanguíneos y las células endoteliales linfáticas (CEL) están en contacto directo con los vasos linfáticos. Las lesiones SK contienen un compartimento prominente de células morfológicas de huso neoplásico que están estrechamente relacionadas con CEL. Además, mientras que VHSK puede infectar tanto CEL como CES en *in vitro*, su infección activa la programación genética relacionada con el destino de las células endoteliales linfáticas, lo que sugiere que las vías linfangiogénicas están involucradas en la infección por VHSK y la malignidad. El factor regulador 3 del interferón viral (vIRF3) se detecta fácilmente en más del 40% de las lesiones SK y que vIRF3 funciona como un factor proangiogénico, induciendo la formación de hiperpigmentos y el crecimiento anormal de una manera específica de LEC. Estudios sugieren que los LEC en lugar de las CES son los principales precursores de SK, el mecanismo por el cual VHSK induce vías de crecimiento linfático sigue sin estar claro.²⁹

La angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, es un proceso fisiológico y patológico que se inicia desde el endotelio quiescente que se activa por estímulos proangiogénicos. Una vez activadas, las células endoteliales migran y forman brotes que están implicados en los cambios característicos del perfil de expresión génica. Recientemente, la histona deacetilasa 5 (HDAC5), un miembro de las HDAC de clase IIA, se ha convertido en un regulador crucial sensible a la señal de la expresión génica implicada en la homeostasis vascular. Sorprendentemente, a diferencia de otras familias de HDAC, las HDAC de clase IIA carecen de actividad enzimática mensurable. Por lo tanto, para regular la expresión de sus genes diana, los miembros de las HDAC de clase IIA utilizan el transporte nucleocitoplásmico dependiente de la señalización. Por ejemplo, ante el estrés, HDAC5 puede fosforilarse y translocarse al

citoplasma; esto finalmente conduce a la expresión de genes antiangiogénicos, lo que sugiere que HDAC5 es un factor proangiogénico crucial en el endotelio.²⁹

El genoma VHSK codifica cuatro tipos de factores reguladores del interferón vírico (vIRF), vIRF1 a vIRF4, que son homólogos a los IRF celulares, que se agrupan en un locus genómico. Aunque todas las vIRF inhiben la respuesta del interferón del huésped y controlan el crecimiento celular, las diferencias en sus características de activación dan como resultado estrategias distintas de evasión inmune. Esto permite una persistencia eficiente durante toda la vida y facilita el desarrollo de la malignidad asociada al VHSK. La expresión de vIRF3 es necesaria para la proliferación continua de las células de linfoma de efusión primaria (LEP) y causa cambios drásticos en las rutas del huésped críticas, como la apoptosis, el ciclo celular, la respuesta inmune antiviral y la tumorigénesis. Anteriormente se demostró que vIRF3 (también denominado LANA-2) se expresa constitutivamente en enfermedades linfotrópicas de células B, LEP y EMC, pero no en tumores SK. En conjunto, estos hallazgos indican que vIRF3 es un factor crucial para el mantenimiento de la enfermedad linfoproliferativa asociada a VHSK.²⁹

Los objetivos principales de la infección por VHSK en las lesiones SK son células fusiformes alargadas (SC) que se cree que son de origen endotelial linfático. Por lo tanto, comprender el papel de VHSK en la reprogramación de las células endoteliales linfáticas es fundamental para entender cómo la infección por VHSK causa tumores SK. Sin embargo, no está claro cuál de los genes VHSK contribuye directamente a la reprogramación de CEL inducida por virus. En estudios recientes se demostró que el vIRF3 de VHSK es un factor prolinfangiogénico que altera dramáticamente la expresión génica global de CEL a través de la desregulación de la actividad HDAC5, induciendo finalmente la formación de brotes de CEL. Varios estudios han sugerido que el precursor original de SK era de linaje endotelial linfático. En

primer lugar, SK rara vez se desarrolla en órganos que carecen de un sistema linfático. En segundo lugar, los CEL son más susceptibles a la infección por VHSK que los CES. En tercer lugar, las SC-SK expresan principalmente marcadores CEL, en oposición a los marcadores CES, posiblemente a través de la inducción de la reprogramación genética tras la infección por VHSK.²⁹

