

# Nuevas aportaciones al conocimiento ultraestructural de la enfermedad de Kaposi

POR

VICENTE VICENTE ORTEGA

## I.—INTRODUCCION

En el presente trabajo, hemos realizado el estudio anatomopatológico, fundamentalmente microscópico-electrónico, de una rara entidad anatomoclínica descrita en el año 1872 por Moritz Kaposi, bajo el nombre de "Sarcoma idiopático múltiple pigmentario ó hemorrágico", y conocida generalmente como Enfermedad de Kaposi.

Este proceso, presenta algunos aspectos que creemos de interés destacar, como son, las características étnicas y geográficas que concurren en su presentación; y así, aunque descrita inicialmente como una enfermedad de los judíos europeos orientales, en la actualidad sabemos que puede ocurrir en cualquier raza y continente, sin embargo la máxima incidencia se presenta en individuos de raza negra y en determinadas regiones del continente africano, tales como el noroeste del Congo, Ruanda-Urundi y en Uganda, en donde supone aproximadamente el 10% de todas las neoplasias malignas, según los estudios epidemiológicos de Ackerman, 1962, confirmados posteriormente por Templeton, 1972 y Gordon, 1973.

En nuestro país, desconocemos la frecuencia exacta de presentación, ya que no existe ningún estudio epidemiológico al respecto; no obstante creemos que ésta, es escasa y esporádica entre nosotros, como re-

fleja el hallazgo de sólo dos referencias bibliográficas en la literatura médica nacional (Giménez-Salinas, 1971) y (Gómez Orbaneja y col. 1971), y el haber recogido cuatro casos entre 29.800 biópsias quirúrgicas, en las que las correspondientes a dermatología son relativamente abundantes.

Tal vez el aspecto que más interés ha suscitado esta lesión desde su descripción, ha sido el de su histogénesis, pues aunque Kaposi la describió como una entidad con neta individualidad anatomoclínica, sus características histogenéticas no han sido aclaradas hasta el momento presente; así desde el año 1872 numerosos autores han intentado relacionar a los elementos matrices de las lesiones, con las células que normalmente constituyen los capilares sanguíneos (Bernhardt 1899; Gilchrist y col. 1916; Lever, 1967, ect.); e incluso con las células del tejido conjuntivo adyacente (Symmers, 1941), como viene reflejado por la extensa variedad de denominaciones que ha recibido dicho proceso durante todos estos años, de forma que Stout y col. 1967, recogen hasta 36 sinónimos diferentes, con los que sus autores han intentado resaltar algunas de sus características histogenéticas.

Durante las últimas décadas, han sido tres las hipótesis sobre su histogénesis que mayor consenso han obtenido: la primera defiende un origen vascular, fue propuesta por Lange en 1935, y apoyada por Hashimoto y col. 1964; Helwig, 1971, etc.; otra la consideraba como una afección del sistema retículo-endotelial, y como elementos matrices, a las células reticulares inmaduras con diversa capacidad prospectiva, sugerida por Dorrffel, 1932 y defendida posteriormente por Tedechi 1958 y Niemi y col. 1964; por último, Hudelo, 1928 señala a las células de Schwann como las originarias de las lesiones, y Pepler y col. 1962 apoyan esta tercera hipótesis basándose en el hallazgo ultraestructural de imágenes multilaminares mielínicas. E incluso en años recientes Giraldo y col. 1972, llaman la atención sobre una posible etiología viral, basándose en el hallazgo de virus herpes en cultivos de tejidos de las lesiones, y apoyados en parte en la semejanza de localización geográfica con el linfoma de Burkitt, proceso de etiología viral aceptada universalmente.

Nuestro estudio está basado exclusivamente en casos biópsicos, que proceden de las clínicas dermatológicas de los Hospitales Provinciales de Murcia y Valencia. En todos ellos hemos realizado una correlación clinicopatológica, para ello, hemos revisado el curso clínico y evolutivo en todos los casos, así como el estudio macroscópico y microscópico óptico de las piezas quirúrgicas enviadas a nuestro departamento. También en tres de los casos hemos realizado su estudio ultraestructural con el

microscopio electrónico, que en algunos casos lo hemos podido repetir después de varios meses de evolución.

Los objetivos propuestos en nuestro trabajo han sido: de una parte, establecer las características histológicas de esta enfermedad con fines diagnósticos, y para realizar la correlación clinicopatológica, de sumo interés en el establecimiento del pronóstico evolutivo; y por otra, tipificar ultraestructuralmente las lesiones neoplásicas en diferentes fases evolutivas, con el fin de poder realizar una aproximación a su histogénesis; para ello hemos hecho también una profunda revisión bibliográfica de todo el contexto de la enfermedad, tanto del aspecto histórico, epidemiológico, clínico y anatomopatológico. Así mismo, como pauta comparativa, hemos profundizado en el estudio ultraestructural de los capilares sanguíneos normales, y en el de aquellos procesos vasculares neoplásicos que pueden mostrar alguna semejanza con esta enfermedad, tales como el angiosarcoma, el hemangiopericitoma y el botriomicoma o granuloma piogénico.

