



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CÉLULAS ENDOTELIALES Y SU PARTICIPACIÓN EN EL
DESARROLLO DEL SARCOMA DE KAPOSÍ.**

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:

ERICK ADRIÁN JUÁREZ MONTIEL

TUTORA: Esp. CAROLINA VEGA RAMÍREZ



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.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, máxima casa de estudios por darme el privilegio de pertenecer a la misma y llevar a cabo mi formación profesional y deportiva, con la que estaré agradecido por todo lo que me brinda.

A la facultad de odontología que me dio todos los conocimientos, amistades, valores, por mostrarme que cada persona es dueña de sus propios límites y que una vez iniciado un proyecto debo terminarlo.

A mis padres Montiel Pardo Sara y Juárez Sánchez José dos de las principales razones para llevar a cabo este proyecto de vida por su amor y apoyo incondicional, por su paciencia, sacrificios, por educarme con mucho cariño, conducta, valores, hacerme ir por mas, por confiar en mí. Por qué sé que puedo contar con ustedes en cualquier momento y que nunca me dejaran solo.

Por alentarme en mis días malos y no dejar que me rinda frente a obstáculos difíciles y guiarme en este camino (la vida).

A mi tutora Esp. Carolina verga Ramírez por su dedicación esfuerzo, paciencia tiempo y confianza en este proyecto y en esta última etapa de mi formación profesional, guiarme en el mismo y compartir sus conocimientos.

A mi hermano Juárez Montiel Joshué Axel por tu apoyo, tu hermandad, lealtad y confianza no solo en este proyecto sino en toda la vida por ser un gran amigo y por escucharme en todo momento. Por tus consejos y acompañarme en todo momento.

A la familia García, en específico a mi novia Nayelly por tu infinito amor y eterna paciencia, tu tiempo, gracias por estar conmigo en momentos difíciles, por tu apoyo y no dejar que me rinda jamás, por acompañarme en este último tramo de mi formación profesional y tratar de verme feliz día a día.

A todos mis compañeros y amigos, muy en especial a Luis Arturo, García Mendoza Adrián y Franco Aidé quienes me enseñaron que la distancia no importa mientras se tengan ganas, por su apoyo y consejos y mostrarme que la amistad es incondicional, leal y permitirme ser parte de sus vidas, que aun así pasen los

años una verdadera amistad no consistirá en salir siempre si no que pase el tiempo y aun así no se pierda la amistad en ese tiempo.

A mis profesores de la facultad de odontología, muy en especial a mi jefa de servicio social doctora santa Ponce Bravo por permitirme descubrir un campo diferente en esta profesión, enseñarme que para obtener cualquier cosa en esta vida y profesión es indispensable prepararse y trabajar para ello.

A la familia Zavaleta especialmente a Claudia Jael Martínez Zavaleta por su apoyo en buena parte de este camino su dedicación y paciencia gracias por los sacrificios. Gracias por todo.

A todo aquel que llegue a leer este trabajo espero les sea agradable.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO.....	7
1. CÉLULAS ENDOTELIALES.....	8
2. ENDOTELIO VASCULAR.....	11
3. SARCOMA DE KAPOSÍ.....	13
3.1 definición.....	13
3.2 antecedentes.....	13
4.ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	15
5. EPIDEMIOLOGÍA.....	15
6. ETIOPATOGENIA.....	18
7. CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLOGICAS.....	20
7.1 Características clínicas.....	20
7.2 Clasificación.....	21
7.2.1 Sarcoma de kaposi clasico.....	22
7.2.2 Sarcoma de kaposi africano o endémico.....	24
7.2.3 Sarcoma de kaposi iatrogénico.....	27
7.2.4 Sarcoma de kaposi epidémico.....	28
8. CARACTERÍSTICAS BUCALES.....	29
9. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	33
10 PRUEBAS DE LABORATORIO.....	38

10.1 Estudio histopatológico.....	38
10.2 Inmuni histoquímica.....	38
10.3 Reacción de cadena polimerasa.....	38
10.4 Hibridación in situ.....	39
10.5 Estudios complementarios.....	39
11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	40
12. PRONÓSTICO.....	42
13. TRATAMIENTO.....	43

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi se considera una neoplasia vascular maligna que afecta a las células endoteliales y de origen linfático, está asociado al virus del herpes tipo 8, que se presenta en pacientes inmunodeprimidos.

En 1872 el dermatólogo húngaro Mortiz Khon Kaposi describió y publicó por primera vez esta lesión, fue llamado inicialmente “sarcoma multipigmentado idiopático de la piel”, por muchos años fue considerado como un tumor relativamente raro de crecimiento lento, esto cambió en 1981 con Alvin Friedman cuando reportó que eventualmente esta lesión se asociaba al virus de la inmunodeficiencia humana.

Las lesiones clínicas se inician en forma de máculas eritemato-violáceas que evolucionan a placas y nódulos en la piel, mucosa u otros órganos, que se pueden ulcerar y sangrar.

Las lesiones pueden variar de tamaño, de 0.5 hasta 3 cm de diámetro. En su evolución pueden permanecer estables durante meses o años, crecer rápidamente y diseminarse y haber metástasis.

En la histopatología se observan células fusiformes distribuidas en dermis que dibujan luces vasculares irregulares. Puede haber extravasación hemática. Los restos de hematíes degradados pueden formar los glóbulos hialinos, que son estructuras esféricas, eosinófilas.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del sarcoma de Kaposi son múltiples: cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento debe ser individualizado. La elección de un tratamiento depende si son lesiones únicas o diseminadas, si hay afección visceral y del estado inmunológico del paciente.

Objetivo

- Identificar el papel que juegan las células endoteliales en el desarrollo del sarcoma de Kaposi en la cavidad oral y sus diagnósticos diferenciales de otras lesiones de tipo vascular.

1. CÉLULAS ENDOTELIALES

Se han identificado varios tipos de células progenitoras. Los blastocitos endoteliales inician su formación en la medula ósea y se diferencian a partir de los hemangioblastos perinatales; se encuentran presentes en la medula ósea del adulto y en la circulación periférica. Los blastocitos endoteliales se identifican por su expresión de CD13, CD34, c-kit, VEGFR-2, CD144, Sca-1. Son células inmaduras (Figura 1)³

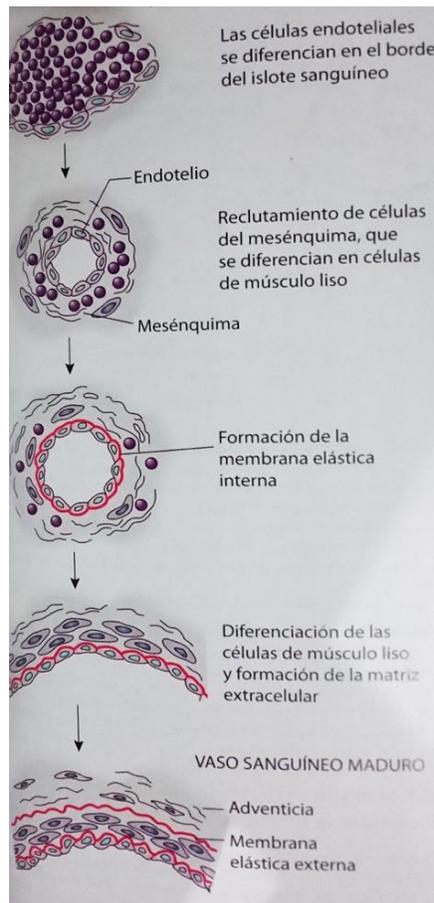


Figura 1 Diferenciación de los vasos en el embrión temprano.

Las células que recubren la superficie de los vasos sanguíneos son llamadas células endoteliales, son de origen mesodérmico generalmente se encuentran en la túnica íntima que es la pared más interna de los vasos sanguíneos, estas

células pueden ser aplanadas, alargadas y de forma poligonal y pertenecen al grupo de células estables. Esta capa celular se encuentra en todo el organismo, pueden formar parte de la zona de intercambio del pulmón y filtración en el caso del riñón, puede cumplir con funciones de barrera muy específicos a nivel de sistema nervioso (barrera hematoencefálica), de esta manera las células endoteliales que revisten las arterias de conducción en la circulación de la barrera hematoencefálica presentan uniones intercelulares más fuertes (Figura 2).⁴

Se calcula que una persona tiene de 1 a 6×10^{13} células endoteliales⁵.

