

Caso clínico

Sarcoma de Kaposi clásico en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Orlando Oliveira de Moraes,* Ana Carolina de Souza Machado Igreja,* Ciro Martins Gomes,* Dayane Higa Shinzato,** Gustavo Henrique Soares Takano,*** Carmen Déa Ribeiro de Paula****

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia angioproliferativa de curso indolente que afecta principalmente a pacientes adultos y ancianos originarios o con ascendencia familiar del sureste europeo. En contrapartida, la observación de los casos epidémicos asociados con la infección por el VIH revelaría una importante relación entre el estado inmunológico del paciente y la evolución de la enfermedad. Se comunica el caso de un paciente que muestra síntomas clínicos de la forma clásica del sarcoma de Kaposi y obtuvo una confirmación de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los hallazgos clínicos de este caso ponen de manifiesto la necesidad de realizar pruebas serológicas para el VIH en todos los pacientes con sospecha de sarcoma de Kaposi, así como el rastreo del daño sistémico para asignar la clasificación clínica apropiada y el tratamiento correcto.

Palabras clave: sarcoma de Kaposi, infecciones por VIH, herpesvirus humano 8, terapia molecular dirigida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

ABSTRACT

The classic variant of Kaposi's sarcoma is an angioproliferative neoplasm with a delayed course occurring mainly in adults and elderly from Eastern Europe. Otherwise, the observation of the epidemic variant related to HIV infection would show the substantial participation of immune system in the disease course. We present the case of a patient showing a clinical picture of classical Kaposi's sarcoma, who also had the diagnosis of HIV infection. The clinical findings presented by the case reported stand out the necessity of HIV infection screening for all patients once suspected to have Kaposi's sarcoma, as well as the investigation of systemic involvement, aiming for a better classification and adequate treatment.

Key words: Kaposi's sarcoma, HIV infection, human herpesvirus 8, molecular targeted therapy, acquired immunodeficiency syndrome.

* MD, Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de la Universidad de Brasilia, Brasil.

** MD, Departamento de Oftalmología de Santa Casa de Campo Grande, Brasil.

*** MD, MSc. Patólogo y profesor adjunto, Escuela de Medicina de la Universidad de Brasilia, Brasil.

**** MD, PhD. Dermatólogo, Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de la Universidad de Brasilia, Brasil.

Correspondencia: Dr. Orlando O de Moraes. Hospital Universitario de Brasilia, Departamento de Dermatología. Universidad de Brasilia. SGAN 605 - Avenida L2 Norte. Asa Norte. Brasilia, Distrito Federal, Brasil. Correo electrónico: orlando.unb@gmail.com
Recibido: junio, 2012. Aceptado: agosto, 2012.

Este artículo debe citarse como: Oliveira-de Moraes O, De Souza-Machado Igreja AC, Martins-Gomes C, Higa-Shinzato D y col. Sarcoma de Kaposi clásico en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana. Dermatol Rev Mex 2012;56(6):428-432.

www.nietoeditores.com.mx

En 1872 Moritz Kaposi¹ describió los primeros casos de una neoplasia angioproliferativa que sería nombrada bajo el epónimo sarcoma de Kaposi. Los casos relatados representaban la forma clásica de la enfermedad.² Posteriormente, se describieron tres variantes del sarcoma de Kaposi que tuvieron en cuenta otras características clínicas y patológicas de otros grupos epidemiológicos de pacientes, éstas fueron la forma endémica africana, la iatrogénica (asociada con la administración de inmunosupresores) y la forma epidémica (asociada con el VIH).^{2,3} Se comunica el caso de un paciente con síntomas clínicos iniciales de la forma clásica del sarcoma de Kaposi que obtuvo una confirmación de infección por el VIH, quien padeció un cuadro evolutivo intenso con rápida

visceralización, lo que caracterizó la forma epidémica de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