Todo ello, nos sirve como pauta diagnóstica y orientación comparativa que no pretende tener una naturaleza estadística válida, ya que los casos de que hemos dispuesto, son muy escasos para buscar tal finalidad; pero si nos ha permitido aportar nuevas perspectivas en el significado de la participación mesenquimatosa perivascular, así como poder establecer la estirpe endotelial de los elementos matrices del proceso. También hemos podido demostrar que la conjunción entre ambos componentes, mesenquimal y endotelial, no se establece como un simple estroma de soporte tumoral al crecimiento vascular, sino como una respuesta específica al estímulo provocado por la eritrofagocitosis masiva, y como consecuencia de la hemosiderina liberada, tiene lugar una proliferación mesenquimal fibroblástica e histioblástica importante, que constituyen el cuadro histológico de las lesiones.

## II.—RESULTADOS

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por afectar a individuos durante la 6.<sup>a</sup> y 7.<sup>a</sup> décadas de la vida, y preferentemente del sexo masculino (Helwig, 1971); siendo típica la afectación cutánea de modo primordial, caracterizándose al comienzo, por una erupción maculopapular, que rápidamente en el curso de la evolución se transforman en múltiples lesiones nodulares, sobreelevadas y firmes, de coloración rojovioláceas o azuladas y localizadas en las porciones distales de las extremidades inferiores, con tendencia a aumentar progresivamente en tamaño

y número, confluyendo en grandes placas que se ulceran superficialmente, y a la extensión en sentido centrípeto. A veces el comienzo puede ocurrir en las extremidades superiores, con lesiones nodulares similares, pero que más precozmente en el curso de la evolución confluyen en grandes placas que se ulceran, e infiltran en profundidad afectando a las estructuras subyacentes. También con relativa frecuencia puede convertirse en una enfermedad sistemática, con múltiples focos de afectación cutánea, mucosa, (Lever, 1967; Gambardela, 1974; Howard, 1975, etcétera), y visceral, siendo el tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos regionales, pulmones e hígado, los órganos afectados con mayor frecuencia (Helwig, 1971; Danzig, 1974; Novis, 1974, etc.). Excepcionalmente esta afectación visceral, puede ser la única manifestación clínica del proceso (Polak y col. 1967); y sólo muy raramente llega a producir metástasis, convirtiéndose así en un verdadero sarcoma.

Desde el punto de vista histológico, e íntimamente relacionado con la clínica, Taylor y col., 1971, describen tres formas clinicopatológicas de características bien definidas, y de sumo interés, ya que entrañan diferente evolución y pronóstico, como son: La forma nodular, la infiltrativa y la generalizada.

La forma nodular, es típica de las lesiones tempranas y se caracteriza por la presencia de pequeños nódulos dérmicos que hacen relieve sobre la superficie cutánea, bien delimitados macroscópicamente, aunque sin encapsulación microscópica, y cuya histología está constituida por el típico patrón de hendiduras vasculares neoformadas, repletas de hematíes, algunas de ellas intensamente dilatadas y congestivas, de aspecto teleangiectásico, que alternan con áreas celulares sólidas constituidas por células entrelazadas en haces densos, de aspecto fibroblástico entre las que se observan otras de mayor volumen y límites irregulares, de aspecto francamente histioblástico. Son escasos el pleomorfismo celular y las atípicas citológicas.

El crecimiento de este tipo lesional es expansivo y de bastantes años de evolución (80-10 años) poseyendo el mejor pronóstico. En este modelo incluimos nuestros casos n.º 1 y 4.

La forma infiltrativa por el contrario, se caracteriza por un crecimiento invasor hacia los tejidos adyacentes, lo que confiere a las lesiones un aspecto macroscópico menos delimitado, con múltiples irradiaciones irregulares. Su histología también es más compleja adaptando un patrón bizarro, con cierto grado de pleomorfismo celular y algunas figuras de mitosis, pero persistiendo el patrón de las hendiduras vasculares con abundante contenido hemático. La evolución, aunque también es larga,

es de peor pronóstico por las complicaciones que suelen presentarse con frecuencia; en ella incluimos nuestro caso n.º 2.

*La forma generalizada*, viene determinada por la gran extensión de las lesiones desde el comienzo de la enfermedad; en ella es también frecuente la afectación visceral múltiple, y un patrón histológico muy similar al de la forma nodular, si bien su evolución es la más corta (2-3 años) y de peor pronóstico. En ella hemos incluido a nuestro caso n.º 3.