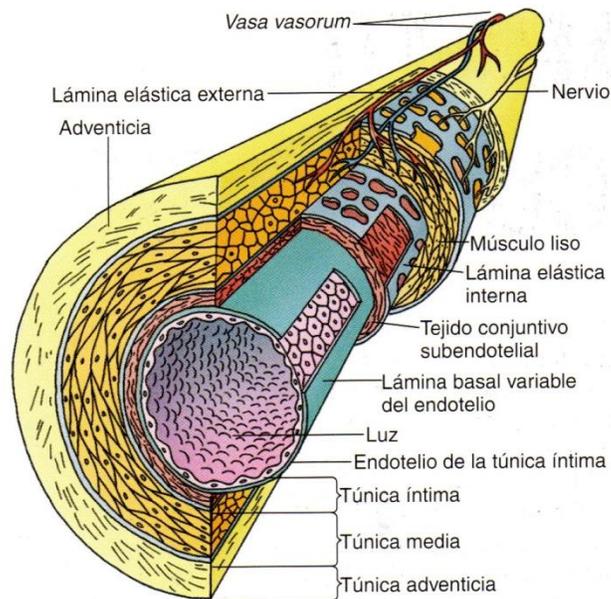


Figura 2 Túnicas de los vasos sanguíneos.

Los endotelios vasculares sistémico y hepático cumplen funciones ligadas a la lipólisis y degradan a las lipoproteínas en triglicéridos y colesterol.

Fenotípicamente es posible diferenciar al endotelio vascular arterial del venoso ya que se ha comprobado que el citoesqueleto se puede modificar por la presión sanguínea que se ejerce sobre el cual es más notable en la circulación arterial

que en la venosa por lo tanto las células endoteliales arteriales serán más aplanadas en dirección al flujo sanguíneo.

Las células endoteliales muestran una actividad metabólica intensa y tienen una participación estrecha en distintas funciones biológicas, entre ellas la coagulación, la regulación plaquetaria, la fibrinólisis, inflamación, inmunorregulación y reparación.⁶

Dentro de las otras funciones del endotelio se encuentra la inactivación de diversas moléculas en sus formas no activas como la bradisinina, serotonina entre otros, además expresan entre sus uniones celulares el factor endotelial de adhesión plaquetaria-1.

El endotelio es un órgano dinámico que siempre está produciendo moléculas para mantener su homeostasis y, para que exista un equilibrio es necesaria la producción de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico, el cual contrarrestará la función vasoconstrictora de la endotelina-1 y angiotensina-2. Cumple además con una función antitrombogénica con la producción de prostaciclina, la cual inhibe la agregación plaquetaria, activadores de plasminógeno el cual degrada fibrina, todo esto dará origen al equilibrio con los mecanismos de hemostasia y coagulación.

Otra de sus funciones es la producción del factor de von-Willebrand el cual interviene en el momento inicial de la hemostasia puesto que favorece la unión estable de las plaquetas en la superficie del vaso dañado, este factor se almacena dentro de las células endoteliales en forma de gránulos (cuerpos de Weibel-Palade; Tabla 1).^{3,5,7,8}

Tabla 1. Funciones de la célula endotelial.

Barrera de permeabilidad.
Factores vaso activos: óxido nítrico, factor de relajación derivado del endotelio, endotelina.
Producción de factores antitrombóticos: prostaciclina, metabolitos de adenina.
Producción de anticoagulantes.
Producción de factores fibrinolíticos
Producción de procoagulantes
Producción de mediadores de la inflamación
Producción de factores de crecimiento: insulinoideos, factor de crecimiento de fibroblastos.
Inhibidor del crecimiento: heparina
Multiplicación

2. ENDOTELIO VASCULAR

Las células endoteliales proporcionan integridad estructural y funcional de la pared vascular, son participes en una gran variedad de interacciones entre la sangre y el tejido conjuntivo subyacente:

Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva.

Le permite el paso selectivo de moléculas pequeñas y grandes desde la sangre a otros tejidos, este movimiento está relacionado con el tamaño y carga de las moléculas.

Mantenimiento de una barrera no trombogénica.

Es producido por anticoagulantes entre las plaquetas y el tejido subendotelial y sustancias antitrombógenas (agentes que impiden la agregación plaquetaria)

Modulación del flujo sanguíneo y resistencia vascular

Mediante la secreción de vasoconstrictores (endotelinas y prostaglandinas H2) y vasodilatadores (óxido nítrico).

Regulación y modulación de respuestas inmunitarias.

Mediante el control de la interacción de los linfocitos con la superficie endotelial que se logra parcialmente por la expresión de moléculas de adhesión y por la secreción de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8)

Síntesis hormonal y otras actividades metabólicas.

Las células endoteliales también sintetizan inhibidores del crecimiento como la heparina, y el factor de crecimiento transformador. Además también las células endoteliales intervienen en la conversión de angiotensina I y II en el sistema renina-angiotensina que controla la tensión arterial.

El endotelio de los vasos sanguíneos controla la contracción y relajación de las células musculares lisas en la túnica media, lo cual influye sobre el flujo sanguíneo y presión de la sangre. ⁸.

3. SARCOMA DE KAPOSÍ

3.1 DEFINICIÓN

El sarcoma de Kaposi se considera una neoplasia vascular maligna que afecta a las células endoteliales y se asocia al virus del herpes tipo 8 (VHH-8), que se presenta en pacientes inmunodeprimidos. ^{1,2}

3.2 ANTECEDENTES

En 1872 el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi (figura 3)⁹ describió y publicó por primera vez esta lesión, fue llamado inicialmente “sarcoma múltiple pigmentado idiopático de la piel”, por muchos años fue considerado como un tumor relativamente raro de crecimiento lento, esto cambió en 1981 con Alvin Friedman cuando reportó que se asociaba al virus de la inmunodeficiencia humana. El sarcoma de Kaposi es ahora uno de los marcadores de diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, así como la complicación neoplásica más común de esta enfermedad.



Figura 3 Moritz Khon Kaposi

Mortiz Khon Kaposi tomó como referencia las observaciones hechas por Kobner sobre la lesión 3 años antes. El cual, en su descripción incluyó 5 casos de pacientes masculinos en 40 a 60 años, que presentaban lesiones cutáneas primeramente implicando los pies, ellos la desarrollaron en la piel sin una casusa local o general. Presentaban nódulos en la piel del tamaño de un chícharo o una nuez de color rojo-café a un rojo-violeta, su superficie era plana con una elasticidad firme y constante, a veces inflamado parecido a un hemangioma cavernoso, los sarcomas permanecen aislados y comienzan a elevarse cuando se alargan, o se agrupan y permanecen más planos.

En la examinación histología de dos nódulos que parecen ser de diferentes edades Kaposi noto la siguiente apariencia:

A la examinación microscópica estos presentaban un imagen de sarcoma de células pequeñas, las células estaban en agrupaciones, en algunas áreas se observó pequeñas áreas hemorragias en el corion y en las papilas. Además se encontró hemosiderina separando estas células. ^{10,1}

En 1956 se publicó una segunda variedad endémica en África ecuatorial, afectando particularmente a niños, y hombres jóvenes. Este tipo de sarcoma de Kaposi presenta una variante cutánea y una linfadenopática muy agresiva con afección visceral.

En la década de los 60's, se describió una tercera variedad epidémica en pacientes sometidos a trasplante renal e inmunosuprimidos.

En la década de los 80's, se comunicaron los primeros casos de sarcoma de Kaposi con síndrome de inmunodeficiencia adquirida siendo en estos pacientes una forma más severa y agresiva. ¹¹

4. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

El herpes virus humano 8 es el agente etiológico, es un virus largo envuelto en dos cadenas del ADN, representa el octavo virus del herpes humano por lo tanto tiene esta designación, este virus afecta a las células endoteliales. La transmisión principalmente ocurre por contacto salival, encontrado en todas las formas de sarcoma de Kaposi.

