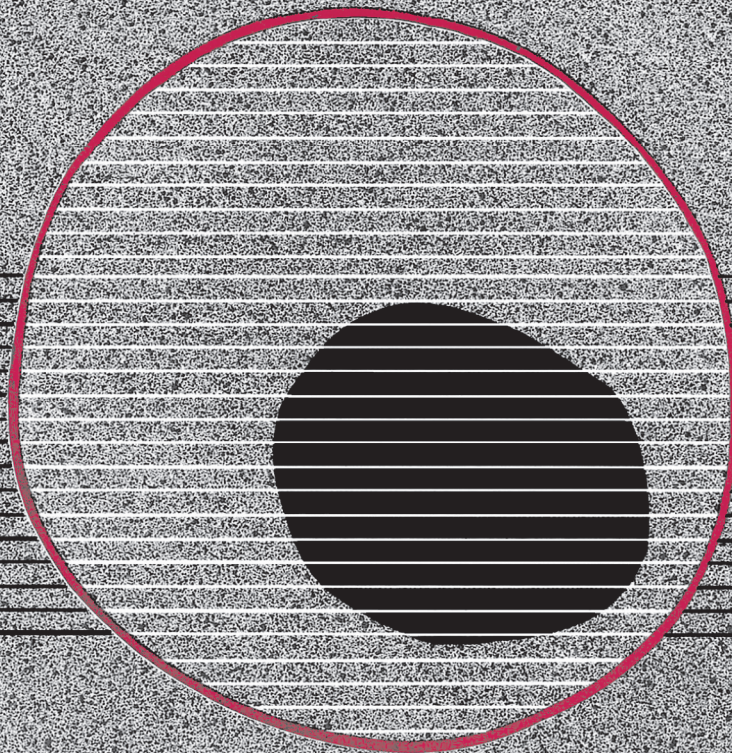


revisiones en

CANCER

SIDA Y CÁNCER

VOL. 16, NÚM. 3, 2002



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 16

NÚM. 3

Etiopatogenia y epidemiología del SIDA M. García Gasalla, J. Murillas Angoit, J. M ^o . Gatell	83
Tumores malignos asociados al SIDA: conceptos experimentales P. Biberfeld, E. E. Kaaya, H. Feichtinger, C. Parravicini	91
Clínica del sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana V. Roca Arbones	99
Neoplasias linfoides en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida P. Sabín Domínguez, E. Flores Sañudo, F.j. Álvarez Ferreira	107
Neoplasias distintas de los linfomas no Hodgkin asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana S. M. Litchman, M. H. Kaplan, W. Zaheer	118

Etiopatogenia y epidemiología del SIDA

M. GARCÍA GASALLA, J. MURILLAS ANGOITI, J. M^a. GATELL

Institut Clinic d'Infeccions i Immunologia. Hospital Clinic Universitari. Barcelona

ETIOPATOGENIA

—Retrovirus. Biología molecular y ciclo biológico del VIH-1.

—Inmunopatología del SIDA. Mecanismos patogénicos de inmunosupresión y de destrucción linfocitaria producidos por el VIH. Respuesta inmunitaria frente al VIH. Mecanismos de escape del VIH a esta respuesta. Respuesta inmunitaria en los diferentes estadios de la infección.

RETROVIRUS. BIOLOGÍA MOLECULAR Y CICLO BIOLÓGICO DEL VIH-1

Retrovirus

Los retrovirus constituyen una gran familia de virus que infectan fundamentalmente a los vertebrados. Son virus cuya información genética se codifica en el ARN en vez de en el ADN, y que contienen una polimerasa de ADN dependiente de ARN, la retrotranscriptasa (RT), capaz de realizar la transcripción inversa del ARN viral en ADN, después de haber infectado una célula huésped.

En 1980, unos años después del descubrimiento del gen de la transcriptasa inversa, se describió el primer virus ARN asociado a tumores o retrovirus humano HTLV-I, virus de la leucemia de células T del adulto. En 1982 se aisló el HTLV-II, un virus relacionado con el anterior, ampliamente diseminado entre los usuarios de drogas intravenosas, que no ha demostrado tener relación con ninguna enfermedad hasta el momento actual. En 1983 y 1984 se aislaron los virus asociados con la linfadenopatía (LAV) y virus linfotrópico humano, hoy en día identificados como virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), agente causal del Síndro-

me de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1,2). En 1986 se aisló en África el VIH-2 (3).

Actualmente, se reconocen 7 géneros dentro de la familia de los retrovirus, entre ellos el género lentivirus, cuyo miembro más importante en seres humanos es el VIH (4).

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana forma una partícula esférica de alrededor de 100 nm de diámetro. Está recubierto por una envoltura lipo-proteica derivada de la membrana de la célula hospedadora, que rodea a una cápside icosaédrica con un core interno denso (Fig. 1).

En la membrana lipídica se encuentran las glicoproteínas de superficie (gp 120), ancladas al virus a través

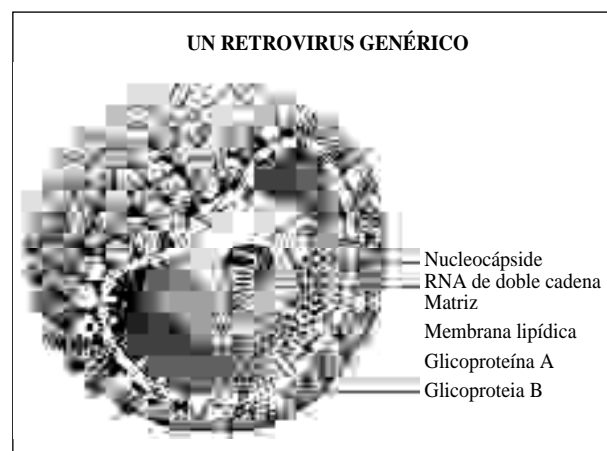


Fig. 1. Imagen de un retrovirus.

de proteínas de transmembrana (gp 41). La membrana lipídica contiene también proteínas celulares de membrana derivadas de la célula huésped, incluyendo antígenos HLA, actina e ubiquitina. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la proteína denominada matriz (p17), anclada a las proteínas de transmembrana.

El core contiene dos copias idénticas de un genoma ARN monocatenario. Su genoma tiene alrededor de 9800 pares de bases y está formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores.

Los genes estructurales son *env*, *gag* y *pol*. El gen *env* codifica las proteínas de la envoltura viral, gp 120 y gp 41, que se originan de la proteólisis en dos subunidades de la proteína gp 160. La proteína gp 120 es la porción exterior de la envoltura viral y participa directamente en el reconocimiento y la unión de la molécula CD4 linfocitaria, receptor específico del virus. La gp 41, anclada en la membrana viral, está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula. El gen *gag* codifica una proteína de 55 kD, que es procesada por la enzima proteasa viral en cuatro proteínas de menor tamaño, incluyendo la proteína p24 -proteína estructural de la cápside o core viral- y la p17, formadora de la matriz del virus; una fracción de las proteínas precursoras Gag contiene también una proteasa responsable de escindir las poliproteínas Gag y Pol. La poliproteína Gag-Pol da lugar a la proteasa responsable de escindir a esta poliproteína Gag-Pol. El gen *pol* codifica la síntesis del enzima retrotranscriptasa (RT), y codifica también dos enzimas esenciales en el ciclo replicativo del virus: la Integrasa, esencial para la incorporación del ADN viral en el ADN cromosómico de la célula infectada y la Proteasa, que participa en el proceso de integración y procesamiento de los precursores pre-proteicos que formarán la estructura del virión.

Los genes reguladores fundamentales son *nef*, *rev* y *tat*, genes esenciales para la replicación viral. El gen *nef* codifica la proteína Nef, que aumenta la replicación viral y disminuye la presencia de CD4 en la membrana celular linfocitaria, previniendo así la reinfección viral. Esta proteína se expresa en elevadas concentraciones rápidamente tras la infección viral e *in vitro* parece importante para conseguir y mantener cargas virales elevadas. La proteína Rev participa en el transporte y procesamiento de los mRNA desde el núcleo al citoplasma. El gen *tat* codifica la proteína del mismo nombre cuya función es crítica para un inicio y una elongación de la transcripción eficaces. *Vif*, *vpr* y *vpu* son genes reguladores menores que colaboran en la transcripción del genoma viral o en la infectividad y maduración de los viriones, pero que no son esenciales en la producción de partículas virales infectivas, y su estructura es menos conocida (5,6).

En la forma de provirus, el genoma viral está flanqueado por las zonas terminales repetitivas largas (LTR) que le permiten integrarse en el genoma de la célula huésped y donde se localizan los enzimas reguladores de la iniciación de la transcripción viral.

Ciclo biológico del VIH-1

El ciclo biológico del VIH necesita la integración de su material genético en el cromosoma de la célula a la que infecta. Existen muchos tipos celulares susceptibles de ser infectados por el VIH, los linfocitos T (LT) y las células de la estirpe monocito/macrófago son las que están mejor caracterizadas. La proteína CD4 de los LT es el principal receptor celular del VIH.

Pueden distinguirse varias fases en el ciclo de replicación del virus (5,6,8).

—Adsorción, fusión e internalización del virión.

Las proteínas de la envoltura del VIH facilitan la fusión de las membranas viral y celular, lo que permite la invasión del genoma viral en la célula.

La unión de gp120 con la proteína CD4 linfocitaria provoca un cambio conformacional en la glicoproteína de transmembrana gp41 lo que permite la interacción con un correceptor, induciéndose así la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. Este correceptor es una proteína transmembrana perteneciente a la familia de receptores de citocinas. Los principales correceptores son CCR5 y CXCR4, y el uso de uno u otro correceptor define el tropismo de la cepa, que puede ser R5, X4 y, cuando el virus es capaz de unirse a ambos tipos de receptores, R5X4. Los virus R5 se asocian a tropismo macrófagico y no son inductores de sincitios, y los virus X4 se asocian a tropismo por células T y son inductores de sincitios (7).

La internalización es el proceso mediante el cual el virus se une a la membrana celular y entra en el citoplasma de la célula hospedadora.

—Transcripción inversa e integración.

Tras la entrada del virus, se inicia su replicación mediada por la retrotranscriptasa (RT) del virión, formándose la primera cadena de ADN a partir del ARN viral. La proteína accesoria Vif podría estar implicada en facilitar las fases iniciales de la retrotranscripción. Para la síntesis de una segunda cadena de ADN se requiere el enzima ribonucleasa H. Se genera entonces un ADN de doble cadena (dsDNA) que se integra parcialmente en el genoma celular; este proceso está catalizado por la integrasa viral y la proteína Vpr podría jugar también algún papel en la localización nuclear. La retrotranscriptasa carece de actividad 3'-5' exonucleolítica, capaz de hidrolizar los nucleótidos apareados incorrectamente durante la síntesis de ADN. Ello provoca que la síntesis sea proclive a errores, con tasas estimadas de 10^3 a 10^5 incorporaciones incorrectas por nucleótido. Estas altas tasas de mutación contribuyen a la diversidad genética encontrada en la población VIH.

Al finalizar la retrotranscripción del ARN viral, el dsDNA es transportado al núcleo celular, donde se integra en el genoma del huésped.

—Latencia.

Se produce tras la infección e integración del provirus, que es la forma del virus integrada en el genoma de la célula. El virus mimetiza un gen celular y depende de la maquinaria celular para su expresión.

—Expresión temprana de genes reguladores. Expresión tardía de genes estructurales y enzimáticos.

Estas fases emplean la maquinaria de síntesis y procesamiento celular, ayudada en ocasiones por proteínas virales específicas. La expresión genética temprana comprende la transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*, mientras que la tardía incluye la transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*, y los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*.

—*Morfogénesis y salida del virión.*

Una vez sintetizadas, las proteínas virales deben ser procesadas antes de ensamblarse en lo que constituirán las partículas virales maduras. En este proceso participan distintas proteínas virales como Vif, Vpu y la proteasa. La proteasa viral tiene un papel fundamental en la producción de partículas virales al procesar el precursor preproteico Gag-Pol en proteínas de la nucleocápside, la retrotranscriptasa viral y la misma proteasa viral. La ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleoide con el ARN y las proteínas precursoras de la nucleocápside. El nucleoide se desplaza posteriormente a la membrana celular, donde se recubre de la membrana lipídica y de glicoproteínas de la superficie adheridas a ellas. El momento de la salida está favorecido por la proteína Vpu. Se produce así la salida del virión inmaduro mediante gemación. Los precursores se deben procesar por la proteasa para generar el virión maduro. La partícula viral necesita este paso obligatorio de maduración fuera de la célula huésped para la formación del virus infectivo. Este procesamiento por la proteasa es esencial para la maduración del VIH, generándose así un virión maduro infectivo.

INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA

En linfocitos, a diferencia de lo que ocurre en macrófagos, el VIH replica con una cinética muy agresiva, lo que provoca una profunda inmunosupresión, por destrucción de linfocitos T (LT) CD4 y por interferencia con los mecanismos de activación y regeneración linfocitaria. Comentaremos los mecanismos de la inmunosupresión provocada por el VIH, la respuesta inmune del hospedador a la infección y los mecanismos por los que el virus escapa a esta respuesta inmune (9,10).

Mecanismos patogénicos de inmunosupresión y de destrucción linfocitaria producidos por el VIH

—*Destrucción de CD4 por efecto citopático directo:* se calcula que el VIH podría destruir alrededor de 10⁸ linfocitos CD4 diariamente por este mecanismo, si la distribución de los LT entre la sangre periférica y los órganos linfoides fuese homogénea (11); esta cifra es probablemente menor debido al secuestro de los LT CD4 en los ganglios linfáticos, pero aún así el efecto citopático directo es fundamental en la destrucción de LT CD4 observada durante la infección por VIH.

—*Destrucción de CD4 por mecanismos inmunes:* datos clínicos experimentales sugieren que mecanismos inmunes como la citotoxicidad linfocitaria mediada por LT CD8 podría contribuir a la disminución del número

de LT CD4 infectados por el VIH. Estudios *in vitro* también sugieren un papel de la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente

—*Destrucción de CD4 secundaria a apoptosis:* se ha demostrado que el contacto de partículas virales o de la proteína gp120 con los LT CD4 puede inducir apoptosis si las células son activadas posteriormente (12). Esta apoptosis afecta no sólo a las células infectadas sino que provoca también la destrucción de linfocitos no infectados preactivados anormalmente por gp120 unida a sus receptores (13).

—*Inducción de anergia linfocitaria:* determinados componentes virales, sobre todo la proteína gp120, pueden inducir un defecto en la transducción de la señal que provoca una falta de activación de los linfocitos frente a diferentes estímulos.

—*Bloqueo en la producción linfocitaria:* estudios basados en la producción de formas episomales de ADN escindido o TREC, que se considera un marcador de LT regenerados recientemente, sugieren un freno en la producción de LT CD4 tanto a nivel central (timo, médula ósea) como periférico (ganglios linfáticos) (14)

Respuesta inmunitaria frente al VIH

Se ha descrito en la infección VIH una respuesta inmune (RI) intensa, tanto celular como humoral (15).

Respuesta inmune humoral: la RI humoral inespecífica representada fundamentalmente por el sistema de complemento, constituye una barrera insuficiente frente a la infección VIH. La intensa RI humoral específica —síntesis de anticuerpos— se produce frente a prácticamente todas las proteínas del VIH, tanto reguladoras como estructurales, y aunque alguno de estos anticuerpos ha demostrado *in vitro* algún efecto neutralizante, su capacidad neutralizante *in vivo* es muy escasa. Esto es debido probablemente a que, desde el punto de vista estructural, el dominio de la neutralización se encuentra oculto en la conformación nativa de la gp160, y solo cuando la proteína se despliega por la unión a CD4 se exponen epítopos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes.

Respuesta inmune celular: esta RI implica a LT CD4, CD8 y células *Natural Killer* (NK). Es más intensa en los estadios asintomáticos de la infección. La RI celular inespecífica o no restringida por el sistema HLA comprende la actividad citotóxica debida a las células NK frente al VIH y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La RI celular específica es debida a la expansión clonal de los LT CD8 con actividad citotóxica (CTL) contra el VIH. Esta respuesta es muy intensa durante la primoinfección (16). Es una respuesta frente a múltiples proteínas, tanto estructurales como reguladoras, y es especialmente intensa frente a proteínas del *core*. Esta respuesta no se limita a los LT CD8 sino que se ha demostrado una respuesta CD4 específica que juega probablemente también un papel importante (17). Esta RI celular citotóxica y CD4 es esencial para contener la replicación viral en estadios precoces de la enfermedad. La base teórica del diseño de vacunas terapéuti-

cas y de los estudios de interrupciones estructuradas de tratamiento (STI) es recuperar este tipo de respuesta inmune (18,19).

—*Respuesta inmune frente al VIH en los diferentes estadios de la infección:*

La relación del VIH con su hospedador pasa por diferentes fases evolutivas, que tienen su origen en la interacción del virus con el sistema inmune y la mayor o menor eficacia de éste en controlar la replicación del virus. Estas fases son la fase precoz o aguda (primoinfección), fase intermedia o crónica que se conoce como el "estado estable" y que se caracteriza por el equilibrio entre la replicación viral y el sistema inmunitario, y la fase final o de crisis, en la que el equilibrio se rompe y se produce el agotamiento del sistema inmunitario.

En la primoinfección, predomina la respuesta inmune (RI) celular, aunque probablemente también la producción de anticuerpos juegue un papel importante. Se activan células efectoras de la RI, generándose así un "pool" de células activada diana del VIH, y también se producen citocinas (TNF, interleuquina 6 y 10) que modulan la RI frente al VIH. Esta RI es incapaz de eliminar el virus, que desde las primeras horas de la infección se acantona en el organismo, fundamentalmente en el tejido linfoide. La diseminación por el tejido linfoide ocurre antes de que una RI específica pueda desarrollarse.

En la fase crónica de la infección, se producen una RI humoral y celular intensas que permiten controlar durante un largo periodo de tiempo la replicación masiva del virus. Progresivamente, el equilibrio virus-hospedador se va deteriorando, y el sistema inmune se demuestra incapaz de controlar la replicación viral.

En las fases avanzadas de la infección, se produce el deterioro de la RI humoral y celular frente al VIH. Disminuyen los niveles de diferentes anticuerpos frente al virus, el número de linfocitos T CD4 y CD8, y la actividad citotóxica y NK. Todo ello en el contexto de una replicación viral acelerada. Se generan mutantes de escape que no pueden ser contenidos por el sistema (10).

Existe un subgrupo de personas infectadas, denominado "progresores lentos", en los que se observa una evolución muy lenta e incluso ausencia de progresión a SIDA, estabilidad en las cifras de CD4 y una replicación viral persistente con carga viral baja. Probablemente se trate de un grupo heterogéneo de pacientes que presentan diferentes mecanismos de protección frente a una evolución rápida o habitual de la infección por VIH: factores genéticos, infección por variantes defectivas, una RI celular muy eficaz o una intensa producción de anticuerpos neutralizantes (20,21).

Mecanismos de escape viral para evitar su eliminación por el Sistema inmune

El virus utiliza diferentes mecanismos que le permiten sobrevivir a la RI del huésped: instauración rápida de la infección, enmascaramiento de epítomos, variabilidad genética, infección latente y reservorios.

El primer mecanismo es la rapidez con la que se instaura la infección, desarrollando una infección masiva en horas, capaz de colonizar los reservorios linfoides antes de que el sistema inmune pueda montar una respuesta específica (22).

Además, se observa una baja tasa de producción específica de anticuerpos neutralizantes frente al virus, debido al enmascaramiento de los epítomos de neutralización, ya que la estructura de la envuelta viral oculta los dominios de interacción con los correceptores que únicamente se exponen cuando se produce la interacción con el receptor CD4 linfocitario.

Otro importante mecanismo de escape viral es la alta tasa de variabilidad genética del VIH, que es debida a la también alta tasa de errores del enzima retrotranscriptasa; se produce así una elevada proporción de virus defectivos pero también una gran diversidad en las proteínas virales que permiten al virus escapar al control de la RI específica generada por el huésped (23). Esta alta tasa de variabilidad genética también es responsable de la gran dificultad para conseguir una vacuna eficaz para el VIH.

En la fase de infección latente, no se expresan proteínas virales en la membrana de la célula infectada, por lo que no existe reconocimiento de ésta por parte del sistema inmune (24).

Se ha demostrado también la presencia del VIH en células localizadas en regiones de escasa accesibilidad para el sistema inmune y para los fármacos, como son las células de *Langerhans*, las células de la microglía cerebral y probablemente también células del sistema reproductor, que constituirían también un reservorio latente de la infección.

Los progresos en el conocimiento de la inmunopatología del SIDA están permitiendo abordajes terapéuticos complementarios al tratamiento antirretroviral, o que incluso permitirían reducir el número, tiempo y toxicidad del tratamiento farmacológico, como son las vacunas terapéuticas, el tratamiento con citocinas o las interrupciones estructuradas de tratamiento (STI) (25).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANDEMIA DE SIDA

INTRODUCCIÓN

La descripción de los primeros casos de Neumonía por *Pneumocitis carinii* en Los Angeles en 1981 (26) fue el inicio de la pandemia de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA. Han pasado 20 años en los que la epidemia de SIDA ha superado las previsiones más pesimistas. En estos años, el SIDA ha causado 21,8 millones de muertes. Actualmente se calcula que en el mundo existen 36,1 millones de personas infectadas por el VIH. El 70% de las mismas, en el África subsahariana (Fig. 2).

La pandemia ha tenido una evolución diferente en las diferentes regiones del mundo, según las condiciones socioculturales y sanitarias de cada área. Así, sufrió una rápida y precoz diseminación en el continente africano, donde en la mayoría de los países no se ha realiza-

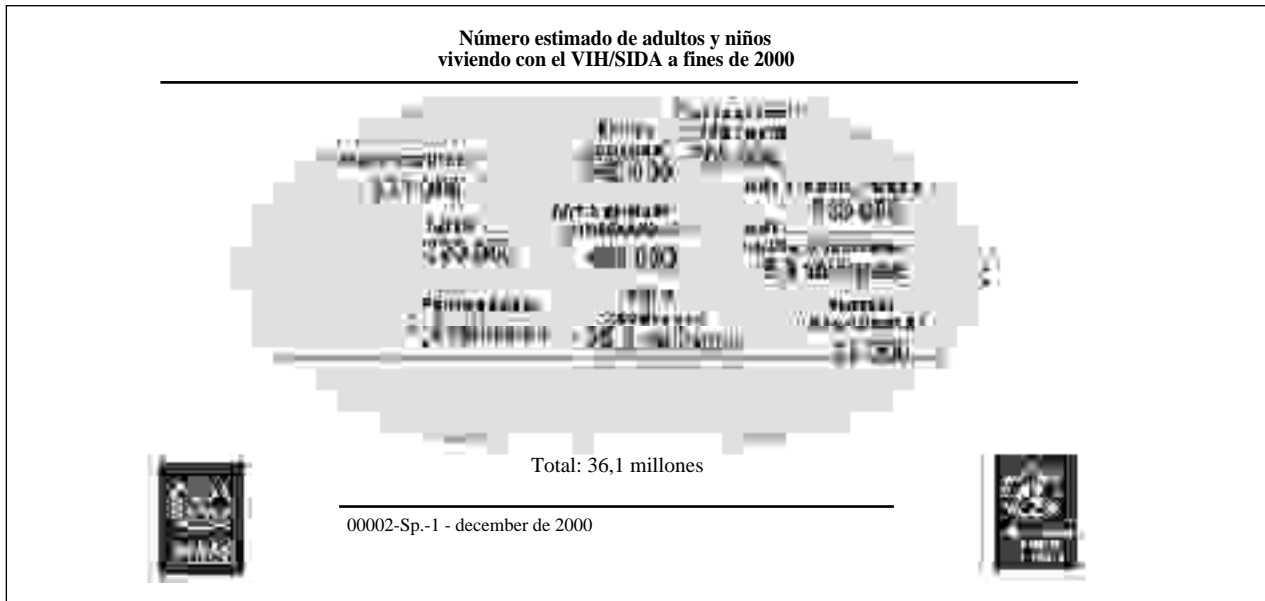


Fig. 2. Distribución mundial de casos de SIDA.

do ningún plan eficaz de control de la epidemia y donde las peculiaridades socioculturales han conducido a una propagación casi masiva de la infección. Por otra parte, estos países carecen de un sistema sanitario eficaz y de recursos económicos capaces de soportar el gasto generado por el tratamiento del SIDA y de las infecciones acompañantes. En Europa y EE.UU., gracias a las campañas de prevención y a la alarma social creada por el número de fallecimientos por SIDA, se consiguió frenar el número de nuevas infecciones. En estos países, cada vez más la epidemia afecta especialmente a las clases más desfavorecidas como minorías raciales, adictos a drogas y prostitutas. Por otra parte, el desarrollo de las terapias antirretrovirales de alta eficacia, sólo disponibles en los sistemas sanitarios más desarrollados, ha conducido a un descenso radical de la mortalidad por SIDA (27).

En un tercer escenario, la Europa del Este y Asia, la propagación de la epidemia ha ocurrido más tardíamente, especialmente en Europa del Este. La epidemia en estas regiones, donde se encuentran algunas de las áreas más populosas del mundo sigue aún propagándose sin que exista una infraestructura capaz de detener el epidemia (28).

La epidemia tiene dos patrones de transmisión: horizontal, que incluye la transmisión sexual, con mucho la más frecuente considerando la pandemia globalmente y la transmisión parenteral, y vertical que es la transmisión madre a hijo.

La pandemia de SIDA ha trascendido de ser un problema médico a un problema de política global. Quizá con años de retraso, veinte años después de su inicio, la ONU dedicó una sesión del Consejo de Seguridad, al SIDA, y el entonces Presidente de los EE.UU., retó a la Comunidad científica al desarrollo de una vacuna.

Si la pandemia de SIDA sigue progresando, puede conducir a la desestabilización social y política de algu-

nas de las áreas más inestables del planeta. Según estimaciones de la agencia estadounidense de Inteligencia, la epidemia de SIDA podría ocasionar un descenso del 20% del producto interior bruto de los países más afectados, para el año 2010. Es importante recordar que el SIDA afecta sobre todo a la población entre 15 y 40 años, es decir, la franja etaria en la que está la parte productiva de la población (29).