Las histonas o deacetilasas de proteínas (HDAC) son enzimas con un papel crítico en diversos procesos fisiológicos y patológicos. La creciente evidencia muestra que los HDAC de clase IIA (HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7 y HDAC9) son factores esenciales para la función angiogénica de las células endoteliales. Sorprendentemente, la actividad desacetilasa de HDAC5, así como de otras HDAC de clase IIA es distinta de las HDAC convencionales en que se produce a través de un transporte nucleocitoplasmático dependiente de la señalización, que tiene un efecto sobre la represión de genes antiangiogénicos en el endotelio. Otra particularidad compartida por los HDAC de clase IIA es que su dominio N-terminal tiene residuos de serina altamente conservados que experimentan fosforilación dependiente de la señal, conduciendo finalmente a su desplazamiento nucleocitoplasmático. El mecanismo molecular por el cual la interacción vIRF3 regula de manera diferencial la fosforilación de HDAC5 en CEL y CES no se entiende completamente. Se informa que HDAC5 está fosforilada por varias proteínas cinasas (PK) diferentes, que incluyen proteína cinasa C (PKC), PKD y Ca²⁺/calmodulina dependientes de proteína cinasas (CaMK). Curiosamente, los CaMK conducen a la fosforilación de HDAC5 en las células del músculo esquelético, mientras que la PKD induce la fosforilación de HDAC5 en los CES. Por lo tanto, una posibilidad es que otras cinasas aún no identificadas puedan estar implicadas en la reducción mediada por vIRF3 de la fosforilación de HDAC5 en CEL. vIRF3 recapitula la linfangiogenesis mediada por VHSK a través de la desregulación de la actividad de HDAC5.²⁹

En las células cancerosas, ciertos promotores se vuelven aberrantes metilados, lo que contribuye al fenotipo del tumor. La infección por VHSK parece modificar la metilación de CpG celular, pero solo se han identificado algunos promotores metilados en células infectadas con VHSK. La metilación del ADN en los dinucleótidos CpG es una marca epigenética desregulada en muchos tipos de cáncer y en células infectadas con VHSK.³⁰

La metilación del residuo de citosina en el dinucleótido CpG se lleva a cabo mediante las ADN metiltransferasas DNMT1, DNMT3a y DNMT3b. DNMT1 es principalmente responsable de restablecer el patrón de metilación durante la replicación del ADN y, por lo tanto, se considera la metiltransferasa de mantenimiento, mientras que DNMT3a y DNMT3b pueden metilar el residuo de citosina CpG en un fondo de ADN no metilado y funcionan como metiltransferasas *de novo*. Muchos promotores contienen islas CpG, y estas islas están protegidas de la metilación en tejidos normales. En las células cancerosas, algunas de estas islas CpG se hipermetilan aberrantemente, y esto generalmente se correlaciona con la represión de la transcripción.³⁰

La metilación del ADN está regulada por VHSK en varios niveles. El antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA / ORF73) codificado por VHSK conduce a la metilación de CpG interactuando con la ADN metiltransferasa de ADN celular, DNMT3a, y reclutando DNMT3a a ciertos promotores celulares que se vuelven metilados y reprimidos. El microARN codificado por VHSK, miR-K12-4-5p, se dirige a Rbl2, el regulador negativo de DNMT, lo que conduce a niveles aumentados de DNMT3a y, en menor medida, DNMT1 y DNMT3b. La expresión de miR-K12-4-5p conduce a la metilación de CpG del genoma episomal de VHSK y de la α -globina-2 celular. Un mecanismo adicional por el cual KSHV podría modificar el metiloma humano es a través del complejo Polycomb que crea la marca de histonas H3 trimetilada en Lys27 (H3K27me3) y puede dirigir la metilación CpG celular a través de su interacción con DNMT. La infección por VHSK conduce a la regulación

positiva de la subunidad catalítica Polycomb, EZH2, por las proteínas latentes vFLIP y LANA. Además, LANA tiene la capacidad de reclutar el complejo Polycomb a la cromatina a través de su interacción con EZH2.³⁰