El paciente es un hombre soltero, de 35 años de edad y raza negra, de la región central de Brasil, que comenzó a recibir atención médica ocho meses atrás por el surgimiento de pápulas parduscas, no dolorosas y no pruriginosas, de inicio en el miembro inferior izquierdo y posterior surgimiento de otras lesiones en el miembro contralateral y en los miembros superiores. En el examen, mostraba en el tercio distal de los miembros inferiores, neoformaciones de coloración violácea, de aspecto papular, nodular y algunas de aspecto vegetante que confluían formando placas en algunos sitios con secreción purulenta fétida, costras melicéricas y edema linfático prominente. El cuadro era de evolución crónica y asintomática (Figura 1). Algunas pápulas violáceas también afectaban los miembros superiores, el paladar duro, la orofaringe y la mucosa nasal (Figura 2). Había adenomegalia profunda en cadena cervical, inguinal y supraclavicular, con adhesión a planos profundos.

El paciente negó haber tenido relaciones sexuales con otros hombres, haber recibido una transfusión de sangre o haber usado drogas inyectables, aunque dijo tener con regularidad relaciones sexuales sin protección con parejas múltiples; ninguna de ellas sabe que está infectada por el VIH.



Figura 1. Neoformaciones de coloración violácea, de aspecto papular, nodular y algunas de aspecto vegetante que confluían formando placas y, en algunos sitios, muestran secreción purulenta fétida, costras melicéricas y edema linfático prominente (A). Lesiones nodulares en gran aumento (B).



Figura 2. Lesiones papulares aisladas acastañadas a violáceas, que afectan el dedo (A) y el antebrazo (B).

Ante la hipótesis clínica de la forma clásica del sarcoma de Kaposi, le fue realizada una biopsia cutánea que reveló características histopatológicas compatibles con sarcoma de Kaposi, también encontradas en la biopsia por escisión de linfonodo cervical (Figura 3). Los cultivos de piel probaron el crecimiento de *Candida parapsilosis*. El paciente fue tratado con flucazonol, metronizadol y ciprofloxacina por vía oral, con lo que se observó alivio de la infección secundaria en los miembros inferiores.

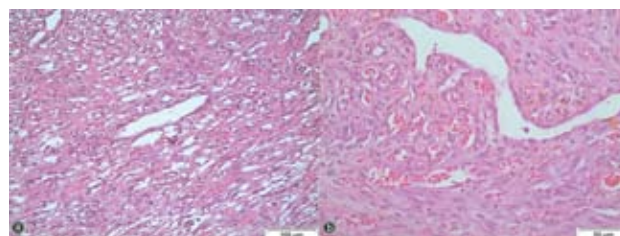


Figura 3. A. Corte histológico del linfonodo que demuestra proliferación fusocelular con formación de canales vasculares (20X, H&E). B. Corte histológico de la piel que demuestra proliferación fusocelular que contiene numerosos canales vasculares con focos de protrusión de los vasos para la luz de vaso más grande (señal del promontorio) [40X, H&E].

Los exámenes serológicos confirmaron la infección por el VIH, con conteo de linfocitos CD4 de 375/mm³. Con estos resultados se inició terapia antirretroviral con tenofovir, lamivudina y efavirenz. Los exámenes tomográficos evidenciaron adenomegalias torácico-abdominales y glándulas suprarrenales, pero sin alteraciones cráneo-encefálicas. La broncoscopia probó muchas lesiones propias del sarcoma de Kaposi que afectaban la orofaringe, la glotis, la tráquea, la carina y bilateralmente los bronquios. También se detectaron lesiones típicas mediante exámenes endoscópicos del tubo digestivo alto, del que afectaba el esófago, el estómago y el duodeno.

Debido a la propensión de generar lesiones diseminadas del sarcoma de Kaposi, se inició un esquema quimioterapéutico combinado con adriamicina, vincristina y bleomicina, con el cual el paciente ha logrado una buena respuesta de los patrones hematimétricos con evidencia de disminución de pérdidas sanguíneas ocultas después del primer ciclo del tratamiento. El paciente ha mantenido la terapia antirretroviral.

