

## Diseminación de Sarcoma de Kaposi después de la administración de corticoide. Reporte de caso

Sainz-Escarrega Víctor Hugo<sup>a</sup>, Montes de Oca-Morales Melva Guadalupe<sup>b</sup>

### Resumen

Paciente masculino de 26 años de edad con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que debuta con tuberculosis pulmonar (TB). En las citas de control se observan lesiones orales violáceas compatibles con sarcoma de Kaposi (SK). Durante la evolución del paciente, la TB se disemina a pericardio por lo que se inicia manejo con corticoesteroides (prednisona). Posterior a este tratamiento el paciente presenta exacerbación de síntomas respiratorios y presenta nuevos infiltrados bilaterales e intersticiales algodonosos por lo que se sospecha de diseminación de SK a pulmón. Se confirma diagnóstico por biopsia pulmonar y se inicia manejo quimioterapéutico con paclitaxel.

El sarcoma de Kaposi asociado a VIH es un desorden multifocal angioproliferativo que afecta principalmente al tejido mucocutáneo con invasión a diversos órganos. A pesar de la introducción del tratamiento antiretroviral de alta eficacia (TAR), esta enfermedad aún se desarrolla en aproximadamente 15% de los pacientes infectados con VIH. La patogénesis es compleja e involucra la interacción entre virus herpes simple tipo 8 (VHS-8), VIH, citocinas inflamatorias y factores angiogénicos.

**Palabras clave:** corticoide, quimioterapia, sarcoma de Kaposi, tuberculosis, virus de inmunodeficiencia humana, virus herpes simple tipo 8.

## Case report: Dissemination of Kaposi's sarcoma after the administration of corticoid

### Abstract

26-years-old male patient diagnosed with infection by Human Immunodeficiency Virus (HIV) onset with pulmonary tuberculosis (TB). In the appointments of control, the patient shows violaceous oral lesions compatible with Kaposi's sarcoma (KS). During the evolution of the patient, the TB disseminates to the pericardium and a treatment with corticosteroids (prednisone) was started. Subsequently, the patient presented a variety of breathing symptoms exacerbation and bilateral interstitial infiltrates, suspecting of dissemination of KS to the lung. The diagnostic is confirmed through a pulmonary biopsy and chemotherapeutic with paclitaxel is initiated.

The Kaposi's sarcoma associated with HIV is a multifocal disorder angioproliferative that primarily affects the mucocutaneous tissue with invasion to many organs. Despite the introduction of the highly active antiretroviral treatment, the disease develops in approximately 15% of the patients infected with HIV. The pathogenesis is complex and involves the interaction between herpes virus type 8 (HSV-8), HIV, inflammatory cytokines and angiogenic factors.

**Key words:** chemotherapy, corticoids, herpes virus type 8, human immunodeficiency virus, Kaposi's sarcoma, tuberculosis.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Instructor de técnicas quirúrgicas, CUCS, U de G.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. COESIDA.

Contacto: Sainz-Escarrega Víctor Hugo. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3339548760. Correo electrónico: vicsainze@gmail.com

Sainz-Escarrega V.H., Montes de Oca-Morales M. Diseminación de Sarcoma de Kaposi después de la administración de corticoide. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):108-110.

## Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK) es un desorden multifocal en el que prolifera el endotelio vascular que afecta al tejido mucocutáneo con invasión a diversos órganos. Se describen cuatro diferentes variantes: 1) forma clásica, que aparece en hombres mayores de descendencia Europea sin factores reconocidos, 2) africano o endémica, 3) iatrogénico y 4) asociado a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) o epidémico, cada uno con su propia historia natural, sitio de predilección y pronóstico.<sup>1,2</sup>