Es interesante señalar, cómo puede ocurrir un cambio repentino en la evolución, transformándose una forma nodular en otra generalizada, así como la presentación frecuente de tipos lesionales mixtos en un mismo enfermo, e incluso en una misma área lesional, como hemos podido observar en todos nuestros casos, si bien existe siempre el predominio de una forma sobre las demás.

Es característica constante de todas las formas anteriores, una masiva proliferación de fibras reticulares, que delimitan perfectamente todas las estructuras vasculares neoformadas, como se pueden identificar con las técnicas argentafines de Gomori, así mismo es constante en el estroma tumoral, la presencia de extensas colecciones de hematíes extravasados, así como la de depósitos irregulares de pigmento granuloso, positivo a las técnicas férricas de Pearls, que corresponde a hemosiderina procedente de los hematíes fagocitados.

Ultraestructuralmente, hemos podido comprobar que la morfología en todos los casos, corresponde a un patrón uniforme para las distintas fases evolutivas, en las que la organización general de la neoplasia, se caracteriza por la presencia de numerosas estructuras vasculares, neoformadas, de diversa morfología y organización, dependiendo del desigual grado de diferenciación, en cuyas luces aparece abundante material hemático, que alternan con áreas celulares más compactas, constituidas por elementos mesenquimales reactivos diferenciados en sentido histioblástico y fibroblástico, entre los que existe un abundante componente intercelular rico en sustancia fundamental amorfa, con estructuras fibrilares colágenas y reticulares. Es constante en todas las muestras estudiadas, la presencia de acúmulos de hematíes extravasados, y depósitos irregulares de pigmento hemosiderínico en el seno del estroma tumoral.

Los elementos celulares constituyentes de las lesiones, corresponden a varios tipos: células mesenquimales inmaduras, células periteliales y células de estirpe mesenquimal y carácter reactivo, diferenciadas en sentido histioblástico y fibroblástico.

Los elementos mesenquimales inmaduros, los hemos encontrado fundamentalmente en las áreas más inmaduras de las lesiones, dispuestos en extensos acúmulos sólidos. Son voluminosas, redondeadas o poligona-

les de aspecto epitelioide, con escaso citoplasma de límites bien definidos que se dispone en forma de estrecha franja rodeando al núcleo.

Las organelas son escasas, con algunas cisternas del retículo endoplásmico liso y rugoso, ribosomas libres, y escasas mitocondrias. Los núcleos voluminosos, redondos u ovoides, de contornos regulares, y cromatina finamente granulosa y homogénea, en donde la observación de nucleolos es excepcional.

Nosotros hemos considerado a estos elementos, como las células matrices de las lesiones, que posteriormente sufren diferenciación en sentido vasoformativo; y así hemos observado en estas zonas inmaduras, cómo los elementos van adquiriendo una configuración más elongada e irregular, adoptando un aspecto endotelial, entre los que se observan la aparición de pequeñas hendiduras irregulares que se van ocupando por hematíes, con membranas basales envolventes incompletamente desarrolladas (semejando estrechamente a las estructuras descritas por Zamboni y col., 1964, durante el curso del desarrollo embriológico de los capilares sanguíneos normales), lo que permite, junto a la ausencia casi total de estructuras de unión entre las células, la extravasación de hematíes hacia el estroma adyacente, responsable de la reacción mesenquimal estrófica.

Estas células mesenquimales neoformadas de aspecto endotelial, muestran mayor grado de diferenciación, cuando se hallan revistiendo las estructuras vasculares en las áreas más maduras de las neoplasias, y presentan entonces una ultraestructura muy similar a la de las células endoteliales que tapizan los vasos sanguíneos normales; adoptan una morfología elongada, con límites bien definidos y frecuentes estructuras de unión de tipo desmosómico, entre las membranas plasmáticas de células adyacentes, y están envueltas por membranas basales perfectamente desarrolladas. Los núcleos, más elongados, se sitúan excéntricamente protruyendo para la superficie celular. Sus citoplasmas son amplios y con abundantes orgánulos celulares; una característica de interés en ellos es la presencia de numerosos lisosomas primarios y activados (característica que falta en las células endoteliales normales), que traducen la alta capacidad de fagocitosis que poseen estas células, y que se halla dirigida a la desintegración de los hematíes fagocitados. En dichos lisosomas hemos podido observar las distintas fases del proceso digestivo de los hematíes, con imágenes semejantes a las descritas por De Duve, 1963, y Novikoff, 1961, por parte de los lisosomas de otros tejidos, con la formación final de los característicos siderosomas, constituidos por densos acúmulos de material altamente osmiófilo, rodeados de una membrana sencilla, y las imágenes multilaminares de tipo mielínico.