El mecanismo por el que este virus produce la sarcomagénesis no está aclarado, pero parece que interfiere en las vías de mensajeros intracelulares, desregulando el ciclo celular.

Adicionalmente al sarcoma de Kaposi el virus del herpes humano 8 es también fuertemente asociado a la Enfermedad de Castleman multicéntrica. La prevalencia en la población del virus herpes humano 8 basada en la detección de proteínas líticas es de 2 a 5%.^{12, 13}

5. EPIDEMIOLOGÍA

Grupos están predispuestos al Sarcoma de Kaposi:

- A. Hombres ancianos de ascendencia mediterránea o judía.
- B. Africanos de áreas como Uganda, República del Congo (Brazzaville) y Zambia (representa aproximadamente 25 % de los cánceres en la adolescencia y 80 % son VIH positivos).
- C. Personas inmunodeprimidas iatrogénicamente.
- D. Homosexuales masculinos. Poblaciones de Italia y Grecia son altamente afectadas y de las formas asociadas al SIDA y clásica. La primera es más frecuente en jóvenes y la segunda en adultos. En los Estados Unidos, se estima su incidencia entre 0.02-0.06%. En los receptores de trasplantes renales la incidencia es de 0.4 %. En casos con SIDA, originalmente era de 35 %.

Raza: resulta poco frecuente en hombres de la edad media y ancianos americanos y europeos de ascendencia mediterránea o judía. Raro en negros americanos, pero frecuente en negros de ciertas regiones de África. Sexo: claro predominio masculino, con razón de 10/15. (Tabla 2)¹⁴¹⁵

El sarcoma de Kaposi se veía con mayor frecuencia en hombres mayores de 50 años de edad, en los últimos años se está observando un incremento mundial en el número de pacientes jóvenes e incluso niños con estos tumores cutáneos.

Tabla 2. Grupos de riesgo de acuerdo a la variante de Sarcoma de Kaposi.

<i>Variante</i>	Grupo de riesgo
Clásico	Varones mayores del este europeo o mediterráneos
Africano o endémico	Niños y adultos africanos
Inmunosuprimidos transplantados	Receptores de trasplantes
Epidémico o asociado al SIDA	Afectados por VIH (principalmente homosexuales y bisexuales)

En México la neoplasia más frecuente en la población que cursa con SIDA es el sarcoma de Kaposi, en los últimos años se ha disminuido la incidencia con cifras que van de un 35% a un 10% debido al uso temprano de la terapia antirretroviral altamente activa.

Sarcoma de Kaposi tipo clásico: es una lesión comúnmente en la sexta década de vida y el 70% al 90% de los casos son en hombres de descendencia italiana, judíos, eslavos.

Sarcoma de Kaposi Endémico: es una neoplasia común en adultos jóvenes varones y niños en África.

Sarcoma de Kaposi tipo iatrogénico: afecta al 0.5% de los pacientes con trasplante renal usualmente meses o hasta años después del trasplante. ^{12,13}

Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan afección ganglionar periférica como una manifestación del sarcoma de Kaposi: en estos casos el tumor es de localización subcapsular o trabecular.

Un 50% de los pacientes desarrolla lesiones en boca o en el aparato gastrointestinal, son de localización submucosa y de color rojo púrpura. En pacientes fallecidos con enfermedad cutánea avanzada, el sarcoma de Kaposi se encuentra casi en todos los aparatos excepto en el cerebro. ¹⁶

Según José Antonio Frías la principal lesión del sarcoma de Kaposi se presentó en la piel en 72 % de los casos, 12% en la cavidad oral, 8% en ganglios linfáticos y desconocida 8%.

Las lesiones en cavidad oral estaban localizadas en el paladar duro, 44% paladar blando, 16% en encía y lengua, 6% en amígdalas y región retromolar. ¹⁷

6. ETIOPATOGENIA

El mecanismo por el que este virus produce sarcomegénesis no está aclarado, pero parece que interfiere con vías de mensajeros intracelulares desregulando el ciclo celular.

En general podemos referir tres causas del sarcoma de Kaposi: el VHH-8, la inmunosupresión y la iatrogenia. ¹⁸

En 1994 Chang y Col. Descubrieron el VHH-8 en biopsias del sarcoma de Kaposi. Este virus fue identificado mediante análisis de diferencia representacional donde se observaron secuencias de ADN del virus, presentes en las lesiones tumorales de sarcoma de Kaposi.

Desde entonces varios estudios han confirmado la presencia del VHH-8 en todas las formas del sarcoma de Kaposi, sugiriendo un rol central del virus en el desarrollo de esta enfermedad así como el principal factor causal en todas ellas. ¹⁹

Este virus produciría una interleucina similar a la de la interleucina 6 humana, que induce el crecimiento endotelial vascular ¹⁶

El VHH-8 es un gammaherpes virus, implicado en la patogenia del sarcoma de Kaposi, tanto así que recibe el nombre de virus herpes asociado a sarcoma de Kaposi.

Es un virus oncogénico. Se integra en el DNA celular y tiene diferentes efectos que promueven la producción del tumor.

- I. Aumento de la proliferación celular por inhibición de genes que regulan el ciclo celular como p53 y Rb.
- II. Promueve la producción de citoquinas pro-antigénicas como IL6, IL8, TNF beta y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).
- III. El virus evade el sistema inmune. Las primeras vías del sistema inmune ante una infección vírica son interferón y complemento. El virus inhibe la vía

del interferón y con la producción de KCP (proteínas de control de complemento) inhibe el complemento.¹⁸

El sarcoma de Kaposi se caracteriza por una hiperplasia proliferativa de células mediada por citoquinas proinflamatorias producidas por monocito/macrófago, linfocitos infiltrados, linfocitos infectados por VIH-1 y por células fusiformes. La proteína TAT del VIH-1 actúa en sinergismo con el bFGF (factor de crecimiento básico de fibroblastos) siendo este un factor que por un lado induce la angiogénesis y se expresa en abundancia en las lesiones de sarcoma de Kaposi y por otro lado favorece la formación de la lesión.^{15,19}

Además se sugiere al hierro como un importante cofactor en la patogénesis del sarcoma de Kaposi. Los datos epidemiológicos que sustentan esta idea se basan en la observación de que esta patología aparece en zonas geográficas con barro volcánico rico en óxido de hierro.

Sin embargo, Simnoarty y col. describieron en un paciente la progresión del sarcoma de Kaposi posterior a la inyección intralesional de desferrioxamina (quelante de hierro). Este aumento de lesiones fue dentro del área de difusión del fármaco, por lo que amerita posteriores estudios sobre el rol del hierro en la patogénesis del sarcoma de Kaposi.

El hallazgo de que algunas células tumorales pueden permanecer en un estado atrófico, sugiere que ellas tienen un potencial de recurrencia.¹⁹

La transmisión de este virus es por saliva y vía sexual, fundamentalmente en prácticas homosexuales, aunque en algunos estudios se ha demostrado la transmisión vertical madre-hijo.^{16, 12}

El paciente que usa drogas endovenosas o productos de sangre contaminados representa menos de 5% de los pacientes. La promiscuidad y el contacto oro fecal fueron identificados como factores de riesgo, lo cual sugiere la presencia de infecciones agregadas como cofactores.^{17,20} Figura 4

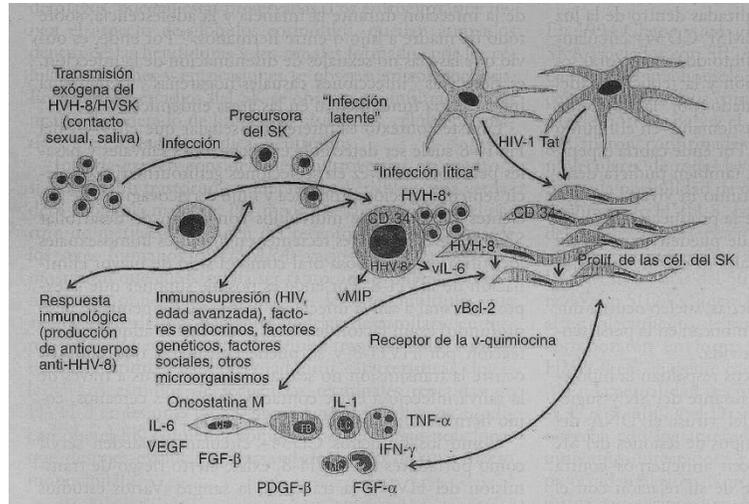


Figura 4 Diagrama de la etiopatogenia del sarcoma de Kaposi

7. CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS

7.1 Características clínicas

Las lesiones se inician en forma de máculas eritemato-violáceas que evolucionan a placas y nódulos en la piel, mucosa u otros órganos. Que se pueden ulcerar y sangrar.