## Presentación de caso

Se trata de paciente masculino de 26 años de edad, mexicano, soltero, estudiante universitario quien es diagnosticado con infección por VIH por método de ELISA durante una hospitalización por un cuadro respiratorio de tos crónica con expectoración, fiebre de predominio nocturno, dolor pleurítico y pérdida de peso. Presenta datos imagenológicos compatibles con tuberculosis pulmonar. Se realizaron baciloscopías y cultivo de esputo confirmando el diagnóstico. Se realiza conteo de linfocitos CD4<sup>+</sup> los cuales se reportan con 111 células (4%) clasificándose como un estadio SIDA C3. Dos semanas posteriores al inicio de antitímicos se inicia terapia antirretroviral (TAR) a base de tenofovir/emtricitabina/efavirenz, junto con trimetoprim/sulfametoxazol como agente profiláctico para infección por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). El paciente fue dado de alta por mejoría. Durante sus citas de control, a la exploración física se nota presencia de 2 tumoraciones en cavidad oral, una localizada en carrillo derecho de aproximadamente 5 x 2 cm de coloración violácea y bordes irregulares, otra más en paladar duro ipsilateral. En cuello se encontraron múltiples adenopatías no dolorosas y móviles, en tórax la presencia de *pectus excavatum* sin otros datos patológicos. Como abordaje del caso se toma biopsia de lesión en carrillo confirmando diagnóstico por estudio histopatológico de SK. En la radiografía de tórax inicial se muestra infiltrado micronodular bilateral y cardiomegalia grado 2. Por el hallazgo de la cardiomegalia y el antecedente del diagnóstico de TB pulmonar se realiza ecocardiograma en el que reporta derrame pericárdico de <300 ml probablemente secundaria a TB sin compromiso hemodinámico por lo que se agrega al manejo prednisona a dosis de 25 mg cada 12 horas en un esquema de reducción de dosis semanal. Se realiza gasometría arterial en la que se reporta hipoxemia con <60 mmHg de PO<sub>2</sub> y un gradiente alvéolo-arterial de 40. Días posteriores presenta exacerbación de los síntomas respiratorios, auscultándose disminución de la ventilación en base izquierda y presencia de edema pretibial. Ante este cuadro se sospecha de extensión de SK a nivel pulmonar. Se toma nueva radiografía en la que se observa infiltrado intersticial, algodonoso, multilobar, bilateral, como se muestra en la imagen 1A. Se realiza tomografía axial computarizada de tórax observándose múltiples nódulos bilaterales y lesiones en flama (Imagen 1B). Con estos hallazgos se solicita broncoscopia con lavado broncoalveolar, se realizaron tinciones, inmunofluorescencia para detección

de PCP y cultivos los cuales se reportan negativos. Se procede a realizar biopsia pulmonar a "cielo abierto" de la cual se reporta en el estudio histopatológico SK. Debido a la extensión de la enfermedad y a la gravedad del caso se inicia inmediatamente quimioterapia basada en paclitaxel.

## Epidemiología

Aún cuando la introducción de TAR ha conducido a una reducción marcada en la incidencia de SK asociado a VIH, la enfermedad aun se desarrolla en aproximadamente 15% de los pacientes con SIDA en países desarrollados y puede ocurrir a pesar de un buen control de la infección. La incidencia sigue siendo alta en África sub-sahariana, donde la coinfección con VHS-8 y VIH se ha encontrado.<sup>3</sup> El SK asociado a VIH no se relaciona exclusivamente con el conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> aunque es más común que ocurra en el contexto de una inmunosupresión avanzada, pudiendo presentarse como la primera manifestación de la infección por VIH en algunos pacientes. El VHS-8 puede ser detectado en casi todas las lesiones de SK y en el 50%, en células mononucleares. La seropositividad a VHS-8 en pacientes con VIH-1 se sitúa entre el 30-35% en hombres y 4% en mujeres, he ahí que las mujeres infectadas por VIH presentan menor incidencia de esta neoplasia.<sup>1,2,4,5,6</sup>

