

Sarcoma de Kaposi iatrogénico tratado con éxito con timolol tópico



Iatrogenic Kaposi's Sarcoma Successfully Treated with Topical Timolol

Sr. Director:

El sarcoma de Kaposi (SK) es considerado un tumor multifocal de las células endoteliales de proliferación lenta. Se han descrito cuatro subtipos clínicos: a) clásico (en hombres ancianos mediterráneos); b) endémico (en la región africana); c) asociado al VIH, y d) iatrogénico, que afecta a los pacientes inmunodeprimidos y a los receptores de trasplantes de órganos¹. Todos los subtipos de SK poseen una etiología común: la infección por el herpes-virus humano tipo-8 (HHV-8), que se puede considerar como una condición necesaria aunque no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. También son necesarios otros factores (genéticos, hormonales y medioambientales) junto con la inmunosupresión. El período de latencia desde la infección hasta el desarrollo del SK puede variar dependiendo del tipo clínico¹⁻³.

Se remitió a nuestro departamento de consultas externas de dermatología a una mujer de 70 años de edad con historial de hipotiroidismo primario, epilepsia parcial, temblor mioclónico, deterioro cognitivo moderado, osteoporosis, asma bronquial e historia de un año de arteritis de células gigantes tratada con prednisona 7,5 mg/día y metotrexato 10 mg/día, que se quejaba de múltiples pápulas purpúricas molestas, placas y nódulos, con forma de cúpula, de tamaño entre los 0,4 a los 0,5 cm distribuidos sobre los lóbulos de las orejas, mejillas, región cervical, periumbilical y sacra, y ambos miembros (figs. 1 y 2).

En el examen clínico no se observó ni linfadenopatía ni esplenomegalia. El examen histológico fue compatible con

SK. El estudio histológico reveló una neoplasia compuesta por células fusiformes con atipia citológica delineando los espacios vasculares con algunas figuras mitóticas (fig. 3). La tinción inmunohistoquímica mostró células proliferativas positivas para CD31, CD34 y HHV-8. La inmunohistoquímica de los receptores β -adrenérgicos fue positiva para B2-AR. Las técnicas inmunohistoquímicas B2-ARP y B3-AR no estaban disponibles. No se observaron anomalías en el hemograma, velocidad de sedimentación globular, perfil de coagulación, bioquímica general ni en la TAC corporal completa. La serología para el VIH fue negativa. Se interrumpió el tratamiento con metotrexato y se inició una combinación de crioterapia e imiquimod al 5% en crema, con buena respuesta tras 10 semanas de tratamiento ininterrumpido. Tres meses después, a pesar de la reducción de la inmunosupresión, aparecieron en los miembros inferiores placas morado-azuladas de pequeño tamaño que se extendieron lentamente sobre la parte media del tobillo y el pie izquierdo (fig. 3). La resolución de todas las lesiones fue completa después de 16 semanas del tratamiento con timolol en gel al 0,5% dos veces al día y se redujo la prednisona a 5 mg/día. No hubo recurrencias a los 6 meses de seguimiento. La paciente empleó dos envases de 30 mg, sin acabar el último de ellos. Se monitorizó la toxicidad local (dermatitis alérgica de contacto) y la toxicidad sistémica, sin que se observaran efectos secundarios durante el tratamiento.

El SK es una enfermedad angioproliferativa descrita por primera vez por Moritz Kaposi en 1872. Se clasifica en cuatro subtipos: clásico, endémico, relacionado con el VIH e iatrogénico, con curso clínico y epidemiología diferentes, pero con histología similar. La forma iatrogénica del SK sucede en pacientes inmunosuprimidos por trasplantes de órganos (en especial de riñón), quimioterapia o enfermedades reumatológicas⁴. En estos casos suele aparecer un año después de la primera administración de los fármacos. Se ha descrito bajo el uso de ciclosporina, corticosteroides orales y otros agentes inmunosupresores orales⁴⁻⁶. Se



Figura 1 Pápulas múltiples violáceas en la planta izquierda: al inicio y al finalizar el tratamiento.