EL SIDA EN PAÍSES EN DESARROLLO

África

En África viven 25,3 millones de personas infectadas por el VIH. En el año 2000 se infectaron 4 millones de personas. En 16 países de África, el 10% de la población entre 15 y 49 años está infectada. En siete países del sur y el Este de Africa, la prevalencia es del 20% y en Botswana el 36% de la población adulta está infectada.

El SIDA es la primera causa de muerte en África; en los países más afectados la expectativa de vida ha caído 10 años. Sin embargo, el impacto total de la epidemia aún no se ha producido, ya que los infectados recientemente aún no han desarrollado síntomas. El efecto del VIH sobre la estructura familiar y social es devastador, el número de huérfanos por SIDA era a finales de 1999 de 12 millones de niños menores de 14 años.

Asia

En esta región, con alguna de las áreas más pobladas del mundo, la epidemia continúa creciendo sin que existan infraestructuras capaces de contenerla. En China, el 82% de los adictos a drogas por vía parenteral y el 6%

de las prostitutas están infectados. En la India, la prevalencia de infección VIH en la población adulta es de 0,7%, aproximadamente 3,5 millones de personas.

El caso de Tailandia constituye una excepción. En este país la epidemia se propagó rápidamente en los años 80, lo que condujo a la implantación de un plan nacional de prevención responsable de la disminución de las tasas de enfermedades de transmisión sexual y de la prevalencia de infección VIH.

Europa del Este y Asia Central

En este área se ha dado un reciente incremento de la incidencia de nuevos casos de infección VIH. En el país más afectado, Ucrania, la tasa de nuevos infectados ha aumentado de 47 casos por año en 1992-94 a 15.000 nuevos casos año en 1998-99. Probablemente, el HIV se extenderá por la región debido al gran número de adictos a drogas intravenosas, el incremento de las tasas de enfermedades de transmisión sexual, la creciente industria del sexo comercial en el contexto de la inestabilidad política por la transición socioeconómica.

Latinoamérica

El Caribe, con una prevalencia en adultos del 2% es la segunda región del mundo más afectada. A finales del 2000 existían en todo Latinoamérica, 1,4 millones de infectados. En este área, Brasil ha conseguido una disminución de las muertes atribuidas al SIDA de 25 por 100.000 en 1995 a 15 por 100.000 en 1999, en gran parte por la política de su Gobierno de ofrecer tratamiento antirretroviral gratuito a todos los infectados.

EL SIDA EN EUROPA Y EEUU. EL SIDA EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS

Impacto del HAART

La aparición de los tratamientos antivirales de alta eficacia (del inglés *Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART). Ha supuesto un hito en la historia de la epidemia. Estos tratamientos son capaces de establecer un control eficaz de la replicación del VIH, lo que permite la restauración del sistema inmune y por tanto conduce a la disminución de la morbimortalidad por SIDA e infecciones oportunistas. Desgraciadamente el elevado coste de la medicación, supone una barrera para el acceso a los medicamentos en los países en desarrollo, por lo que el potencial impacto del HAART en la pandemia se ha visto minimizado, ya que tan sólo un porcentaje menor de las personas infectadas por el VIH tiene acceso a la medicación. Incluso en el ámbito de los países desarrollados, el tratamiento antiviral potente no llega igual a toda la población. En un estudio de factores predictores del uso de HAART en San Francisco, se comprobó que la población de origen afroamericano, los usuarios de drogas vía parenteral y las personas sin

seguros médicos era menos probable que tuvieran acceso al HAART antes del diagnóstico de SIDA (30).

En los países en los que se ha extendido el uso del tratamiento antirretroviral potente sí se ha podido constatar un descenso de la mortalidad por SIDA. En el estudio norteamericano de Palella, en el que se realizó un seguimiento a 1.255 pacientes con menos de 100 CD4 desde 1994 a 1997, se constató una disminución de la mortalidad de 29,4 por cien pacientes año en 1995 a 8,8 por cien pacientes año en 1997. Cuando se analizó la reducción en la mortalidad y la morbilidad de acuerdo con el tratamiento prescrito, se encontró que estaba directamente relacionado con el uso de terapias combinadas que incluían inhibidores de la proteasa (31).

En el estudio Europeo EuroSIDA, en el que se analizó prospectivamente una cohorte de 4.270 infectados con menos de 500 CD4, se comprobó también una reducción de la mortalidad por SIDA de 23,5 por cien pacientes año en 1995 a 4,1 por cien pacientes año en 1997. Una gran parte de la reducción de la mortalidad se debió al uso de nuevos tratamientos o combinaciones de tratamientos (32).

Queda patente por tanto el beneficio que se obtiene con el uso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. En respuesta a la presión social algunas compañías farmacéuticas han disminuido los precios para países en desarrollo, y se busca la concesión de fabricar medicamentos antirretrovirales genéricos en los países más afectados. A pesar de estos esfuerzos, el coste de los tratamientos y la tecnología necesarios, son demasiado altos para llegar a la mayor parte de la población.

Evolución de la epidemia en los países desarrollados

En la mayor parte de los países desarrollados, la incidencia de SIDA aumentó rápidamente durante los años 80 hasta alcanzar su pico en 1990 y en 1993 con la adopción de los nuevos criterios de casos definitorios de SIDA. A partir de 1996 se produjo un declinar dramático en la incidencia de nuevos casos y en la mortalidad con la introducción de los tratamientos altamente eficaces. Sin embargo de 1998 en adelante se ha producido una nivelación de la curva de mortalidad y de incidencia de SIDA, cuyos valores se han estabilizado. Este hecho puede deberse a varios factores entre los que están la limitación del tratamiento antiviral, que no consigue erradicar la infección y que es susceptible de fracasar en el control de la misma por la aparición de resistencias en pacientes con mala adherencia. Además, desgraciadamente se ha observado un aumento de la incidencia que está en relación con el aumento de conductas sexuales de riesgo especialmente entre heterosexuales. En un estudio del año pasado de la Universidad de Berkeley en California, sobre 145 parejas heterosexuales discordantes, es decir, en la que uno de los miembros de la pareja es seropositivo, el 45% había mantenido relaciones sexuales con penetración vaginal o anal no protegida en los últimos seis meses. En el análisis multivariante, se detectaron varios factores asociados al uso inconsistente (<100% de las relaciones) del preservativo: bajo nivel educacional, desempleo, etnia afroamericana (33).

Situación del SIDA en España

La evolución de la epidemia en España, tuvo una primera parte, entre 1985 y 1989, en la que se produjo el máximo número de nuevos casos. Hasta principios de los noventa fueron aumentando rápidamente los casos de nuevos infectados hasta sobrepasar los 100.000. Desde entonces, debido al desarrollo de los planes de prevención y a la concienciación social, la incidencia de nuevos casos ha disminuido y el número de personas vivas infectadas por el VIH se ha estabilizado entre 100.000 y 140.000 (34). A ello ha contribuido también la disminución de la mortalidad derivada de la extensión en el uso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en España desde 1996 (Fig. 3).

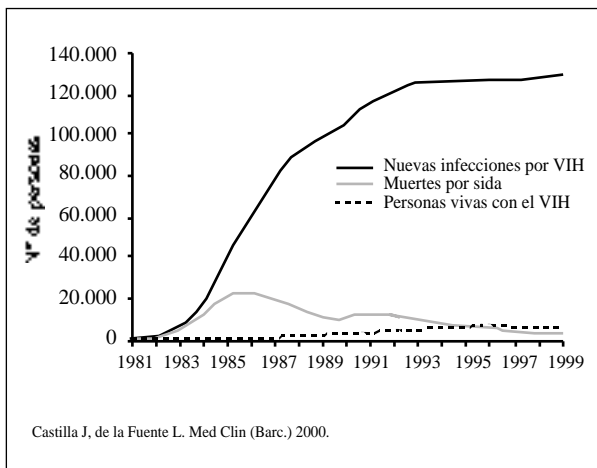


Fig. 3. Evolución de la epidemia de VIH y SIDA.

Con respecto a los casos de SIDA, desde 1981 se han acumulado un total de 61.028 casos de SIDA, el 53% de los cuales ha fallecido. Desde 1996, la incidencia de casos nuevos de SIDA ha caído dramáticamente, pero esta caída se ha frenado y la incidencia de nuevos casos se ha estabilizado en torno a 2.500 casos nuevos por

año. En el año 2000 se diagnosticaron 2.326 nuevos casos de SIDA y entre sus características demográficas, destaca que sigue predominando el sexo masculino (77,6%), aunque la incidencia de casos en mujeres sigue aumentando (21% en 1996, 22,4% en 2000). En cuanto a las vías de transmisión, se observa que la más frecuente sigue siendo el consumo de drogas por vía parenteral (55%), seguido por las relaciones heterosexuales no protegidas (22%) cuya importancia sigue creciendo cada año. La tercera vía de contagio la constituyen las relaciones homosexuales no protegidas, que suman el 12% de todos los casos. En cuanto a la transmisión vertical, sigue descendiendo, siendo la incidencia de casos de SIDA en pacientes menores de 13 años del 0,6%. En conclusión, la epidemia de SIDA en España se comporta de la misma manera que otros países de su entorno, tanto en la reducción esperada de mortalidad y de nuevos casos de SIDA (Fig. 4), así como en la estabilización del descenso de las curvas de mortalidad, y la importancia creciente del contagio heterosexual, sugiriendo que deben incrementarse las campañas de prevención en este sentido.

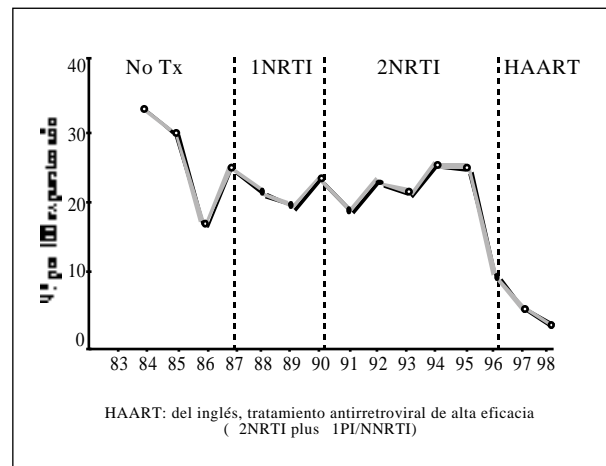


Fig. 4. Incidencia de mortalidad en pacientes infectados por el VIH en el Hospital Clinic, Barcelona entre 1982 y 1997.

BIBLIOGRAFÍA

- Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency-syndrome (AIDS). *Science* 1983; 225: 63-6.
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 225: 497-500.
- Clavel F, Guetard D, Brun-Bezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West-African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-6.
- Murphy F, Fauquet C, Bishop D, et al. *Virus Taxonomy. Sixth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. Nueva York: Springer Verlag, 1995.
- Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- Turner B, Summers M. Structural biology of HIV. *J Mol Biol* 1999; 285: 1-32.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al. Change in co-receptor use correlates with disease progression in HIV-infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185: 621-8.
- Nájera R, Thomson M, Medrano L, et al. Retrovirus humanos. Etiopatogenia. En: *Guía práctica del SIDA*. Gatell JM, Clotet B, Podmzamczar D, Miró JM y Mallolas J. Masson ed 2000: 1: 1-17.
- Pantaleo G, Fauci A. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol* 1995; 13: 487-512.
- Alcami J. Inmunopatología del SIDA. En: *Manual del SIDA*. V. Soriano y J. González-Lahoz P. Penmayer ed. 2001: 23-45.
- Perelson A, Neumann A, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral

- generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
12. Meyaard L, Miedema F. Programmed death of T cell in HIV infection: result of immune activation? *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 200: 213-21.
 13. Finkel T, Tudor-Williams G, Banda N, et al. Apoptosis occurs predominantly in by-stander cells and not in productively infected cells of HIV -and SIV -infected lymph nodes. *Nature Med* 1995; 1: 129-34.
 14. Zhang L, Lewin S, Markowitz M, et al. Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV.1 infected individuals before and after effective therapy. *J Exp Med* 1999; 190: 725-32.
 15. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. En: *Inmunobiología*. Janeway Jr CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Masson Ed. 2000: 440-59.
 16. Koup R. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary HIV-1 syndrome. *J Virol* 1994; 68: 4650-5.
 17. Rosenberg E, Billingsley J, Caliendo A, et al. Vigorous HIV-1 -specific CD4 T-cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447-50.
 18. Ortiz G, Nixon D, Trkola A, et al. HIV-1 specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 1999; 104: R 13-8.
 19. Brander C, Walker B. T lymphocyte responses in HIV-1 infection : implications for vaccine development. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 451-9.
 20. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 201-8.
 21. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 209-16.
 22. Stahl-Henning C, Steinman RC, Tennez-Racz et al. Rapid Infection of oral mucosal-associated lymphoid tissue with simian immunodeficiency virus. *Science* 1999; 285: 1261-5.
 23. Pantaleo G, Soudeyns H, Demarest F, et al. Evidence for a disappearance of initially expanded HIV-specific T cell clon during primary HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9848-53.
 24. Finzi D, Blankson J, Siliciano J, et al. Latent infection of CD4 T cells provides a mechanism of lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-7.
 25. Chun T, Engel D, Mizell S, et al. Effect of Interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4 T cells in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Nature Med* 1999; 5: 651-5.
 26. Pneumocystis pneumonia -Los Angeles. *MMWR* 1981; 30: 250-2.
 27. CDC. Global HIV, AIDS Epidemic. *MMWR*. 2001; 50: 434-50.
 28. Stephenson J. Swift action needed to prevent explosive HIV/AIDS epidemics in Asia. *JAMA*. 2001; 286(16): 1959-60.
 29. Satcher D. From the Surgeon General. Global HIV/AIDS revisited. *JAMA*. 2001; 286(20): 2535.
 30. Hsu LC, Vittinghoff E, Katz MH, Schwarcz SK. Predictors of use of highly active antiretroviral therapy (HAART) among persons with AIDS in San Francisco, 1996-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28(4): 345-50.
 31. Palella F, Kathleen D, Moorman A, et al. Declining Mortality and Morbidity among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Eng J Med* 1998; 338: 853-60.
 32. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients Infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
 33. Buchacz K, van der Straten A, Saul J, Shiboski SC, Gomez CA, Padian N. Sociodemographic, behavioral, and clinical correlates of inconsistent condom use in HIV-serodiscordant heterosexual couples. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 1; 28(3): 289-97.
 34. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. mes.com/sida.

Tumores malignos asociados al SIDA: conceptos experimentales

P. BIBERFELD, E. E. KAAYA, H. FEICHTINGER*, C. PARRAVICINI**

*Laboratorio de Inmunopatología. Instituto Karolinska. Estocolmo. Suecia *Instituto de Patología. Universidad de Innsbruck. Innsbruck. Austria. **Departamento de Patología. Universidad de Milán. Italia*

INTRODUCCIÓN

En los EEUU y Europa, el Sarcoma de Kaposi (SK) fue la primera manifestación clínica reconocida de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al inicio de la creciente pandemia del SIDA. El dramático incremento del SK con el SIDA también ha aumentado el interés en la patogénesis y en la naturaleza controvertida de esta rara lesión, que en sus variantes clásica/espóradica y africana endémica no están asociadas a la infección VIH. Es ahora evidente (ver adelante) que el VIH no está directamente involucrado en la patogénesis del SK asociado a VIH, pero que el SK relacionado con el SIDA y las otras clases de SK tienen una patogénesis compleja y multifactorial, aunque un denominador común infeccioso, por ahora desconocido, no puede ser excluido.

Otro tipo de tumores, los linfomas malignos, también fueron reconocidos precozmente como asociados con la epidemia de SIDA. Estos linfomas muestran una variable histología y asociación con el virus de Epstein-Barr, pero la mayoría tienen características básicas biológicas y aspectos inmunológicos en común (ver adelante). Sin embargo, hasta el presente, no hay una evidencia clara de que el dramático incremento en la incidencia de estas dos formas de tumores en los enfermos de SIDA esté basada en mecanismos patogénicos comunes, aunque podría sugerirse en base a la relativamente frecuente coincidencia de estos dos tumores en los mismos pacientes. Es también de interés que recientemente se ha descrito un modelo de primate no humano para el SIDA y los linfomas asociados al SIDA, pero no se conoce un modelo aceptado equivalente de SK en primates no humanos.

En las siguientes páginas revisaremos y resumiremos las observaciones epidemiológicas, biológicas y experimentales provenientes de estudios del SK epidémico y

otras variantes, así como de estudios de linfomas asociados al SIDA en el hombre y del modelo de SIDA experimental del mono.

SARCOMA DE KAPOSI

El Sarcoma de Kaposi Clásico o Esporádico (SK-C) fue descrito por primera vez en 1872 por un dermatólogo húngaro, Moricz Kaposi, en cinco varones en su sexta y séptima décadas de la vida, caracterizado como un raro tumor benigno visto predominantemente en poblaciones masculinas del sur del Mediterráneo, que habitualmente afectaba a las extremidades, pero también a las vísceras. En los años 50 se descubrió que el Sarcoma de Kaposi (SK) era endémico (SKE) entre la población negra del África Ecuatorial (1), con afectación de adultos, predominantemente varones, y niños (2). Otra forma conocida como SK iatrogénico (SK-I) fue descrita en los años 60 entre los trasplantados renales y otros pacientes que recibían terapéutica inmunosupresora (3). Sin embargo, se observó un dramático incremento en el SK en asociación con la epidemia de SIDA, descrita por primera vez en los años 80 entre varones homosexuales de California y Nueva York (4). Estos enfermos de SK usualmente también desarrollaban el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), demostrado más tarde que era causado por un retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los aspectos epidemiológicos y clínicos claramente diferentes del SK sugirieron una variabilidad correspondiente en los mecanismos patogénicos involucrados y cuestionaron la naturaleza del tumor de estas lesiones a pesar de S-I histopatología común, patognomónica (Fig. 1).

Más adelante, se revisan y discuten importantes aspectos de la epidemiología y recientes conceptos en los posibles mecanismos patogénicos y la naturaleza biológica de las distintas formas del SK.

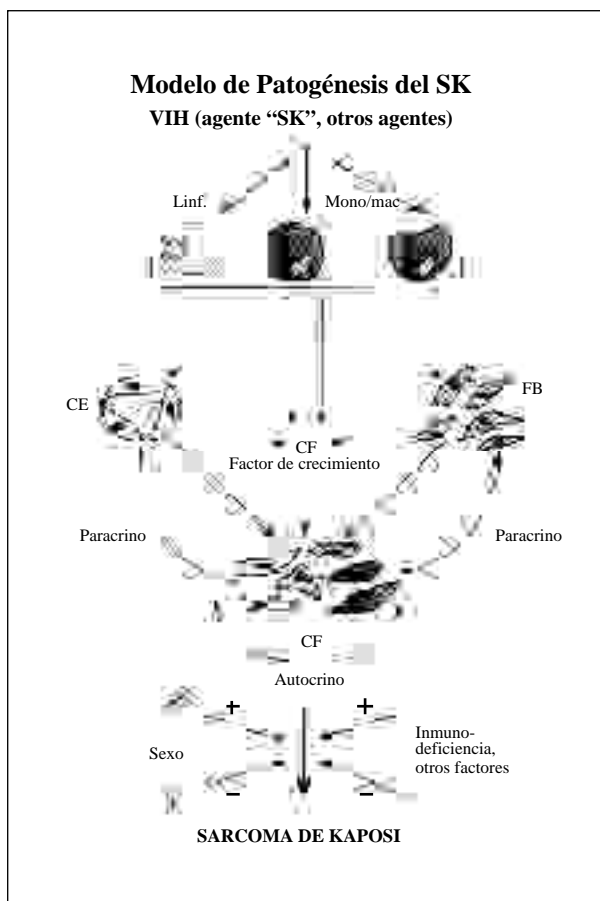


Fig. 1. De acuerdo con este modelo, la patogénesis del sarcoma de Kaposi (SK) se inicia por un factor (factores) que propicia el crecimiento de varias células fusiformes (CF) y posiblemente otros componentes celulares de la lesión, como células endoteliales (CE) y fibroblastos (FB). La evolución tumoral de la lesión compleja del SK viene determinada por la cuantía de los factores autocrinos y paracrinos liberados por las CF, así como por otros factores del huésped, como sexo, tipo y grado de inmunodeficiencia (Tomado de Biberfeld y cols., ref. 21).

EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS

Sarcoma de Kaposi Clásico o Esporádico (SK-C). Antes de la epidemia de SIDA la incidencia del Sarcoma de Kaposi era rara en Europa y en los Estados Unidos de América (5), pero comparativamente mayor en poblaciones del Este Europeo, sur de Italia y otras áreas del Mediterráneo, constituyendo del 0,02 al 0,06% de todos los cánceres (1,6). Los picos de frecuencia son entre la 5ª y 6ª década de la vida, los hombres son claramente más afectados que las mujeres (tasa V: M = 10:1), y las lesiones generalmente se desarrollan en las extremidades, con un curso indolente.

Sarcoma de Kaposi endémico (SK-E) del África ecuatorial. El SK endémico del África central fue comunicado en una frecuencia del 9 al 100 de todos los tumores malignos hospitalizados (1,8), antes del comienzo de la epidemia de SIDA (1,7). Es evidente una clara distribución geográfica, con disminución de la frecuencia radialmente en el sur y el norte del Ecuador y África

Occidental (1). Se reconocen dos formas de enfermedad, el SK-E en adultos, con un pico entre 40-45 años, y la variante más rara, linfadenopática, de los niños entre 3 y 5 años. En los adultos, el SK-E es más común en hombres, con tasas V:H de 13-17:1, mientras que el SK de la infancia muestra una menor segregación por sexo, con una relación V:H de 3:1 (2). Las lesiones endémicas en los adultos suelen estar confinadas a las extremidades, pero también, raramente, afectan localizaciones extracutáneas, tales como el tracto gastrointestinal. La enfermedad de la infancia está ligada primordialmente a los ganglios linfáticos, y tiene un curso clínico más agresivo, eventualmente fatal, en comparación con la forma indolente del adulto (2).

Sarcoma de Kaposi Iatrogénico (SK-I). El SK-I se ve en niños y adultos que siguen tratamientos inmunosupresores, constituyendo aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos (3). La relación varón/hembra es de 2-3:1, y las lesiones, normalmente indolentes, pueden regresar después de abandonar la inmunosupresión.

Sarcoma de Kaposi epidémico, asociado al SIDA (SK-S). En USA la incidencia más elevada de SK (15-25%) se observa en hombres homosexuales o bisexuales (30-38 años) con SIDA (7,9), mientras que en otros grupos de transmisión del VIH (heterosexuales, hemofílicos, adictos a drogas) el riesgo es inferior al 5%. No obstante, se ha observado recientemente un descenso en la frecuencia del SK en todos los grupos de transmisión del VIH (9). En el grupo homosexual en USA, la prevalencia del SK varía geográficamente, con las tasas más altas en California y Nueva York (30%), y tras estratificar por grupos de transmisión del VIH, existe una muy escasa, si es que alguna, predominancia masculina (9). En África, donde el VIH es principalmente transmitido por vía heterosexual, la tasa varón/hembra del SK-S es 3-6:1, claramente más baja la predominancia masculina comparado con el SK endémico (2,7). El SK-S evoluciona con lesiones diseminadas que afectan a la piel, ganglios linfáticos, mucosa oral y vísceras, frecuentemente con progresión rápida, recordando al SK pediátrico africano (2).

FACTORES PATOGENÉTICOS

Agentes microbiológicos. La distribución geográfica del SK-E en África coincide con regiones de Linfoma de Burkitt, que se ha demostrado que está asociado con el virus de Epstein-Barr (EBV) (8). Esto estimuló la búsqueda de una posible causa viral del SK, y llevó, en 1972, a la demostración de CMV en cultivos celulares obtenidos de biopsias de SK-S africano, y también, a una asociación serológica de-CMV con el SK-C por Giraldo y cols., y más tarde, con el SK-S (6). Sin embargo, otros estudios (7, 10) indican que el CMV en el SK es un espectador inocente tras una activación de una infección latente. Aunque inicialmente se sugirió que el VIH podía tener un papel causal en el SK-S (4), trabajos posteriores muestran más bien un rol patogénico indirecto que directo del VIH en el desarrollo del SK (ver adelante).

Otros virus han sido investigados, asimismo, en los enfermos con SK, en tejido de SK y en líneas celulares de SK. No se ha encontrado evidencia serológica de infección en los enfermos de SK con el VEB, virus herpes simple (VHS-1, VHS-2) o con el virus de la hepatitis B (VHB) (6). En las biopsias, no se ha evidenciado asociación de las lesiones del SK con los VHB, VHH-6, o EBV. De igual modo, la investigación en líneas celulares para diferentes virus (HTLV-I, HTLV-II, VIIB, VHH-6, EBV, CMV, VHS-1, VHS-2, papova y polioma) no ha tenido éxito (10). No obstante, recientemente Rappasberger y cols. observaron a través de microscopía electrónica partículas de retrovirus en varias biopsias de SK procedentes de una región endémica de Grecia. También el VHP-16 se ha puesto en asociación con el SK, pero no ha sido confirmado (Kaaya y cols., datos no publicados).

El descenso observado en la incidencia del SK (7) es por ahora compatible con la transmisión sexual de un agente hipotético, posiblemente indicando prácticas sexuales más seguras. Sin embargo, por atractiva que pueda ser, esta hipótesis no se ajusta con la transmisión de tal agente hipotético del SK en otras variantes del SK, en particular teniendo en consideración el SK en niños y la preponderancia del SK-C y del SK-E en varones mayores. Por tanto, en el momento actual no se pueden excluir diferentes factores etiológicos y/o mecanismos en la patogénesis de las diferentes formas del SK, aunque las similitudes biológicas de las lesiones del SK (11,12) sugieren un denominador común etiológico.

CITOCINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Por primera vez se sugirió un importante papel de las citocinas y factores de crecimiento en la patogénesis del SK en 1988, de estudios de cultivos celulares derivados de SK asociado a SIDA en los que se demostró que un factor(es) producidos por líneas celulares T infectadas por retrovirus estimularon la proliferación in vitro de células obtenidas de SK (13). Más adelante estas células derivadas de SK estimulado producían in vitro varios factores (citocinas) b-TGF, IL-1beta, IL-6, PDGF) con estimulación del crecimiento autocrino y paracrino (14), y propiedades angiogénicas (10). En el ratón transgénico se demostró, también, que la expresión de la proteína tat VIH en la piel resultó en el desarrollo de lesiones tumorales similares a las del SK (15). Es de interés que estas lesiones fueron más frecuentes en el ratón macho, mimetizando la predominancia masculina del Sarcoma de Kaposi. Posteriormente, Ensoli y Gallo (16) demostraron que la proteína tat también era un factor de crecimiento in vitro para líneas celulares derivadas de SK. Otros estudios también han indicado el estímulo in vitro de PDGF sobre el crecimiento de células de SK, y que tales células pueden producir y responder a IL-6 y Oncostatin-M. Además, la IL-6 y el factor quimiotáctico de los monocitos-1 (MCP-1), así como la expresión de otros factores de crecimiento y sus receptores (EGF, PDGF) (17) han sido demostrados en biopsias de SK (Gililizer y Berger en 6). En conjunto, todos estos

hallazgos sugieren un importante papel de las citocinas en la patogénesis del SK.

El efecto del VIH podría, por tanto, ser indirecto, a través de la inducción de citocinas y factores de crecimiento como la proteína tat, conduciendo a las manifestaciones clínicas agresivas del SK-S. Sin embargo, la diferencia significativa en la incidencia del SK entre los grupos de transmisión del VIH indica la importancia de un factor(es) aún desconocido(s), posiblemente también de importancia en la patogénesis del SK endémico y de otras variantes.

Oncogenes. Lo y Liotta indujeron tumores vasculares en ratones inyectados con células NIH/3T3 con ADN transferido de SK. Otros estudios sugirieron anomalías cromosómicas y la presencia de un gen transformante (Oncogén-SK) en células del SK. Más tarde, Delli Bovi y cols., demostraron que el oncogén "SK" era idéntico al oncogén hst relacionado con la familia del factor de crecimiento FGF, previamente identificada en el epitelio gastrointestinal y cáncer. Se ha llamado la atención sobre la expresión variable de otros oncogenes, incluyendo c-myc, c-fos, c-N-ras, C-Ha-ras, cfms, c-sis y c-erbB en células derivadas de SK y de fibroblastos procedentes de los mismos pacientes. De manera análoga, se ha encontrado expresión de los oncogenes ras, c-myc y C-erbB-2 en el SK-C mediterráneo mediante hibridación in situ. El significado de los oncogenes en la patogénesis del SK no está, sin embargo, claramente definido.

INMUNODEFICIENCIA

El SK-S puede aparecer como la primera manifestación de infección VIH, y no siempre está estrictamente correlacionado con el estado avanzado de inmunodeficiencia. La inmunodeficiencia puede tener un papel no sólo en el SK-S sino también en la patogénesis del SK-E, ya que se han comunicado hallazgos de hipersensibilidad cutánea reducida al DNCB y descenso de la reactividad de las células T a la PHA. Sin embargo, otros estudios han encontrado valores normales CD4/CD8 en SK-E y en trabajos comparativos más recientes en Tanzania de enfermos con SKE y SK-S (Kaaya, Urassa y cols., datos no publicados). El papel de la inmunodeficiencia, si es que hay alguno, en la patogénesis de al menos el SK-E parece por tanto ser más probablemente cualitativo que de naturaleza cuantitativa, lo cual también estaría más acorde con las observaciones de regresión del SK después de la recuperación de la inmunosupresión iatrogénica.

PLOIDÍA DEL ADN Y PROLIFERACIÓN CELULAR

Debido a su curso indolente, se sugirió que el SK esporádico, mediterráneo representaba un proceso reactivo hiperplásico más que un verdadero sarcoma clonal. Esto es sustentado por las observaciones de que las lesiones del SK-C y del SK-I pueden regresar (3,18), que son multicéntricos más que metastásicos, y de que

no crecen como tumores en el ratón atómico. Curiosamente, las lesiones características del SK sólo han sido observadas en especies humanas. En estudios con objeto de determinar si el SK tiene patrones aneuploides de ADN como otros sarcomas se demostró que las células en la mayoría de estas lesiones son diploides, con un número relativamente bajo de células en fase S, que es una actividad proliferativa baja (11). Sin embargo, en dos estudios se ha llamado la atención sobre ocasionales tumores de SK que eran aneuploides (19).

FACTORES GENÉTICOS

Se ha sugerido también la importancia de los factores genéticos en la etiología del SK debido a la segregación étnico/geográfica del SK (1). Además, se ha indicado una frecuencia aumentada de ciertos haplotipos HLA (DR5) para el SK-S en Nueva York (20), pero estos hallazgos son controvertidos, y en trabajos del SK-E no se ha evidenciado segregación HLA. El significado de los factores genéticos en la etiología del SK parece, por ahora, no concluyente.

NATURALEZA BIOLÓGICA DE LAS CÉLULAS FUSIFORMES DEL SK

Nuestros recientes estudios muestran que las lesiones del SK- C, SK-E y SK-S son comparables no sólo en términos histopatológicos, sino también con respecto a la expresión de varios inmunofenotipos celulares (11,12). De particular interés fue el hallazgo de que el compartimento de células fusiformes (SC) era heterogéneo, estando constituido por dos importantes tipos celulares distintivos, uno (aproximadamente el 30%) con el inmunofenotipo de los monocito/macrófagos derivados de la médula ósea (CD45+, CD68+), y el otro con un perfil de marcadores fibromiointellectual (TE7+, actina-alfa+, EN4+, CD31+, CD34+). El SC CD45+ también expresa CD4 así como CD18 y CD11c, pero no expresa CD1a y 1b. En contraste, la subpoblación SC CD45 negativa exhibe llamativamente el antígeno fibroblástico TE7 y en un grado variable, los antígenos de endotelio restringidos (PAL-E, vWf) y no restringidos (EN4, CD31, CD34). La mayoría de los SC TE7+ reaccionan para el colágeno tipo I, II, IV y laminina y una menor proporción del SC (5-10%) también reaccionan frente a actina-alfa de músculo liso.

Líneas celulares establecidas de diferentes biopsias de SK-S (13) mostraron inmunofenotipos similares a los del tipo fibro-miocítico del SC en biopsias, en el que es expresado el antígeno TE-7, colágenos tipo I y II y en número variable actina-alfa, pero no reaccionan frente CD45, factor VIII, CD34, BMA 120, EN4, PAL-E o desmina. No fueron demostrables antígenos VIH 1 mediante inmunohistoquímica en biopsias de SK primarias o en células cultivadas derivadas de SK. Estos hallazgos indican que las lesiones del SK no son tumores clonales, sino más bien un proceso reactivo modulado por la expresión local de varios factores de creci-

miento (6, 14, 21). El desarrollo multifocal del SK y la carencia de metástasis demostrables, así como la regresión espontánea de las lesiones del SK en algunas ocasiones (18), y la restricción del SK a las especies humanas apoyan aún más esta visión. Evidencia adicional proviene de hallazgos *in vitro* de que las células derivadas del SK forman monocapas en cultivos, tienen una vida limitada, no forman colonias en agar blando o tumores en el ratón atómico, y la ausencia consistente de anomalías cromosómicas (6). No obstante, células derivadas del SK pueden transitoriamente inducir lesiones angiogénicas similares al SK del huésped en el ratón atómico (10). Por tanto, el cúmulo de evidencias hasta el presente indica que el SK es una lesión reactiva, posiblemente premaligna, modulada por citocinas, más bien que un sarcoma clonal, maligno.

LINFOMAS MALIGNOS RELACIONADOS CON EL SIDA (LRS)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida está —de manera similar a las inmunodeficiencias hereditarias o a la inmunosupresión iatrogénica— asociada con un alto riesgo de desarrollo de linfoma maligno (22). La incidencia continuamente creciente de estas neoplasias oportunistas durante la epidemia de SIDA ha llevado en 1985 a su inclusión en el grupo de enfermedades definitivas de SIDA por el Centers for Disease Control (CDC) (23). Estimaciones recientes de Gail y colaboradores sugieren que del 8 al 27% de 36.000 nuevos casos esperados de linfoma en USA en 1992 estarán relacionados con la infección VIH (24). El dramático incremento de la incidencia de estos linfomas malignos en los años pasados es debido probablemente a la prolongación de la supervivencia de los enfermos con SIDA tratados con fármacos anti-VIH como la AZT y para las infecciones oportunistas previamente amenazantes para la vida (24,25). Así, se demostró que el riesgo de linfoma aumentó en pacientes VIH en tratamiento a largo plazo con AZT, y que en estos enfermos una marcada y prolongada inmunodeficiencia reflejada en conteos bajos de células T CD4+ circulantes es un factor predictivo para el desarrollo de linfoma (25). Varios trabajos indican que el riesgo de presentar un linfoma maligno entre los diferentes grupos de riesgo infectados por el VIH es independiente del modo de la transmisión viral (26).

ASPECTOS PATOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS

Aspectos característicos clínicos de LRS son la diseminación sistémica de los tumores en la presentación, con un riesgo muy elevado de afectación de la médula ósea y crecimiento extranodal, con manifestaciones primarias en localizaciones anatómicas inusuales, incluyendo un alto porcentaje de linfomas cerebrales primarios (27). Varios estudios han puesto en evidencia un pronóstico global muy pobre, particularmente relacionados con factores como bajos recuentos de CD4

(menores de $100/\text{mm}^3$), afectación de la médula ósea, e historia de SIDA previa al linfoma (26, 28). El peor pronóstico se ve en enfermos con linfomas primarios del sistema nervioso central (26).

Los LRS son habitualmente tumores malignos de alto grado de origen en células B, con un rango estrecho de morfología, incluyendo los tipos inmunoblástico y centroblástico de células grandes, así como el linfoma linfoblástico, variantes Burkitt y no Burkitt (26). Información preliminar indica que los linfomas de Burkitt pueden ocurrir más tempranamente durante la infección VIH que los subtipos inmunoblásticos y de células grandes, los cuáles parecen estar con más frecuencia asociados con etapas tardías de la enfermedad, y en especial con el linfoma primario del sistema nervioso central (26).

Son raras las publicaciones sobre linfomas de células T en los enfermos VIH, y no han sido consideradas como parte de la epidemia de SIDA. También la Enfermedad de Hodgkin se ha descrito en varios enfermos VIH, pero se carece de una evidencia epidemiológica inequívoca de un incremento significativo asociado con el SIDA (26).

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

En los análisis genotípicos de varias series de LRS se ha confirmado la extirpe de células B en virtualmente todos estos tumores, así como que se ha probado su origen clonal por reordenamientos en los loci de las cadenas pesadas o ligeras de los genes de las inmunoglobulinas (26). Se ha demostrado la ausencia de reordenamientos detectables de genes Ig en sólo una minoría de LRS, y por tanto, representan una linfoproliferación B policlonal (26). En el contexto cariotípico, han sido descritas las translocaciones específicas $t(8; 14)$, y $t(8; 22)$ en los linfomas relacionados con el SIDA, similar a los hallazgos en los tumores Burkitt esporádico y endémico (26). Datos de análisis southern blot demostraron heterogeneidad con respecto a la incidencia de reordenamientos del gen *c-myc*, el cual aparecía con frecuencia en dos series, indicando una analogía molecular de LRS con el tipo esporádico del linfoma de Burkitt (26). Sólo en casos aislados de ARL sin afectación detectable de *c-myc*, la secuenciación de la translocación demostró que el punto de ruptura estaba localizado lejos de *c-myc* sobre el cromosoma 8, similar a los hallazgos en el BL endémico (26). Se ha demostrado una frecuente asociación de LRS con el genoma del virus de Epstein-Barr (EBV) en diferentes estudios, con un porcentaje global del 40-60% (29). Sin embargo, el tipo de tumor así como la localización primaria anatómica parecen relacionados con la asociación EBV (26). Así, se ha demostrado que las variantes de los linfomas de células grandes están más frecuentemente asociados con el EBV que el linfoma de Burkitt. Del mismo modo, parecen estar relacionados con el EBV todos los linfomas primarios del sistema nervioso central (30,31). En casos aislados de LRS se ha demostrado una asociación genómica de herpes virus (HHV) distin-

tos al EBV, como HHV-6 (), pero nunca se han detectado en el ADN de LRS secuencias del VIH (26).

ASPECTOS PATOGENICOS

La génesis de los linfomas de células B en la inmunodeficiencia inducida por el VIH parece ser un proceso en múltiples pasos promovido por factores inmunosupresores así como activación de células-B y factores oncogénicos. La activación y proliferación de las células B es un evento importante durante la infección VIH reflejado clínicamente por la linfadenopatía persistente generalizada con hipergranmaglobulinemia (33). Se considera que el VIH está directamente involucrado en la respuesta proliferativa B mediante estimulación mitogénica y antigénica, y por tanto, disparando virus específicos y también la activación policlonal de células-B (33). Las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales pueden estar involucradas críticamente en este proceso de activación de células-B mediante el atrapamiento de complejos antígenoanticuerpo VIH e inmunocomplejos de virus sobre su superficie celular, iniciando así y manteniendo un nivel elevado de activación de linfocitos B en base a un desafío antigénico persistente (34). La estimulación del VIH sobre el crecimiento de las células-B está también indirectamente mediado por la producción y secreción local y sistémica de linfo- y citocinas por los linfocitos infectados por el VIH y células accesorias como macrófagos, células dendríticas, así como por las mismas células B activadas (35). Así, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, alfa-TNF y gamma IFN han sido consideradas como mediadores potenciales, estableciendo una compleja y pleiotrópica red de mecanismos autorreguladores microambientales, contribuyendo a la replicación persistente del VIH y a la proliferación de células-B (26). Otros virus como el HTLV-1 y 2, citomegalovirus (CMV) y virus herpes tipo 6 (HHV-6), así como varios otros microorganismos podrían tener una acción sinérgica con los efectos relacionados con el VIH (27). Aparte de los efectos de estos diferentes factores, se sugirió que el EBV juega un importante papel en los LRS infectados de manera latente, especialmente en los linfomas primarios del sistema nervioso central (29, 31). La importancia del EBV en la génesis de los linfomas en estos casos se deduce de varios hallazgos, incluyendo la reactivación y la replicación aumentada del EBV en pacientes VIH inmunodeficientes, y una alta coincidencia de infección por EBV en los ganglios linfáticos de enfermos con desarrollo de linfoma subsecuente o concurrente. Además, estos linfomas muestran evidencia de una infección por EBV clonal episomal consistente con una infección previa a la expansión del clono celular. La infección latente por EBV de las células linfomatosas fue también evidente en la hibridación *in situ* para RNAs-EBER y/o demostración inmunohistoquímica de las proteínas transformantes EBV como la proteína de membrana latente (LMP). Estos hallazgos en LRS primarios son también consistentes con la propiedad bien establecida de los EBV de inmortalizar y transformar

los linfocitos-B in vitro (29). Además, la posibilidad de una interacción más directa del VIH y el EBV en la génesis de los linfomas es sugerida por recientes hallazgos que indican un incremento por el VIH in vitro en la immortalización y transformación de los linfocitos de la sangre infectados con EBV (36).

Dos conceptos básicos surgen de nuestro conocimiento actual de los mecanismos potenciales involucrados en la génesis de los linfomas del SIDA. Primero, los efectos persistentes de la infección VIH con una respuesta proliferativa sostenida de células-B aporta una expansión muy marcada de la mayoría de los clones de células-B no infectadas por EBV en riesgo para la transformación maligna. La aparición de LRS sin genomas EBV demostrables aparentemente refleja tal potente estimulación de las células sin infección latente por EBV. Concomitantemente, la deficiencia en células T inducida por el VIH, con descenso de la inmunidad mediada por células podría permitir un crecimiento sin restricción de los linfocitos-B infectados por el EBV, aumentando el riesgo para las aberraciones moleculares y/o cromosómicas, como las translocaciones c-myc y el sobrecrecimiento de los clones de linfoma asociados al EBV. Mas aún, la destrucción progresiva de la trama CDF puede también ser de importancia para un empeoramiento del control de la proliferación de células-B en el interior de los centros germinales, y explica la vuelta al hogar alterada de los linfocitos, reflejada en la predilección por las manifestaciones primarias extraganglionares de los linfomas VIH.

MODELOS EXPERIMENTALES PARA LA GÉNESIS DE LINFOMAS RELACIONADOS CON EL SIDA

La infección de macacos asiáticos con varias cepas de virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) se ha mostrado como un relevante modelo animal para el SIDA (37). Tales investigaciones indican una notable similitud entre la patobiología de la infección VIH y VIS en humanos y monos respectivamente, incluyendo cambios en los tejidos linfoides y el desarrollo de linfoproliferaciones de células-B y linfomas malignos (37, 38). Sin embargo, la frecuencia de linfomas malignos comunicados en estos estudios VIS variaron considerablemente con las especies de mono y las cepas usadas de VIS (38). Esto puede indicar una propiedad particular de algunas especies de macaco para el desarrollo de linfoma, pero podría también reflejar variaciones patológicas en las interacciones virus-huésped relacionadas con la cepa VIS. Todos los linfomas VIS descritos han sido de alto grado de malignidad, clínicamente de comportamiento agresivo, con una elevada tendencia para la diseminación general, y mostraron una preponderancia de manifestaciones extra ganglionares incluyendo el cerebro, en paralelismo notable con los LRS (38). De manera análoga, los aspectos histológicos, así como el fenotipo establecido de célula-B con restricciones de la cadena ligera clonal en la mayoría de los linfomas VIS de los monos concuerda con las propiedades de los linfomas asociados al VIH (38). Sin embargo, aunque los

linfomas linfoblásticos se ven con frecuencia entre los linfomas VIS, las variantes típicas del linfoma de Burkitt nunca se han descrito en los monos. En una serie importante de 21 linfomas relacionados con el VIS observados en 51 monos cynomolgus infectados con VISsm, cepa SMM3, una inmunodeficiencia marcada y sostenida fue un hallazgo constante en los monos con tumores (39, 40 y datos no publicados). La inmunodeficiencia pronunciada en los monos que desarrollan linfoma se reflejaba también por la involución de áreas foliculares de células B con destrucción de la trama de las células dendríticas foliculares (41), similar a lo encontrado en los enfermos con SIDA (41, 42). Es tentador especular que el daño intrigante inducido por VIH/VIS sobre la red de CDF puede también tener un papel en la alteración del crecimiento y vuelta al hogar de los linfocitos-B, y por tanto, ilustra la importancia del microambiente del folículo. Así, en los estadios precoces de la infección VIH/VIS, la presencia sostenida de inmunocomplejos VIH mantiene una proliferación de células B continua y no restringida mientras que en fases más tardías, la destrucción de CDF podría permitir el regreso al hogar extraganglionar de las células malignas y el desarrollo de linfomas extraganglionares. El crecimiento extraganglionar de estos tumores, sin embargo, puede depender también, además, de una expresión perturbada de moléculas de adhesión y a una reactividad de las células linfomatosas a los factores de crecimiento relacionados con el tejido (43). Los linfomas asociados al SIDA son heterogéneos con respecto a la clonalidad, translocaciones de c-myc y la presencia del genoma del EBV. Mientras que la clonalidad y la afectación c-myc no se habían estudiado previamente en los linfomas VIS, ocasionalmente se ha demostrado la presencia de virus herpes similares al EB. Nuestros propios hallazgos en una serie de 12 linfomas malignos en monos infectados con VISsm, mostraron tras una caracterización molecular que todos los tumores eran linfomas de células-B mediante reordenamiento de gen clonal de inmunoglobulinas, y estaban asociados con un virus herpes de primate relacionado genéticamente al EBV humano, pero carecían de reordenamientos detectables de c-myc en el Southern blotting (40). Similar a los linfomas del SIDA asociados al EBV, los tumores de los monos exhibieron herpes virus episomales clonales, resaltando que la infección viral había precedido a la expansión maligna del clono de células B (44). La importancia patogénica de este virus relacionado con EB para el desarrollo de los linfomas de los monos fue posteriormente apoyada por la detección inmunológica de proteínas en los núcleos de las células de los linfomas similares a los antígenos nucleares asociados al EB (EBNAs) (45).

Las proteínas nucleares identificadas en el modelo de los monos son análogas a EBNA-1 y EBNA-2 (45), que se han demostrado esenciales en el EBV humano para el mantenimiento de la latencia viral y de la replicación episomal viral (EBNA-1), así como en la immortalización de los linfocitos-B (EBNA-2) (46). Un amplio fenotipaje de las células de los linfomas de los monos mostró, además de varios marcadores pan-B, la expre-

sión de moléculas de activación y adhesión. Algunas de ellas, como la CD23 están ligadas a la presencia de un proteína similar a EBNA-2, y están implicadas en el crecimiento autónomo de las células-B (47). La expresión de otros marcadores como el CD30 o el CD11/CD18 sobre las células de los linfomas junto con la detección de los análogos de EBNA-1 y 2 respectivamente sugiere un tipo de latencia del herpes virus similar a la de las líneas celulares linfoblastoides inmortalizadas por el EBV (LCLs) (47).

El posible rol de otros virus además del EBV, incluyendo el mismo VIH, HHV-6 o HTLV-I y II en la patogénesis de algunos linfomas del SIDA es inconcluyente, y requiere investigaciones adicionales. No obstante, en nuestras series de linfoma en monos, podríamos excluir una asociación directa genómica con el VIS así como un virus relacionado con los HHV-6 de los monos.

En la actualidad se están realizando estudios en animales con tumores de niveles de linfo/citocinas, y datos preliminares no muestran diferencias significativas en las cifras séricas en IL-6 y alfa-TNF en estadios finales de la enfermedad, cuando se compararon con un grupo de monos infectados por el VIS sin linfoma B (Anderson, comunicación personal). Esto no excluye un papel estimulador o citotóxico de tales factores en la interacción microambiental de las células accesorias infectadas por el VIS como los macrófagos infiltrantes del tumor con la población de células linfomatosas. Evidentemente, la posible importancia patogénica para la génesis de linfomas de células-B en el SIDA de estos y otros factores pleiotrópicos pueden ser elucidados en adelante en el modelo descrito de mono con VIS.

CONCLUSIONES

Fuentes diferentes de evidencia parecen indicar que el sarcoma de Kaposi durante su evolución es una lesión similar a un tumor, predominantemente reactiva, posiblemente con una etiología infecciosa que evoluciona probablemente por una alteración del entramado de citocinas regulado localmente (Fig. 1). La producción de citocinas podría ser secundaria a la infección por VIH u otros agentes, particularmente prevalentes en el África Central. Esto podría concordar con la baja prevalencia del SK en Europa y USA antes de la epidemia de SIDA. La activación y reactividad de citocinas puede

estar, también, ligado a una base genética, y de ahí la influencia de las diferencias étnicas en la expresión del SK. En la infección VIH, la marcada producción de citocinas puede potenciar el efecto de un agente postulado de SK, llevando la predisposición genética a los tipos más agresivos de SK vistos en el SIDA. La inmunosupresión permitiría, asimismo, la reactivación de diferentes infecciones latentes, incluyendo la del probable agente del SK, la estimulación de un sistema inmune y la producción de citocinas regulado anormalmente, y por tanto, promoviendo la patogénesis del SK (Fig. 1). De igual modo al SK, los linfomas malignos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida están íntimamente unidos a la inmunosupresión que induce el virus, sugiriendo que la génesis de los linfomas en el SIDA esta promovida por la grave alteración de la trama de linfo- y citocinas inducida por el VIH. Además de los mecanismos patológicos que comprometen la inmunidad, varios eventos relacionados, estimuladores y oncogénicos juegan probablemente un papel durante la transformación maligna de los linfocitos-B y el desarrollo de linfomas en los pacientes con SIDA. Sin embargo, la función precisa de la mayoría de estos factores, incluyendo el EBV no se conoce, hasta ahora, en su totalidad. Las observaciones recientes de una génesis de linfomas altamente eficiente en los macacos cynomolgus VISsm inmunodeficientes sugieren que este modelo puede ser relevante para vislumbrar mas adelante la importancia del EBV y otros mecanismos oncogénicos en la inducción de los linfomas relacionados con el SIDA.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha financiado por el Swedish Medical Research Council, Swedish Cancer Society, la Fundación Erik and Edith for Medical Research, y Physicians against AIDS.

E.E Kaaya, científico visitante del Muhimbili Medical Centre, Dar-es-Salaam, Tanzania, financiado por la Swedish Agency for Research Cooperation with Developing Countries (SAREC) y ICSC-World Laboratory project MCD2.

H. Feichtinger y C. Parravicini financiados por el EC Concerted Action "Pathophysiology and Immunology of HIV-Related Diseases".