## Etiopatogenia

La patogénesis del SK involucra la interacción entre VHS-8, VIH, citocinas inflamatorias y factores angiogénicos en la presencia de inmunosupresión profunda. El VIH contribuye a la patogénesis del SK a través de varios mecanismos: la proteína Tat promueve directamente la replicación de VHS-8, a su vez, existe una elevada producción de citocinas inflamatorias lo que causa una discapacidad inmunológica que conduce al desarrollo de la neoplasia.<sup>6</sup>

## Manifestaciones clínicas

La lesión típica de SK asociado a VIH suele ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo violáceo en la piel, cambio de coloración de la mucosa bucal o aumento de un ganglio linfático. Estas lesiones aparecen frecuentemente en áreas expuestas al sol. Pueden ser aisladas o confluentes, variar en tamaño desde milímetros hasta centímetros.<sup>3</sup> Todas sus formas pueden presentarse en la cavidad oral, sin embargo, en el asociado a VIH las lesiones orales son más comunes reportándose hasta en un 22% de los pacientes de los cuales

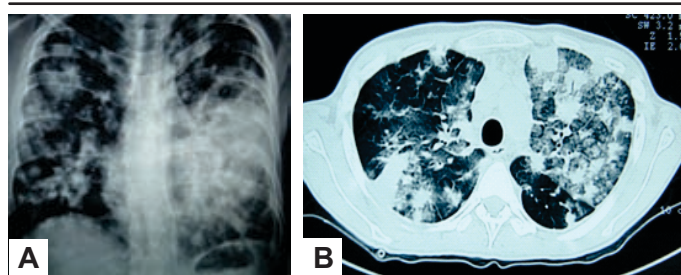


Figura 1. A, radiografía posteroanterior de tórax. B, tomografía axial computarizada de tórax.

hasta 71% puede desarrollar lesiones concurrentes en piel y órganos internos.<sup>1</sup>

Los sitios más comunes de localización extra-cutánea son los ganglios linfáticos, seguido del tracto gastrointestinal y los pulmones.<sup>7</sup> El SK pulmonar es una complicación tardía potencialmente fatal que se presenta con tos, disnea y hemoptisis. Sin embargo, existe la variante asintomática la cual se presenta sólo como hallazgo en la radiografía de tórax, caracterizándose como un infiltrado retículo-nodular difuso con derrame pleural en el 70% de los casos.<sup>1,6,8</sup> Esta variante tenía una media de supervivencia menor a 6 meses en la era pre-TAR.<sup>1,3,5</sup>

### Diagnóstico

El estándar de oro es la biopsia lesional con estudio histopatológico. Microscópicamente las lesiones se caracterizan por presentar células tumorales fusiformes, extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina, células inflamatorias y datos de angiogénesis.<sup>1</sup> El diagnóstico diferencial se realiza con linfoma, granuloma piógeno, linfedema, angiomatosis bacilar e infecciones cutáneas por micobacterias.<sup>6,8</sup>

### Tratamiento

La introducción de TAR en 1996 fue seguida de una caída en la incidencia de SK. El mecanismo subyacente en la prevención y regresión del SK está relacionado con la reconstitución inmunológica, aumento en la actividad celular citotóxica (células T CD8) y supresión de la replicación viral. Sin embargo, existe evidencia de que los agentes antirretrovirales pueden poseer efecto anti-tumoral directo lo cual ha sido sujeto a revisión reciente.<sup>7</sup> Aunque la TAR no afecta directamente la replicación del VHS-8, indirectamente disminuye su carga viral y entonces el SK continúa siendo la neoplasia asociada a VIH más frecuente.<sup>6</sup>

Tres factores importantes se han asociado con la regresión de SK por TAR: 1) aumento en la reconstitución inmune 2) inhibición de la replicación del VIH que resulta en el descenso de su proteína Tat y 3) la reducción en la producción de citocinas intracelulares. Estudios recientes indican que la remisión de SK puede alcanzarse con el uso de TAR que contenga inhibidores de proteasa (IP) debido a su actividad directa y potente efecto anti-angiogénico.<sup>3</sup>