Las lesiones pueden variar desde pequeño tamaño hasta varios centímetros de diámetro. En su evolución pueden permanecer estables durante meses o años, crecer rápidamente y diseminarse. (Figura 5)^{18,19}



Figura 5. A Sarcoma de Kaposi clásico B Lesiones de sarcoma de Kaposi en paciente infectado por VIH

Se han descrito en la literatura algunas variantes diferentes: macular, en placas, en nódulo, linfadenopática, exofítica, infiltrativa, equimótica, y cavernosa o linfangiomatosa, puede haber metástasis^{14, 18}

Las localizaciones más frecuentes del sarcoma de Kaposi son: piel, mucosa oral, ganglios. A nivel interno los órganos más afectados son: pulmón, tracto gastrointestinal, genitales externos, orofaringe, amígdalas, cavidad nasal, hígado, bazo, y médula ósea. Se han descrito casos con localizaciones menos frecuentes como hueso, nervios periféricos, laringe, ojo y oído.

En general, la afectación gastrointestinal y oral es más frecuente en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a VIH. No se realizan endoscopias de rutina a no ser que el paciente refiera semiología intestinal.¹⁸

7.2 Clasificación

Clínicamente existen 4 tipos de sarcoma de Kaposi:

- Clásico
- Africano o endémico
- Iatrogénico
- Epidémico^{15, 17,13, 21}

7.2.1 Sarcoma de Kaposi clásico

Es también conocido como sarcoma crónico de Kaposi se presenta en paciente e origen mediterráneo (Italia, Turquía, judíos), ^{13,17} Suelen presentar un curso lento y benigno. Suele aparecer entre la 5ta y la 7ma etapa de la vida, es sumamente raro observar esta lesión en niños, solo 30 casos se han reportado a nivel mundial en los últimos 50 años. ¹⁹

La localización más frecuente es a nivel de las extremidades inferiores en su porción distal (tobillos y región plantar) y superiores. En el comienzo de la lesión el compromiso es unilateral, pero puede evolucionar bilateralmente. Se extiende centripetamente de forma muy lenta en la mayoría de los casos, con afección puramente cutánea, puede haber afección oral. La enfermedad ganglionar y pulmonar es poco frecuente (Figura 6).



Figura 6 Sarcoma de Kaposi clásico.

Usualmente se manifiesta en forma de macula eritemato-violácea y a medida que progresan adquieren un color parduzco, pudiendo presentar una superficie verrucosa e hiperqueratótica, pueden alcanzar hasta 10 cm de diámetro o más. Las lesiones pueden estar cubiertas por piel sana, atrófica o pueden ulcerarse.

En su inicio estas lesiones pueden ser asintomáticas pero a medida que progresan las lesiones pueden arder, picar o doler, en las localizaciones de miembros inferiores. El edema es frecuente especialmente en las piernas y puede ser suficientemente severo para limitar la marcha ¹⁶ (Figura 7).



Figura 7 Lesiones angiomasas en extremidades inferiores, asintomáticas con 10 años de evolución.

Estas máculas pueden coalescer y formar grandes placas, mientras que algunas lesiones aisladas pueden crecer y progresar a formas tumorales habitualmente dolorosas, ulcerándose con traumatismos leves lo que conlleva a una infección sobreagregada, pueden producir hemorragias espontáneas o secundarias por traumatismos lo que conlleva a una infección sobreagregada ^{16,19}

Las lesiones gastrointestinales suelen ser asintomáticas por lo cual, solo se descubren en pacientes finados, aunque en algunos casos se han descrito hemorragia digestiva (Figura 8). ^{15, 24,19,25}



Figura 8 Imagen endoscópica (retroflexión) de sarcoma de Kaposi tras recibir tratamiento con radioterapia.

7.2.2 Sarcoma de Kaposi africano o endémico.

En 1963 Lothe describió un cinturón endémico en África tropical que incluye a Kenia, Tanzania y Zaire donde la enfermedad es sorprendentemente frecuente constituyendo hasta el 9% de todos los tumores malignos. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres en una relación 3:1; la edad media del comienzo es de 36 años en las mujeres y 48 en varones (Figura 9).^{16,26;27}



Figura 9 Sarcoma de Kaposi africano.

Se han documentado casos en niños pequeños bantúes del sur de África y no necesariamente está asociado a VIH, es más común en hombres que mujeres^{12,28}

Los casos endémicos de sarcoma de Kaposi se presentan en una diversidad morfológica de lesiones, que pueden ser subclasificadas en cuatro tipos principales: nodular, florido, infiltrativo o invasor y linfadenopático.

El tipo **nodular** es el más común y puede coexistir con otros tumores más agresivos, de la respuesta variable al tratamiento y puede ceder espontáneamente, tiene un tiempo de evolución que va de 5 a 8 años^{15, 29}

Figura 10



Figura 10. Sarcoma de Kaposi tipo nodular en piel de cara ^{F.D.}

La variedad **florida** habitualmente es de crecimiento rápido, ulcerada, con infección secundaria y hemorrágica; estos tumores pueden extenderse profundamente en la dermis, músculo y hueso, responden dramáticamente a la quimioterapia. Figura 11



Figura 11 Lesiones angiomasas purulentas (sarcoma de Kaposi en su variedad florida).

El tipo **infiltrativo** habitualmente está limitado a la mano o al pie y se caracteriza por un tumor profundamente invasor, fibroso, con un edema que no deja fovea, con mucha frecuencia se produce invasión y destrucción del hueso subyacente, estas lesiones son duraderas y son tratadas con quimioterapia (Figura 12).



Figura 12 Sarcoma de Kaposi tipo infiltrativo.

El tipo **linfadenopático** es más frecuente en niños y adultos jóvenes, puede ser confundido por un linfoma, pueden producirse o no nódulos cutáneos los ganglios afectados crecen rápidamente y hasta hace poco tiempo esta forma de sarcoma de Kaposi era de mal pronóstico (Figura 13).^{16,30.}



Figura 13 Nódulos cutáneos de sarcoma de Kaposi tipo linfadenopático.

7.2.3. Sarcoma de Kaposi iatrogénico

El sarcoma de Kaposi iatrogénico se presenta en pacientes inmunocomprometidos, ya sea por alguna enfermedad o tratamientos inmunosupresores posteriores a algún trasplante. En los hombres se presenta en una relación 3:1 con respecto a las mujeres.

Ocurre principalmente en pacientes con trasplante renal, o médula ósea. Puede resultar de una reactivación de una infección latente de virus herpes humano 8 en el receptor de la donación.

Específicamente en pacientes con enfermedad renal crónica los factores de riesgo principalmente son: déficit nutricional, alteraciones metabólicas, el tiempo prolongado en diálisis.