BIBLIOGRAFÍA

- Oettle AG. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Ada Unio Int Contra Carcum* 1962; 8: 330-63.
- Desrmond-Hellman SD, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma: recent developments. *AIDS* 1991; 5 (Supl. 1): S135-142.
- Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation* 1979; 27: 8-11.
- Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: an extensively disseminated form in young homosexual men. *Hum Pathol* 1982; 13: 882-92.
- Safai, B, Good, RA. Kaposi's sarcoma: A review and recent developments. *CA A cancer Journal for clinicians* 1981; 31: 2-12.
- Roth WK, Brandstetter H, Sturl M. Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6: 895-913.
- Bayley AC. Occurrence, clinical behavior and management of Kaposi's sarcoma in Zambia. *Cancer surveys* 1991; 10: 53-71.
- Hun MSR. Kaposi's sarcoma. *Brit Med Bull* 1984; 40: 355-8.
- Beral V. Epidemiology of Kaposi's sarcoma. *Cancer surveys*, 1991, 10: 5-22.24. Bayley AC: Occurrence, clinical behavior

- and management of Kaposi's sarcoma in Zambia. *Cancer surveys*, 1991, 10: 53-71.
10. Salahuddin SZ, Nakamura S, Biberfeld P, Kaplan MH, Markham PD, Larsson L, et al. Angiogenic properties of Kaposi's sarcoma-derived cells after long-term culture in vitro. *Science* 1988; 242: 430-3.
 11. Kaaya EE, Parravicini C, Luande J, Sundein B, Mgya E, Lema L, et al. Spindle cell ploidy and proliferation in endemic and epidemic African Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1890-4.
 12. Parravicini C, Kaaya EE, Gendelman R, Berbi E, Nakamura S, Ensoli B, et al. Fibroblastic and monocytic spindle cells in HIV-related and endemic Kaposi's sarcoma. VII International Conference on AIDS. Florence, June 1991 (abstract WA 1103).
 13. Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P, Ensoli B, Markham PD, Wong-Staal F, et al. Kaposi's sarcoma cells: long term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+ T cells. *Science* 1988; 242: 425-30.
 14. Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld PD, Larsson L, Beaver B, et al. AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. *Science* 1989; 243: 223-6.
 15. Vogel 11, Hinrichs HS, Reynolds RK, Luciw PA, Jay G. HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988; 335: 606-11.
 16. Ensoli B, Barilari G, Salahuddin SZ, Gallo RC, Wong-Staal F. Rat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345: 84-6.
 17. Sturl M, Brandstetter H, Zietz C. Growth factor and growth-factor receptor expression in AIDS-related Kaposi's sarcoma in vivo suggests paracrine and autocrine mechanism of tumour maintenance. *J Cell Biochem* 1992; (suppl. 16A): abstract A 112.
 18. Read F, Krown S. Spontaneous regression of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313: 1659.
 19. Besceglia M, Bosman C, Quirke P. A histological and flow cytometric study of Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1991; 9: 793-8.
 20. Pollack MS, Safai B, Dupont B. HLA-DR5 and DR2 are susceptibility factors for acquired immunodeficiency syndrome with Kaposi's sarcoma in different ethnic subpopulations. *Dis Markers* 1983; 1: 135-9.
 21. Biberfeld P, Nakamura S, Ensoli B, Salahuddin SZ, Barillari G, Parravicini C, et al. Autocrine and paracrine mechanisms in the evolution of Kaposi's sarcoma (KS). In "Growth factors in Health and disease. Basic and clinical aspects." B. Westermarck, C. Betshokz, B. Hoekefeh (eds). Nordisk Insulin symposium No 4, *Excepta Medica*, Elsevier Publish. Int Congress Series 1990; 925: 277-80.
 22. Filipovich AH, Shapiro R, Robison L, Mertens A, Frizzera G. Lymphoproliferative disorders associated with immunodeficiency. In: *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, Magrath IT ed., Edward Arnold Publishers, London-Melbourne-Auckland; 1990. pp 135.
 23. Centers for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 402.
 24. Gail MH, Pluda JM, Rabkin CS, Biggar RJ, Goedert JJ, Horm JW, et al. Projections of the incidence of non-Hodgkin's lymphoma related to acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 695.
 25. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, Feuerstein IM, Solomon D, Steinberg SM, et al. Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 276-82.
 26. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992; 80: 8-20.
 27. Ziegler JL, McGrath MS. Lymphomas in HIV-positive individuals. In *The non-Hodgkin's lymphomas*. I.T. Magrath, editor. Edward Arnold, London 1990; 155-9.
 28. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bemstein-Singer M, et al. HIV-related lymphoma: Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991; 68:2466.
 29. Ernberg I. Epstein-Barr virus and acquired immunodeficiency syndrome. In: *Advances in Viral -Oncology*. Klein G, ed. Raven Press, New York 1989; vol. 8, 203.
 30. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, Karkov J, Black F, Skinhoj P, et al. AIDS-related lymphoma: histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138: 149.
 31. MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969.
 32. Ablashi DV, Salahuddin SZ. Viruses associated with non-Hodgkin's lymphoma. In *The non-Hodgkin's lymphomas*, Magrath IT ed., Edward Arnold Publishers, London-Melbourne-Auckland, 1990. pp 161-179.
 33. Amadori A, Chieco-Bianchi L. B-cell activation and HIV-1 infection: deeds and misdeeds. *Immunol Today* 1990; 11: 374.
 34. Biberfeld P, Chayt KJ, Marselle LM, Biberfeld G, Hatper ME. HTLV-III expression in infected lymph nodes relevance to pathogenesis of lymphadenopathy. *Am J pathol* 1986; 125: 436.
 35. Rosenberg Z, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. *Immunol Today* 1990; 11: 176.
 36. Laurence J, Astrin S. Human immunodeficiency virus induction of malignant transformation in human B-lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 76.
 37. Lehin NL. Animal models for AIDS. In *HIV and the immune system*. R. Gallagher, editor. Elsevier Science Publishers Ltd., Cambridge, UK 1991. p. 55.
 38. Feichtinger H, Kaaya E, Putkonen P, Li SL, Ekman M, Gendelman R, et al. Malignant lymphoma associated with human AIDS and with SIV induced immunodeficiency in macaques. *AIDS Res Hum Retrovir* 1992; 8: 339-48.
 39. Feichtinger H, Kaaya E, Putkonen P, Li SL, Ekman M, Gendelman R, et al. Malignant lymphoma associated with human AIDS and with SIV induced immunodeficiency in macaques. *Am J Pathol* 1992; 137: 1311-5.
 40. Feichtinger H, Li SL, Kaaya EE, Putkonen P, Grunewald K, Weyrer K, et al. A monkey model for EBV-associated lymphomagenesis in human acquired immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 1992; 176:281-6.
 41. Feichtinger H, Kaaya E, Li SL, Putkonen P, Ekman M, Mandache E, et al. Pathology of the lymphoid system in cynomolgus monkeys infected with SIVsm. In *Animal Models of HIV Infection*, Katger, Basel, in press.
 42. Biberfeld P, Porwit-Ksiack A, Bottiger B, Morfeldt-Manson L, Biberfeld G. Immunohistopathology of lymph nodes in HTLV3 infected homosexuals with persistent adenopathy or AIDS. *Cancer Res* 1985; 45 (9 suppl): 4665-70.
 43. Billaud M, Rousset F, Calender A, Cordier M, Aubry JP, Laisse V, et al. Low expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA) I and LFA - 3 adhesion molecules is a common trait in Burkitt's lymphoma associated with and not associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1990; 75: 1827-33.
 44. Neri A, Barnga F, Inghirami G, Knowles D, Neequaye J, Magrath IT, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency-syndrome associated lymphomas. *Blood* 1991, 77: 1092.
 45. Li SL, Feichtinger H, Kaaya EE, Migliorini M, Putkonen P, Biberfeld G, et al. Expression of Epstein-Barr virus related nuclear antigens and B-cell markers in lymphomas of SIV immunosuppressed monkey. *Int J Cancer*, in press.
 46. Miller G: Epstein-Barr Virus. In *Virology*. Fields BN, Knipe DM, ed., Raven Press, New York, 1990; 2: 1921.
 47. Rowe M, Gregory C. Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma. In Klein G, ed., *Advances in Viral Oncology*, Vol. 8, Raven Press, New York; 1989. p. 237.

Clínica del sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

V. ROCA ARBONES

Departamento de Medicina Interna. Unidad de E. Infecciosas/SIDA. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

TIPOS DE SARCOMA DE KAPOSI

El *Sarcoma de Kaposi (SK)* es una neoplasia sólida, de la cual en la actualidad se conocen cuatro formas: clásica, endémica, nosocomial y epidémica.

La forma *clásica*, la primera de ellas originariamente descrita, afecta a pacientes ancianos prioritariamente varones, que viven en área mediterránea o son de étnia judía.

La forma denominada *endémica* o *africana*, se observa en pacientes de dicho continente; clínicamente es similar a la *clásica*.

La forma *nosocomial* aparece en pacientes transplantados o inmunodeprimidos. Como veremos, su génesis y evolución, como en el caso de la forma *epidémica*, está muy relacionada con la infección por el *herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8)* y con la severidad de la inmunodepresión asociada o no a transplante.

Finalmente la forma *epidémica* es la propia de pacientes infectados e inmunodeprimidos por el *virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*; esta neoplasia fue la primera descrita en el seno de dicha enfermedad y es la más frecuente de entre las que tienen lugar en asociación a la infección por este virus.

La forma *clásica* de *SK*, descrita por primera vez por *Moritz Kaposi* en 1872, es una neoplasia maligna de lenta progresión. Como se ha mencionado, se diagnostica en personas de edades por encima de 70 años, cursa en forma de placas o nódulos indolentes situados preferentemente en los miembros inferiores; son lesiones cutáneas de color rojo-vinoso, crecen lentamente y acaban generando linfedema de la extremidad. Tienen una capacidad muy limitada de invasión local (necrosis, infiltración ósea) y escaso riesgo de metastizar a distancia (en vísceras o ganglios), salvo que la evolución sea muy prolongada en el tiempo. No se asocia a déficit inmunitario.

La forma *endémica* se ha descrito en africanos de raza negra; tampoco se asocia a situaciones de inmuno-

deficiencia y se comporta de forma agresiva en niños o jóvenes (formas ganglionares), es predominantemente cutánea y más benigna en la edad adulta (1).

Las otras formas de *SK* se asocian a inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas. Se han comunicado casos en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich (2) y con timoma (3), en transplantados renales (4-6) en pacientes tratados con ciclosporina, en otros individuos que reciben este fármaco asociado o no a corticoides (7). El *SK* tiene un comportamiento agresivo con frecuente afectación visceral, aunque su evolución puede mejorar al suspender el tratamiento inmunosupresor (8). Es interesante observar que el *SK* puede tener lugar en asociación a leucosis de células T del adulto, enfermedad que cursa con inmunodeficiencia y que está vinculada a un retrovirus (*HTLV-I*) de la misma familia que *VIH* (9-11).

ETIOLOGÍA DEL SARCOMA DE KAPOSI

Su etiología era totalmente desconocida hasta que, recientemente, se han acumulado una serie de evidencias que relacionan su origen con el *herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8)*. Este virus, también conocido por *HHV asociado al SK*, fue descrito por Chang en 1994 (12), una vez detectado por primera vez su presencia en material de biopsia de piel de un paciente infectado por *VIH*, con *SK*. Pertenece a la familia *herpesviridae*; es un gamma-2 herpesvirus del género *Rhadinovirus*, relacionado con el *virus de Epstein-Barr (EBV)* y con el *virus Samiri*, con el que presenta una homología de DNA del 51%.

Estos virus están relacionados con el desarrollo de síndromes linfoproliferativos en monos y humanos (13), tales como el linfoma de cavidades (subtipo de linfoma B, que cursa con derrame pleural, pericárdico y/o peri-

toneal) y la *enfermedad de Castleman* (14-16). También se han descrito procesos no neoplásicos asociados a primoinfección o reactivación de la infección por *HHV-8* en pacientes inmunodeprimidos; el cuadro consiste en fiebre, adenopatías, anemia aplásica y hepatitis (16-18).

La seroprevalencia de infección por *HHV-8* en pacientes con SIDA y con hábito homosexual es del 20-40% en EE.UU. y países del norte de Europa (19). En dichas áreas geográficas, el 50% de individuos coinfectados con *HHV-8*, *VIH* y homosexuales, desarrollarán SK en el plazo de 5-10 años (20,21). Según datos de nuestro propio Centro, la seroprevalencia de infección por *HHV-8* en pacientes infectados por *VIH* es del 38%.

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

El mecanismo por el cual el *HHV-8* condiciona la aparición de SK, en definitiva una proliferación o hiperplasia del sistema retículo endotelial, no está suficientemente claro. Una posible hipótesis en este sentido es que, en presencia de inmunodeficiencia podría condicionar una transformación de células fusiformes y endoteliales, relacionada con la expresión de diversos oncogenes (22,23) y mediada por factores con capacidad angiogénica (24-28).

El aspecto macroscópico de las lesiones en un paciente con infección por *VIH* es muy orientativo; sin embargo existen diversas enfermedades cutáneas pigmentadas que pueden confundirse con SK: dermatofibromas, ciertas reacciones a picaduras de insectos y angiomatosis bacilar, que se comentará más adelante, entre otras. Entre las características histológicas más comunes en los pacientes con infección por *VIH* están la proliferación en el seno del tumor de estructuras vasculares, con grandes y atípicas células endoteliales, proliferación de células espiculadas y extravasación de eritrocitos. Hay diversas razones para pensar que existen por lo menos tres diferentes patrones de progresión de las metástasis que afectan piel, tracto gastrointestinal alto y medio; ello sugiere la existencia de varios mecanismos patogénicos y patrones en la adquisición y diseminación del sarcoma (29).

Se ha sugerido que la oncostatina M, citoquina producida por los linfocitos activados que regula el crecimiento y diferenciación de células normales y tumorales, es un potente mitógeno para células derivadas de SK que adquieren, después de la exposición a esta sustancia, un aspecto espiculado e incrementan su capacidad de proliferación. Ello induce a pensar en que la oncostatina M podría jugar un papel en la patogénesis del KS (30). En aquellas situaciones en las cuales las lesiones son muy incipientes y la histología no es diagnóstica, el uso de Ac policlonal frente a colágeno tipo IV, ha podido confirmar precozmente la presencia de SK en la piel (31).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Claramente el SK asociado a *VIH* se diagnostica con más frecuencia en pacientes que han adquirido esta infección a través de relaciones homosexuales y menos

a pacientes con hábito heterosexual. Sin embargo, existen casos de SK descritos en adictos a drogas por vía parenteral, en individuos contagiados a través de relaciones heterosexuales y en hemofílicos. También hay unos pocos casos en pacientes con infección *VIH* adquirida vía transfusión de sangre (32).

En alrededor de un 10% de pacientes constituye la forma de debut de SIDA. Puede cursar en forma silente o acompañarse de diversa gradación de manifestaciones sistémicas tales como fiebre, astenia, fatigabilidad, pérdida de peso progresiva etc.; estas manifestaciones se conocen como síntomas B. El tumor afecta a adultos jóvenes y rara vez a individuos *VIH* positivos en edad pediátrica, aunque existen excepciones (33). En niños, a pesar de que predominan las formas linfadenopáticas, se han descrito formas cutáneas difusas similares a las del adulto (34).

Las mujeres tienen más riesgo de padecer SK si su pareja es bisexual que si es adicto a drogas parenterales. Hay diversas características relacionadas con el SK, cuando aparece en la mujer. Es, muchas veces, la primera manifestación de SIDA; su curso es agresivo y va unido a marcada inmunodeficiencia, tiene mal pronóstico y se detectan frecuentemente lesiones en el área genital (35).

PIEL Y MUCOSAS

Son las localizaciones más comunes. En el SK epidémico las lesiones son múltiples, en general sobre elevadas y palpables, y suelen iniciarse en varias zonas corporales a la vez (miembros, tronco, cara etc.) (Fig. 1). El sistema de estadiaje y extensión del tumor más ampliamente usado, se describe en la Tabla I. Es frecuente la aparición precoz de lesiones en mucosas y puede extenderse rápidamente invadiendo ganglios linfáticos y órganos como pulmón, tracto digestivo etc. Pueden existir lesiones en órganos internos sin que existan en la piel.



Fig. 1. Pequeñas lesiones de SK diseminadas en tronco y abdomen.

TABLA I

ESTADIOS CLÍNICOS DEL SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO A VIH

Estadio I:	Forma cutánea limitada: menos de 10 lesiones o afectación de un sola área anatómica.
Estadio II:	Forma cutánea diseminada: más de 10 lesiones o afectación de más de un área anatómica.
Estadio III:	Forma únicamente visceral: gastrointestinal o linfática.
Estadio IV:	Forma cutánea y visceral o pulmonar.
Subtipos:	A. Sin signos ni síntomas sistémicos asociados. B. Con signos sistémicos: pérdida de 10% del peso corporal, fiebre (>37,8 °C) sin otro foco de infección que la explique

Clasificación de la Universidad de California, Los Ángeles (36)

Las lesiones se inician en forma de uno o más pequeños elementos subcutáneos, de aspecto macular de color rojo o rojo-azulado, que al progresar se extienden en forma de nódulos o placas (Fig. 2). Estas últimas en ocasiones causan dolor. La coloración puede ser menos aparente si la lesión es profunda y en ocasiones existen áreas equimóticas en la vecindad. En la espalda o en el cuello pueden adoptar una forma lineal y sobreelevada. Existe una forma de SK con crecimiento más nodular exofítico, que se necrosa en superficie y sangra fácilmente en zonas de roce y que es doloroso. Aparece con mayor frecuencia en los pies (Fig. 3). Es extremadamente raro que el tumor invada estructuras de profundidad como huesos.



Fig. 2. Placa de SK retroauricular.



Fig. 3. Lesiones de SK nodulares en pie.

En la cara existe a veces edema local acompañante. Afectan con frecuencia a la nariz, lecho conjuntival (Fig. 4) y el interior de la boca. En la conjuntiva origina lesiones planas a lo largo del surco conjuntival o nódulos localizados; suelen ser lentamente evolutivas (37). En la forma clásica de SK, las lesiones de la mucosa



Fig. 4. SK conjuntival.

oral son excepcionales (38), por lo menos como forma de presentación. En la forma asociada a VIH, llegan a existir en el 95% de los pacientes y es, en muchos casos, la primera zona afectada (39). Se observan placas o nódulos de color rojo intenso en paladar duro o blando (Fig. 5) o en la faringe, en general, sin síntomas asociados. En otros enfermos las lesiones son de aspecto más nodular y excrecente en encías (40), lengua o amígdalas. En las formas más tumorales llegan a dificultar la deglución y el habla. Como curiosidad, existen casos muy raros comunicados de lesiones de SK no pigmentadas en cavidad oral (41).

En los muslos, piernas y pies existen lesiones en gran número de enfermos. Las placas se agrandan progresi-



Fig. 5. Lesión de SK mucosa del paladar.

vamente y acaban por condicionar linfedema masivo, que puede afectar a toda la extremidad hasta la ingle. Otras zonas con linfedema son la cara, el escroto y el pene, con posibilidad de extensión a la pared abdominal.

TRACTO GASTROINTESTINAL

El 40% de pacientes presenta afectación gastrointestinal en el momento del diagnóstico de SK y se ha visto que hasta un 80% de los pacientes acaba presentándola durante el curso evolutivo de la enfermedad, según resultados de estudios de necrópsias (41-44). Cualquier zona del tracto gastrointestinal puede estar afectada con lesiones que son, en la mayor parte de los casos, silentes clínicamente y se descubren mediante exámenes endoscópicos o estudios radiológicos con bario. Entre las formas sintomáticas, se han comunicado casos de SK en yeyuno con presentación en forma de obstrucción intestinal debida a intususcepción (45) y debut sintomático del sarcoma en forma de apendicitis aguda (46). La afectación de estómago, duodeno y intestino delgado puede en ciertas ocasiones, originar enteropatía pierde proteínas (47). Hay formas limitadas al área anorrectal, sin expresividad en otra localización.

GANGLIOS LINFÁTICOS

Los ganglios linfáticos se suelen afectar precozmente (48). La estructura y celularidad del ganglio puede estar extensamente reemplazada por tejido tumoral o bien pueden visualizarse lesiones parcheadas focales de sarcoma, en el seno de una hiperplasia folicular. Las dimensiones de las adenopatías son variables y pueden transcurrir meses de evolución de la enfermedad sin que se crezcan de tamaño. Puede ocurrir que, en pacientes sin enfermedad cutánea ni visceral diagnosticada en

vida, la afectación ganglionar esplácica sea un hallazgo de necropsia. Existe suficiente experiencia para diagnosticar SK ganglionar por medio de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) (49) y se reserva la biopsia para casos de dudoso diagnóstico, en aquellos en los que se sospecha otra entidad añadida etc.

APARATO RESPIRATORIO

El SK afecta al pulmón en el 20-40% de los enfermos con sarcoma cutáneo (50-53); por otra parte la inmensa mayoría de los pacientes con SK pulmonar tienen enfermedad cutánea en el momento del diagnóstico. Se ha sugerido que su desarrollo pudiera estar facilitado por el hecho de que los linfocitos recuperados tras lavado broncoalveolar en pacientes con infección por VIH han perdido la capacidad natural killer y, por lo tanto, tienen alterada la capacidad de destruir a células tumorales (54).

La presentación clínica a veces es difícil de distinguir, desde el punto de vista clínico-radiológico, de las neumonías ocasionadas por microorganismos oportunistas. Puede cursar con tos, disnea de esfuerzo y, con menos frecuencia, fiebre, hemoptisis o estridor. En algunos casos es causa de fiebre prolongada (55). La presencia de derrame pleural es frecuente en formas evolucionadas pero es raro el dolor de tipo pleurítico. En cuanto a las características radiológicas (Fig. 6), al inicio se observa borrosidad perihiliar, que progresa en forma centrífuga hasta invadir el parénquima; la presencia de densidades intersticiales, nodulares con derrame pleural son muy orientativas de cara a sospechar el diagnóstico. Es frecuente que aparezca aumento de tamaño de adenopatías hiliares. Las lesiones del parénquima pulmonar, que en un principio son intersticiales, acaban siendo de consolidación y finalmente se afecta la pleura y la obstrucción linfática se traduce en derrame pleural bilateral (56-58). Existen formas raras con múltiples lesiones cavitadas y además infiltrados difusos reticulonodulares. El examen con TAC (59) aporta datos para el diagnóstico; es más específico que el examen radiológico para identificar SK pulmonar, facilitando la detección de enfermedad peribronquial y perivascular.



Fig. 6. SK pulmonar.

Alrededor de dos terceras partes de pacientes con KS pulmonar tienen derrame pleural (60). El derrame pleural por SK está asociado a presencia de infiltrados parenquimatosos en el 90% de los casos. El líquido pleural es seroso sanguinolento y exudativo con predominio de células mononucleares, y en algunos casos es de aspecto quiloso. En pacientes evolucionados se hace precisa la colocación de tubos de tórax para drenaje, ya que llegan a ser masivos y condicionan compromiso respiratorio. El pneumotórax es una complicación infrecuente (61).

Las formas endobronquiales son muy frecuentes cuando existe afectación parenquimatosa y, por ello, para el diagnóstico de SK pulmonar se acepta como suficiente la visualización de dichas lesiones en la mucosa bronquial mediante broncoscopia (62). Otros tipos de exploraciones son orientativas. La captación pulmonar de citrato de Ga67 es inusual cuando existe sólo SK (52), pero es frecuente que haya captación del isótopo en aquellos pacientes con infección oportunista añadida a SK o con neumonía por *Pneumocystis carinii* aislada (62). Así la negatividad de captación en un paciente con patrón intersticial puede ser orientativa de SK. Se ha propuesto, con fines diagnósticos de localización precoz visceral o para monitorizar la evolución con el tratamiento, el uso de la gammagrafía con Talio 201. Existe captación de este isótopo en lesiones de SK cutáneo, ganglios, cavidad oral, vagina y pulmones (63). De este modo, un Talio positivo con Galio negativo es orientativo de sarcoma. Se debe tener en cuenta que, de cara a un diagnóstico diferencial, los linfomas captan ambos isótopos (64).

Las complicaciones del SK pulmonar son obstrucción de la vía aérea, hemorragia intraparenquimatosa, insuficiencia respiratoria progresiva por invasión masiva y edema de pulmón por obstrucción linfática.

HÍGADO

La afectación hepática es inusual y suele ser asintomática. Hay casos descritos de colestasis anictérica, dolor abdominal, hepatomegalia y aumento de fosfatasa alcalina (65), relacionados con el tumor. En la mayor parte de los casos, las lesiones de SK intrahepáticas se encuentran en la autopsia. En raras ocasiones se diagnostican *in vivo* mediante laparoscopia, con visualización de múltiples nódulos púrpura en la superficie del órgano. En ecografía se pueden ver pequeños nódulos hiperecogénicos y bandas periportales densas. En TAC hay lesiones hipotenuadas en basal y realzadas tras la inyección de bolo de contraste, que sin ser específicas, inducen a sospechar el diagnóstico (66). La ascitis es poco usual (67).

OTRAS LOCALIZACIONES

Existen casos comunicados de afectación esplénica, renal y de glándulas suprarrenales. Alrededor del 20% de pacientes con SK tendrán lesiones en genitales y su existencia en el pene es una rara forma de presentación

(68). Las lesiones son asintomáticas en un principio, en la mayor parte de los casos. Debido a obstrucción linfática, muchos pacientes desarrollan edema escrotal masivo. Existen casos raros de fístula rectouretral causada por SK (69).

La localización cardiaca es también rara. En dos pacientes asintomáticos se demostró mediante ecocardiograma la existencia de masa tumoral (70). La extensión del tumor por el pericárdio es muy poco habitual, aunque hay casos descritos de derrame pericárdico, que cursó con taponamiento cardiaco (71,72). Las lesiones óseas son excepcionales. Una lesión osteolítica asintomática en la mandíbula (73), induce a pensar en afectación por el tumor. En otros casos las lesiones son dolorosas. Dado que pueden no ser evidenciables mediante estudio radiológico o isotópico, es aconsejable realización de TAC (74).

Levy y cols. (75) comunicaron 3 casos de pacientes con metástasis en sistema nervioso de entre 366 pacientes con afectación neurológica; otros autores comunican casos con lesiones cerebrales (81,76). Pueden observarse en TAC en forma de lesiones que se realzan con contraste, rodeadas de edema. Ariza y cols. (77) comunicaron un caso de afectación de la duramadre que cursó con hematoma subdural y precisó craneotomía. Existen casos excepcionales de hipotiroidismo por invasión y destrucción glandular (78) y de invasión por el sarcoma de médula ósea (79).

Siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de asociación de SK a otros procesos. Los linfomas no Hodgkin, generalmente, linfoblásticos y de alto grado de malignidad, son la segunda neoplasia en frecuencia asociada a VIH. Se ha comunicado asociación, en el mismo paciente, de SK y linfoma de Hodgkin (80) y de linfoma no Hodgkin (81). Por otra parte, es importante pensar en la posibilidad de que haya una infección coexistente o más de un proceso patológico en las lesiones que aparentemente corresponden a SK cutáneo. Existen muy raras formas cutáneas de infección por *P. carinii* que asemejan SK (82) y se ha descrito la coexistencia de este tumor con infección por *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium avium-intracellulare* (83) o con *C. neoformans* (84,85).