Un estudio reciente sobre ARN N⁶-metiladenosina (m⁶A) y modificaciones de N⁶, 2'-O- dimetiladenosina (m⁶Am) reveló que el VHSK modula la metilación del ARN viral y celular. El patrón de metilación del ADN CpG a lo largo del genoma episomal de VHSK se ha investigado en detalle. Por el contrario, el conocimiento de la metilación del ADN CpG celular en el contexto de la infección por VHSK es muy limitado. La represión de la transcripción a través de la hipermetilación de ADN CpG de p16INK4a (CDKN2A), el promotor del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) tipo II (TbetaRII, TGFBR2) y promotores de la proteína PDZ-LIM que contiene el dominio 2 (PDLIM2) se ha detectado en líneas celulares infectadas por VHSK de linfoma primario de efusión (PEL). La hipermetilación del promotor de H-cadherina (CDH13) se ha informado en células endoteliales que expresan LANA y PEL. En resumen, aunque la importancia de la metilación de CpG en la enfermedad y el cáncer está bien establecida, y aunque la infección por VHSK parece modificar la metilación de CpG celular.³⁰

CONCLUSIONES

Una de las evidencias que se tienen hoy en día es que la etiología del sarcoma de Kaposi es la infección por VHH-8 asociado a una inmunosupresión por medicamentos, por edad, o asociado a VIH. Se ha descrito que en pacientes con SK se aisló el ADN del VHH-8 en lesiones cutáneas, en linfocitos B, macrófagos y células tanto endoteliales como epiteliales y al parecer tiene relación causal no sólo con el SK, sino con un subgrupo de linfomas de linfocitos B, enfermedad multicéntrica de Castleman. Se ha encontrado la presencia de este virus en saliva y otros fluidos, por lo que se sospecha que la forma de contagio no solo es sexual, si no puede ser horizontal, por la lactancia materna y, en menor medida, por otras formas de contagio como son por secreciones salivales, transfusiones sanguíneas y las exposiciones cutáneas.

En los pacientes con VIH las manifestaciones clínicas el Sarcoma de Kaposi son más frecuentes a nivel de mucosa oral y de ganglios linfáticos. La afectación mucosa y el linfaedema son signo de mal pronóstico, y en general, el primer lugar de afectación de esta variante es la zona de cabeza y cuello.

La histología es igual en todas las variantes de Sarcoma de Kaposi y se confirma con inmunohistoquímica, ya que existen diferentes lesiones con características histopatológicas similares al sarcoma de Kaposi, principalmente en lesiones tempranas.

El tratamiento del Sarcoma de Kaposi en pacientes infectados por el VIH ha sido mejorado considerablemente y cada vez este padecimiento es menos infrecuente por el uso de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARGA), la misma representa el eje principal entre las distintas terapias que se utilizan para el Sarcoma de Kaposi. Se destaca el tratamiento sistémico la

Doxorrubicina Liposomal Pegilada disponible para la afectación sistémica extensa, o con compromiso de órganos internos; mientras que, para las formas localizadas, la incorporación de los retinoides como la Alitretinoína ha mejorado sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, no sólo por su gran efectividad sino por los bajos efectos adversos que ocasiona. Otras terapias novedosas también se han probado con cierto éxito, como la talidomida que es inhibidor de la angiogenesis, el imatinib (Gleevec) y los inhibidores de la angiogénesis como el inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz como MMP COL-3 y el Mesilato de Imatinib, actúa sobre la Inhibición del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas, juega un papel importante en la inhibición de la formación del tumor.