Usualmente se presenta en unos meses o años después del trasplante bajo terapia inmunosupresora ¹³ Tiene predilección por piel en las extremidades inferiores y en ocasiones se encuentra daño visceral y ganglionar, su apariencia es similar a otros tipos de sarcoma de Kaposi, es un tumor más agresivo. ^{12,30}

Este tipo de sarcoma ha sido descrito también en variantes mucocutáneas. ³⁰

7.2.4. Sarcoma de Kaposi epidémico

Las lesiones tumorales de este tipo se inician como parches rojo violáceos para posteriormente formar nódulos que asemejan hemangiomas o granulomas reactivos. La progresión de las lesiones a estadios tumorales se asocia con un aumento de la inmunosupresión ³²

Es más frecuente en varones con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, existe predilección por la región cefálica (nariz, párpados y orejas) las afecciones a nivel oral son más frecuentes. Puede haber afección en el tronco, y los pacientes pueden presentar afección gastrointestinal, pulmonar y ganglionar. Las lesiones cutáneas son más comunes en cara, extremidades bajas y en los genitales, vísceras y ganglios linfáticos, mucosa oral, tracto gastrointestinal y los pulmones frecuentemente involucrados. ¹⁸

Es la forma más agresiva encontrada en individuos comúnmente homosexuales y bisexuales infectados con VIH o SIDA, esto puede ser atribuido al hecho de que la infección de VIH aumenta la replicación del virus humano herpes 8, ocurre aproximadamente en el 10 % de los pacientes infectados con SIDA, en una edad más joven comparado con la forma clásica comúnmente en la cuarta década de vida.

Las lesiones de mucosa pueden observarse en la parte superior del tracto digestivo con la cavidad oral y la faringe, entre los sitios más comunes de presentación están: paladar, mucosa bucal, lengua, encía, en menor prevalencia pueden estar involucrados glándulas salivales, los senos nasales, laringe.

Las lesiones mucocutáneas varían e incluyen lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias pueden ser solitarias o múltiples, de tonos rojos a azules; las lesiones secundarias de violetas a rojas en forma de placa en la mucosa, nódulos con o sin ulceración, múltiples lesiones mucocutaneas son comúnmente observadas con linfadenopatías. El sarcoma de Kaposi epidémico muestra una presentación menos agresiva en pacientes que han recibido altas dosis de terapia antirretroviral activa. ^{1,13,30}

8. CARACTERÍSTICAS BUCALES

Las lesiones en cavidad bucal estaban localizadas en el paladar duro en un 44%, paladar blando 22%, encía y lengua 12% cada uno y 10% en amígdalas.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi en cavidad bucal se presentan como: máculas, pápulas, placas y tumores, de color violáceas e indoloras excepto cuando se ulceran e infectan. Puede aparecer como una lesión única o múltiple (Figura 14). Cuyas dimensiones pueden variar de pocos milímetros a varios centímetros.

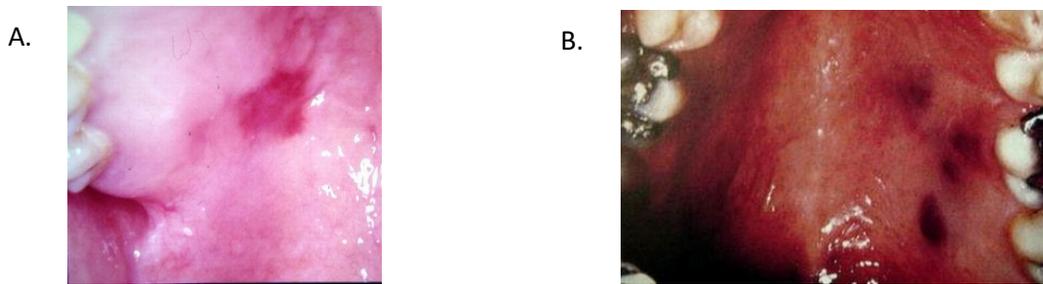


Figura 14 A. lesión única en paladar B. Lesión múltiple en paladar F.D.

La progresión de las lesiones a estadios tumorales se asocia con aumento de la inmunosupresión. En la mayoría de las lesiones se observa tejido de granulación vascular, cubiertos por edema, la mayoría presentan áreas de ulceración, marginación de leucocitos polimorfonucleares y extravasación en las proliferaciones capilares, a la palpación es de consistencia fluctuante y no se observa ningún diente relacionado a la lesión, radiográficamente no hay alteraciones en hueso (Figura 15).^{1, 32, 33,34}

A.



B.



Figura 15 A. Lesión fluctuante e indolora en paladar duro B. Radiografía del paciente. F.D.

Puede provocar problemas en la masticación y en el lenguaje, en la parte posterior de la faringe ocasionan obstrucción de las vías aéreas. ¹⁷

Las lesiones en boca pueden variar en cuanto a su tamaño, de milímetros a centímetros. El diámetro máximo de las lesiones es de 1.5 cm. ³⁵ Figura 16

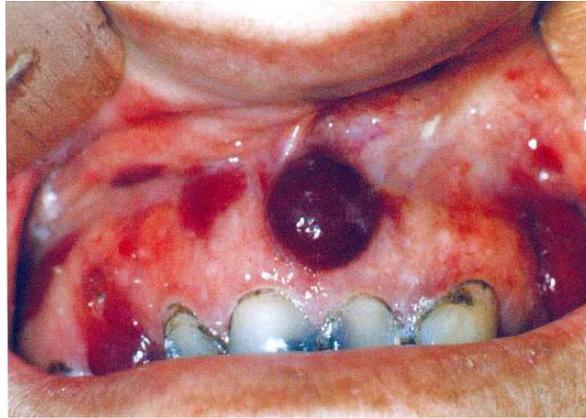


Figura 16 Lesión de 1 cm aproximadamente

Las primeras lesiones del sarcoma de Kaposi usualmente son asintomáticas, pero en lesiones avanzadas pueden interferir con el habla, masticación debido a la ulceración y posterior infección de la lesión, el dolor depende de la región donde estén ulceradas las lesiones, si están traumatizadas por contacto oclusal o si están secundariamente infectados, las lesiones de sarcoma de Kaposi en encías pueden ser exacerbadas por la existencia de enfermedad periodontal (periodontitis necrosante).

El sarcoma de Kaposi en boca de larga duración, puede causar la reabsorción del proceso alveolar causando movilidad o pérdida dental como resultado de la presión directa de la lesión ³⁶ Figura 17

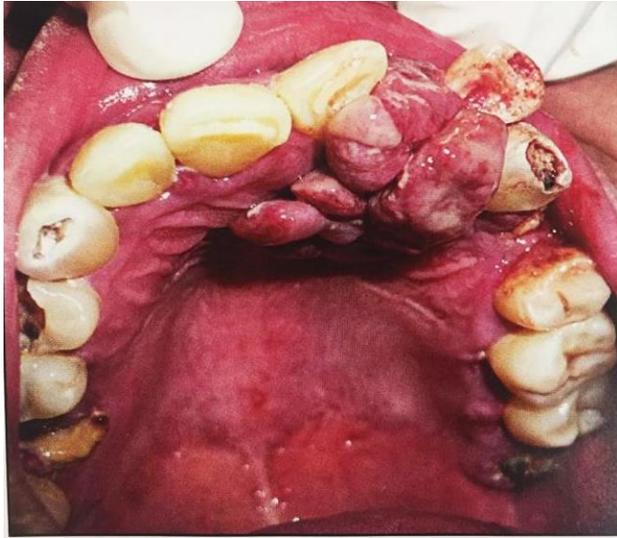


Figura 17 Sarcoma de Kaposi en paladar duro que ha desplazado dientes 21, 22,23.

El sarcoma de Kaposi extensivo oral relacionado a SIDA, en ocasiones está asociado con linfedema facial ²⁶

9. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

A pesar de las importantes diferencias clínicas y epidemiológicas de los cuatro tipos, histológicamente son muy similares.

El estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina, se observan células fusiformes distribuidas en la dermis con luces vasculares irregulares. Puede haber extravasación hemática con glóbulos rojos y gránulos de hemosiderina entre las células fusiformes. Los restos de hematíes degradados pueden formar glóbulos hialinos que son estructuras esféricas, eosinófilas y son PAS positivas. ¹ Figura 18

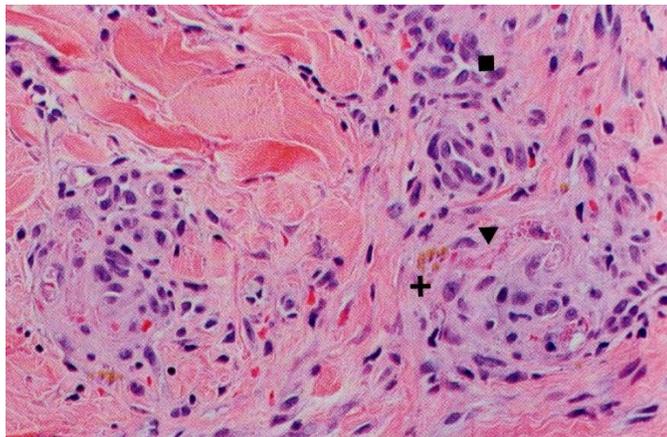


Figura 18 Vista microscópica del sarcoma de Kaposi. En la imagen se muestran células endoteliales atípicas (cuadrado) que recubren los espacios vasculares irregulares, depósitos de hemosiderina (+) y glóbulos hialinos (triángulo).

El estadio temprano de parche se caracteriza por la presencia de espacios vasculares con paredes delgadas, irregulares, en forma de hendidura en la dermis. Estos son más numerosos y las células endoteliales son más grandes. Figura 19

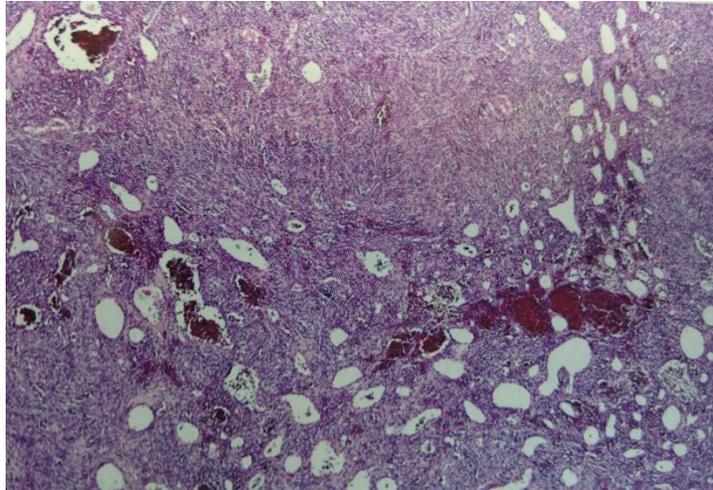


Figura 19 Proliferación de células fusiformes con espacios vasculares dilatados y abundante hemosiderina.

Existe un infiltrado inflamatorio mononuclear variable compuesto por linfocitos, células plasmáticas y algunos macrófagos. Figura 20

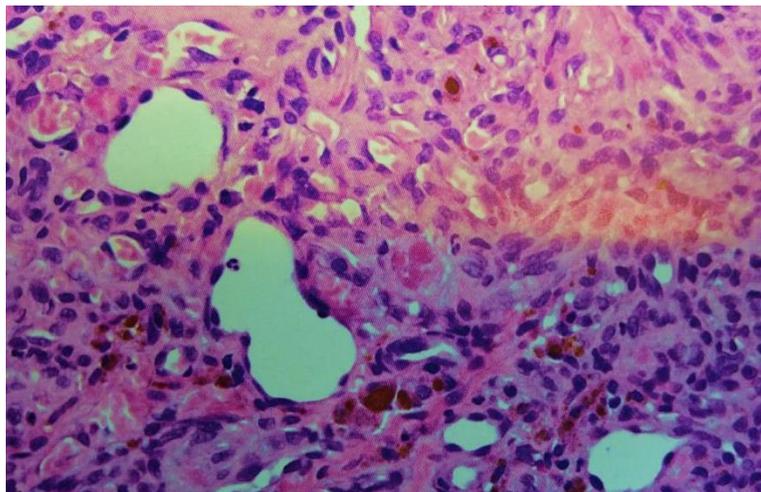


Figura 20 Proliferación de células fusiformes, glóbulos eosinófilos y abundante hemosiderina

El estadio en placa muestra proliferación de canales vasculares con un desarrollo significativo de células fusiformes ¹³ Figura 21

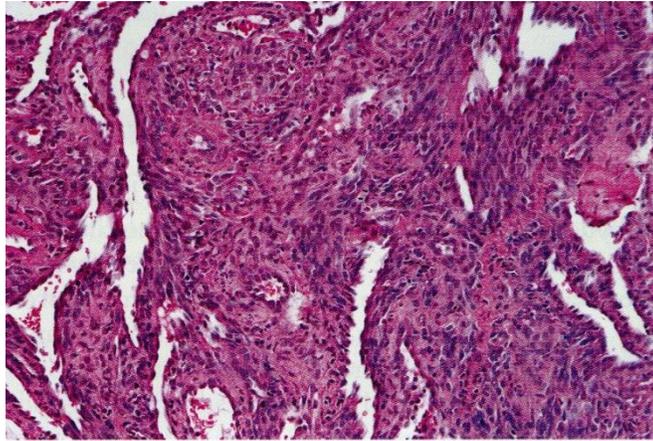


Figura 21 Proliferación de células fusiformes y deformación espacios capilares.

En lesiones tardías nodulares, aumentan las células fusiformes, simulando un fibrosarcoma o un sarcoma de células fusiformes representando el rango histopatológico más prominente en el estadio nodular del Sarcoma de Kaposi. También se observan numerosos eritrocitos extravasados y hendiduras en los espacios vasculares.¹³

La proliferación de las células fusiformes está asociada con la inflamación y la angiogénesis.¹⁹

En las lesiones en parche del sarcoma de Kaposi se encuentra infiltrado perivascular superficial y profundo conformado por linfocitos y células plasmáticas. En dermis se observan aumento de espacios vasculares de morfología irregular y luz estrecha en forma de grieta y tapizado por células endoteliales aplanadas que disecan alrededor de los capilares, lo que se denomina signo promontorio. Además se pueden observar células endoteliales necróticas.

El estadio de placa suele afectar toda la dermis e incluso hipodermis, se observa presencia de células fusiformes dispuestas en fascículos entre los haces de colágeno.

La fase nodular y tumoral presenta un aumento de células fusiformes, hematíes extravasados, atipia celular y mitosis abundantes.³⁹ Figura 22

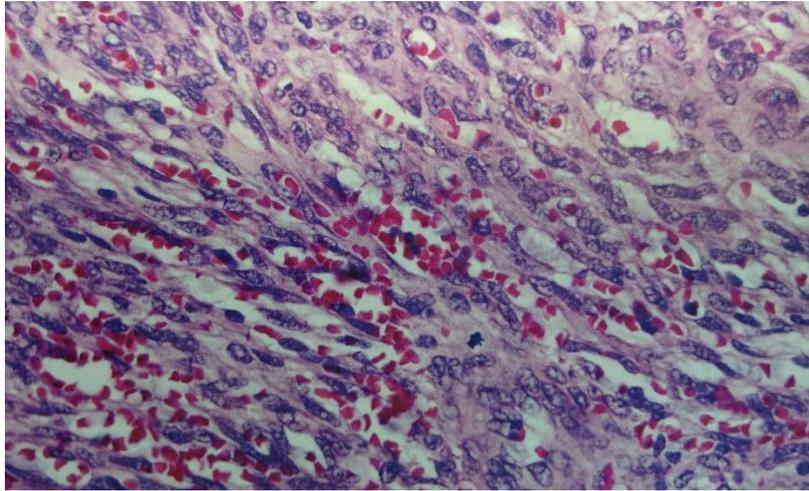


Figura 22 Las células fusiformes rodean los espacios entre los espacios vasculares, mostrando pleomorfismo nuclear y actividad mitótica, los eritrocitos están presentes entre las células fusiformes.

El **signo promontorio** también se ha descrito en el sarcoma de Kaposi, donde los anexos cutáneos y los vasos sanguíneos preexistentes protruyen sobre los vasos neoformados.