DISCUSIÓN

Las primeras descripciones del caso de la forma epidémica surgieron casualmente en relatos del sarcoma de Kaposi I en pacientes con infecciones oportunistas graves causadas por *Pneumocystis jirovecii*, los cuales, aún en 1981, se identificaron como portadores del VIH. En 1994 surgieron avances importantes cuando Chang y col. identificaron la participación del herpes virus humano tipo 8 (VHH-8) en la entropatogenia de la enfermedad.⁴ El genoma del VHH-8, el cual se ha encontrado en virtualmente 100% de los casos en todas las variantes del sarcoma de Kaposi,⁵ codifica varias sustancias que demuestran homología funcional con proteínas y citocinas humanas esenciales del proceso de proliferación celular y que parecen explicar la contri-

bución del virus en la transformación maligna (Cuadro 1).⁶⁻¹¹ Asimismo, nuevas evidencias prueban fuertemente que la infección por el VHH-8 precede obligatoriamente el surgimiento del sarcoma de Kaposi, tal virus es indispensable, pero no del todo suficiente, para la aparición de la neoplasia.^{6,12}

En términos morfológicos, la forma clásica del sarcoma de Kaposi se distingue por manchas y pápulas eritemato-violáceas, de aspecto vascular, con inicio habitual en los miembros inferiores, de curso indolente y crónico. Las lesiones son únicas o múltiples y su progresión ocurre a través del surgimiento de lesiones nuevas adyacentes a lesiones previas con posterior confluencia en placas, nódulos o tumores. Las lesiones de gran dimensión o nodulares, sobre todo localizadas en los miembros inferiores, son sitios frecuentes de traumatismos, con consecuente ulceración e infección secundaria. El edema linfático y la estasis venosa, ocasionados por la proliferación vascular, son frecuentes en los pacientes con enfermedad de larga evolución y acaban por determinar un importante empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes y, por tanto, dificultad en el manejo de las complicaciones. Los principales lugares de afectación extracutánea en la forma clásica son el tubo digestivo y los linfonodos,

Cuadro 1. Principales productos de la transcripción génica del VHH-8 implicados en la patogénesis del sarcoma de Kaposi⁸⁻¹¹

Transcripción viral	Homólogo celular	Función
Orf 72 (vCyc)	Ciclina D	Inactivación de supresores pulmonares-p27 (inhibidor de ciclina dependiente de quinasa) y pRb (control de la iniciación de la fase S del ciclo celular)
Orf K2 (vIL6)	IL-6	Acción como factor de crecimiento de linajes celulares. Suprarregulación de programa angiogénico-angiopoyetina 2 (moldeamiento vascular y aumento de permeabilidad)
Orf 74 (vGPCR)	Homología con el receptor de IL-8	Potencialización de efectos de la IL-8
Orf 16	Bcl-2	Proliferación, anti-apoptosis celular y aumento de la secreción de factores angiogénicos (VEGF, angiogenina y angiopoyetina 2)
Orf k9 (vIRF)	IRF-2	Anti-apoptosis
Orf K4, K4.1 y K6	MIP 1 α , 1 β e II	Regulación negativa de anti-apoptosis mediada por el interferón
Orf 73 (LANA1)	-	Inducción de angiogénesis. Disminución de la quimiotaxis de monocitos
Orf 71 (vFLIP)	-	Promoción de la replicación del episoma viral. Inhibición de la expresión del pRb y p53. Supra-regulación de la expresión de β -catenina-activación de proto-oncogenes (c-myc, c-jun) e inhibición y de la apoptosis celular
		Activación del NF- κ B, con lo que determina anti-apoptosis

Orf: del inglés, *open reading frame*; LANA1: del inglés, *latency-associated nuclear antigen*; vFLIP: del inglés, *viral Fas-associated with death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme/caspase 8-inhibitory protein*; vGPCR: del inglés, *viral G protein-coupled receptor*; vCyc: del inglés, *viral cyclin*; pRb: del inglés, *Retinoblastoma protein*.

evento generalmente tardío en la evolución natural de la enfermedad, afecta apenas a 10% de los casos.¹³

La forma epidémica del sarcoma de Kaposi puede ir acompañada de lesiones clínico-histopatológicas indistinguibles en la forma clásica. Mientras tanto, las lesiones cutáneas en general son fusiformes o irregulares, multifocales o multicéntricas, a veces simétricas y comúnmente se asocian con lesiones de la mucosa (30% de los casos).^{5,8} Además, la evolución del sarcoma de Kaposi en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) está marcada por una mayor agresividad, la existencia de lesiones difundidas, la afectación visceral temprana y un peor pronóstico.⁵