Un hallazgo constante en estos elementos neoformados de aspecto endotelial, y en todas sus fases de diferenciación, es la presencia de inclusiones intranucleares redondeadas, de 0'25 a 0'5 micras de diámetro, situadas preferentemente en la periferia, cerca de la membrana nuclear, similares a las descritas por Calas y col. 1968, en lesiones de estos mismos enfermos, y por Buttner, 1967, y Bonneau y col. 1967, en otros tipos celulares, constituidas por un material granuloso dispuesto en láminas concéntricas de distinta densidad electrónica, y cuya significación funcional es actualmente desconocida.

Otro tipo celular encontrado con frecuencia en estas zonas maduras de las neoplasias, corresponde a las células pericitarias, similares a las endoteliales, aunque de morfología más irregular, con múltiples proyecciones citoplásmicas y mayor abundancia de orgánulos celulares. Estas células fueron consideradas por Niemi y col. 1965, los elementos matrices de las lesiones; nosotros disentimos de esta hipótesis, puesto que no hemos observado formas de transición entre las células mesenquimales inmaduras y estos elementos, como ocurre con las células endoteliales, y porque siempre hemos encontrado a los pericitos, rodeando a las células endoteliales neoplásicas, en las áreas maduras, pero nunca en las zonas inmaduras, ni en aquellas diferenciadas en sentido vasoformativo con hendiduras ocupadas por hematíes.

Los restantes tipos celulares observados, corresponden a elementos mesenquimales del estroma, diferenciados en sentido histioblástico y fibroblástico, como respuesta del estroma frente a la extravasación de los hematíes, y la liberación subsiguiente de hemosiderina.

Los elementos histioblásticos, los hemos encontrado fundamentalmente junto a las estructuras vasculares neoformadas, en la proximidad de los acúmulos de hematíes extravasados. Son células voluminosas, de límites citoplásmicos irregulares, en cuyos citoplasmas abundan las organelas, con numerosos lisosomas activados, en los que se observan las diferentes fases de la digestión de los hematíes y la formación de abundantes siderosomas, así como la de figuras multilaminares concéntricas de tipo mielínico. Sus núcleos son voluminosos e irregulares, de cromatina grumosa, con densos acúmulos periféricos de heterocromatina, y nucleolos prominentes.

Los fibroblásticos por el contrario, los hemos hallado preferentemente en las áreas más evolucionadas de las neoplasias, formando haces compactos que rodean a las estructuras vasculares neoformadas más diferenciadas, dando lugar a una intensa producción de fibras reticulares colágenas, que constituyen una densa fibrosis perivascular, y que tiende a su oclusión por compresión, en las zonas más involucionadas. También

estos elementos, fueron considerados como los matrices de las lesiones, por Mottaz, 1966; hipótesis ésta olvidada en la actualidad.

Son elementos fusiformes de límites regulares, con citoplasmas amplios en los que se observan numerosos orgánulos celulares, y algunos siderosomas y núcleos elongados de cromatina densa, con nucleolos prominentes. Nosotros hemos observado formas de características intermedias entre ellos y los histioblastos, como formas transicionales entre ambos elementos mesenquimales reactivos.

Según el predominio de los distintos tipos celulares que constituyen las lesiones, se forman los diferentes patrones descritos por Lever, 1967, con la microscopía óptica; así el patrón angiomatoso de Lever, correspondiente a las lesiones jóvenes, en las que predominan los elementos endoteliales neoplásicos; por el contrario, cuando predominan los elementos mesenquimales histioblásticos y fibroblásticos, como ocurre en las lesiones más evolucionadas, se constituye la forma sarcomatosa de Lever.

### III.—CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup>—El estudio minucioso anatomopatológico y microscópico-electrónico de la enfermedad de Kaposi en diferentes fases de su curso evolutivo, nos ha permitido tipificar las características ultraestructurales de esta entidad, así como establecer algunas de sus características histogénéticas. Este trabajo, supone el segundo en nuestro país que estudia su ultraestructura, y el único que realiza una aproximación histogénética.

2.<sup>a</sup>—Hemos podido corroborar que los signos histopatológicos precisos para un diagnóstico de seguridad, son: El típico patrón de hendiduras vasculares neoformadas rellenas de hematíes, que alternan con áreas celulares más compactas de aspecto fibroblástico e histioblástico, junto a la presencia constante en el estroma tumoral de hematíes extravasados, y depósitos de hemosiderina. El pleomorfismo celular y las figuras mitóticas, son generalmente escasos.

3.<sup>a</sup>—El pronóstico evolutivo, está en función del tipo clinicopatológico, de forma que en los tipos nodular e infiltrativo, la evolución es larga (8-10 años), siendo las causas de muerte más frecuentes por enfermedades intercurrentes; mientras que en la generalizada es bastante corta (2-3 años) y la causa de muerte, la caquexia por generalización tumoral. Es frecuente la aparición de una segunda neoplasia en estos enfermos, ello no ha sido observado en ninguno de nuestros casos.