La angiomatosis bacilar es una infección por *Bartonella spp* (*B. Henselae* y *B. Quintana*) que cursa con lesiones cutáneas y viscerales de aspecto similares al SK (86,87). Las lesiones del sarcoma y de angiomatosis bacilar pueden coexistir en la piel y en otros órganos. Así, en material de biopsia hepática los hallazgos de ambos procesos pueden confundirse. Las lesiones de angiomatosis bacilar curan tras un tratamiento antibiótico apropiado y prolongado (eritromicina u otro macrólido, doxiciclina) (88).

PRONÓSTICO

Los aspectos relacionados con la evolutividad de las lesiones (ritmo de crecimiento, patrón de aparición de otras nuevas en otras zonas), son totalmente desconocidos. El lugar anatómico donde aparecen y la presencia o

TABLA II

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL SARCOMA DEL KAPOSI ASOCIADO A VIH

Buen pronóstico (todos los siguientes)
Extensión del tumor: limitado a piel y/o ganglios y/o mínima afectación de mucosa oral*.
Linfocitos CD4+: > 200/mm ³
Datos de enfermedad: Sin IO** previas o muguet. Sin síntomas B Karnofsky >70%
*Forma no nodular y limitada al paladar
**Infecciones oportunistas
AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee
Mal pronóstico (alguno de los siguientes)
Edema o ulceración. Lesiones orales extensas digestivas o visceral diferente de ganglionar.
IO previa o muguet.
Con síntomas B
Karnofski <70%

ausencia de gánglios linfáticos afectados, tampoco prejuzga su evolución (89). En la Tabla II se resumen los factores pronósticos usados más habitualmente.

Es posible que existan diferentes subgrupos de SK asociado a SIDA, con diferente pronóstico. Antes de la utilización de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART), la supervivencia media para pacientes con SK aislado era de alrededor de 17 meses, con una supervivencia a los 5 años del 8,7%. El inicio de las lesiones en la piel de extremidades inferiores o en gánglios linfáticos, así como el elevado cociente de linfocitos CD4+/CD8+, se suelen asociar a mayor supervivencia (90). Aunque no todos los investigadores coinciden en ello, podría existir peor pronóstico ligado a elevada edad (91). En el momento actual, merced a HAART y un tratamiento quimioterápico mejor tolerado, el pronóstico y la supervivencia es mucho mejor.

En las personas con tumor cutáneo o mucoso circunscrito, éste se extiende localmente de forma muy lenta, y van apareciendo nuevas lesiones en otras localizaciones, a lo largo de meses, estando por lo general el

paciente prácticamente libre de síntomas. Ello también puede suceder en formas que afectan a grupos ganglionares, sobre todo si el paciente mantiene una situación de inmunidad relativamente preservada (CD4+ superiores a 350-400). La ausencia de síntomas B (Tabla I), de infecciones por microorganismos oportunistas o incluso cifras de CD4+ superiores a 200 por microlitro, son consideradas de buen pronóstico.

TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO A VIH

Desde 1996 se ha generalizado el uso de esquemas asociación de fármacos antirretrovirales de elevada actividad (HAART) frente a VIH. Desde el inicio de uso de estos esquemas de tratamiento (asociación de dos análogos de nucleósidos, inhibidores de la retrotranscriptasa, más un inhibidor de la proteasa del VIH) se empezó a observar mejoría de lesiones de SK. En muchos pacientes simplemente el tratamiento HAART, sin tratamiento quimioterápico asociado, ha producido una estabilización, remisión o incluso desaparición de lesiones tumorales. Es probable que la adecuada inhibición de replicación del VIH propiciada por HAART y la consiguiente mejoría y reconstrucción inmune generada en el paciente, condicione una mejoría evolutiva del tumor. No existen en la actualidad medicamentos disponibles para el tratamiento de la infección por HHV-8.

Desde hace años la quimioterapia convencional se ha asociado a mejorías, si bien parciales, en la evolución del SK. Para el tratamiento de este tumor se han utilizado, con diverso éxito combinaciones de bleomicina, adriamicina y vincristina (92). Los resultados del tratamiento eran limitados y las citopenias condicionadas por los mismos, importantes, precisando utilización conjunta de GM-CSF (93). Con el inicio de uso de doxorubicina liposómica se empezaron a conseguir mejores evoluciones del tumor con menor toxicidad asociada a la quimioterapia (94-96).

En los años recientes se han comercializado presentaciones liposómicas de daunorubicina liposómica (97) y doxorubicina liposómica. Se administran a dosis de 40 mg/m² y 20 mg/m² respectivamente cada 3 semanas. Su tolerancia suele ser excelente, cuyo uso ha producido remisiones muy importantes de las lesiones tumorales. Por ello, en el tratamiento de SK asociado a VIH, se ha generalizado el uso de este quimioterápico en asociación a HAART (98).

BIBLIOGRAFÍA

1. Volberding P, Conant MA, Strickler RB, Letvis BJ. Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma: implications for current cases in homosexual men. *Am J Med* 1983; 74: 652-6.
2. Meropol NJ, Hicks D, Brooks JJ, et al. Coincident Kaposi sarcoma and T-cell lymphoma in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Am J Hematol* 1992; 40: 126-34.
3. Sawai T, Tuchikawa K. Kaposi's sarcoma developed in a patient with a thymoma in the setting of excess numbers of CDg-positive cells in the peripheral blood. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 611-3.
4. Myers BD, Kessler E, Levi J, et al. Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients. *Arch Intern Med* 1974; 133: 307-11.
5. Riegler P, Corradini R, Huber W, et al. Kaposi's sarcoma in a renal allograft recipient under ciclosporin A. *Nephron* 1989; 53: 171-2.
6. Gunawardena KA, al-Hasani MK, Haleem A, al-Suleiman M, al-Khader AA. Pulmonary Kaposi's sarcoma in two recipients of renal transplants. *Thorax* 1988; 43: 653-6.

7. Erban SB, Sokas RK. Kaposi's sarcoma in an elderly man with Wegener's granulomatosis treated with cyclophosphamide and corticosteroids. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1201-3.
8. Hanid MA, Suleiman M, Haleem A, al Karawi M, al Khader A. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in renal transplant patients. *Q J Med* 1989; 73: 1143-9.
9. Ozaki S, Kawachi Y, Sakamoto Y, et al. Kaposi's sarcoma associated with adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 80: 411-3.
10. Morozov VA, Lagaye S, Saal F, et al. High level of HTLV-I specific protein expression in a patient with adult T-cell leukemia, chronic progressive myelopathy and Kaposi's sarcoma. *Leukemia* 1992; 6: 746-50.
11. Greenberg SJ, Jaffe ES, Ehrlich GD, et al. Kaposi's sarcoma in human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia. *Blood* 1990; 76: 971-6.
12. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
13. Greensill J, Sheldom JA, Renwick NM, et al. Two distinct gamma-2 herpesviruses in african green monkeys: a second gamma-2 herpesvirus lineage among old world primates? *J Virol* 2.000; 74: 1572-7.
14. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2.000; 342: 1027-38.
15. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Adv Cancer Res* 1998; 75: 57-86.
16. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 2.000; 45 (Supl)T3: 15-27.
17. Oksenhendler E, Cazals Hatem D, Schulz TF, et al. Transient angiolymphoid hyperplasia and Kaposi's sarcoma after primary infection with human herpesvirus 8 in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1585-90.
18. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Bood* 1997; 90: 2826-9.
19. Beral V, Peterman TA, Berkelman RÑ, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-8.
20. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-54.
21. Renwick N, Halaby T, Newerling GJ, et al. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV-infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: 2481-8.
22. Rainhow L, Platt GM, Simpson GR, et al. The 222- to 234-kilodalton latent nuclear protein (LNA) of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) is encoded by orf73 and is a component of the latency-associated nuclear antigen. *J Virol* 1997; 71: 591-21.
23. Dupin N, Fisher C, Kellama P, et al. Distribution of human herpesvirus 8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castlemans disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4546-51.
24. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmisión of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-63.
25. Farge D, Lebbé C, Marjonovic Z, et al. Human herpesvirus 8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d Ille de France (GCIF)*. *Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
26. Briz M, Alonso Pulpon L, Crespo Leiro MG, et al. Detection of herpesvirus-like sequences in Kaposi's sarcoma from heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 288-93.
27. Demirag A, Hizel N, Karakayali H, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/ herpesvirus type 8 and Epstein-Barr virus in immunosuppressed renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 3166-7.
28. Singh N. Human herpesviruses-6, 7, and 8 in organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection* 2000; 6: 453-9.
29. Gao SJ, Boshoff C, Jayachandra S, et al. KSHV ORF K9 (vIRF) in an oncogene which inhibits the interferon signaling pathway. *Oncogene* 1997; 15: 1979-85.
30. Jayachandra S, Low KG, ThlickAE, et al. Three unrelated viral transforming proteins (vIRF,EBNA2, and E1A) induce the MYC oncogene through the interferon responsive PRF element by using differenttranscription coadaptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11566-71.
31. Bais C, Santomasso B, Coso O, et al. G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 1998; 391: 86-9.
32. Padilla S, Rivera-Perlman Z, Solomon L. Kaposi's sarcoma in transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 40-2.
33. Baum LG, Vinters HV. Lymphadenopathic Kaposi's sarcoma in a pediatric patient with acquired immune deficiency syndrome. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 459-65.
34. Connor E, Boccon-Gibod L, Joshi V, et al. Cutaneous acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma in pediatric patients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 791-3.
35. Lassoued K, Clauvel JP, Fegueux S, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma in female patients. *AIDS* 1991; 5: 877-80.
36. Mitsuyasu RT. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14 (Suppl 3): 13-8.
37. Shuler JD, Holland GN, Miles SA, Miller BJ, Grossman I: Kaposi sarcoma of the conjunctiva and eyelids associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 858-62.
38. Beckstead JH. Oral presentation of Kaposi's sarcoma in a patient without severe immunodeficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 543-5.
39. Lumerman H, Freedman PD, Kerpel SM, Phelan JA. Oral Kaposi's sarcoma: a clinicopathologic study of 23 homosexual and bisexual men from the New York metropolitan area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 711-6.
40. Wescott WB, Werksman L. Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *J Am Dent Assoc* 1989; (Suppl): 37S-39S.
41. Reichart PA, Schiodt M. Non-pigmented oral kaposi's sarcoma (AIDS). Report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 197-9.
42. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985; 89: 102-8.
43. Frager DH, Grager JD, Brandt LJ, et al. Gastrointestinal complications of AIDS: Radiologic features. *Radiology* 1986; 158: 597-603.
44. Rose HS, Balthazar EJ, Megibow AJ, et al. Alimentary tract involvement in Kaposi's sarcoma: Radiographic and endoscopic findings in 25 homosexual men. *AJR* 1982; 139: 661-6.
45. Hofstetter SR, Stollman N. Adult intussusception in association with the acquired immune deficiency syndrome and intestinal Kaposi's sarcoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1304-5.
46. Ravalli S, Vincent RA, Beaton H. Primary Kaposi's sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as acute appendicitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 772-3.
47. Bouhnik Y, Chaussade S, Robin P, Gobert JG, Couturier D, Guerre J. Protein-losing enteropathy syndrome caused by a localization of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 838-40.
48. Moscowitz LB, Hensley GT, Gould EW, Weiss SO. Frequency and anatomic distribution of lymphadenopathic Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy series. *Hum Pathol* 1985; 16: 447-56.
49. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic. *Ann Intern Med* 1988; 108: 42-5.
50. Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robeson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78: 429-37.
51. Ognivene FP, Steis RG, Macher AM, et al. Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 471-5.
52. Zibrak JD, Silvestri RC, Costello P, et al. Bronchoscopic and radiologic features of Kaposi's sarcoma involving the respiratory system. *Chest* 1986; 90: 476-9.

53. Garay SM, Belenko M, Fazzini E, Schinella R: Pulmonary manifestations of Kaposi's sarcoma. *Chest* 1987; 91: 39-43.
54. Agostini C, Poletti V, Zambello R, et al. Phenotypical and functional analysis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with HIV infection. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1609-15.
55. Bach MC, Bagwell SP, Fanning JP. Primary pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: a cause of persistent pyrexia. *Am J Med* 1988; 85: 274-5.
56. Pitchenik AE, Fischl MA, Saldana MJ. Kaposi's sarcoma of the tracheobronchial tree: clinical bronchoscopic and pathologic features. *Chest* 1985; 87: 122-4.
57. Lai K: Pulmonary Kaposi's sarcoma presenting as diffuse reticular nodular infiltrates with cavitary lesions. *South Med J* 1990; 83: 1096-8.
58. Ognibene FP, Steis RG, Macher AM, et al. Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 471-5.
59. Naidich DP, Tarras M, Garay SM, Bimbaum B, Rybak BJ, Schinella R: Kaposi's sarcoma. CT-radiographic correlation. *Chest* 1989; 96: 723-8.
60. O'Brien RF, Cohn DL. Serosanguinous pleural effusions in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Chest* 1989; 96: 460-6.
61. Floris C, Sulis ML, Bemascani M, et al. Pneumothorax in pleuropulmonary Kaposi's sarcoma related to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 87: 123-4.
62. Kaplan LD, Hopewell PC, Jaffe H, et al. Kaposi's sarcoma involving the lung in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 23-30.
63. Lee VW, Rosen MP, Baum A, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma: findings on thallium-201. scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 1233-5.
64. Lee VW, Fuller JD, O'Brien MJ, et al. Pulmonary Kaposi sarcoma in patients with AIDS: scintigraphic diagnosis with sequential thallium and gallium scanning. *Radiology* 1991; 180: 409-12.
65. Hasan FA, Jeffers LJ, Welsh SW, Reddy KR, Schiff ER. Hepatic involvement as the primary manifestation of Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 449-51.
66. Luburich P, Bru C, Ayuso MC, Azon A, Condom E. Hepatic Kaposi sarcoma in AIDS: US and CT findings. *Radiology* 1990; 175: 172-4.
67. Fife KM, Talbot DC, Mortimer P, Fisher C, Smith IE: Chylous ascites in Kaposi's sarcoma: a case report. *Br J Dermatol* 1992; 126: 378-9.
68. Lowe FC, Lattimer DG, Metroka CE. Kaposi's sarcoma of the penis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Urol* 1989; 142: 1475-7.
69. Teichman JM, Lilly JD, Schmidt JD. Rectourethral fistula caused by Kaposi's sarcoma. *J Urol* 1991; 145: 144-5.
70. Corallo S, Mutinelli MR, Iloroni M, et al. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 887-92.
71. Stotka JL, Good CB, Downer WR, Kapoor WN. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989; 95: 1359-61.
72. Steigman CK, Anderson DW, Macher AM, Sennesh JD, Virmani R: Fatal cardiac tamponade in acquired immunodeficiency syndrome with epicardial Kaposi's sarcoma. *Am Heart J* 1988; 116: 1105-7.
73. Langford A, Pohle HD, Reichart P. Primary intraosseous AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Report of two cases with initial jaw involvement. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 366-8.
74. Meyers SA, Kuhlman JE, Fishman EK. Kaposi sarcoma involving bone: CT demonstration in a patient with AIDS. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 161-2.
75. Levy RM, Bredesen DE, Rosembum ML. Neurological manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-5.
76. Gorin FA, Bale JF, Halks-Miller M, Schwartz RA. Kaposi's sarcoma metastatic to the CNS. *Arch Neurol* 1985; 42: 162-5.
77. Ariza A, Kim JH. Kaposi's sarcoma of the dura mater. *Hum Pathol* 1988; 19: 1461-3.
78. Mollison LC, Mijch A, McBride G, Dwyer B. Hypothyroidism due to destruction of the thyroid by Kaposi's sarcoma. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 826-7.
79. Abluwalia C, Bernstein-Singer M, Beckstead J, Brynes Kaposi's sarcoma in the bone marrow of a patient with AIDS. *J Clin Pathol* 1991; 95: 561-4.
80. Salinas R, Sans-Sabrafen J, Buxo J, Font L. Linfoma de Hodgkin y sarcoma de Kaposi. Asociación infrecuente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 639-85.
81. Presant CA, Blayney D, Proffitt RT, et al. Preliminary report: imaging of Kaposi sarcoma and lymphoma in AIDS with indium-111-labelled liposomes. *Lancet* 1990; 1307-9.
82. Litwin MA, Williams CM. Cutaneous Pneumocystis carinii infection mimic-king Kaposi sarcoma. *Ann Intern Med* 1992; 117: 48-9.
83. DeCoste SD, Dover JS. Kaposi's sarcoma and Mycobacterium avium-intracellulare with cellulitis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 574-6.
84. Sofman MS, Heilman ER. Simultaneous occurrence of Kaposi's sarcoma and Cryptococcus within a cutaneous lesion in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1990; 126: 683-4.
85. Jones C, Orenge I, Rosen T, Ellner K. Cutaneous cryptococcosis simulating Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1990; 45: 163-7.
86. Webster GF, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE. The clinical spectrum of bacillary angiomatosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 535-41.
87. Berger TG, Tappero JW, Kaymen A, LeBoit PE. Bacillary (epithelioid) angiomatosis and concurrent Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1543-7.
88. Steeper TA, Rosenstein H, Weiser J, Inampudi S, Snover DC. Bacillary epithelioid angiomatosis involving the liver, spleen and skin in an AIDS patient with concurrent Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 713-8.
89. Volberding PA, Kaslow K, Bilk M, et al. Prognostic factors in staging Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 51-24.
90. Myskowski PL, Niedzwiecki D, Shurgot BA, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: variables associated with survival. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1299-306.
91. Payne SF, Lemp GF, Rutherford GW. Survival following diagnosis of Kaposi's sarcoma for AIDS patients in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3(Suppl 1): S14-7.
92. Gill PS, Akil B, Colletti P, Rarick M, Loureiro C, Bernstein-Singer M, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. *Am J Med* 1989; 87: 57-61.
93. Bakker PJ, Danner SA, ten Napel CH, Kroon FP, Sprenger HG, van Leusen R, et al. Treatment of poor prognosis epidemic Kaposi's sarcoma with doxorubicin, bleomycin, vindesine and recombinant human granulocyte-monocyte colony stimulating factor (rh GM-CSF). *Eur J Cancer* 1995; 31A: 188-92.
94. Wagner D, Kern WV, Kern P. Liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi's sarcoma: long-term experiences. *Clin Investig* 1994; 72: 417-23.
95. Harrison M, Tomlinson D, Stewart S. Liposomal-entrapped doxorubicin: an active agent in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 914-20.
96. Bogner JR, Kronawitter U, Rolinski B, Truebenbach K, Goebel FD. Liposomal doxorubicin in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 463-8.
97. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 Aug; 14(8): 2353-64.
98. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Caelyx/KS Spanish Study Group. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 429-37.

Neoplasias linfoides en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

P. SABÍN DOMÍNGUEZ, E. FLORES SAÑUDO, F.J. ÁLVAREZ FERREIRA*

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue reconocido como patógeno humano hace menos de 20 años. Este virus origina la destrucción continua e irreversible del sistema inmunológico, que conlleva a la aparición de patologías infecciosas y neoplásicas, siendo el SIDA la etapa final de la infección por VIH, que ocasionará la muerte del enfermo.

Actualmente la OMS estima que existen 34,4 millones de personas seropositivas, y que 18,8 millones han muerto por el SIDA, estando por tanto ante una situación de pandemia. Conviene destacar que más del 90% de las infecciones nuevas por VIH ocurrieron en países desarrollados, alcanzando su pico máximo en los últimos años de la década de los 80, y que el 10% fueron niños de menos de 15 años, la mitad fueron mujeres y más de la mitad estaban entre los 15 y 24 años de edad.

El desarrollo de fármacos antirretrovirales, que comenzó en 1987 con la introducción de inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos, ha llevado en los últimos 5 años a una rápida y eficaz expansión del arsenal terapéutico con desarrollo de potentes combinaciones que han conseguido cambiar la historia natural de esta enfermedad (1-3). En la actualidad con la introducción de tratamiento combinado antirretroviral altamente activo (HAART), se consigue una sostenida y profunda supresión de la replicación del VIH, que conlleva una reducción importante de infecciones oportunistas (11) y enfermedades definitorias de SIDA (12,13), objetivándose un marcado descenso en las tasas de mortalidad, que conlleva a un aumento de tiempo de vida con grados variables de inmunodeficiencia en las personas con infección por VIH (4).

Las neoplasias más frecuentes asociadas con el SIDA

son el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no Hodgkin (LNH), mostrando características patogenéticas, clínicas y evolutivas propias, diferentes de los pacientes no infectados por VIH (5,6).

Trataremos de mostrar en esta revisión, una visión actual y práctica de las neoplasias linfoides asociadas al SIDA, fundamentalmente de los LNH. Una mención de especial interés lo merecen el linfoma de Hodgkin (LH) (7,8) y otras neoplasias no linfoides (9,10), que en la actualidad no están claramente relacionados con la infección por VIH, pero que con el creciente desarrollo e investigación de los mecanismos patogenéticos de enfermedad, probablemente en un futuro sean incluidas entre las enfermedades definitorias de SIDA.

EPIDEMIOLOGÍA

Partiendo de la premisa de que la inmunodeficiencia congénita y secundaria predispone a los LNH, no llama la atención que los VIH tengan incrementado el riesgo de LNH.

Mucho ha cambiado la situación, desde que en 1982 se comenzaron a publicar los primeros casos de linfomas agresivos en varones homosexuales con cierto grado de inmunodeficiencia. Posteriormente en 1985, los *Centres for Disease Control* (CDC), incluyen al LNH B de intermedio y alto grado como definitorios de SIDA (14, 15).

Desde la descripción inicial hasta la actualidad, se ha producido un cambio en las características epidemiológicas y demográficas de los pacientes con linfomas relacionados con SIDA (ARL).

El perfil demográfico actual muestra una mayor prevalencia en mujeres, individuos hispano/latinos, y en quienes el mecanismo de contagio fue por vía heterosexual (16-19).

Paralelamente se objetiva también un cambio en el perfil inmunológico de los pacientes con ARL. La mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico del linfoma ha caído drásticamente desde 177/dL en los primeros años de epidemia (hasta 1986), a 53/dL en el último periodo (1995-1998). Estos datos se confirman en grandes ensayos prospectivos dirigidos por el *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG).

Histológicamente la inmensa mayoría de los ARL son linfomas B (>95%), aunque se objetiva un ascenso de linfomas T. El espectro se ha modificado, mostrando un descenso significativo de la prevalencia de los linfomas de Burkitt ($p=0,03$) cayendo desde un 55% en el periodo entre 1982-1986 hasta un 22% entre 1995-1998, e incrementándose de forma significativa ($p=0,0001$) los linfomas difusos de células grandes, desde un 0% hasta el 32% en la actualidad (20). También parece objetivarse una disminución en la incidencia de linfoma primario del SNC (LCP).

La incidencia de LNH sistémico antes de la introducción de HAART era de 60-200 veces mayor que en la población general. Tras la introducción de HAART, ha caído de forma importante la incidencia de infecciones oportunistas definitorias de SIDA, con un 73% de disminución y un 49% de disminución de la mortalidad, y una significativa mejoría en la supervivencia global. Igualmente, se ha reducido la incidencia del linfoma cerebral primario (LCP) (21) y sarcoma de Kaposi (SK). Sin embargo, el efecto de HAART en la incidencia de ARL no está tan clara, suponiendo un riesgo continuo a pesar de HAART. Diversos estudios confirman estos hallazgos. Así un reciente metaanálisis, que agrupa los resultados de 20 estudios, muestra un moderado descenso en la incidencia de ARL desde 1992 a 1996 y desde 1996 a 1999 con riesgo relativo de 0,58 (22). Este descenso, desde la introducción de HAART, es más marcado para los LCP, pero también es significativo para los ARL. Pese a estos datos, permanece un riesgo significativo en los pacientes con HAART que es mayor en los pacientes que no tienen acceso a HAART. No obstante, a pesar de HAART y de otros tratamientos activos como la quimioterapia, la mediana de supervivencia en los ARL no se ha modificado de forma significativa, permaneciendo estable alrededor de los 6 meses para los pacientes con linfoma sistémico y 2 meses para el LCP. No hay diferencia estadística en la mediana de supervivencia basándose en el estadio de la enfermedad (20).

PREDICTORES DE ARL

El estudio más importante llevado a cabo, con 7.840 pacientes, para valorar los factores de riesgo para desarrollo de ARL, identifican 3 factores:

1° Edad.

La edad < de 40 años se considera de buen pronóstico, y por encima de ésta de mal pronóstico.

2° Nadir de CD4.

Conforme van disminuyendo las cifras de CD4, se va incrementando el riesgo de ARL. Utilizando el punto de corte en 350 cel/mm³, se ve un aumento en la incidencia de 0.7 casos/10.000 pacientes/año cuando las cifras de CD4 están por encima de 350/mm³, y de 10 casos/10.000 pacientes/año si están por debajo (23). Un estudio australiano confirma estos resultados, mostrando que la duración y nivel de inmunosupresión son predictores para el desarrollo de ARL, así como los marcadores de estimulación de células B (elevación de globulinas séricas y HIV p24 antigenemia) (24).

3° No tratamiento previo con HAART.