A medida que las lesiones se transforman en placas y nódulos se produce un aumento de células con luces vasculares irregulares. Puede ver mitosis, aunque a pesar de ser una lesión maligna no se caracteriza por presentar un índice mitótico muy elevado.

Se han descrito otras variantes histológicas del sarcoma de Kaposi:

Variante anaplásica:

Poco frecuente y se caracteriza por el gran pleomorfismo celular con abundantes mitosis. Puede observarse en pacientes con sarcoma de Kaposi africano y el asociado a VIH. Es una variante más agresiva con mayor poder metastásico.

Variante linfangiomatosa:

Es poco frecuente y puede presentarse en cualquiera de los cuatro tipos del sarcoma de Kaposi.

Variante ampollosa:

Es debida al gran edema en dermis superficial.

Variante telangiectásica:

Solo existe un caso documentado en el cual el paciente presentaba lesiones de Sarcoma de Kaposi nodular que en la histología mostraba grandes luces vasculares ectásicas.

Variante hiperqueratósica o verrucosa:

Es relacionada con el linfodema que se observa en pacientes con infección por VIH. El linfodema crónico induce cambios de hiperqueratosis y acantosis en la piel afectada. La masa de la lesión se puede hallar más profunda en la dermis. ^{18,40}

10. PRUEBAS DE LABORATORIO

10.1 Estudio histopatológico

A pesar de las importantes diferencias clínicas y epidemiológicas entre los grupos de Sarcoma de Kaposi, desde el aspecto anatomopatológico son muy similares. (Ya descrito)

10.2 Inmunohistoquímica

Es una técnica accesible usada rutinariamente para localizar al virus VHH-8 en las lesiones del Sarcoma de Kaposi, el anticuerpo monoclonal más usado está dirigido contra el antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA-1). La tinción positiva es encontrada en la gran mayoría de las células fusiformes en el estadio nodular tardío.

Las lesiones del estadio temprano de parche la expresión LANA-1 es encontrada en las células fusiformes que están formando las paredes de los vasos angulosos irregulares en forma de hendidura.

En el estadio de placa el LANA-1 se expresa en las células fusiformes que forman las paredes de los vasos dilatados y en células infiltrantes fusiformes.^{19,}

41

10.3 Reacción en cadena polimerasa

Las mayoría de los estudios iniciales que detectaban el ADN del VHH-8 en el sarcoma de Kaposi se realiza mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se sabe que el VHH-8 puede ser detectado en más del 95% de las lesiones del sarcoma de Kaposi clásico.¹⁹

10.4 Hibridación *in situ*

Este estudio puede ser utilizado para localizar células específicas (endoteliales y fusiformes) donde se encuentra el VHH-8 en las lesiones de sarcoma de Kaposi. ¹⁹

10.5 Estudios complementarios

Conteo de CD4, radiografía de tórax la cual revelara normalmente infiltrado bilateral en los lóbulos inferiores que borran el borde del mediastino y el diafragma; otros estudios son endoscopia, broncoscopia y colonoscopia. ^{14,40}

11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del sarcoma de Kaposi y sus variantes, tanto por VIH o el estado post-trasplante pueden apoyar el diagnóstico de sarcoma de Kaposi.

En la etapa de parche se puede diferenciar con hemangioma, histiocitoma fibroso, granuloma anular intersticial, el diagnóstico diferencial histológico en la etapa de placa del sarcoma de Kaposi incluye: angioma, hemangioma hemosiderótico targetoide, hemangioma microvenular, acroangiodermatitis (pseudo sarcoma de Kaposi).

Las lesiones bacilares incluyen angiomatosis bacilar, y otros tumores vasculares, tumores fibrohistocíticos resolviendo la facitis dermal, melanoma.

Las formas más avanzadas y agresivas del sarcoma de Kaposi necesitan ser diferenciadas de un angiosarcoma.

Puede diferenciarse incluso de una cicatriz queloide especialmente si existió una biopsia cercana.

El diagnóstico diferencial del sarcoma de Kaposi intravascular incluye hiperplasia endotelial papilar intravascular, angioendoteloma intralinfático papilar.³⁰

Clínicamente también puede ser confundido con angiomatosis bacilar, granuloma piógeno, hiperplasia gingival, melanoma, linfoma.^{26, 40,13}

El diagnóstico diferencial en gran medida depende de la etapa histológica. Las lesiones tempranas pueden diferenciarse de ectasia vascular reactiva.

A medida que las lesiones progresan la proliferación de los vasos se hace más evidente y puede causar confusión con hemangioma lobular capilar (granuloma piógeno), angiomatosis bacilar, y a un angiosarcoma bien diferenciado.

El hemangioma capilar lobular muestra clásicamente un collar de epitelio y carece de glóbulos hialinos del sarcoma de Kaposi y positividad para HHV-8. En angiomatosis bacilar, una tinción de Warthin-Starry revelara los bacilos delgados de *Bartonella henselae* entre el material granular del intersticio.

El angiosarcoma, con su forma clásica endotelial de “tachuela”, puede mostrar mayor pleomorfismo, mitosis, necrosis y no está asociado a HHV-8. ^{41,43}

12. PRONÓSTICO

El pronóstico es variado, dependiendo del tipo de la lesión y el estatus de inmunidad del paciente, por lo regular suele ser bueno, debido la naturaleza crónica suele ser lentamente progresiva, Puede diseminarse a nódulos linfáticos y varios órganos.

Muchas lesiones ceden realmente al cabo de un tiempo, existen casos que se prolongaron 25 años para finalmente terminar en la muerte. O' Brien y Brasfield informaron que el tiempo de supervivencia promedio de un grupo de pacientes que murieron de esta enfermedad fue de 9 años con límites de 1 a 22 años, mientras que para Mc Carthy y Pack la edad promedio entre el diagnóstico y la muerte fue de 8 años. ^{1,42}

La gestión y mejora de la supervivencia en el VIH debido a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido drásticamente la incidencia de Sarcoma de Kaposi orales. ⁴¹

Por otra parte, sin la corrección de la inmunodeficiencia subyacente, la supervivencia es pobre, los síntomas locales se pueden controlar mediante inyección intralesional de agentes quimioterapéuticos.

Sin embargo el curso de la enfermedad y el comportamiento, el curso de la enfermedad dependen de gran medida del subtipo clínico, la cantidad de la difusión, estadio de la enfermedad y presencia de síntomas sistémicos y comorbilidades relacionadas. ^{41,44}

La mayoría de los pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a VIH mueren de otras complicaciones como infecciones oportunistas. ¹

13. TRATAMIENTO

El tratamiento para el sarcoma de Kaposi, es diverso. Incluye observación de la lesión, terapia local y sistémica. En algunos casos la observación se limita a lesiones asintomáticas que no se necesitan intervención.

La terapéutica local incluye escisión quirúrgica escleroterapia, inyecciones intralesionales con solución alcaloide, terapia fotodinámica, radioterapia y crioterapia.

En la terapéutica sistémica se utiliza la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART), quimioterapia (rituximab), sirulimus, agentes anti VHH-8, con otras medicaciones. La radioterapia es reservada para lesiones sintomáticas y sarcoma de Kaposi que obstruye la orofaringe. ⁴⁴

En el sarcoma de Kaposi clásico se han usado múltiples modalidades de tratamiento para el SKC. En el caso de lesiones únicas o aisladas se puede usar crioterapia, electrocauterización, curetaje, laser.

Cuando las lesiones son múltiples, la radioterapia local es la más adecuada. La quimioterapia sistémica alcanza un relativo buen control de las lesiones. Entre los fármacos utilizados se encuentran la vinblastina, bleomicina y etopósido.

Otro fármaco aprobado por la FDA como la terapia sistémica es el interferón alfa con sus efectos antineoplásicos, inmunomodulador y antiviral.