Los pacientes con enfermedad sintomática o enfermedad visceral que amenaza la vida, la terapia quimioterapéutica es indispensable, mientras que para los pacientes asintomáticos con lesiones indolentes la TAR por sí sola puede resultar en regresión completa. La enfermedad visceral o edema asociado a tumor así como enfermedad cutánea extensa son considerados como indicación para quimioterapia sistémica, idealmente en combinación con TAR.<sup>8</sup> Se ha demostrado que los glucocorticoides tienen un efecto estimulador en el crecimiento de las células fusiformes.<sup>5</sup> Guo *et al* demostraron que los corticosteroides exógenos estimulan la proliferación de SK en individuos con VIH. También han demostrado que los receptores para corticosteroides son altamente expresados en tejidos neoplásicos.<sup>2</sup>

Las antraciclinas liposomales son nuevas formulaciones de antraciclinas ya conocidas, daunorrubicina y doxorubicina, en las cuales los compuestos libres son atrapados en liposomas recubiertos en polietilenglicol. Este proceso altera el perfil farmacocinético, con efectos que incluyen mayor duración sistémica, disminución en su aclaramiento renal o hepático, aumento en la actividad tumoral y menos efectos tóxicos. Ambos compuestos han sido estudiados de forma extensa y han sido aprobados por la FDA como primera línea de tratamiento en SK.<sup>3</sup> Paclitaxel es un agente citotóxico sistémico aprobado como medicamento de segunda línea con base en los resultados de ensayos fase II, teniendo tasas de regresión de 59 a 71%, con una duración media de respuesta de 10 meses.<sup>9</sup> En resumen, paclitaxel representa un fármaco efectivo para el tratamiento de SK avanzado en pacientes VIH-positivos que han fallado a la quimioterapia sistémica de primera línea.

### Conclusión

El SK, aún con TAR es una de las neoplasias más comunmente asociada a VIH. Se han estudiado diversos regímenes citotóxicos y compuestos antiangiogénicos, sin que exista actualmente un tratamiento que proporcione cura definitiva, por lo que su manejo debe tomar en cuenta distintos aspectos específicos para cada paciente, incluyendo sus co-morbilidades como la presencia de TB, SIRS (Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inflamatoria) e infecciones por PCP, además de las interacciones farmacológicas que se puedan presentar. Durante el manejo del caso se optó por usar paclitaxel debido a la no disponibilidad del compuesto liposomal de doxorubicina, basado en la evidencia de que ningún otro compuesto quimioterapéutico ha demostrado superioridad. Cabe mencionar que el uso de corticoesteroide se justificó por la evidencia clínica de infección por PCP en una variante severa. La TAR, en particular el uso de IP's, tiene implicaciones cruciales en tratamiento de esta neoplasia por sus acción antiangiogénica, previamente descrita.

### Referencias bibliográficas

1. Fatahadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
2. Taniguchi T, *et al.* Disseminated cutaneous and visceral Kaposi sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving corticosteroids and tacrolimus. *Mod Rheumatol* 2011;21:309-312
3. Cianfroca M, *et al.* Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3969-77.
4. Cattelan A, *et al.* Novel pharmacological therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *Expert Opin. Invest Drugs* 2004;13:501-513
5. Fauci A, Lane C. Enfermedad por VIH: SIDA y trastornos relacionados, Harrison principios de Medicina Interna, 16ª edición, México, DF. McGraw-Hill Interamericana (2006) 1194:1264.
6. Feller L, Lemmer J. Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma. *Infect Agent Cancer.* 2008 Jan 21;3:1.
7. Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2005;5(2): 215-219.
8. Sue Jessop. HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Dermatol Clin* 2006;24:509-520.
9. Gill PS, Tulupule A, Espina BM *et al.* Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:1876-1883