HISTOPATOLOGÍA

La mayoría de los ARL son linfomas no Hodgkin (LNH), siendo el 90% linfomas B de alto grado, y aproximadamente 2/3 son linfomas difusos de células grandes (Fig. 1) y 1/3 linfomas de Burkitt (Fig. 2) (6, 25, 26); algunos linfomas muestran afectaciones casi exclu-

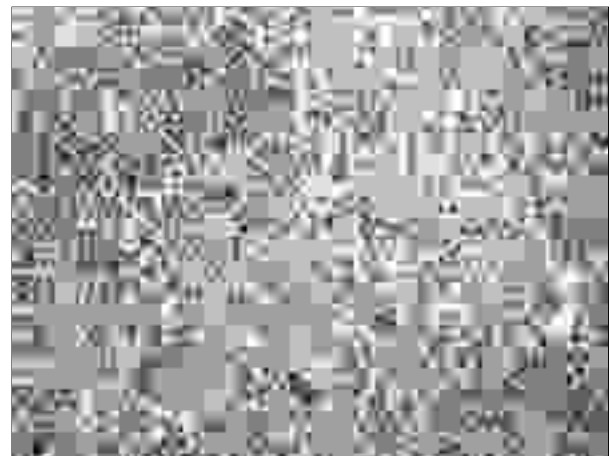


Fig. 1. Linfoma no Hodgkin difuso de célula grande.

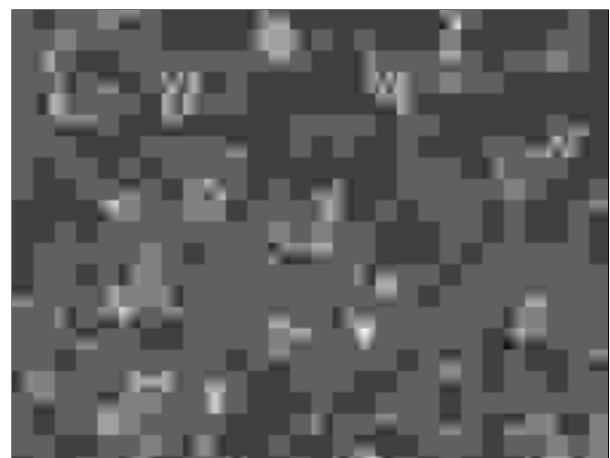


Fig. 2. Linfoma de Burkitt.



Fig. 3. Linfoma plasmablástico oral.

sivas en los pacientes con SIDA: linfoma de cavidades (PEL), linfoma cerebral primario y linfoma plasmablástico de la cavidad oral (Fig. 3).

Existen dos síndromes linfoproliferativos infrecuentes vistos en esta población, y que se asocian al herpes virus humano tipo 8 (HHV8):

1. Linfoma de cavidades o linfoma con derrame primario (PEL).

Típicamente es un linfoma de célula grande CD30 positivo, que está caracterizado por derrame en cavidades serosas (pleura, pericardio y peritoneo), en ausencia de afectación nodal.

Cuando se diagnostican, suele ser en el contexto de profunda inmunosupresión y su manejo clínico no difiere de otras variantes de ARL (27).

2. Enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD).

Se caracteriza por una hiperplasia angiofolicular linfoide. Se reconocen 2 variantes: la primera es la variante hialino-vascular, que no se asocia a SIDA; y la segunda es la variante de célula plasmática, menos frecuente, y que es la forma típica que se asocia a infección por VIH.

PATOGÉNESIS

Se fundamenta en 2 pilares:

1º Papel del herpes virus.

2º Translocaciones de los genes de inmunoglobulinas.

La reactivación de la infección latente por el virus de Epstein-Barr (EBV), junto con el virus VIH, origina una estimulación y proliferación de linfocitos B, cuyo paso final es el desarrollo de ARL (30). No obstante, aun incluso en ausencia de infección por EBV, el VIH por sí mismo induce la producción de citoquinas inflamatorias que originan estimulación, proliferación y activación de células B. Las líneas celulares derivadas de los ARL expresan citoquinas, incluida la IL-6, IL-10 y factor beta de necrosis tumoral (31, 32).

Este mecanismo alternativo explicaría por qué en ausencia de infección por EBV (aprox. 40% de los casos), se produce proliferación de células B que conduce a ARL.

PAPEL DEL EBV

Se considera que aproximadamente el 90% de la población mundial está infectada por el EBV, y así en adultos normales se encontrarían infectadas 1-50 células B/1.000.000. Los pacientes VIH positivos, tienen alterada la regulación de célula T para el EBV y tienen en sangre aprox. 10-20 veces más de linfocitos B infectados por el EBV.

La infección primaria de células epiteliales por EBV, está asociado con la infección de algunos linfocitos B mediante la unión de la glicoproteína de cubierta del EBV al CD21 (el receptor del complemento C3d) de las células B.

En la mayoría de las células B infectadas, el virus permanece latente, con un pequeño porcentaje que sufren activación espontánea a infección lítica.

El patrón de expresión genética del EBV en los tumores asociados con el mismo es variable, existiendo 3 patrones principales de latencia. El tipo 1 muestra expresión de EBNA1 y negatividad para EBNA2-6 y LMP1 (como ocurre en el linfoma de Burkitt). El patrón tipo 2 con EBNA1 y LMP1 y sin EBNA2-6 (como en el linfoma de Hodgkin, linfomas T/NK o linfomas T periféricos). El tipo 3, con positividad para EBNA1, EBNA2-6 y LMP1 (como en los síndromes linfoproliferativos post-trasplante).

La mayoría de los linfocitos B infectados de los pacientes VIH positivos tienen un patrón de latencia tipo 3, expresando hasta 10 de los más de 80 genes del virus. Los genes expresados incluyen hasta 6 antígenos nucleares del virus (EBNAs), así como proteínas latentes de membrana (LMP) 1, 2A, 2B y 2 RNAs no transcritos (EBERs). Los papeles de estos genes latentes incluyen el mantenimiento del DNA episomal, el crecimiento y la transformación de las células B y la evasión del sistema inmune del huésped.

La transformación y el crecimiento de las células B infectadas es atribuible a proteínas oncogénicas como la LMP1, y su integración en el genoma celular ocurre antes de la expansión clonal de los linfocitos (9). Una serie de productos virales coordinan la evasión de la inmunidad del huésped, para preservar las células B infectadas latentes.

Algunas células B parecen mostrar un patrón de latencia 1 más restringido expresando sólo EBNA 1, y estas células pueden evadir la destrucción por los linfocitos T citotóxicos y permanecer así. Estas se cree que son las células que originan la reactivación del EBV y los linfomas no Hodgkin EBV positivos. Así un análisis terminal genómico del EBV del DNA episomal ha mostrado una infección clonal por el EBV en los ARL, lo que implica que la infección por EBV precede a la expansión clonal.

Los linfomas difusos de célula grande y los inmunoblásticos asociados a VIH están frecuentemente asociados con el EBV. El genoma del EBV en estos linfomas expresan antígenos de latencia tipo 3, que incluyen EBNA 2 y LMP 1 y 2. Además se expresan genes celulares que incluyen moléculas de adhesión celular (ICAM 1 o CD 54) e integrinas.

A pesar de lo expuesto, el genoma del EBV se detecta tan sólo en el 60% de los ARL, cuando los comparamos con los linfomas no Hodgkin post-trasplante. Todo ello nos hace pensar, que existen otros factores implicados en la etiología de estas neoplasias en los pacientes VIH positivos, tales como la expansión policlonal B y la alteración de la inmunidad T. En cambio, el EBV está presente en aprox. el 30% de los linfomas de Burkitt asociados a VIH, presentando un perfil de latencia tipo 1 expresando sólo EBNA 1 y pequeños RNA (EBERs) (33).

PAPEL DEL HERPES VIRUS HUMANO 8 (HHV-8)

Es un virus gamma, identificado inicialmente a partir de lesiones de SK. Es el que está más relacionado con linfomas en primates y el EBV.

El HHV-8 se ha confirmado también en el PEL y en la MCD en pacientes VIH positivos, pero no en otras formas de ARL. Todos los PEL se asocian a infección por HHV-8 y las células tumorales llevan un gran número de copias virales del HHV-8 (34). Además muchos PEL están coinfectados por EBV, no pudiendo definirse el papel exacto de ambos.

El HHV-8 se relaciona con la MCD, con plasmablastos HHV-8 con restricción de cadena ligera lambda en la zona del manto de los folículos B. Se ha visto una elevada incidencia de linfoma plasmablasto asociado a MCD, comprobándose positividad para el HHV-8 (35).

PAPEL DE MYC

La proliferación policlonal de células B asociado a la inmunosupresión en pacientes VIH, puede aumentar la recombinación anómala durante la ontogenia de las células B, dando lugar a translocaciones de genes de inmunoglobulinas.

Así, el linfoma de Burkitt se caracteriza por la translocación c-myc que está en el cromosoma 8 (8q24) y genes de inmunoglobulinas.

El oncogén c-myc para actuar necesita una proteína (Max) formando heterodímeros, importantes en la actividad transformante de myc.

Los complejos Myc-Max favorecen la proliferación y otro grupo de proteínas Mad, que forman complejos con Max (Mad-Max) inducen la diferenciación.

El linfoma de Burkitt que se asocia al SIDA recuerda al Burkitt esporádico, en el que sólo el 30% de los casos son EBV positivos y las translocaciones c-myc/genes de inmunoglobulinas se encuentran en la mayoría de los casos.

PAPEL DEL BCL-6

La translocación t(3;14) (q27;q23), translocación de inmunoglobulinas en el LNH difuso de célula grande ha llevado a la identificación del oncogén bcl-6.

La proteína bcl-6 es un factor de transcripción en relación con el Zinc, que se expresa sólo en las células del centro germinal maduras.

El reordenamiento de este gen ocurre en el 30-40% de los linfomas difusos de célula grande y en el 20% de los ARL (36).

La expresión del bcl-6 y la ausencia de CD138/Syndecan 1 ha sido usada para separar los ARL en 2 grupos, que se cree corresponden a su origen en el centro germinal y post-centro germinal (37).

PAPEL DE OTROS GENES

—Gen supresor tumoral p53.

Tiene un papel importante regulando la replicación celular. Un 40% de los casos de ARL tienen mutaciones en el gen p53. Estas mutaciones se asocian sobre todo con las variantes del Burkitt-like o de célula pequeña no hendida.

—Gen ras.

Las mutaciones del gen ras, ocurren en aprox. el 15% de los ARL.

CLÍNICA

El comportamiento clínico de los ARL es agresivo, presentando un peor pronóstico que los linfomas no asociados a SIDA. Debutan generalmente con enfermedad avanzada al diagnóstico (90% de casos), así como síntomas B (muchas veces es necesario hacer diagnóstico diferencial con infecciones oportunistas *Mycobacterium avium*, citomegalovirus y *cryptococcosis*) y enfermedad extranodal (60-90%).

La afectación extranodal se documenta sobre todo en los linfomas difusos de células grandes e inmunoblásticos, siendo menos frecuente en el linfoma de Burkitt. Afecta preferentemente al tracto gastrointestinal: intestino delgado, estómago, región perianal y anillo de Wal-

TABLA I

ESTUDIO DE EXTENSIÓN ACONSEJADO EN ARL

Historia clínica

Examen físico

Análítica sanguínea rutinaria y subtipos de células T en sangre periférica

Radiografía de tórax

TAC de tórax, abdomen y pelvis

Punción lumbar con análisis de LCR

Aspirado y biopsia de médula ósea

deyer. La afectación hepática puede ocurrir en un 25% de los enfermos, confiriéndole un pronóstico muy desfavorable (38). Otras localizaciones poco habituales son el macizo craneofacial, piel, aparato genitourinario, pleura y pericardio.

La infiltración de la médula ósea tiene lugar en el 20% de los casos, ocurriendo de forma más frecuente en el linfoma de Burkitt, que en otras histopatologías. Existen evidencias de que el VIH infecta a la célula madre hematopoyética.

El VIH se asocia con linfomas cerebrales primarios (LCP), considerados siempre como manifestación de SIDA desde el inicio de la epidemia, siendo frecuente la afectación del SNC por ARL.

La enfermedad leptomeníngea se presenta en el 9% de los pacientes, siendo asintomática al diagnóstico en el 20% de los enfermos. Siempre se debería realizar una punción lumbar al diagnóstico, a todos los pacientes con ARL. Parece que la profilaxis intratecal debiera administrarse a todos los pacientes según la mayoría de los estudios, y desde luego siempre en pacientes de alto riesgo.

TRATAMIENTO

No existe un consenso universal, sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica a seguir en los ARL. No obstante, en la actualidad la modalidad terapéutica óptima para los ARL es la poliquimioterapia, cuya finalidad es conseguir la máxima supervivencia libre de enfermedad, sin comprometer la función inmune y minimizando el riesgo de infecciones oportunistas, para así conseguir reducir la mortalidad.

Los resultados con el tratamiento en los ARL, en cuanto a tasas de respuestas completas (RC) y supervivencia media, ha sido sustancialmente peor en las distintas series publicadas (39), cuando se compara con los linfomas sistémicos en pacientes no infectados por el VIH. Todo ello parece estar relacionado con la propia biología tumoral en estos pacientes así como a factores dependientes del propio huésped.

Entre los factores relacionados con el propio tumor destacan:

—Alta carga tumoral. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en los LNH en pacientes VIH negativos, el mayor estadio de la enfermedad no se vio asociado con peor pronóstico en los ARL.

—Alteraciones moleculares propias de los ARL.

Entre los factores relacionados con el propio huésped:

—Infección por el VIH. En las primeras series publicadas, los esquemas de tratamiento convencionales para linfomas sistémicos, consiguieron unas bajas tasas de respuesta con elevada mortalidad.

—Alta incidencia de infecciones oportunistas. Dependiente de la inmunosupresión asociada al VIH, que se acentúa más con la utilización de la quimioterapia (40), objetivándose que dos de cada tres muertes fueron debidas a infecciones oportunistas y sólo una

debido a progresión del linfoma. Inicialmente se aplicó sistemáticamente profilaxis para *P. carinii* con importante reducción de la morbimortalidad para este germen. Actualmente con el mejor control de las infecciones oportunistas, se pueden utilizar esquemas de tratamiento más intensivos, que condicionan una mejoría en la supervivencia.

—Alteraciones de la hematopoyesis. Dependiente del propio VIH, así como de las enfermedades intercurrentes que padecen y de los tratamientos farmacológicos que reciben. Debido a la pobre reserva medular, condiciona una mala tolerancia hematológica a los tratamientos, que obliga en muchas ocasiones a reducir dosis, disminuyendo las tasas de respuesta y aumentando la mortalidad.

Tradicionalmente en las series en las que se utilizaba quimioterapia estándar las tasas de RC están en torno al 50%, con tendencia a la recaída en el SNC en los que consiguen remisión, y con una mediana de supervivencia de 6 meses en la mayoría de las publicaciones.

Para intentar controlar los problemas asociados a la baja reserva medular, inicialmente se diseñaron estudios no comparativos que utilizaban pautas de quimioterapia con reducción de dosis, utilizando el esquema m-BACOD modificado (metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona) (Anexo 1), realizando profilaxis del SNC en todos los pacientes, así como profilaxis para *P. carinii*. A pesar del escaso número de pacientes incluidos en estos estudios, se extrajeron algunos resultados. Así, las RC obtenidas oscilaban entre el 14 y el 56%. Las tasas de recaída tras RC oscilaron entre el 27 y 36%, y la mediana de supervivencia entre 3,5 y 14 meses (41-44).

Posteriormente el ACTG (*AIDS Clinical Trial Group*) realiza en los ARL, un estudio que compara m-BACOD con dosis reducidas, frente a m-BACOD estándar (Anexo 1), realizando sistemáticamente profilaxis del SNC y profilaxis para *P. carinii*. El uso de antirretrovirales se dejó a criterio del clínico que llevase al paciente, pero se prohibió el uso de zidovudina debido a que conlleva mayor toxicidad hematológica. En la rama de tratamiento estándar se añadió GM-CSF (factores estimulantes de colonias granulocitos-macrófagos), aunque posteriormente se amplió al grupo de dosis reducidas, tras un análisis parcial inicial, debido a que se reducen considerablemente las complicaciones infecciosas, así como el grado y duración de neutropenia, y consecuentemente número de días de hospitalización. Las tasas de RC fueron del 52% para la rama de m-BACOD estándar y del 41% para el brazo de dosis reducidas (no estadísticamente significativo). La toxicidad hematológica fue menor en el grupo de las dosis reducidas, pero no la incidencia de infecciones oportunistas fue similar para ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia. Por tanto en términos de eficacia fue similar para ambos grupos, con menor toxicidad para el grupo de dosis reducidas (45).

ANEXO 1

Esquema CHOP

Ciclofosfamida	750 mg/m ² i.v.	día 1º
Adriamicina	50 mg/m ² i.v.	día 1º
Vincristina	1.4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	día 1º
Prednisona	100 mg v.o.	día 1º al 5º

Ciclos cada 21 días

Esquema m-BACOD

Bleomicina	4 mg/m ² i.v.	día 1º
Adriamicina	45 mg/m ² i.v.	día 1º
Ciclofosfamida	600 mg/m ² i.v.	día 1º
Vincristina	1 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	día 1º
Dexametasona	6 mg/m ² v.o.	días 1ª a 5º
Metotrexate	200 mg/m ² i.v.	día 8º y 15º
Leucovorin	10 mg/m ² /6 horas v.o. x 8 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexate	

Ciclos cada 28 días

Esquema m-BACOD modificado

Bleomicina	4 mg/m ² i.v.	día 1º
Adriamicina	25 mg/m ² i.v.	día 1º
Ciclofosfamida	300 mg/m ² i.v.	día 1º
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	día 1º
Dexametasona	3 mg/m ² v.o.	días 1ª a 5º
Metotrexate	500 mg/m ² i.v.	día 15º
Leocovorin	25 mg/6 horas v.o. x 4 dosis, comenzando 6 horas después del metotrexate	
ARA-C	50 mg i.t.	días 1º, 8º, 21º y 28º

Ciclos cada 28 días

Esquema MACOP-B

Metotrexato	400 mg/m ² i.v.	semanal (2ª, 6ª, 10ª)
Adriamicina	50 mg/m ² i.v.	semanal (1ª, 3ª, 5ª, 7ª, 9ª, 11ª)
Ciclofosfamida	350 mg/m ² i.v.	semanal (1ª, 3ª, 5ª, 7ª, 9ª, 11ª)
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	semanal (2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª)
Bleomicina	10 mg/m ² i.v.	semanal (4ª, 8ª, 12ª)
Prednisona	75 mg v.o.	durante 12 semanas, con descenso en 2 semanas
Leucovorin	15 mg/6 horas v.o. x 6 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexate	

Esquema EPOCH

Etopósido	200 mg/m ² i.v. en i.c.	días 1º al 4º
Adriamicina	40 mg/m ² i.v. en i.c.	días 1º al 4º
Vincristina	1.6 mg/m ² i.v. en i.c.	días 1º al 4º
Ciclofosfamida	750 mg/m ² i.v.	día 6º
Prednisona	60 mg/m ² v.o.	días 1º al 6º

Ciclos cada 21 días

El otro régimen terapéutico más utilizado en los ARL, ha sido el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) (Anexo 1). También con este esquema se llevó a cabo un estudio comparativo prospectivo de CHOP frente a CHOP con dosis reducidas en pacientes con ARL (46). Se constató que las RC fueron sustancialmente mejores en el grupo de tratamiento estándar, pero sin diferencias ni en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global.

No existe todavía un estudio prospectivo que compare con dosis bajas y estándar, CHOP *versus* m-BACOD, que son los dos regímenes más utilizados en las distintas series publicadas. Sin embargo, tras análisis detallado de las publicaciones disponibles de cada esquema, parece que los datos de supervivencia son similares para ambos esquemas. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas que prueben que las dosis reducidas sean mejores que las dosis estándar.

Un punto especial de discusión, lo merecen los pacientes con *LNH asociados a VIH con factores pronósticos favorables*, en los que la finalidad de la estrategia terapéutica debe ser curativa, encaminada a la obtención del máximo de respuestas completas duraderas. En este sentido, el estudio intergrupo europeo, estratificó a los pacientes según 3 factores de riesgo: cifras de CD4 (<100/ml, peor pronóstico), diagnóstico previo de SIDA (peor pronóstico) y PS (>1, peor pronóstico). En base a estos factores de riesgo establecen 3 grupos pronósticos: buen pronóstico, pronóstico intermedio y mal pronóstico (47).

Los pacientes del grupo de buen pronóstico, se randomizaron para recibir ACVB (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisolona) y CHOP. Las RC fueron del 65% en la rama de ACVB y del 56% en la de CHOP. No hubo diferencias en la supervivencia global.

En el grupo de pronóstico intermedio (1 sólo factor adverso) se randomizaron los pacientes para recibir CHOP a dosis plenas, frente a CHOP con dosis reducidas al 50%. Los pacientes que recibieron dosis plenas tuvieron mayor porcentaje de RC (59%) al compararlos con el grupo de dosis reducidas (35%). Tampoco hubo diferencias en cuanto a supervivencia global.

Los pacientes de mal pronóstico recibieron CHOP a dosis intermedias *versus* una combinación de vincristina y prednisolona, pero el reclutamiento en este brazo fue incompleto.

Los regímenes de quimioterapia más intensiva, en los pacientes con ARL con factores de buen pronóstico, consiguen remisiones duraderas hasta en un 40% de los casos, hasta que presenten otra enfermedad relacionada con el SIDA. Recientes estudios demuestran altas medianas de supervivencia en los pacientes con ARL, probablemente debido a la reducción de muertes por infecciones oportunistas tras la introducción de HAART.

Así, el grupo de Schneider y el de Sawka utilizan

otro esquema intensivo, el MACOP-B (Anexo 1), obteniendo RC entre 33-50% con supervivencia media entre 8,1-10,6 meses.

El régimen intensivo CDE (ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido) en infusión continua de 4 días para pacientes con LNH (incluido linfoma de Burkitt) con soporte de G-CSF, utilizado por Sparano y cols., obtienen RC en el 62% de los casos con una mediana de supervivencia de 18 meses (48-51).

El NCI (*National Cancer Institute*) utilizó, sobre un grupo de pacientes con ARL, la pauta EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona) en infusión continua de 4 días (Anexo 1), ajustando la dosis de ciclofosfamida a las cifras de CD4 y realizando profilaxis meníngea con metotrexate. Se omitió el HAART durante la quimioterapia y se administraba tras la finalización de la misma. Se obtuvieron unas excelentes tasas de RC, alrededor del 79%, con supervivencia a los 2 años del 72%. Hay que destacar, una importante caída de las cifras de CD4 durante el tratamiento de quimioterapia, que incluso después de reintroducir HAART se necesitan 12 meses para recuperar los niveles basales (52).

Recientes estudios, sobre pequeños grupos de pacientes con ARL, utilizan tratamiento de quimioterapia de forma concomitante con HAART, demostrando que las cifras de CD4 disminuyen en un 50% durante la quimioterapia, para recuperarse rápidamente en 1 mes tras la finalización de la quimioterapia. Estos hallazgos confirmarían que el uso simultáneo de HAART durante el tratamiento de quimioterapia, mantendrían la función inmune durante la quimioterapia, en pacientes con alto riesgo de infección. Se acepta, por tanto, el uso concomitante de HAART con la quimioterapia, con excepción de la Zidovudina (que añade mielosupresión) y la Didanosine (que empeora la neuropatía asociada a los alcaloides de la Vinca).

En general, los ARL deben tratarse con pautas estándar (tipo CHOP), intentando mantener intensidad de dosis (dosis adecuadas ajustadas a intervalo de tiempo), en un intento de conseguir RC duradera.

La mayoría de los grupos de trabajo recomiendan la realización de profilaxis neuromeníngea en todos los pacientes, aunque esto todavía es discutido. Siempre debiera realizarse en los pacientes de alto riesgo: linfoma de Burkitt, infiltración de espacio epidural, afectación de senos paranasales e infiltración de médula ósea.

También es aconsejable de forma general, el uso de factores estimulantes de colonias intentando contrarrestar la pobre tolerancia hematológica de estos pacientes e intentar mantener intensidad de dosis. Se aconsejan los G-CSF, mejor que los GM-CSF, dado que estos últimos pueden aumentar la replicación viral dentro de los macrófagos.

Globalmente, tras los tratamientos de primera línea en pacientes VIH positivos con LNH sistémico, se alcanza la RC en el 50% de los casos y de ellos un 25% recaerán en un intervalo más o menos prolongado. En la

mayoría de los centros, los pacientes con SIDA avanzado, son tratados con intención paliativa usando quimioterapia y/o radioterapia. La radioterapia puede ser usada en lesiones sintomáticas localizadas. El linfoma sigue siendo la causa de muerte en aprox. la mitad de los pacientes.

Los ARL en recaída o refractarios tienen un pésimo pronóstico. La quimioterapia de segunda línea debe ser una opción reservada para pacientes con ARL en recaída con aceptable situación general, dado que en grupos seleccionados se puede obtener una segunda RC. No obstante en general, la finalidad es paliativa y el perfil de toxicidad debe ser aceptable.

Se han probado varios esquemas (VMP-etopósido y prednimustina-; ifosfamida y etopósido), obteniéndose RC que oscilaron entre el 8-42%, y con medianas de supervivencia que oscilaron entre los 2 y 13 meses.

Los pacientes con linfomas refractarios el pronóstico es infausto y generalmente la opción deba ser la abstención terapéutica.

Por todo lo comentado, en estos enfermos debiera optarse por participar en ensayos clínicos, en un intento de explorar esquemas de tratamiento más eficaces y con menor toxicidad.

El *linfoma cerebral primario* (LCP), es una entidad poco frecuente, que representa el 0,5-3% de los tumores intracraneales y el 0,7-1,7% de todos los LNH. Su frecuencia es mayor en situaciones de inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida. Se considera, desde 1982 por los CDC, como criterio diagnóstico de SIDA siendo en la población de pacientes VIH positivos aprox. 1.000 veces más frecuente que en la población general, constituyendo el 18-42% de todos los LNH diagnosticados.

Es más frecuente en varones y no hay diferencias en cuanto a la edad de presentación. La prevalencia es igual para todos los grupos de riesgo.

Se relaciona estrechamente con el grado de inmunodeficiencia, ocurriendo generalmente cuando ésta es severa ($CD4 < 50 \text{ cel/mm}^3$), incrementándose el riesgo al aumentar la supervivencia de estos pacientes. Suele presentarse en pacientes con diagnóstico previo de SIDA con historia de infecciones oportunistas, aunque puede ser la primera manifestación de SIDA en el 25-50% de los casos. Se relaciona estrechamente con la infección por VEB como se ha comentado previamente.