También se cuenta con el paclitaxel, un agente quimioterapéutico con actividad angiogénica, que es bien tolerado y ofrece un buen porcentaje de respuesta (49% a 71%)

Otros tratamientos son los derivados del ácido retinoico: ácido 9-cis-retinoico por vía oral y en forma tópica alitretinoína en gel que debe aplicarse 2 veces al día casi siempre es tolerada, su efecto secundario es la irritación cutánea de las lesiones. ¹⁹

14. CONCLUSIONES

- El sarcoma de Kaposi es una neoplasia maligna, que en la gran mayoría de los casos se trata de un tumor multicéntrico relacionado con el HHV-8.
- La evolución clínica y el comportamiento biológico son variables. La forma clásica del sarcoma de Kaposi esta confinada principalmente a la piel y su evolución suele ser lenta e insidiosa con una larga supervivencia. Por otra parte las formas endémica, y epidémica tienen una evolución rápidamente progresiva, con frecuente diseminación cutánea, compromiso visceral y alta mortalidad.
- Es indispensable realizar una exploración exhaustiva de la cavidad bucal así como una historia clínica completa para poder identificar lesiones de sarcoma de Kaposi, el odontólogo debe conocer los aspectos clínicos de la lesión para así informar la presencia de la lesión y remitirlo al especialista correspondiente, ya que el paciente puede tener su sistema inmunológico comprometido y no tener conocimiento de un padecimiento sistémico aunado a afecciones viscerales.
- Es importante realizar un diagnóstico diferencial entre otras neoplasias vasculares, la progresión de las lesiones se asocia con la inmunosupresión, el diagnóstico definitivo siempre debe ser realizado mediante una biopsia de la lesión y estudios de laboratorio complementarios.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arul AJ, Kumar AR, Verma S. Oral Kaposi Sarcoma: sole presentation in HIV seropositive patient. J Nat Sc Biol Med 2015;6;459-61.
2. Bell B M, Almas S, Susanne Carmack W, Cody Thomas A, Kenneth Layton F., Disseminated Kaposi Sarcoma with osseous metastases in an HIV positive patient Baylor University Medical Center Proceedings 2016; 29; 1; 52-54.
3. Rubin R. Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott; 2012.
4. Christensen B, Trandum-Jensen Q, Geneser. Histología. 4a ed. Hong Kong. Editorial panamericana;2014.
5. Fortoul T., Histología y biología celular. 2a ed. D.F., McGraw-Hill;2013.
6. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, Pantanowitz LS. Kaposi sarcoma of the muculoskeletal system: a review of 66 patients. Cancer. 2007; 109 (6): 1040-1052.
7. Ponce Bravo, S., Histología básica: fundamentos de biología celular y del desarrollo humano, D.F., Médica Panamericana; 2016.
8. Ross, M.H., Wojciech P. Histologia: texto y atlas color con biología celular y molecular. 6ª ed. 1ª reimpression Buenos Aires; Médica panamericana; 2013.

9. <http://jewishheritagefr.blogspot.mx/2008/04/moritz-kaposi.html?m=1>
10. Sternbach G, Varon J. Moritz Kaposi: Idiopathic pigmented sarcoma of the skin. The journal of emergency medicine 1995; 13 (5):671-674.
11. (<http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/462-11>)
12. Bruce M. wenig. Atlas of head and neck pathology. 3ª ed. New york; Elsevier; 2016.
13. Neville B, Douglas DD, Carl A, A. Oral and Maxillofacial Pathology. 4ª ed. Virginia, Elsevier; 2016.
14. Torre Navarro L M, Domínguez Gonzáles J. Sarcoma de Kaposi una revisión; revista habanera de ciencias médicas; 2010; 9 (4) 525-533.
15. Martín Maniscotti D. Sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH [tesis doctoral]. Santa Fe: Universidad Nacional De Rosario; 2010.
16. Mora Morillas I. Sarcoma de Kaposi. Anales de medicina interna 2003; 20 (4):167-169.
17. Antonio Frías J S, Julián Castejón A. Sarcoma de Kaposi en cavidad oral. Enf. Inf. Microbiol 2010; 30 (3): 100-105.

18. Hernández Ruiz E. García Herrera A., Sarcoma de Kaposi. Medicina Ibero-Latino-Americana (Barc.) 2012; 40 (2):39-48.
19. Fuentes Anaya M C. Sarcoma de Kaposi Clásico. Dermatología Peruana 2005; 15 (3) 222-228.
20. Veenu M, Wood C., Epidemiology and Transmission of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. Viruses 2014; 6 (11): 4178-4194.
21. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. N Engl J Med. 2000; 342 (14):1027-1038.
22. Mitchell N, R., Patología estructural y funcional, Madrid., Elsevier; 2015.
23. Barquero Romero J, Bureo Dacal J, C. Sarcoma de Kaposi clásico medicina clínica; 2006; 127 (15):600.
24. Kibria R., "Kaposi's sarcoma of the stomach and duodenum in human immunodeficiency virus infection: endoscopic image of interest", Digestive endoscopy; 2010 22(3):241-242.

25. Rivero Fernández M, Garcia Martos M, Sanz Moya P., Sarcoma de Kaposi con afección colorrectal y del canal anal; Gastroenterología y Hepatología; 2010; 33(7):508-511.
26. Pantanowitz L, Khammissa G, Feller L. Oral HIV-associated Kaposi Sarcoma. Oral pathology and Medicine 2013; 42 (3): 201-207.
27. Serrano Ocaña G, Ortiz Sablón J C., Sarcoma de Kaposi, variedad epidémica. Presentacion de un caso clínico; revista de las ciencias médicas en Cienfuegos 2009; 7 (2) 66-76.
28. Stavrakas M, Nixon I, Andi K. Head and neck sarcomas: clinical and histopathological presentation, treatment modalities, and outcomes.the journal of laryngology and otology 2016; 130 (9): 850-859.
29. Roiz Balaguer M. Sarcoma de Kaposi: clasificación y evaluación en zimbabwe. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2010; 9 (2): 230-237.
30. Radu O, pantawitz L., Kaposi Sarcoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2013; 137 (2): 289-294.
31. <https://es.slideshare.net/jcustodio91/sarcoma-de-kaposi>
32. Delgado W, Salim M, Bravo F., Sarcoma de Kaposi epidémico en cavidad oral. Folia dermatológica Perú 2005; 16 (1): 45-49.

33. Yu-Hsueh, Hsiang Y, Andy S., Kaposi's Sarcoma of the hard palate. Journal of the Formosan Medical Association 2016; 115 (10) 883-884.
34. Boyne James B, Hughes David J., ARID3B: a Novel Regulator of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Lytic Cycle. Journal of virology Estados Unidos 2016; 90 (20): 9543- 9555.
35. <https://www.hindawi.com/journals/criot/2015/874548/>
36. Sook B. W. Oral pathology 2ª ed. Philadelphia, Elsevier; 2017.
37. Espinosa Meléndez T., Farmacología y terapéutica en odontología. Fundamentos y guía práctica, D.F., Editorial Panamericana; 2012.
38. Joseph Reguezi A, James Sciubba J., Oral pathology: clinical pathologic correlations 7ª ed; St. Louis Missouri. Elsevier; 2017.
39. Rivera A, Cortez F, Carayhua D. Sarcoma de Kaposi Clásico en un paciente joven e inmunocompetente: reporte de un caso. Dermatología de peru 2013; 23 (3): 174-178.
40. Dan LL, Dennis L, Jameson L, Anthony s, Stephen L. Harrison. Principios de medicina interna 18ª ed. New York: McGraw-hill; 2012.
41. Lester D.R. Thompson. Patología de cabeza y cuello 2da ed. California: Amolca; 2014.

42. Rajendran R. Shafer's textbook of oral pathology 6^a ed. Chennai: Elsevier; 2009.
43. Asmaa F, Manal A, mohammed A. Oral Kaposi Sarcoma in HIV-seronegative Saudi patient: Literature review and case report. Saudi dent journal 2017; 29(3): 129-134.
44. [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/sarcoma-de-tejido-blando/pro/tratamiento-kaposi-pdq para lo del hhart](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/sarcoma-de-tejido-blando/pro/tratamiento-kaposi-pdq_para_lo_del_hhart)