Hiatt y col., al estudiar pacientes procedentes de Estados Unidos con la forma epidémica del sarcoma de Kaposi ($n = 251$) demostró que 78% de los pacientes tenía afectación multicéntrica, 12%, afectación visceral y 6%, enfermedad diseminada. Incluso entre los pacientes con forma clásica del sarcoma de Kaposi ($n = 435$), 79% mostraba lesiones solitarias o multifocales, 10%, enfermedad multicéntrica, 1.4% tenía daño visceral y apenas 1% tenía enfermedad diseminada.⁵

En relación con las características histológicas, todas las formas clínicas del sarcoma de Kaposi demuestran proliferación vascular representada por canales vasculares de paredes delgadas y anguladas, con o sin revestimiento endotelial, semejante a fisura, delimitadas por un cordón de células tumorales fusiformes que se extienden en varias direcciones. También aparece un alto número de hemáties, depósito de hemosiderina en macrófagos, además de glóbulos hialinos eosinofílicos intra o extracelulares, formados por productos de la degradación de eritrocitos. En algunos casos puede estar presente el infiltrado inflamatorio con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.^{5,14} Las células tumorales son positivas para vimentina, y también para el factor VIII, CD34 y CD31.⁸

Varias técnicas moleculares y serológicas (hibridización *in situ*, PCR, Western blot, ELISA) pueden utilizarse para la investigación de la infección por el VHH-8, con diferentes tasas de sensibilidad entre las mismas. De forma semejante a otros virus del herpes, el VHH-8 es capaz de determinar infección latente en el portador humano, el tejido linfóide de la orofaringe es el principal sitio de replicación viral durante periodos intermitentes de reactivación lítica del virus, los cuales generalmente son asintomáticos.¹² Por tanto, se presume que la exposición a

saliva sea responsable de la transmisión sexual entre adultos y de los casos de transmisión horizontal.¹²

Los tratamientos de las diversas formas clínicas del sarcoma de Kaposi no difieren esencialmente entre sí. Sin embargo, la naturaleza indolente de la forma clásica permite diagnósticos más tempranos, lo que posibilita la administración de tratamientos locales, como escisión quirúrgica, láser, crioterapia y radioterapia con buenas tasas de respuesta. La terapia antirretroviral constituye la base del tratamiento de los pacientes VIH-positivos, muchos alcanzan completa remisión de las lesiones después de la reconstitución inmunitaria obtenida con el tratamiento. Mientras tanto, casos con enfermedad multicéntrica, extensa o con daño visceral, sobre todo en la forma epidémica, a menudo requieren tratamientos sistémicos. La administración de antraciclinas liposomales (doxorubicina, adriamicina y daunorubicina) recientemente fue aprobada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado con el VIH. La presentación liposomal de estos fármacos demostró grandes concentraciones de tejidos en el lecho tumoral asociado con menor incidencia de efectos colaterales y mayor éxito terapéutico.¹⁵ Como consecuencia, la doxorubicina es hoy el quimioterapéutico de primera elección, en monoterapia, para los casos de sarcoma de Kaposi vinculados con el VIH. Anteriormente, la radioterapia podía representar una opción en casos que no respondieran a la quimioterapia debido a la habitual elevada radiosensibilidad de la neoplasia.

Las lesiones viscerales con posibilidad de hemorragia digestiva y pulmonar maciza determinaron la administración inmediata de la quimioterapia combinada para el tratamiento del paciente cuyo caso se comunica, ya que la asociación de agentes suele proporcionar mayores tasas de remisión en pacientes con daño pulmonar.¹⁵ En general, la remisión del sarcoma de Kaposi puede alcanzarse con el tratamiento antirretroviral. No obstante, la necesidad de tratamientos más efectivos y menos tóxicos y los avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos del VHH-8 han permitido el desarrollo y experimentación de distintos tratamientos contra el sarcoma de Kaposi conocidos como “terapias moleculares dirigidas” (Cuadro 2).^{9-11,16-18}