4.<sup>a</sup>—Ultraestructuralmente, la morfología responde a un patrón uni-



forme constituido por abundantes estructuras vasculares neoformadas, de variada morfología de acuerdo con el desigual grado de diferenciación, y rodeados de acúmulos sólidos de elementos mesenquimales reactivos, con un notable componente intercelular rico en sustancia fundamental amorfa, y con acúmulos fibrilares.

5.<sup>a</sup>—En las áreas inmaduras, predominan los elementos celulares matrices o mesenquimales jóvenes de aspecto epiteloide, dispuestos en acúmulos sólidos; entre ellos existen zonas más diferenciadas en sentido vasoformativo, con elementos endoteliales defectuosamente articulados entre sí, y ayopados en membranas basales imperfectamente desarrolladas, facilitando la salida de hematíes al estroma adyacente.

6.<sup>a</sup>—En las áreas maduras, las estructuras vasculares están perfectamente desarrolladas, tapizadas por elementos neoformados muy similares a las células endoteliales de los capilares sanguíneos normales. Las membranas basales están netamente definidas, observándose algunos pericitos envolventes.

7.<sup>a</sup>—Las características halladas constantemente en los elementos endoteliales neoformados en todas sus fases de diferenciación, son: su alta capacidad de fagocitosis eritrocitaria, la presencia de siderosomas y cuerpos mielínicos en su citoplasma, con imágenes de necrosis subsiguiente, y la presencia de inclusiones intranucleares.

8.<sup>a</sup>—El estroma tumoral, se halla constituido por elementos mesenquimales, diferenciados en sentido histioblástico y fibroblástico como reacción frente a la extravasación de los hematíes. Estos elementos poseen capacidad eritrofágica, y muestran imágenes de la digestión de los hematíes. Se hallan inmersos en un abundante componente intercelular rico en sustancia fundamental, con numerosas estructuras fibrilares reticulares y colágenas, que en las áreas más involucionadas constituyen una intensa fibrosis perivascular que comprime los vasos neoformados.

9.<sup>a</sup>—Histogénicamente, disentimos de la teoría neural, al no haber observado elementos de tales características. Las figuras mielínicas, corresponden a restos de membranas eritrocitarias íntimamente plegadas.

10.<sup>a</sup>—También demostramos, que no existe base morfológica para poder considerar a esta entidad como una reticuloendoteliosis; ya que no hemos observado similitud alguna entre ambos procesos, ni en los estudios realizados con el microscopio óptico, ni en las imágenes obtenidas con el microscopio electrónico.

11.<sup>a</sup>Nuestras observaciones, apoyan definitivamente la teoría que apunta un origen vascular, y consideramos como elementos matrices de las lesiones, a las células mesenquimales inmaduras, que en estudios posteriores se diferencian en sentido endotelial con carácter vasoformativo,

dando origen a las estructuras vasculares típicas de esta enfermedad, y al resto de elementos celulares presentes en las lesiones, los consideramos de estirpe mesenquimal estrómicos y naturaleza reactiva, basándonos en los diversos estadios evolutivos observados en la célula mesenquimal.

12.—No hemos encontrado en ningún caso, estructuras semejantes a virus, ni signos indirectos de su presencia en las lesiones.

## IV.—BIBLIOGRAFIA

- ACKERMAN, L. V., y MURRAY, J. F. (1962): Symposium on Kaposi's sarcoma.  
*Acta Un. Int. Cáncer*, 18, 312.
- ACKERMAN, L. V. (1968): Surgical Pathology.  
*Mosby co. fourth edition*, 111. St. Louis.
- AEGERTER, E. E. y PEALE, A. R. (1942): Kaposi's sarcoma.  
*Arch. Path. (Chicago)*, 34, 413.
- BADDELEY, H. (1974): Kaposi's sarcoma.  
*Proc. R. Soc. Med.*, 67. 9. 866.
- BARBERA, V., y MAZARELLA, L. (1967): Caratteristiche ultrastrutturali del sarcoma di Kaposi.  
*Tumori*, 53. 379.
- BECHQUER, B. J. P. (1962): The histogenesis of Kaposi's sarcoma.  
*Acta Unio. Intern. Contra Cancrum*, 18, 477.
- BERNHARDT, R. (1899): Sarcomata idiopathica multiplica pigmentosa cutis (Kaposi).  
*Arch. Derm. Syph.*, 49. 207.
- BESSIS, M. (1961): The blood cells and their formation.  
*In the Cell*, vol. V, 163. New York. Academic Press.
- BONNEAU, H.; CESARINI, J. P.; LHERISON, A. M.; BEREBBI, M., y VARETTE, I. (1967).  
*Soc. Biol.* 28, 2.
- BROWNE, S. G. (1966): The hemorrhagic type of regression in Kaposi's sarcoma.  
*Arch. Derm.* 94, 328.
- BUTTNER, D. W. (1967).  
*Z. mikro. Anat. Zellforsch.* 77, 589.
- CALAS, E.; BONNEAU, H., y CESARINI, P. (1968): Ultrastructure de l'angio-reticulo-sarcomatose cutané: maladie de Kaposi.  
*XIII Congressus internationalis Dermatologis.* 741. Springer-Verlag, Brelim.
- COLLET, A. J., y PETRIK, P. (1971): Electron microscopic study of in vivo erythrophagocytosis by alveolar macrophages of the cat. I-Early period: Hemolysis.  
*Z. Zellforsch.* 116, 464.
- COX, F. H., y HELWIG, E. B. (1959): Kaposi's sarcoma.  
*Cáncer*, 12, 2. 289.
- DANZIG, P. I. (1974): Kaposi's sarcoma and polymyositis.  
*Arch. Dermatol.*, 110, 4, 605.
- DANZIG, P. I.; RICHARDSON, D, y RAYHANZADEH, S. (1974): Thoracic involvement of non-african Kaposi's sarcoma.  
*Chest.* 66, 6. 522.
- DAYAN, A. D., y LEWIS, P. D. (1967): Origin of Kaposi's sarcoma from the reticulo-endothelial sistem.  
*Nature*, III, 889.