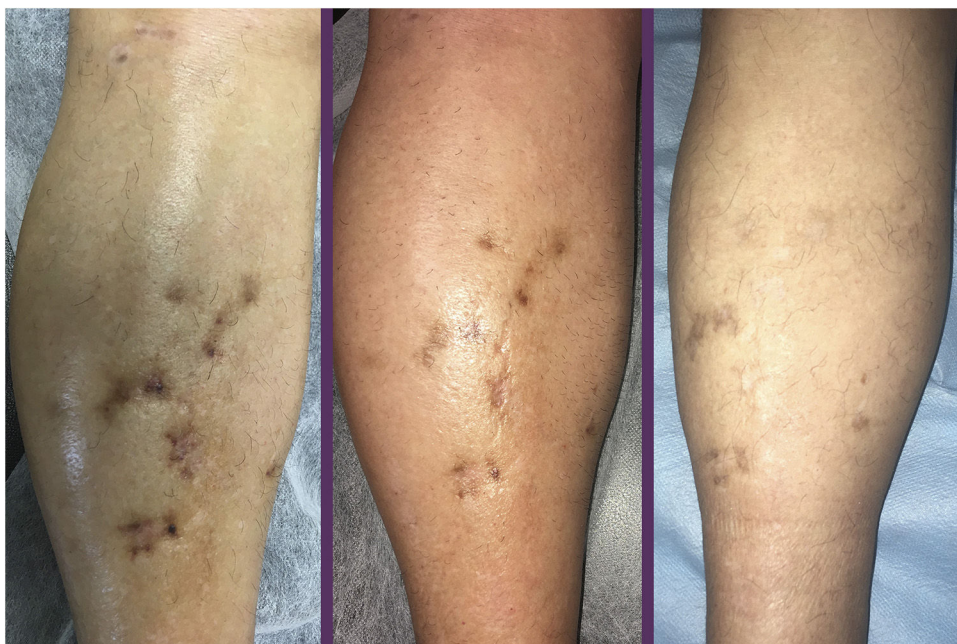


Figura 2 Evolución de las pápulas-nódulos azulados en la pierna derecha: al inicio del tratamiento con timolol gel al 0,5%, a las 8 semanas y a los 3 meses.

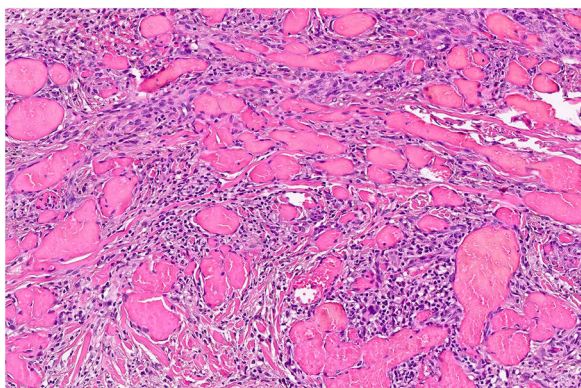


Figura 3 Proliferación de células endoteliales fusiformes formando espacios vasculares (HE, $\times 20$).

sigue sin conocer el mecanismo patogénico implicado, pero está relacionado con la inhibición de TGF- β y la reactivación de la infección por HHV-8 que lleva a la inducción de la angiogénesis. Las lesiones tienen una presentación clínica multifocal. El curso es variable, desde una forma indolente, con solo manifestaciones cutáneas, a una forma de diseminación generalizada, con extensión en membranas mucosas y afectación visceral. La aproximación terapéutica, en los casos de enfermedad localizada en la piel, dispone de varias posibilidades, como extirpación local, criocirugía, terapia fotodinámica, láser, imiquimod, gel de alitretinoína o radioterapia^{7,8}. Al no existir tratamiento curativo, el objetivo de todas estas aproximaciones es controlar los síntomas. Si aparece la diseminación sistémica es necesaria la quimio-

terapia con doxorubicina liposomal⁷. El SK que aparece en pacientes con inmunosupresión significativa se resolverá en la mayoría de los casos cuando se altere, reduzca o cese la terapia inmunosupresora.

El timolol es un antagonista no selectivo de los receptores β -adrenérgicos que exhibe efectos antiangiogénicos en la administración tópica para los hemangiomas infantiles superficiales. No se conoce completamente su mecanismo de acción. Se ha planteado la hipótesis de que los betabloqueantes producen tres pasos consecutivos: vasoconstricción, inhibición de las señales proangiogénicas e inducción de la apoptosis de las células endoteliales que dan lugar a la regresión del hemangioma. Por extrapolación a otras enfermedades vasculares proliferativas, se ha convertido en una alternativa emergente para el SK localizado (tabla 1)^{9,10}. No existen diferencias en la tasa de respuesta del SK iatrogénico tratado con timolol, entre pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos. Sus principales ventajas son el coste, la facilidad de administración y los efectos secundarios mínimos. El tiempo de respuesta es variable y oscila entre las 5 a las 24 semanas (posiblemente relacionada con el tamaño de la lesión o lesiones). Una vez que se haya producido la resolución de la lesión es necesaria una vigilancia estrecha, pues solo en 2 de los 9 casos publicados en la literatura el período de seguimiento es superior a 18 meses.