En la actualidad, a diferencia de lo que ocurre en los LNH sistémicos, parece objetivarse una disminución en la incidencia (53), desde 8 casos/1.000 personas/año en 1994 a 2,3 casos/1.000 personas/año en 1997. Parece que este hecho se relaciona con HAART, que mejoraría el sistema inmunológico del huésped, previniendo la aparición de LCP.

Histológicamente la mayoría, son linfomas de fenotipo B de alto grado de malignidad, siendo los subtipos más frecuentes el inmunoblástico y el linfoma difuso de células grandes (54).

Suelen tener un curso clínico rápido. Dominan como forma de presentación las alteraciones de la

memoria y atención, confusión, bradipsiquia, alteraciones del comportamiento y cambios de personalidad. Junto a esto pueden aparecer en la mitad de los casos, déficits neurológicos focales con hemiparesia y alteraciones de pares craneales (55). El 90% de los pacientes, presentan sintomatología B al diagnóstico.

El diagnóstico de LCP debe sospecharse ante pacientes que se presenten clínicamente con las alteraciones comentadas para intentar su confirmación de forma diligente. El TAC cerebral es la prueba radiológica más utilizada, objetivándose lesiones intraparenquimatosas generalmente de localización supratentorial, siendo lesiones únicas y de gran tamaño en el 70% de los casos. Captan contraste en el 90% de los pacientes y el 30-40% de ellos de forma anular. Pueden tener necrosis y grados variables de edema y efecto masa (56).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la toxoplasmosis, que es la causa más frecuente lesiones intracerebrales en pacientes VIH positivos, que suele cursar con múltiples lesiones con captación de contraste "en anillo". El LCP es la segunda causa de lesiones intracerebrales en los enfermos con SIDA.

La resonancia magnética craneal es una prueba más sensible en pacientes con sospecha de LCP, sobre todo al valorar lesiones pequeñas y permite una mayor definición de la afectación meníngea.

El SPECT cerebral con Ta-201 o Tc-99, puede ser útil en el diagnóstico del LCP con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50-70%.

También suelen objetivarse alteraciones en el líquido cefalorraquídeo en el 80-90% de casos (pleocitosis linfoide, aumento de proteínas, elevación de beta 2 microglobulina y detección de DNA del VEB), detectándose células neoplásicas en el 20% de los casos.

El diagnóstico de certeza de forma segura y eficaz se establece por biopsia estereotáxica. Ocasionalmente en pacientes en los que no se pueda realizar biopsia cerebral, y que se presenten con múltiples lesiones intracerebrales, se podría realizar tratamiento empírico antitoxoplasma con seguimiento de TAC a las 2 semanas. No se deben utilizar corticoides antes de realizar biopsia diagnóstica, ya que se puede ver dificultado el diagnóstico posterior.

Los resultados del tratamiento en el LCP son desalentadores, con mediana de supervivencia que oscila entre 2-4,8 meses. El pilar terapéutico básico lo constituye la radioterapia, con la que se consigue mejorar la sintomatología neurológica que presentan al diagnóstico en más del 60% de los casos, contribuyendo a la mejoría en la calidad de vida. Las respuestas radiológicas suelen también ser buenas en más del 50% de los pacientes, pudiéndose obtener RC en el 40-50% de casos.

Las dosis utilizadas de radioterapia varían según los estudios, entre 2.200 y 5.000 cGy, con mejoría en la supervivencia para aquéllos que reciben las dosis más altas (57,58).

Existe en la actualidad una amplia evidencia

bibliográfica, de tratamiento combinado con quimioterapia (intratecal y sistémica) y radioterapia, y de tratamiento con quimioterapia sistémica sola en pacientes con LCP no asociado a SIDA (59, 60), con excelentes resultados en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad con menor morbilidad que cuando se utiliza radioterapia. Estos datos han animado a utilizar dichas estrategias terapéuticas en la población de pacientes con LCP y SIDA, limitado en parte por la presencia de infecciones oportunistas, y sin que se haya conseguido incrementar de forma significativa la supervivencia. Se puede considerar su uso, en pacientes con factores de buen pronóstico (buen estado general y ausencia de infecciones oportunistas al diagnóstico) y dentro de ensayos clínicos.

En un estudio de 9 pacientes con LCP, se utilizó de forma combinada quimioterapia (con metotrexate, tio-tepa, procarbacin) y radioterapia secuencial, obteniéndose RC tras el tratamiento completo en el 85% de los casos, con una mediana de supervivencia de 3,5 meses. La causa de muerte en el 88% de los pacientes se debió a infecciones oportunistas.

Otro estudio con 15 pacientes, utiliza sólo quimioterapia sistémica con metotrexate a altas dosis como tratamiento del LCP, obteniéndose un 47% de RC, con mediana de supervivencia de 19 meses.

Pese a estos resultados, el pronóstico es muy desfavorable, marcado porque el LCP ocurre en el contexto de una inmunodepresión severa, siendo la causa de muerte en la mayoría de los pacientes las infecciones oportunistas, y en la mitad de los casos la progresión del linfoma. Sólo probablemente los nuevos tratamientos antirretrovirales altamente eficaces (HAART), consigan cambiar la historia natural de estos pacientes.

OTRAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y SIDA

Se han descrito esporádicamente en pacientes con SIDA, casos de mieloma múltiple, leucemia linfoide crónica, leucemia aguda linfoblástica B y linfomas T sin que la asociación sea significativa.

Existen, sin embargo, tres entidades que merecen una mención especial:

1. *Linfoma de Hodgkin (LH)*

El LH, pese a no ser enfermedad definitoria de SIDA, tiene una incidencia mayor en pacientes infectados por el VIH.

Las características del LH que afecta a pacientes seropositivos, son diferentes a la población no infectada. De forma típica se presenta, con subtipos histológicos menos frecuentes (sobre todo la celularidad mixta y depleción linfocítica), estadios más avanzados, sintomatología B al diagnóstico, y una asociación casi constante al EBV direc-

tamente implicado en la patogénesis del LH. También frecuentemente se asocia en pacientes cuyo mecanismo de transmisión del VIH, han sido las drogas por vía parenteral, frente a otros grupos de riesgo.

Recientes estudios demuestran que, el LH precede al diagnóstico de SIDA en la mayoría de los pacientes y ocurre cuando las cuentas de CD4 son relativamente altas (61).

El enfoque terapéutico es similar a la de los LH de la población general, obteniendo respuestas iniciales en la mayoría de los enfermos, incluso con RC del 80%, pero poco mantenidas en el tiempo, siendo el pronóstico peor que cuando no se asocia al SIDA (62).

2. Linfoma de cavidades o linfoma con derrame primario (PEL)

Es un síndrome linfoproliferativo infrecuente, visto en los pacientes con SIDA, y que se asocian al HHV8.

Se caracteriza clínicamente por derrame en cavidades serosas (pleura, pericardio y peritoneo), en ausencia de afectación nodal.

Cuando se diagnostican, suele ser en el contexto de profunda inmunosupresión y su manejo clínico no difiere de otras variantes de ARL (27).

3. Enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD)

Caracterizada por una hiperplasia angiofolicular linfoide y típicamente asociada al HHV8, la MCD se objetiva, en su variedad de célula plasmática, en pacientes con SIDA.

Clínicamente suele presentarse como síndrome constitucional con pérdida ponderal, fiebre y sudoración nocturna, y en la exploración suele objetivarse linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y rash cutáneo. Analíticamente se puede detectar anemia microcítica, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal.

El manejo terapéutico idóneo de la MCD, no ha sido establecido y la supervivencia media no supera los 6 meses en los pacientes seropositivos. Recientes publicaciones aconsejan tras un diagnóstico precoz, un tratamiento con esplenectomía y monoquimioterapia (vinblastina), en un intento de mejorar la pobre supervivencia que estos pacientes tienen.

Dado que muchas de las manifestaciones de la MCD dependen de un exceso de producción de IL-6 por el tumor (28), otra vía de abordaje terapéutico todavía en fases iniciales, sería el tratamiento con anticuerpos para el receptor de IL-6 (anti-IL-6) (29).

BIBLIOGRAFÍA

- Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. (ACTG 175): a trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV infected adults with CD4 cell counts from 200-500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-90.
- Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-9.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human deficiency infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (13): 855-60.
- Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's - like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982; 2(8299): 631-3.
- Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311 (9): 565-70.
- Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. Linfoma no hodgkiniano asociado a SIDA. *The Lancet* (ED. ESP) 1991; 19: 125-9.
- Pelstring RJ, Zellmer RJ, Sulaj LE, et al. Hodgkin's disease in association with human immunodeficiency virus infection. Pathologic and immunologic features. *Cancer* 1991; 67: 1865-73.
- Levine AM. Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Lymphoma. *Blood* 1992; 80: 8-20.
- Roithmann S, Andrieu J-M. Clinical and biological characteristics of malignant lymphomas in HIV-infected patients. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1501-8.
- Ledergerber B, Telenti A, Effer M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 3-24.
- Rabkin CS, Testa MA, Fischl MA, et al. Declining incidence of Kaposi's sarcoma in AIDS clinical trial group (ACTG) trials [abstract S4]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1998; 17: A 39.
- Jones JL, Hanson DL, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy on recent trends in cancers among HIV-infected individuals [abstract S3]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1998; 17: A 38.
- Centers for Disease Control: Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. *Morbidity Mortal Weekly Report* 1985; 34: 373-5.
- Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *Morbidity Mortal Weekly Report* 1987; 36 (suppl): 1S-15S.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: AIDS among women-United States, 1994. *Morbidity Mortal Weekly Report* 1995; 44: 81-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Acquired immunodeficiency syndrome-United States, 1994. *Morbidity Mortal Weekly Report* 1995; 44: 64-7.
- CDC: US HIV and AIDS cases reported through December 1998. *HIV/AIDS Surveillance Report* 1998; 10: 1-43.
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in the HIV and AIDS Epidemic. Atlanta: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention 1998.
- Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS related lymphoma. *Blood* 2000; 96: 4084-90.

21. International Collaboration on VIH and Cancer: Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
22. Beral V, Newton R, Reeves G. On behalf of the secretariat and collaborators International collaboration on HIV and cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: A8.
23. Matthews G, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson M, Gazzard B. Changes in Acquired Immunodeficiency Syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96: 2730-4.
24. Grulich A, Wan X, Law M, Milliken S, Lewis C, Garsia R, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14: 133-40.
25. Knowles D, Chamulak G, Subar M, Burke J, Dugan M, Werhiz J, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the New York University Medical Center experience with 109 patients. *Ann Intern Med* 1988; 108: 744-53.
26. Carbone A, Dolcetti R, Gloghini A, Maestro R, Vaccher E, di Luca D, et al. Immunophenotypic and molecular analyses of acquired immune deficiency syndrome-related and Epstein-Barr virus-associated lymphomas: a comparative study. *Hum Pathol* 1996; 27: 133-46.
27. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
28. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069-73.
29. Nishimoto N, Sasai M, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95: 56-61.
30. Schnittman SM, Lane HC, Higgins SE, Folks T, Fauci AS. Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the AIDS virus. *Science* 1986; 233: 1084-6.
31. Masood R, Zhang Y, Bond MW, Scadden DT, Moudgil T, Law RE, et al. Interleukin 10 is an autocrine growth factor for AIDS related B cell lymphoma. *Blood* 1995; 85: 3423-30.
32. Pastore C, Gaidano G, Ghia P, Fassone L, Cilia A, Gloghini A, et al. Patterns of cytokine expression in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 103: 143-9.
33. Kersten M, Van Gorp J, Pals S, Boon E, Van Oers M. Expression of Epstein-Barr virus latent genes and adhesion molecules in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: correlation with histology and CD4 cell number. *Leuk Lymphoma* 1998; 30: 515-24.
34. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-91.
35. Dupin N, Diss T, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000; 95: 1406-12.
36. Gaidano G, Carbone A, Pastore C, Capello D, Migliazza A, Gloghini A, et al. Frequent mutation of the 5' noncoding region of the bcl-6 gene in Acquired immunodeficiency Syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 3755-62.
37. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, Larocca LM, Capello D, Canzonieri V, et al. Differential expression of BCL-6, CD138/Syndecan-1 and Epstein-Barr Virus-encoded Latent Membrane Protein-1 identifies distinct histogenetic subsets of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 91: 747-55.
38. Benmiloud M, Benebed K, Ben Othman T, Gabarre J, Allard C. Results using chemotherapy in AIDS patients with hepatic non-Hodgkin's lymphoma (HNHL). *Proc ASCO* 1999; 18: 12a.
39. Von Gunten CF, Von Roenn JH. Clinical aspects of human immunodeficiency virus-related lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992; 4(5): 894-9.
40. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261(5): 719-24.
41. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 1991; 266(1): 84-8.
42. Tirelli U, Errante D, Oksenhendler E, et al. Prospective study with combined low-dose chemotherapy and zidovudine in 37 patients with poor-prognosis AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group. *Ann Oncol* 1992; 3(10): 843-7.
43. Walsh C, Wernz JC, Levine A, et al. Phase I trial of m-BACOD and granulocyte macrophage colony stimulating factor in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6 (3): 265-71.
44. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexametasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Effect on human immunodeficiency virus and serum interleukin-6 levels over time. *Cancer* 1996; 78 (3): 517-26.
45. Kaplan LD, Staus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336 (23): 1641-8.
46. Tirelli U, Spina M, Gabarre J, et al. Treatment of HIV-related non-Hodgkin lymphoma adapted to prognostic factors. 3rd National AIDS Malignancy Conference. Bethesda, MD 1999.
47. Tirelli U. Dose adjusted treatment in AIDS-related lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: A12.
48. Sparano J, Wiernik P, Strack M, Leaf A, Becker N, Valentine E. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in Human Immunodeficiency Virus-and Human T cell Leukemia Virus Type I-related non-Hodgkin's lymphoma: a highly active regimen. *Blood* 1993; 81: 2810-5.
49. Sparano J, Wiernik P, Hu X, Sarta C, Schwartz EL, Soeiro R, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with HIV associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3026-35.
50. Sparano J, Wiernik P, Hu X, Sarta H, Henry DH, Ratech H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1998; 15: 50-7.
51. Sparano J, Lee S, Henry D, Ambinder RF, von Roenn J, Tirelli U. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV associated non-Hodgkin's lymphoma: a review of de Einstein, Aviano and ECOG experience in 182 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: A11.
52. Little RF, Pearson D, Steinberg S, Elwood PE, Yarchoan R, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy in previously untreated HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Atlanta, GA 1999.
53. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: S11-S17.
54. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986; 20: 556-72.
55. Braus DF, Schweddeheimer K, Müller-Hermelink HK, Schwarzkopf G, Volk B, Mundinger F. Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinical study. *J Neurol* 1992; 239: 117-24.
56. Gill PS, Graham RA, Boswell W, et al. A comparison of imaging, clinical and pathological aspects of space occupying lesions within the brain in patients with acquired immuno-

- deficiency syndrome. *Am J Physiol Imaging* 1986; 1: 131-41.
57. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meecker TAC, Levy RM, Wara WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiotherapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrom. *J Neurosurg* 1990; 173: 206-11.
58. Ling SM, Roach M, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy of primary central nervous system lymphoma in patients with and without immunodeficiency virus. *Cancer* 1994; 73: 2570-80.
59. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994; 44: 1473-9.
60. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997; 11: 1725-30.
61. Serraino D, Boschini A, Carrieri P, et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS* 2000; 14: 553-559.
62. Spina M, Vaccher E, Nasti G, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000; 27: 480-8.

Neoplasias distintas de los linfomas no Hodgkin asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

S. M. LITCHMAN, M. H. KAPLAN, W. ZAHEER.

North Shore University Hospital-Cornell University Medical College. Manhasset. New York. USA

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de enfermedades neoplásicas es una complicación bien reconocida de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1). La definición de los Centers for Disease Control (CDC) del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) incluye dos tumores: el sarcoma de Kaposi y los linfomas no Hodgkin. Pronto incluirá el carcinoma cervical invasivo, como reflejo de su progresivamente creciente incidencia en la población infectada por VIH (2). Ha podido asimismo comprobarse que otros tumores pueden ocurrir con frecuencia más elevada de la habitual tras la infección por VIH. Estos tumores pueden ser una manifestación directa de la infección por VIH, o bien el virus podría actuar como un co-carcinógeno en conjunto con otros agentes etiológicos, en particular los papilomavirus humanos.

Nos encontramos en una etapa en que estamos empezando a reconocer la elevada incidencia de estos tumores sólidos. Los estados de inmunodeficiencia primaria, la inmunosupresión yatrogénica y ciertos tratamientos son causas reconocidas del desarrollo de tumores sólidos (3). Se ha calculado que el intervalo medio de tiempo entre el transplante de órganos y el desarrollo de cánceres asociados al transplante es de 23 meses para el sarcoma de Kaposi, 37 meses para los linfomas y 100 meses para los tumores sólidos. Si esos intervalos de tiempo desde el inicio de la inmunosupresión hasta la aparición clínica de tumores sólidos se mantienen para la inmunosupresión asociada al SIDA, es de esperar que en los próximos años sean vistos muchos más de estos tumores. Esto es particularmente cierto con el advenimiento de agentes antirretrovirales eficaces (AZT, DDI, DDC, etc.) y con nuestra progresiva habilidad para pro-

longar la vida de los enfermos mediante varios regímenes antiinfecciosos profilácticos (4). La infección sigue siendo la principal causa de muerte en los enfermos de SIDA, pero también a menudo el sarcoma de Kaposi y los linfomas no Hodgkin se convierten en causas significativas de mortalidad (5). Los restantes tumores son por el momento causas poco importantes de mortalidad, pero su frecuencia podría incrementarse en el futuro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han publicado numerosas revisiones sobre el desarrollo de cánceres en grupo de grandes números de enfermos infectados por el VIH. La mayoría de dicho estudio se han centrado en el sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin, mientras que otros han resaltado la incidencia de los restantes tumores. Se revisan a continuación las series más amplias de la literatura (Tabla I).

Los resultados de un sistema de vigilancia basado en hospitales franceses han sido recientemente comunicado por el *Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA* en Aquitania (6). El grupo de pacientes incluye 1.899 individuos infectados por el VIH. De ellos, 177 (9,3%) presentaban cánceres, entre los que se incluían 112 sarcomas de Kaposi, 38 linfomas no Hodgkin, 4 carcinomas *in situ* y 23 cánceres no considerados como definitorios del diagnóstico de SIDA. Nueve de estos últimos 23 pacientes presentaban ya sus tumores en el momento de la iniciación del proyecto, por lo que quedaron 14 casos que los autores analizaron. Once pacientes estaban asintomáticos y tres tenían SIDA. El riesgo de cánceres no definitorios del diagnóstico de SIDA ajustado por edad y sexo fue 5,4 veces más alto en el grupo analizado que entre la población general francesa. La incidencia específica por sexos fue de 4,4 en varones y 9,0 en mujeres. Los autores piensan que estos datos apoyan la idea de que el VIH juega un papel en la carcinogénesis.

TABLA I
CÁNCERES ASOCIADOS A VIH

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Grupo Francés</i> <i>n = 1899</i> (6)	<i>Grupo Italiano</i> <i>n = NA</i> (8)	<i>North Shore</i> <i>n = 1591</i> (7)
Cáncer de mama	4	0	1
Enfermedad de Hodgkin	5	0	5
Tumores cerebrales	1	1	0
Cáncer de pulmón	1	8	3
Cáncer de testículo	0	12	3
Cáncer de cérvix	0	0	4
LLC	0	0	1
Cáncer de riñón	1	0	0
Carcinoma de primario desconocido	1	0	0
Urotelinoma	1	0	0
LLA	0	5	0
Mieloma múltiple	0	2	1
Cáncer colorrectal	0	2	2
Basalioma	0	0	4
Cáncer de cabeza y cuello	0	0	2
Cáncer de tiroides	0	0	2
Cáncer de páncreas	0	0	1
Cáncer de estómago	0	0	1

N indica el número total de enfermos VIH+ de la serie. NE indica no especificado.

En el período 1982-1991, nuestra propia institución (North Shore University Hospital-Cornell University Medical College) ha observado 1.591 individuos infectados por el VIH (7). Entre ellos, se observaron 177 cánceres (11%). El número de cánceres no definitivos del diagnóstico de SIDA fue más alto en nuestra serie que en la del grupo francés, con una más amplia distribución por diagnósticos. Además, se encontraron cánceres como leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, carcinoma de cérvix, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma basocelular de piel, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer gástrico y cáncer testicular. El número más amplio de diagnósticos diferentes pudiera ser simplemente el reflejo de la naturaleza del registro de una institución individual de las características de un hospital de referencia terciario con una amplia población oncológica.

El Grupo Cooperativo Italiano de Tumores Asociados al SIDA ha documentado 49 tumores distintos a linfomas malignos o sarcoma de Kaposi entre diciembre de 1986 y diciembre de 1988 (8). Los autores no comunicaron las características del grupo (número de enfermos infectados por VIH) del que estos tumores procedían. Encontraron una gran variedad de tumores incluyendo cáncer testicular, de cérvix uterino, pulmón, colorrectales, y mieloma múltiple. Su estudio de población se basó primordialmente en adictos a drogas intravenosas y fue de naturaleza retrospectiva. Los datos de los registros de Cáncer y SIDA de Illinois (EE.UU.) han sido unidos y examinados para analizar el problema de las neoplasias en el SIDA

(9). Se observó que el número de casos era el esperado de acuerdo con todos los casos comunicados por el Registro de Cáncer del estado de Illinois. Las tasas estandarizadas fueron de 5,26 para los hombres y 5,56 para las mujeres. Sin embargo, una limitación potencial de su análisis fue que el registro de SIDA no recoge los pacientes de más de 65 años de edad. La epidemiología del SIDA nos dice que el 10% de los casos tienen más de 50 años y el 25% de estos últimos más de 60 años (10,11). Este grupo de edad tiene la mayor incidencia de cáncer en la población no infectada por VIH, por lo que puede haber introducido un sesgo de alcance desconocido en los resultados. Además, la población de pacientes infectados por VIH de mayor edad tiene unos factores de riesgo diferenciales. En particular, hay una elevada incidencia de SIDA transfusional por encima de los 70 años. Algunos datos preliminares sugieren que este grupo de pacientes puede tener una particularmente alta incidencia de cánceres (Tabla II) (12). Ello puede deberse a que la edad avanzada y la infección VIH actúan como cofactores sinérgicos.

La incidencia real y la importancia clínica de los tumores que no definen el SIDA en los individuos seropositivos es a menudo difícil de discernir en la literatura actual. Varios estudios que comunicaron sobre las manifestaciones clínicas de la infección por VIH provienen de instituciones diversas con patrones de referencia de pacientes diferentes y distintos factores de riesgo para la infección por VIH. Los tiempos de seguimiento pueden variar y los estudios clínicos son frecuentemente retrospectivos y a menudo ofrecen datos de incidencia mas que de prevalencia. Por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud norteamericanos han presentado datos de la causa de la muerte en 75 pacientes (5). Mientras los linfomas no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi fueron frecuentes, no se observaron otros cánceres en este pequeño grupo. La incidencia real de otros tumores en esta población es probablemente infraestimada al no ser diagnósticos de SIDA.

TABLA II
CÁNCER Y SIDA EN ENFERMOS DE MÁS DE 65 AÑOS (n=26)

Edad media: 64,9 años (límites 60-75, mediana 63)

Factores de riesgo:

homosexuales	5
drogadicción	1
transfusión	15
heterosexuales	4
desconocido	1

Cánceres:

linfoma	2
sarcoma de Kaposi	2
cáncer de mama	1
enfermedad linfoproliferativa crónica	1

ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin (EH) no es uno de los tumores que definen el SIDA. La EH no ha sido generalmente aceptada como una consecuencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Sin embargo, hay numerosas comunicaciones de casos y series pequeñas que demuestran su ocurrencia en enfermos infectados por VIH. Se han realizado ciertas observaciones sobre enfermedades previas. Parece haber una incidencia aumentada de EH asociada a VIH en adictos a drogas intravenosas (13). En un estudio francés, 5 de 50 pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a SIDA eran adictos a drogas intravenosas, frente a 7 de 15 pacientes seropositivos con EH. La linfadenopatía generalizada parece ser particularmente común antes del diagnóstico de EH (92%) (14). Los pacientes con EH y VIH presentan ciertas características comunes en las series de la literatura (15,16). La enfermedad ocurre de una forma más agresiva, se diagnostica en estadio más avanzado y a menudo con afectación extraganglionar. Se ha asociado con un corto tiempo de supervivencia a causa de la pobre respuesta al tratamiento y el desarrollo de infecciones oportunistas. Hay ciertamente muchas dudas sobre si la EH es una manifestación de la inmunodeficiencia de estos pacientes o un suceso no relacionado (17). Las epidemiologías de la EH y del SIDA presentan un cierto grado de superposición, ya que ambos ocurren a menudo en varones jóvenes entre 20 y 40 años. Los pacientes que exhiben las manifestaciones agresivas pueden ser una población distinta de enfermos con EH que están infectados por el VIH y usualmente tienen cifras bajas de linfocitos CD4+. Pudieran ser aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad relacionada con el VIH (linfadenopatía generalizada o infecciones oportunistas). Los pacientes VIH positivos que no han tenido previas infecciones oportunistas y tienen valores altos de CD4+ a menudo tienen una presentación y curso evolutivo de la EH más parecida a la usual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según trabajos publicados (15,16), parece evidente que la gran mayoría de los pacientes tienen síntomas B. Los enfermos usualmente tienen una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Varias series distintas han comunicado que el 77-82% de los enfermos tienen estadios III o IV. Estas cifras son claramente superiores a las comunicadas en enfermos no infectados por VIH, en los que menos del 50% presentan estadios III y IV. Ello refleja en parte la elevada incidencia de afectación de la médula ósea, que alcanza al 50% de los casos, en contraste con el 5% de los casos comunicados en la mayoría de las series de EH no asociadas a infección por VIH. El estadio avanzado es también un reflejo de la afectación extraganglionar. Los sitios usualmente afectados son el hígado, la lengua, el pulmón, el recto, la piel y la pleura. Más del 50% de los casos son de la variedad de celularidad mixta o deplección linfocítica

en el momento del diagnóstico, lo que es diferente al 30% en las series sin simultánea infección por VIH.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

La mortalidad global comunicada (15,16) es del 83%, con una supervivencia mediana de 8 meses. Las respuestas a los tratamientos clásicos, como MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona) o ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, DTIC) han sido muy pobres. La quimioterapia se tolera mal, lo que conduce a modificaciones del tratamiento que reducen la intensidad de dosis planeada. En series combinadas, la tasa de respuestas completas es de tan sólo el 31%. La muerte a menudo no es debida a la refractariedad de la enfermedad, sino que el 71% de los pacientes cuya causa de muerte es conocida fallecen a consecuencia de infecciones oportunistas o cánceres que son considerados diagnósticos de SIDA. Además, el 13% fallecen a causa de intensas citopenias. Los informes retrospectivos no son uniformes en lo que respecta a la determinación de la etapa o los regímenes terapéuticos. Además, no hay estratificación en relación con los factores de riesgo asociados al SIDA o historia previa de infecciones oportunistas. Por otro lado, muchos de los enfermos reportados fueron tratados antes de los regímenes agresivos de profilaxis que actualmente son práctica común para la neumonía por *pneumocystis*, la toxoplasmosis y otras infecciones oportunistas. Ello hace que la interpretación de los datos sea difícil. El curso clínico se veía a menudo complicado por una miríada de infecciones, incluidas infecciones invasivas por citomegalovirus, tuberculosis extrapulmonar e infección diseminada por *Mycobacterium aviumintracellulare*. Aquellos pacientes seropositivos que desarrollan EH sin criterios definitivos de SIDA pudieran ser un diferente subgrupo y probablemente pueden ser tratados como los enfermos seronegativos. Sin duda, los pacientes con previas infecciones oportunistas, pobre *performance status* y otras enfermedades definitivas de SIDA, deben ser tratados con mucho más cuidado.