Aunque el paciente descrito mostró características morfológicas típicas de la forma clásica del sarcoma de

Cuadro 2. Principales fármacos en estudio para la terapia molecular dirigida contra el sarcoma de Kaposi y sus dianas terapéuticas^{9-11,16-18}

Fármaco	Diana terapéutica
Rapamicina	Acción sobre la vía PI3K/AKT/mTOR con inhibición de la sarcomatogénesis causada por el vGPCR
Bortezomib	Inducción de reactivación de la fase lítica del VHH-8 en la realización de BETR terapia. Acción sobre NF-κB
Sorafenib	Acción sobre varias quinasas, inhibición de receptores del factor del VEGF, PGDF y c-kit
Imatinib	Inhibición de tirosina-quinasas, inhibición del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDF) y del c-kit
COL-3	Inhibición de metaloproteinasas de la matriz
PI-103	Inhibición independiente de la PI3Kα en mTOR

mTOR: del inglés, *mammalian target of rapamycin*; PI3Kα: del inglés, *phosphatidylinositol 3-kinase alpha*; vGPCR: del inglés, *viral G protein-coupled receptor*; BETR terapia: del inglés, *bortezomib-induced enzyme targeting of radionuclide therapy*; c-kit: del inglés, *tyrosine kinase receptor*.

Kaposi, la coinfección con VIH parece haber determinado la evolución acelerada del cuadro con afectación bilateral de los miembros inferiores, lesiones en los miembros superiores y ocurrencia temprana de lesiones pulmonares, en apenas ocho meses desde el inicio de las lesiones cutáneas. La respuesta a la quimioterapia fue rápida en lo que se refiere a parámetros hematimétricos y moderada de las lesiones cutáneas y viscerales después de seis ciclos.

Los hallazgos clínicos de este caso ponen de manifiesto la necesidad de realizar pruebas serológicas para la detección del VIH a todos los pacientes con sospecha de sarcoma de Kaposi, así como el rastreo de daño sistémico, en busca de la clasificación clínica apropiada y el tratamiento correcto.

REFERENCIAS

- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigment sarkom der Haut. Archiv für Dermatologie Syphilis 1872;4:265-272.
- Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. Cancer 2000;88(3):500-517.
- Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men-New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30(25):305-308.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994;266(5192):1865-1869.
- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. Mod Pathol 2008;21(5):572-582.
- Ascherl G, Hohenadl C, Monini P, Zietz C, et al. Expression of human herpesvirus-8 (HHV-8) encoded pathogenic genes in Kaposi's sarcoma (KS) primary lesions. Adv Enzyme Regul 1999;39:331-339.
- Rivas C, Thlick AE, Parravicini C, Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53. J Virol 2001;75(1):429-438.
- Potthoff A, Brockmeyer NH. HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenesis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5(12):1091-1094.
- Sodhi A, Chaisuparat R, Hu J, Ramsdell AK, et al. The TSC2/mTOR pathway drives endothelial cell transformation induced by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor. Cancer Cell 2006;10(2):133-143.
- Sullivan R, Dezube BJ, Koon HB. Signal transduction targets in Kaposi's sarcoma. Curr Opin Oncol 2006;18(5):456-462.
- Chaisuparat R, Hu J, Jham BC, Knight ZA, et al. Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi's sarcoma. Cancer Res 2008;68(20):8361-8368.
- Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. J Clin Invest 2010;120(4):939-949.
- Kolios G, Kaloterakis A, Filiotou A, Nakos A, et al. Gastroscopic findings in Mediterranean Kaposi's sarcoma (non-AIDS). Gastrointest Endosc 1995; 42(4):336-339.
- Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. J Am Acad Dermatol 2008;59(2):179-206.
- Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 1998;16(7):2445-2451.
- Sarosiek KA, Cavallin LE, Bhatt S, Toomey NL, et al. Efficacy of bortezomib in a direct xenograft model of primary effusion lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(29):13069-13074.
- Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L, Masiello D, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005;23(5):982-989.
- Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. J Clin Oncol 2006;24(9):1389-1394.