- DE DUVE, C. (1963): The lisosome.  
*Sci. Amer.*, 208, 64.
- DORFFEL, J. (1932): Histogenesis of multiple idiopathic haemorrhagic sarcoma of Kaposi.  
*Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 26, 608.
- DORFMAN, R. F. (1962): Kaposi's sarcoma. The contribution of enzyme histochemistry to the identification of cell types.  
*Acta Un. Int. Cancer*, 18, 464.
- DORN, H. F. y CUTLER, S. J. (1955): Morbidity from cancer in the United States Part I. Variation in incidence by Age, Sex, Race, Marital status and Geographic Region.  
*Public. Hlth. Monogr.*, 29, 1.
- DUTZ, W., y STOUT, A. P. (1960): Kaposi's sarcoma in infants and children.  
*Cancer*, 13, 684.
- EVANS, R. W. (1968): Histological appearances of tumours.  
*Livingstone*, 112. second edition.
- FARMAN, A. G.; y UYS, P. P. (1975): Oral Kaposi's sarcoma.  
*Oral. Surg. Oral Med. Oral Path.*, 39, 2, 288.
- FAYE, M. I.; MARCHAND, J. P., y NDIAYE, B. (1974): Kaposi's disease diagnosed or caused by immunosuppressive treatment in a leukemic patient.  
*Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 81, 4, 379.
- FEUERMAN, E., y POTRUCH EISENKRAFT, S. (1971): Prognosis in Kaposi's disease.  
*Petah. Tikva-Harefuah*, 81, 543.
- GAMBARDELLA, R. J. (1974): Kaposi's sarcoma and its oral manifestations.  
*Oral Surg.*, 38, 4, 591.
- GILCHHRIST, T. C., y KETRON, L. W. (1916): Report of two cases of idiopathic hemorrhagic sarcoma (Kaposi) one presenting unusual features with special methods of treatment and investigation.  
*J. Cutan. Dis.* 34, 429.
- GIMENEZ-SALINAS, A.; RIU LABRADOR, R.; NOGUERA MUNUERA, y AMINS TROMBATS, A. (1971): Sarcoma de Kaposi.  
*Barcelona Quirúrgica*, 15, 1, 56.
- GIRALDO, G.; BETH, E.; y BERNARD, J. 1972: Sarcome de Kaposi: presence de virus de type herpes en culture de tissu dans 5 cas differents.  
*G. R. Acad. Sc. Paris*, t. 275.
- GIRALDO, G.; BETH, E., y HAGUENAU, F. (1973): Sarcome de Kaposi. Etudes des cultures de tissu. Etudes virologiques et immunologiques.  
*Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 100, 3, 283.
- GLATT, O. S. (1973): Kaposi's sarcoma.  
*J. Amer. Geriat. Soc.*, 21, 10, 469.
- GOMES D'OLIVEIRA, J. J., y OLIVEIRA TORRES, F. (1972): Kaposi's sarcoma in the Bantu of Mozambique.  
*Cancer* 30, 553.
- GOMEZ ORBANEJA, J.; VALLE JIMENEZ, A.; SANCHEZ YUS, E., y DIAZ-FLORES, L. (1971): Estudio histoquímico y ultraestructural del angiosarcoma de Kaposi.  
*Rev. Clin. Española*, 121, 1, 13.
- GORDON, J. A. (1973): Clinical features of Kaposi's sarcoma amongst Rhodesian Africans.  
*Centr. Afr. J. Med. Rhodesia*, 19, 1, 1.