El problema de si la EH es o no una enfermedad que deba ya ser considerada como criterio para establecer el diagnóstico de SIDA aún no está definitivamente aclarado. Otras cuestiones pendientes de resolver en relación con el tratamiento incluyen la dosis más apropiada de quimioterapia o radioterapia, el uso concomitante de drogas antiretrovirales durante el tratamiento, la más adecuada profilaxis de infecciones oportunistas y el papel de los factores estimulantes de colonias. Se necesitan estudios prospectivos bien diseñados para resolver estos problemas.

INFECCIÓN POR EL PAPILOMAVIRUS HUMANO Y CÁNCERES ASOCIADOS

Actualmente existe una asociación bien establecida entre el papilomavirus humano (PVH) y el desarrollo de cáncer escamoso y neoplasias intraepiteliales, incluidas la neoplasia intraepitelial anal (NIA) y la neoplasia cer-

vical intraepitelial (CIN) (18). Los diversos sitios en los cuales los cánceres asociados a PVH han sido descritos incluyen el cérvix uterino, la vagina, la vulva, el pene y el ano.

Se ha observado que los cánceres asociados al PVH ocurren más frecuentemente en los sujetos inmunodeprimidos. Entre ellos, se han resaltado aquellos enfermos afectos de la rara enfermedad conocida como epidermodisplasia verruciformis y los yatrogénicamente inmunosuprimidos a causa de trasplante renal (19).

PAPILOMAVIRUS HUMANO (20)

El PVH incluye al menos 60 genotipos diferentes, que constituyen un importante grupo de agentes patógenos para el hombre. Algunos de los genotipos pueden ser considerados benignos, mientras que otros han sido implicados en la patogenia de las neoplasias escamosas epiteliales, entre las que se incluyen la displasia cervical y el cáncer cervical invasivo, el carcinoma anal y quizás el carcinoma bronquial. Algunos PVH se transmiten sexualmente. En los varones, se han detectado los genotipos 6 y 11 en especímenes ureterales y los genotipos 2 y 5 en muestras de semen. Asimismo, se han detectado los genotipos 16 y 33 en biopsias de neoplasia intraepitelial dirigidas colposcópicamente. La expresión y detección de PVH son modulados por el estado inmune del individuo. La inmunodeficiencia moderada y transitoria del embarazo se asocia con un aumento de la prevalencia y reactivación del PVH. Esto mismo se ha visto con la inmunosupresión de los transplantados renales y en varones homosexuales con infección por VIH. Se ha sugerido que existe una interacción entre el VIH y el PVH que explicaría el riesgo aumentado de neoplasia intraepitelial en estos enfermos. En un estudio, las tasas de prevalencia de genotipos de PVH 31/33/35 y 6/11 estuvieron inversamente correlacionados con las cifras de CD4. Una teoría propuesta afirma que la inmunodeficiencia producida por VIH no originaría directamente la anomalía epitelial, sino que más bien permitiría la reactivación de PVH durmientes.

CARCINOMA ANAL

En 1979 se sugirió por primera vez que existía una asociación etiológica entre el cáncer anal y un agente sexualmente transmitido (18). El cáncer anal es una enfermedad relativamente rara, por lo que el papel del PVH en su etiología resulta difícil de establecer. Las neoplasias intraepiteliales se están identificando cada vez más en los varones homosexuales (20). Estas lesiones premalignas guardan una estrecha relación con las lesiones premalignas vistas en el carcinoma cervical uterino. Si esta enfermedad es premaligna, debe esperarse un aumento de casos de cáncer invasivo en la población de alto riesgo de SIDA. La frecuencia de cáncer anal entre los varones solteros de edades comprendidas entre 20 y 49 años ha aumentado 10 veces en la ciudad de Nueva York entre 1979 y 1985. Diversas

investigaciones han mostrado una asociación entre homosexualidad masculina y cáncer anal. Asimismo, la relación sexual anal receptiva y la presencia de verrugas están estrechamente correlacionados con el posterior desarrollo de carcinoma escamoso del ano en el varón. Se desconocen la proporción de lesiones intraepiteliales que terminan originando cáncer y el curso evolutivo de este proceso. Se ha comunicado que el intervalo de tiempo entre el desarrollo de verrugas anales y la aparición de cánceres escamosos en los varones homosexuales es largo y puede exceder los 5 años en más del 50% de los casos (21). Las neoplasias intraepiteliales pueden clasificarse por el grado de displasia (I, II, III). Los grados I y II se han encontrado los pacientes de menor edad. Todas las lesiones de grado III en un estudio ocurrieron en pacientes mayores de 40 años y contenían DNA del PVH 16. Sin embargo, no todos los enfermos que presentaron infección por PVH 16 tuvieron neoplasias intraepiteliales.

En un estudio realizado en varones homosexuales, el 39% tenían frotis anales positivos para uno o más genotipos del PVH (20). El 53% de los pacientes VIH-positivos presentaron VPH, comparado con sólo el 29% de los varones homosexuales VIH-negativos. El recuento bajo de células CD4+ se mostró como un factor pronóstico de riesgo independiente para la detección de VPH. Se encontraron anomalías epiteliales en el 14 % de los frotis, estrechamente asociadas con la presencia de VPH. Los investigadores del estudio piensan que estos datos apoyan la hipótesis de que uno o más genotipos del VPH se encuentran implicados en la etiología y patogénesis del cáncer anal y no son sólo un agente oportunista en pacientes infectados por el VIH. Esta afirmación es particularmente sólida si se tiene en cuenta que el grupo de pacientes estudiados no fue seleccionado específicamente entre aquellos que presentaban carcinoma anal. No obstante, sólo los estudios prospectivos podrán contestar con certeza a la pregunta sobre el papel etiológico del PVH.

CARCINOMA DE CÉRVIX UTERINO

Se espera que, a medida que el número de mujeres infectadas por VIH aumente, veamos un incremento de la incidencia de neoplasia cervical (22). La infección por VIH y el cáncer cervical tienen elementos comunes en su historia natural. Ambos pueden ser causados por infecciones transmitidas sexualmente y su incidencia es más alta en mujeres pobres y pertenecientes a minorías. La prevalencia de neoplasia cervical es también mayor en mujeres inmunocomprometidas. Se ha descrito el espectro completo de neoplasia cervical, incluido el carcinoma cervical invasivo letal para la enferma, en las pacientes infectadas por VIH. Se han revisado varios estudios en relación con el riesgo relativo de desarrollar neoplasia cervical. Mandelblatt y cols. han revisado 21 estudios analizando los factores de riesgo (22). Los estudios individuales han demostrado una asociación entre la infección VIH y la neoplasia cervical. La probabilidad estimada es de 3/1 a 10/1. Tomando el conjunto

de los datos disponibles, una mujer infectada por el VIH tiene una probabilidad de tener neoplasia cervical de 4,9 veces la de una mujer no infectada (intervalo de confianza 95% de 3 a 8,2%). Los autores consideran, razonablemente, que la asociación entre neoplasia cervical e infección VIH es suficientemente fuerte como para recomendar una vigilancia regular mediante frotis cervicales en las mujeres de alto riesgo para ambas enfermedades. Existen barreras que dificultan este *screening* y deben ser superadas, como son el estatus socioeconómico bajo y la pertenencia a minorías. No se dispone sin embargo de suficientes datos para definir la contribución del PVH en estos grupos. Además, no existen todavía suficientes datos para clarificar la naturaleza de las relaciones entre infección VIH y neoplasia cervical. Las preguntas que quedan por responder se refieren a si la asociación observada es atribuible sólo a un modo común de transmisión, a cuál es el papel del PVH en la etiología y a si la infección VIH influye en la progresión de carcinoma intraepitelial a cáncer invasivo o en el curso clínico de la infección VIH.

RELACIONES ENTRE LOS TUMORES DEL EPITELIO ANOGENITAL (18,23)

Parece haber una similitud clínica y patológica entre los carcinomas anal y cervical. Ambos tienen un estadio premaligno que puede progresar a cáncer invasivo. Ambos se han asociado con una transmisión sexual y pueden estar relacionados con el PVH. Las interrelaciones entre VIH y PVH no han sido aun bien definidas. Se han analizado las relaciones entre neoplasia intraepitelial de ano y cérvix uterino y el PVH 16. Un estudio recientemente realizado en sujetos no infectados por VIH demostró que el 19% (29 de 152) de las mujeres con carcinoma intraepitelial tenían evidencia histológica de carcinoma intraepitelial anal (23). De las 29 mujeres, 11 tenían carcinoma intraepitelial anal grado III y 2 carcinoma invasivo anal. El 7% de las mujeres con lesiones cervicales de alto grado tenían neoplasia intraepitelial de ano, mientras que el 57% de aquellas con más de un foco de neoplasia intraepitelial (cérvix más vulva, vagina o ambos) tenían lesiones anales. El 51% de las biopsias de dichas lesiones anales contenían DNA del PVH 16. El grupo control no mostró anomalías histológicas. El examen anal debe ser considerado junto con el examen ginecológico rutinario en las enfermas de alto riesgo (por ejemplo, las infectadas por VIH), en especial en las que tienen evidencia de neoplasia intraepitelial.

LESIONES ORALES

La cavidad oral es un lugar habitual para una gran variedad de lesiones neoplásicas y otras proliferaciones de tipo inusual que han sido descritas en el SIDA y en el complejo relacionado con el SIDA (24). Entre ellas se encuentran las verrugas orales y la leucoplasia peluda (25). Esta última lesión está únicamente asociada con el

PVH y el virus de Epstein-Barr (VEB) (26). Se han podido demostrar grandes acúmulos de partículas virales completas, así como DNA de VEB dentro de las células de las lesiones de leucoplasia peluda. La asociación de carcinoma escamoso oral con el SIDA no ha sido bien establecida. Sin embargo, no sería raro un aumento real de su incidencia en enfermos infectados por VIH. El PVH se asocia con el carcinoma escamoso cervical y anal y sus precursores. Hay asimismo una clara relación entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo y otros carcinomas orales. Especialmente en fumadores de cigarrillos, la cavidad oral es un sitio potencial para numerosas neoplasias. Además, la cavidad oral es un sitio frecuente para el desarrollo de sarcoma de Kaposi. Los médicos deben prestar especial atención a la cavidad oral durante sus evaluaciones de rutina. Debe recomendarse a los pacientes dejar de fumar. Los retinoides, como el ácido 13-cis-retinoico, parecen tener la capacidad de revertir las lesiones premalignas. La cavidad oral podría ser un sitio en el que esos fármacos pudieran jugar un papel quimioprotector en la población infectada por VIH (27).

CÁNCER DE MAMA

El progresivo aumento de mujeres infectadas por el VIH hace recomendable una revisión cuidadosa del problema del SIDA en relación con el cáncer de mama. Varias revisiones han analizado la incidencia de cáncer de mama en esta población. El estudio GECSA describió a 4 de sus 5 mujeres con cáncer de mama (6). Hubo una amplia distribución de edades (27, 30, 60, 65), por lo que no pueden extraerse conclusiones al respecto. Una paciente seropositiva con un cáncer de mama metastático altamente agresivo ha sido descrita recientemente (28). La paciente, sin historia familiar de enfermedad, presentó el tumor a los 26 años de edad. Para determinar la patogenia de S-I cáncer de mama, se realizaron determinaciones de DNA del VIH-1 en las células tumorales, con resultados negativos. Algunas de las series más amplias de pacientes seropositivos han recogido casos de cáncer de mama. Sin embargo, la mediana de edad del cáncer de mama es de 55-59 años, por lo que son de esperar pocas pacientes en cualquier serie de enfermos con VIH. En la población mayor, en particular, el mayor problema es la elección del tratamiento. Ciertamente, como en cualquier otra enferma, debe realizarse un tratamiento quirúrgico primario adecuado y una determinación de la etapa de extensión. El uso de quimioterapia sistémica en la población seropositiva puede asociarse con complicaciones significativas y dificultad para administrar las dosis estándar. El potencial beneficio a largo plazo de la quimioterapia debe evaluarse cuidadosamente en relación con las toxicidades inmediatas del tratamiento. Esto es particularmente cierto en las enfermas seropositivas debilitadas y con bajos recuentos de CD4+ y pobre reserva medular. En las enfermas con receptores de estrógenos positivos, el tamoxifeno o el acetato de megestrol son buenas alternativas a la quimioterapia. Debe tenerse en cuenta el

uso de factores de crecimiento en las enfermas tratadas con quimioterapia.

TUMORES GASTROINTESTINALES

Los adenocarcinomas del tracto digestivo, en particular el cáncer gástrico, son los cánceres más comúnmente vistos en enfermos con inmunodeficiencias primarias o congénitas. Se han publicado varios estudios clínicos sobre cánceres gastrointestinales en enfermos infectados por el VIH. Todos los lugares del tubo digestivo han sido descritos como asiento de neoplasias en estos pacientes. Se ha sugerido que estos tumores (cáncer gástrico y de colon) ocurren a una edad más joven que la vista en la población general (29,30). Diversas neoplasias digestivas, como cáncer de esófago, carcinoma hepatocelular, carcinoma microcítico de recto y varios cánceres de intestino delgado han sido también descritas en la población seropositiva (31-34). Todas ellas son comunicaciones de casos aislados. Pudiera ocurrir que el conocimiento de que el paciente es VIH-positivo convierte al caso en atractivo para su publicación. No es posible determinar si estos casos representan o no una verdadera asociación a la vista de los datos disponibles.

CÁNCER TESTICULAR

La mayoría de las series amplias de enfermos seropositivos han demostrado la existencia de enfermos con cánceres testiculares (7,8,35). Parece haber una mayor incidencia de cánceres testiculares en la población seropositiva que en la población general. La incidencia de cánceres bilaterales de testículo pudiera ser asimismo mayor en los seropositivos. Los negros e hispanos representan un porcentaje de la totalidad de pacientes seropositivos con cánceres testiculares que resulta superior al encontrado en los grupos seronegativos. Este hecho pudiera simplemente reflejar la superior prevalencia de seropositividad en estas minorías. Las publicaciones, limitadas en número, indican que la presentación clínica es la típica de los tumores testiculares en general. Los seropositivos asintomáticos parecen tolerar bien la necesaria cirugía y quimioterapia. Sin embargo, como se ha visto en los linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, los pacientes con pobre *performance status* e infecciones oportunistas tienen un pronóstico mucho más ominoso. Especialmente en el último grupo, el evitar la quimioterapia adyuvante parece una medida prudente. La vigilancia con marcadores tumorales y TAC puede ser la actitud más apropiada en enfermos libres de metástasis

SIDA INFANTIL Y CÁNCER

Existen algunas revisiones de conjunto sobre este tema (36). Los niños cuyas madres son seropositivas desarrollan cáncer como manifestación de la infección por VIH con menos frecuencia que los adultos. Los tipos de cáncer que desarrollan los niños con SIDA son

similares a los encontrados en los adultos. El Children's Hospital de New Jersey ha publicado su experiencia en este tema. Encontraron 8 cánceres en 108 niños infectados por VIH seguidos entre 1984 y 1988. Esta tasa es similar a la incidencia anual de cánceres en la población de menos de 15 años en los Estados Unidos, que es de 127 casos por millón. Los factores de riesgo fueron los siguientes: 6 niños eran hijos de madres adictas a drogas intravenosas uno de una madre con hemofilia A y otro recibió una transfusión de hematíes y plasma en el período neonatal. El donante de hematíes resultó ser positivo para VIH. Seis de los 8 niños tuvieron linfomas de células B, uno sarcoma de Kaposi y el restante un leiomioma de tubo digestivo con metástasis. Otro paciente pediátrico con un rhabdomyosarcoma del tracto biliar con metástasis extensas ha sido comunicado en la literatura (37). Como ocurre con los pacientes adultos, estos casos son generalmente comunicaciones aisladas que no hacen posible ninguna consideración etiológica.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se ha establecido claramente que los estados de inmunodeficiencia, sean yatrogénicos o adquiridos, predisponen a los enfermos a diversos cánceres. En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida existe una clara asociación entre la infección por VIH y los linfomas no Hodgkin y sarcomas de Kaposi. Asimismo, se está haciendo cada vez más evidente que el VIH puede actuar etiológicamente, por sí mismo o como un cofactor con el PVH para predisponer a los pacientes a neoplasias anogenitales. Ello es cierto tanto para los hombres como para las mujeres. Además, el PVH podría tener también un papel etiológico en los individuos seronegativos. Las series más amplias de la literatura han comunicado asimismo otros tipos de cánceres en los pacientes seropositivos. Con los datos actuales, no es posible dilucidar si estos casos representan verdaderas asociaciones o simple ocurrencia al azar. Existe la posibilidad de que varios de estos casos, en particular las comunicaciones aisladas, representen simplemente un sesgo de publicación. Los intentos para definir si estos cánceres son una parte verdadera de la historia natural de la infección por VIH requieren un seguimiento prospectivo cuidadoso de los enfermos seropositivos y de aquellos otros en riesgo de desarrollar infección por VIH.

Si estos cánceres están relacionados con el VIH, debemos esperar un aumento en su incidencia en los próximos años. Nuestra progresiva capacidad para alterar la historia natural del SIDA al prolongar la vida de los enfermos con terapia antiviral y control de las infecciones oportunistas puede permitir que las manifestaciones clínicas de estos cánceres se hagan evidentes. El conocimiento de que los enfermos seropositivos están predispuestos al desarrollo de cánceres debe alertar a los médicos ante la presencia de signos o síntomas sospechosos. Los pacientes seropositivos deben someterse a exámenes periódicos (Tabla III), en especial para el despistaje de aquellas neoplasias de mayor incidencia (por ejemplo, cérvix uterino y

TABLA III
EVALUACIÓN DEL CÁNCER Y RECOMENDACIONES PARA ENFERMOS SEROPOSITIVOS

Generales

examen físico cuidadoso
supresión del tabaco
examen oral para detectar lesiones premalignas y sarcoma de Kaposi
uso de preservativos

Mujeres

examen ginecológico rutinario con citologías vaginales
evaluación de neoplasia intraepitelial anal
evaluación mamográfica regular y autoexamen de mama

Hombres

autoexamen testicular
evaluación anorectal para diagnóstico precoz de cáncer intraepitelial y carcinoma anales

ano). Ello es particularmente importante al existir la posibilidad de tratamientos, como los retinoides y el interferón, potencialmente capaces de hacer regresar estas lesiones (38,39). No debemos olvidar tampoco los programas básicos de detección precoz del cáncer

(por ejemplo, colorrectal y de mama) que son eficaces en la población general. Ello nos permitirá proporcionar a nuestros pacientes una atención óptima y aumentar nuestro conocimiento básico sobre esas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan MH, Susin M, Pahwa SG, et al. Neoplastic complications of HTLV-III infection lymphomas and solid tumors. *Am J Med* 1987; 82: 389-96.
- Nelson H. Round the world. USA: New AIDS definition. *Lancet* 1992; 340: 1151.
- Penn I. Tumors of the immunocompromised patient. *Annu Rev Med* 1988; 39: 63-73.
- Rahkin CS, Biggar RJ, Honn JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. *Int J Cancer* 1991; 47: 692-6.
- McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, et al. The cause of death in patients with human immunodeficiency virus infection: A clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine* 1991; 70: 326-43.
- Hajjar M, Lacoste D, Brossard, et al. Non-acquired immune deficiency syndrome-defining malignancies in a hospital-based cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: Bordeaux, France. 1985-1991. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1593-5.
- Lichtman SM, Kaplan M, Donahue L, et al. HIV associated malignancy (HAM). Report of single institution experience with 1591 HIV positive patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 11: 14a.
- Monfardini S, Vaccher E, Pizzocaro, et al. Unusual malignant tumour in 49 patients with HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 449-52.
- Cote TR, Howc HL, Anderson SP, et al. A systemic consideration of the neoplastic Spectrum of AIDS: registry linkage in Illinois. *AIDS* 1991; 5: 49-53.
- Ship JA, Wolff A, Selik RM. Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome in persons aged 50 years or older. *I Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 83-8.
- Moss RJ, Miles SH. AIDS and the geriatrician. *J Am Geriatric Soc* 1987; 35: 460-3.
- Lichtman S, Dar S, Shepp D, et al. Clinical manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection in elderly patients. *Clinical Res* 1991; 39: 440a.
- Andrieu JI-M, Toledano M, Raphael M, et al. HIV-related hematologic neoplasias in France. *Recent Results Cancer Res* 1988; 112: 46-53.
- Monfardini S. Malignant lymphomas in patients with or at risk for AIDS in Italy. *Recent Results Cancer Res* 1988; 112: 37-45.
- Gold JE, Altarac D, Ree HJ, et al. HIV-associated Hodgkin Disease: A clinical study of 18 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36: 93-9.
- Ames ED, Conjalka MS, Goldberg AF, et al. Hodgkin's disease and AIDS: Twenty-three new cases and a review of the literature. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 343-56.
- Slivnick DJ, Ellis TM, Nawrock JF, Fisher RJ. The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol* 1990; 17: 673-82.
- Scholefield JH, Talbot IC, Whatrup C, et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet* 1989; 2: 765-8.
- Palefsky J. Human papillomavirus infection among HIV-infected individuals: implications for development of malignant tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 357-70.
- Causy D, Goedert JJ, Palefsky J, et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: Association with anal epithelial abnormality' in homosexual men. *Int J Cancer* 1990; 46: 214-9.
- Cohen P. Miscellaneous cancers associated with AIDS. *Curr Opin Oncol* 1989; 1: 68-71.
- Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992; 6: 173-8.
- Scholefield JH, Hickson WGE, Smith JHF, et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340: 1271-3.
- Lozada F, Silverman S, Coment M. New outbreak of oral tumors, malignancies and infectious disease strikes young homosexuals. *CDA Journal* 1982; 19: 39-12.

25. Greenspan D, Greenspan IH, Herst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *Infect Dis* 1987; 155: 474-81.
26. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985; 313: 1564-71.
27. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis retinoid acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986; 315: 1501-1.
28. Remick SC, Harper GR, McSharry JJ, et al. Metastatic breast cancer in a young patient seropositive for human immunodeficiency virus. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 447-8.
29. Cappell MS, Yao F, Cho KC. Colonic adenocarcinoma associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1988; 62: 616-9.
30. Ravalli S, Chabon AB, Khan AA. Gastrointestinal neoplasia in young HIV antibody-positive patients. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 458-61.
31. Martin RD, Martin RS. Tumors of the small intestine: review, including a new category associated with AIDS. *J Miss State Med Assoc* 1987; 28: 271-5.
32. Cavanna L, Civardi G, Fornari F, et al. Carcinoma of the esophagus in a hemophiliac infected with the human immunodeficiency virus. *Haematologica* 1989; 74: 411-2.
33. Colombo M, Mannucci PM, Brettler DB, et al. Hepatocellular carcinoma in hemophilia. *Am J Hematol* 1991; 37: 243-6.
34. Smitherman MH, Morris LE, Chang BK, et al. Rectal small cell cancer in an HIV-positive man. *Am J Med* 1990; 89: 239-40.
35. Wilson WT, Frenkel E, Vuitch F, Sagalowsky AI. Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. *J Urol* 1992; 147: 1038-40.
36. Horowitz ME, Friedman HS, Magrath IT. Malignancies in children with HIV infection. In "Pediatric AIDS: Challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents". Pizzo PA and Wilfert CM (editors). Pp 438-456. Williams and Wilkins, Baltimore, 1991. p. 438-56.
37. Scully RE, Mark EI, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1986; 314: 629-40.
38. Lippman SM, Toth BB, Batsakis IG, et al. Low dose 13-cis-retinoic acid (13-cRA) maintains remissions in oral premalignancy: More effective than, B-carotene in ranaomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 225a.
39. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes-Espinoza M, et al. 13-cis-retinoid acid plus interferon a-2a: Highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of cervix. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 241-5.

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE MAMA I

VOL. 16, NÚM. 4, 2002

Factores pronósticos en cáncer de mama

E. Alba Conejo

Quimioprevención del cáncer de mama

F. X. Bosch José

Tratamiento sistémico adyuvante del cáncer de mama

A. Lluch

Tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado

M. C. Alonso Muñoz

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con quimioterapia

G. Pérez Manga

Tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab

J. Beselga