Este caso destaca el desafío terapéutico que supone el SK iatrogénico. La reducción o eliminación de la inmunosupresión no siempre conduce a la resolución del SK y el tratamiento local con timolol tópico puede ser una opción efectiva, indolora, simple y económica.

Tabla 1 Características clínicas de pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con timolol tópico

Paciente	Edad (años)	Sexo	Área implicada	Tipo clínico	Tamaño (cm)	Enfermedades asociadas	Tiempo a la remisión (meses)	Seguimiento (meses)
1	52	H	Pierna izquierda	Placa	9 × 4	Ninguna	5	10
2	70	M	Pie izquierdo	Placa	14 × 62,5 × 2,5	Hipertensión	5	9
3	65	H	Pierna derecha	Placa	12 × 5	Ninguna	4	6
4	45	H	Brazo derecho	Placa	11 × 4	VIH-TB	6	4
5	78	H	Pie derecho	Nodular	ND	Ninguna	12	22
6	94	M	Pierna derecha	Nodular	ND	Ninguna	12	20
7	89	H	Ambos pies	Nodular	ND	Hipertensión	12	5
8	83	H	Mano derecha	Nodular	ND	Ninguna	18	4
9	71	H	Pene	Nodular	ND	Ninguna	24	10

H: hombre; M: mujer; ND: no disponible; TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Bibliografía

- Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:289–94.
- Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:413–22.
- Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, Weltfriend S, Fenig E, Friedman-Birnbaum R, et al. Classical Kaposi sarcoma: Prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer*. 2002;95:1982.
- Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcislo L, Kolanko M. Iatrogenic Kaposi's sarcoma following therapy for rheumatoid arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33:149–51.
- González-Sixto B, Conde A, Mayo E, Pardavila R, de la Torre C, Cruces M. Sarcoma de Kaposi asociado a corticoterapia sistémica. *Actas Dermosifilogr*. 2007;98:553–5.
- Cota C, Lora V, Facchetti F, Cerroni L. Localized post-radiation Kaposi sarcoma in a renal transplant immunosuppressed patient. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:270–3.
- Aoki Y, Tosato G. Therapeutic options for human herpesvirus-8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;2:213.
- Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, Kerob D, Verola O, Morel P, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:558–91.
- Meseguer-Yebra C, Cardenoso-Alvarez M, Bordel-Gomez M, Fraile-Alonso MC, Perez-Losada ME, Sanchez-Estella J. Successful treatment of classic Kaposi sarcoma with topical timolol: Report of two cases. *Br J Dermatol*. 2015;173:860–2.
- Alcántara-Reifs CM, Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo GM, Velez-Gacia A. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical 0.5% timolol gel. *Dermatol Ther*. 2016;29:309–11.

B. Espadafor-López^a, C. Cuenca-Barrales^b,
L. Salvador-Rodríguez^a
y R. Ruiz-Villaverde^{b,*}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Departamento Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ismenios@hotmail.com
(R. Ruiz-Villaverde).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.06.024>
0001-7310/

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Cuando tomarse un gin-tonic se convierte en una mala experiencia: exantema fijo medicamentoso por quinina



When a Gin Tonic Can Mean Trouble: Fixed Drug Eruption Due to Quinine

Sr. Director:

El exantema fijo medicamentoso (EFM) puede estar provocado por diferentes fármacos, especialmente AINE, paracetamol y antibióticos. En los últimos años han apare-

cido casos por la quinina presente en el agua de tónica. Aportamos un caso de EFM producido por quinina tras el consumo de gin-tonic y revisamos los casos publicados hasta la fecha. Analizamos la legislación vigente sobre la cantidad de quinina permitida en las bebidas y las diferencias en las distintas marcas vendidas en España.

Una mujer de 32 años acudió por brotes repetidos de lesiones eritematovioláceas, de bordes irregulares, edematosas, localizadas en la zona perioral, el quinto dedo de la mano izquierda y la cara lateral de la mano derecha, compatibles con EFM (fig. 1). La paciente tomaba ocasionalmente diclofenaco y nolitil, pero no mejoró a pesar de cesar su consumo. Indagando en la anamnesis, descubrimos que las