- GRAHAM, J. H.; JOHNSON, W. C. y HELWIG, E. B. (1972): *Dermal Pathology*. Harper y Row, 672. First edition.
- GREENSTIEN, R. H., y COUSTON, A. S. (1949): Co-existen Hodgkin's disease and Kaposi's sarcoma: Report of a case with unusual clinical features. *Amer. J. Med. Sci.*, 218, 384.
- GREEP, R. O., y WEISS, L. (1973): *Histology*. Book company. Third edition. 315.
- HALAMA, J. (1972): Kaposi's sarcoma in children. *MSCHR. KINDERHEILK*, 120, 2. 81.
- HAHN, M. J.; DAWSON, R.; ESTERLY, J. A., y JOSEPH, D. J. (1973): Hemangiopericytoma. An ultrastructural study. *Cancer*, 31, 1. 255.
- HASHIMOTO, K., y LEVER, W. F. (1964): Kaposi's sarcoma: Histochemical and electron microscopic studies. *The Journal of investigative Dermatology*, 539.
- HELWIG, E. G. y MOSTOFI, F. K. (1971): *The skin*. International Academic of Pathology Monograph. 584. Baltimore.
- HOWARD, G. M.; JAKOBIEC, F. A., y DEVOE, A. G. (1975): Kaposi's sarcoma of the conjuntiva. *Amer. J. Ophthalmol.*, 79, 3. 420.
- HUDELO, L.; CAILLIAU, F., y CHEME, P. (1928): Pseudosarcomatose telangiectasique de Kaposi. *Boll. Soc. Franc. Derm. Syph.*, 35, 380.
- HUEZ, S.; BERKO, G.; DOBOZY, A., y SCHNEIDER, I. (1973): Sarcome de Kaposi et carence en anticorps. *Dermatol. Monatsschr. Dtsch.*, 159, 1. 26.
- IL'IN, I. I., y TRYAPICHNIKOV, P. F. (1973): Casuistique de la maladie de Kaposi. *Vest. Dermatol. Verol. SSSR.*, 2, 55.
- JACQUILLAT, C.; BELPOMME, D., y WEIL, M. (1973): Acute leukemias, kaposi sarcomas, epitelomas, complicating Hodgkin disease on the basis of 18 cases. *Nouv. Presse Med.* 2, 46, 3089.
- KAPOSI, M. (1872): Idiopathisches multiples pigment sarkom der Haut. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 4, 265.
- KAULEN-BECQUER, L. (1972): Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum Kaposi. *Z. Haut-Geschlechtskrankh. Dtsch.* 47, 23. 45.
- KEIN, M. B.; PEREIRA, F. A., y KANTOR, I. (1974): Kaposi sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch. Dermatol.*, 110, 4. 602.
- KUSNEZOW, W. N. (1933): A case of sarcoma multiplex idiopathicum (Kaposi) with fatal outcome. *Urol. Cutan. Rev.*, 37, 230.
- LANGE, F. J., y HASLOFER, L. (1935): Über die Auffassung der Kaposischen Krankheit als systematisierte angiomatose. *Z. Krebsforsch*, 63, 241.
- LEE, S. C. H., y MOORE, O. S. (1965): Kaposi's sarcoma of lymph nodes. *Arch. Pathol.*, 80, 651.
- LEVAN, N. E.; KORN C. S.; BOOCHER, J., y ROUNDS, D. E. (1972): Tissue culture of Kaposi's sarcoma.