Desafortunadamente hoy en día existen pacientes que desconocen ser portadores de VIH por lo que no se tiene una cifra exacta sobre la incidencia del Sarcoma de Kaposi.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotran KR. Patología estructural y funcional. 9th ed. México: Elsevier; 2015.
2. Carol GS&MP. Fisiopatología. 9th ed. España: Lippincott; 2014.
3. Carolina Vicente Dueñas IRCCC. the EMBO journal. [Online].; 2013 [cited 2018 septiembre 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443/pmc/articles/PMC3671260/>.
4. Kramer IM. Signal Transduction. tercera ed. Audet J, editor. San Diego: Elsevier ; 2016.
5. Rozman Borstnar C, Cardellach López F. FARRERAS ROZMAN. MEDICINA INTERNA. decimoctava ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
6. Goldman A&S. GOLDMAN-CECIL. TRATADO DE MEDICINA INTERNA. 25th ed.: Elsevier; 2017.
7. Dennis Kasper AFSHDLJLJLL. Harrison: Medicina Interna. decimonovena ed.: McGraw-Hill; 2016.
8. Richard A. McPherson MMaMRPMP. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed.: Elsevier; 2017.
9. John E. Bennett MMRDaMJBM. mandell, douglas y bennett. enfermedades infecciosas. principios y práctica. octava ed. Barcelona, España: Elsevier; 2016.
10. Roderick A. Cawson MFFFF, Edited by Edward W Odell FMPF. Cawson. Fundamentos de Medicina y Patología oral. 9th ed. España: Elsevier; 2018.
11. Neville BW,D, Damm DD,D, Allen CM,DM, Chi AC,D. Oral and Maxillofacial Pathology. cuarta ed. USA: Elsevier; 2016.
12. Antonio Maya SSSMIA. Sarcoma de Kaposi en región oral y maxilofacial y Julio C. Salas-Alanis. Revista Española de. 2018.
13. Feller LPRAGKJLL. Oral HIV-associated Kaposi sarcoma. Journal of Oral Pathology and Medicine. 2012 June; 42(3).
14. Dittmer JWSyDP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. American

- Journal of Clinical Dermatology. 2017 october; 18(4).
15. J. Philip Sapp LREGPW. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 2nd ed. España: Elsevier; 2005.
 16. John R. Goldblum MFFFLWLMJMMYJLMM. Patología quirúrgica de Rosai y Ackerman. 11th ed.: Elsevier; 2018.
 17. Darrell S. Rigel MJKRMMIRMRFFMM(CJCHLyESMP, Editado por John M Kirkwood M. Cancer of the Skin. 2nd ed.: Elsevier; 2011.
 18. Belinda K. Bunn BDS
MFP(OPMdVCDMMLMMPAVDMPWFvHBMF(RoPD. Microscopic diversity in oral Kaposi sarcoma. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2013 February; 115(2).
 19. Bruce M. Wenig M. Atlas of Head and Neck Pathology. 3rd ed.: Elsevier; 2016.
 20. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology. 4th ed.: Elsevier; 2016.
 21. Beatriz Moralejo AVOyAMR. Sarcoma de Kaposi de diagnóstico intraoral. Revista española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2017; 39(4).
 22. Joseph A. Regezi DMJJSDPaRCKJDMPFF. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 7th ed. EUA: Elsevier; 2017.
 23. H PAaBN. HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenesis and therapy. JDDG. 2007; 5.
 24. Matthew C. Cheunga PLBJaDA. AIDS -Related Malignancies: Emerging Challenges in the Era of Highly Active. The Oncologist. 2005 June; 10(6).
 25. Pappas Vassilios A. MPKKSCLD. The Influence of a HAART regimen on the Expression of HIV-Associated Kaposi Sarcoma. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2008 September; 49(1).
 26. Alfredo CFaV. Safety and efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in HIV-associated Kaposi's sarcoma. Journal List Biologics. 2009; 3.
 27. Qiming Liang DWBCKFB. Novel Role of vBcl2 in the Virion Assembly of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. Journal of Virology. 2018 january; 92(4).

28. Gillen J LWLQADWJWFMJZF. A Survey of the Interactome of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF45 Revealed Its Binding to Viral ORF33 and Cellular USP7, Resulting in Stabilization of ORF33 That Is Required for Production of Progeny Viruses. *Journal of Virology*. 2015 april; 89(9).
29. Hye-Ra Lee FLUYCHRYGMAPFSJGYKHJUU. Deregulation of HDAC5 by Viral Interferon Regulatory Factor 3 Plays an Essential Role in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Induced Lymphangiogenesis. *American Society For Microbiology*. 2018 january; 9(1).
30. Guy Journo CTASNAYEMVKMFMMMS. Modulation of Cellular CpG DNA Methylation by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Journal of Virology*. 2018 july; 92(16).
31. Diego Martín Maniscotti AM. Cátedra Dermatología-UNR. [Online].; 2010 [cited 2018 septiembre 28. Available from: <http://www.dermatologiarosario.com.ar/pps/monografias/kaposienhiv.pdf>.
32. *Journal of Virology*. <https://jvi.asm.org>. [Online].; 2015 [cited 2018 septiembre 25. Available from: <https://jvi.asm.org/content/89/9/4918>.