- Arch. Dermatol. U.S.A.*, 106, 1. 37.
- LEVER, W. F. (1967): Histopathology of the skin. Lippincott. fourth edition.
- LEWINSKY, U.; MANDEL, E. M., y LEVI, Y. (1974): Malabsorption as the primary manifestation of Kaposi's sarcoma. *Harefuah*, 87, 3. 349.
- LLOMBART, A., y PEYDRO, A. (1969): Características ultraestructurales de los hepatomas inducidos por colorantes azoicos, en la rata Wistar: Presencia de membranas fenestradas (annulate lamellae) en el hepatoma transplantable N-13. *Med., Española*, 62, 364. 41.
- LLORY, H.; DELAGE, J., y GAILLARD DE COLLOGNY. (1969): Etude optique et électronique du botryomycome de la femme gravide. *Ann. Anat. Path., Paris*, 14, 2. 213.
- MANN, S. G. (1974): Kaposi's sarcoma. Experience with ten cases. *Am. J. Roentgenol. Radium ther. nucl. Med.*, 121, 4. 793.
- MASSE, R. R., y GLAZEBROOK, G. A. (1974): Kaposi's sarcoma in an Eskimo. *Can. Med. Assoc. J.*, 111, 8. 809.
- MOTTAZ, J. H., y ZELICKSON, A. S. (1966): Electron microscope observations of Kaposi's sarcoma. *Acta dermat-venereol.*, 46, 195.
- MUSTAKALLIO, K. K.; LEVONEN, E., y RAEKALLIO, J. (1963): Histochemistry of Kaposi's sarcoma. I Hydrolases and Phosphorylase.
- NIEMI, M.; RAEKALLIO, J.; LEVONEN, E., y MUSTAKALLIO, K. K. (1964): Histochemistry of Kaposi's sarcoma. II Colinesterases, monoamine oxidase and adenosine triphosphatase. *Exp. Mol. Path.*, 1964.
- NIEMI, M., y MUSTAKALLIO, K. K. (1965): The fine structure of the spindle cell. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 63, 567.
- NOVIDOFF, A. B. (1961): Lissosomes and related particles. *The cell*, II, 423. New York, Academic Press.
- NOVIS, B. H.; KING, H., y BANK, S. (1974): Kaposi's sarcoma presenting with diarrhea and protein-losing enteropathy. *Gastroenterology*, 67, 5. 996.
- OETTL, A. G. (1962): Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta Un. Int. Cancer*, 18, 330.
- PALMER, P. E. S. (1972): Haemangiosarcoma of Kaposi. *Acta Radiol. Serv. Diag.*, 316, 5. 52.
- PEPLER, W. J. (1969): The origin of Kaposi's haemangiosarcoma: A histochemical study. *J. Path. Bact.* 78, 553.
- PEPLER, W. J., y THERON, J. J. (1962): An electron-microscope study of Kaposi's haemangiosarcoma. *J. Path. Bact.*, 83, 521.
- PHILIPSON, L. (1902): Uber das sarcoma idiopathicum cutis Kaposi: ein Beitrag zur sarcomlehre. *Arch. Path. Anat.*, 167, 58.
- POLAK, J. M., y MORANDO, J. A. G. (1967): Enfermedad de Kaposi. Estudio Clínico patológico de un caso exclusivamente visceral.

- Arch. Fund. Roux Oeefa*, 1, 183.
- POPOFF, N. A.; MALININ, T. I. y ROSOMOFF, H. L. (1974): Fine structure of intracranial hemangiopericytoma and angiomatous meningioma.  
*Cancer* 34, 1187.
- RAIKUNDALIA, K. B. (1973): Kaposi's sarcoma of tonsil.  
*J. Laryngol. Otol. G. B.*, 87, 3. 295.
- RAZNATOUSKY, I. M. (1971): A combination of Kaposi's disease and mycosis fungoide.  
*Vestn. Derm. Vener.* 45, 10. 68.
- REED, W. B.; KAMATH, M., y WEISS, L. (1974): Kaposi's sarcoma, with emphasis on the internal manifestations.  
*Arch. Dermatol.*, 110, 1. 115.
- ROTMAN, M.; ROGOW, L., y ROUSSIS, K. (1974): Radioisotope scanning of Kaposi's sarcoma: A modality for treatment planning.  
*Cancer (Philad.)*, 33, 1. 58.
- SARRAT, H.; FAYE, I.; BLOC, C, y RUSCHER, H. (1972): Evolution particulière d'un cas de maladie de Kaposi.  
*Sem. Hop. Arch. Anat. Pathol.*, 20, 2. 131.
- SCHREIBER, Z. A.; HAIM, S.; GELLEI, B., y TATARSKY, I. (1973): Autoimmune hemolytic anemia in the course of Kaposi's sarcoma. Report of a case.  
*Cancer (Philad.)*, 32, 4. 922.
- SCHWIMMER, E. L. (1899): sarcoma idiopatisches Hautsarkom multiplex cutis.  
*Abstract, Monatsh, Prakt. Dermat.*, 9, 90.
- STERNBERG, C. (1912): Uber das sarcoma multiplex haemorrhagicum (Kaposi).  
*Arch. Derm. Syph. (wien)*, 111, 331.
- STOUT, A. P., y LATTES, R. (1967): Tumours of the soft tissues. Second, Series, fasc. 1. AFIP. Mariland.
- SYMMERS, D. (1941): Kaposi's disease.  
*Arch. Path. (Chicago)*, 32, 764.
- TAYLOR, J. F.; TEMPLETON, A. C., y VOGEL, C. L.; ZIEGLER, J. L., y KYALWAZI, S. K. (1971): Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico pathological study.  
*Int. J. Cancer*, 8, 122.
- TEDESCHI, C. G. (1958): Some considerations concerning nature of so-called sarcoma of Kaposi.  
*Arch. Path. (Chicago)*, 66, 656.
- TEMPLETON, A. C. (1972): Studies in Kaposi's sarcoma: Postmortem findings and disease patterns in women.  
*Cancer*, 854. September.
- YODAIKEN, R. E. (1962): Features of the fine structure of the Kaposi's sarcoma.  
*S. Afr. Med. J.*, 36, 989.