

Sarcoma de Kaposi diseminado como manifestación de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en un paciente con infección por VIH

Disseminated Kaposi sarcoma as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with infection by HIV

Silvano Bertozi¹, Franz Robalino¹, Aracely Jácome², Cinthya Gualotuña¹ y Pedro León³

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Docente de Calderón. Quito, Ecuador.

²Servicio de Dermatología, Hospital General Docente de Calderón. Quito, Ecuador.

³Servicio de Patología, Hospital General Docente de Calderón. Quito, Ecuador.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

El artículo no posee financiamiento de ningún tipo.

Recibido: 2 de enero de 2024/ Aceptado (segunda versión): 4 de septiembre de 2024

Resumen

El sarcoma de Kaposi es el cáncer más frecuente entre las personas que viven con VIH y se presenta asociado generalmente a un estado inmunológico deficiente. Es causado por la infección de las células endoteliales por el virus herpes humano tipo 8. Afecta al sistema tegumentario, aunque puede diseminarse a otros órganos. La rápida progresión de la enfermedad puede darse en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, que consiste en el agravamiento de las lesiones preexistentes posterior al inicio de la terapia anti-retroviral. Se presenta el caso de un paciente masculino joven, con infección por VIH, que desarrolló un sarcoma de Kaposi como manifestación del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi diseminado; VIH-SIDA; síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Abstract

Kaposi sarcoma is the most common cancer among people living with the human immunodeficiency virus (HIV) and is generally associated with a poor immune status. It results from infection of the endothelial cells by human herpes virus 8 and affects the integumentary system, but it can also spread to other organs, being called disseminated Kaposi's Sarcoma. The rapid progression of the disease can occur in the context of an inflammatory reconstitution immune syndrome (IRIS), which consists of the aggravation of pre-existing lesions after the start of antiretroviral therapy. The case of a young male patient diagnosed with HIV with an aggressive Kaposi's Sarcoma as a manifestation of the inflammatory reconstitution immune syndrome is reported.

Keywords: Disseminated Kaposi's sarcoma; HIV AIDS; inflammatory reconstitution immune syndrome.

Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor de células fusiformes de origen vascular asociado a la infección por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8), que infecta las células endoteliales. Afecta principalmente al sistema tegumentario, aunque puede comprometer también otros órganos¹. Se denomina SK epidémico cuando se presenta asociado al VIH, siendo uno de los cánceres más frecuentes en las personas que viven con este virus^{1,2}.

La prevalencia de esta enfermedad varía dependiendo de la situación geográfica. En México hasta 7% de los pacientes con infección por VIH/SIDA padecen de una neoplasia maligna y 70% de los mismos son SK³. En Ecuador no existen cifras oficiales, sin embargo, en un estudio de prevalencia de SK en pacientes con infección por VIH en un hospital de Guayaquil se concluyó que cada paciente con diagnóstico de VIH presentaba un riesgo relativo de 10 de desarrollar SK⁴.

La terapia anti-retroviral (TAR) es el pilar del tratamiento de esta patología, no obstante, en algunos pacientes puede causar un síndrome

Correspondencia a:

Franz Robalino

franz55843@gmail.com

inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), agravando paradójicamente el curso de la enfermedad³.

A continuación, comunicamos el caso de un paciente joven con infección por VIH que desarrolló un SK diseminado como manifestación de un SIRI.

Caso clínico

Varón de 31 años de edad, de nacionalidad venezolana, con antecedentes de actividad sexual con hombres e infección por VIH de ocho años de evolución, sin TAR. Acudió al hospital por pérdida de peso marcada de un mes de evolución, tos con expectoración abundante de dos semanas y aparición de lesiones cutáneas violáceas. Al examen físico se evidenció una palidez generalizada y compromiso del estado general. En el paladar duro se observó una lesión muy discreta, de coloración violácea, ligeramente elevada. En pulmones se auscultó el murmullo vesicular disminuido en forma bilateral, con crepitantes bibasales. En la piel, existían varias lesiones eritemato-violáceas que se distribuían en la cara, tronco y extremidades. (Figura 1). Se decidió su hospitalización para su manejo integral.

Se realizaron exámenes de laboratorio, en que destacó un hemograma con neutropenia, linfopenia y anemia leve. Los reactantes de fase aguda fueron bajos, y los perfiles metabólico, hepático y renal estaban dentro de parámetros normales. Las serologías para TORCH fueron negativas; la carga viral para VIH fue de 266.000 copias/ml y los linfocitos T-CD4 de 57 céls/mm³, por lo que se le catalogó en fase SIDA. Se realizó un estudio histopatológico de las lesiones cutáneas, que fue compatible con una neoplasia mesenquimal de origen vascular, y que confirmó la sospecha clínica de un SK (Figura 2).

Por la sintomatología respiratoria se efectuó una tomografía de tórax que mostró un proceso inflamatorio/

infeccioso parenquimatoso pulmonar bilateral en los lóbulos superiores e inferiores. Se realizó un estudio de GenXpert® MTB/RIF en esputo que fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis* no resistente a rifampicina. Adicionalmente, la prueba de lipoarabinomanano (LAM) en orina resultó positiva, confirmando una afectación extrapulmonar. El paciente no presentó ningún síntoma o signo que orientara al órgano extrapulmonar afectado, por lo que no se realizaron más estudios, según el protocolo nacional de manejo de tuberculosis (TB).

En el contexto de un paciente inmunocomprometido con TB sensible se inició tratamiento anti-tuberculoso de primera línea con un esquema de cuatro fármacos (isoniazida [H], rifampicina [R], pirazinamida [Z] y etambutol [E]) administrándose con la pauta 2HRZE/4HR; sin



Figura 1. Lesiones cutáneas eritemato-violáceas en la cara, tórax y extremidades.

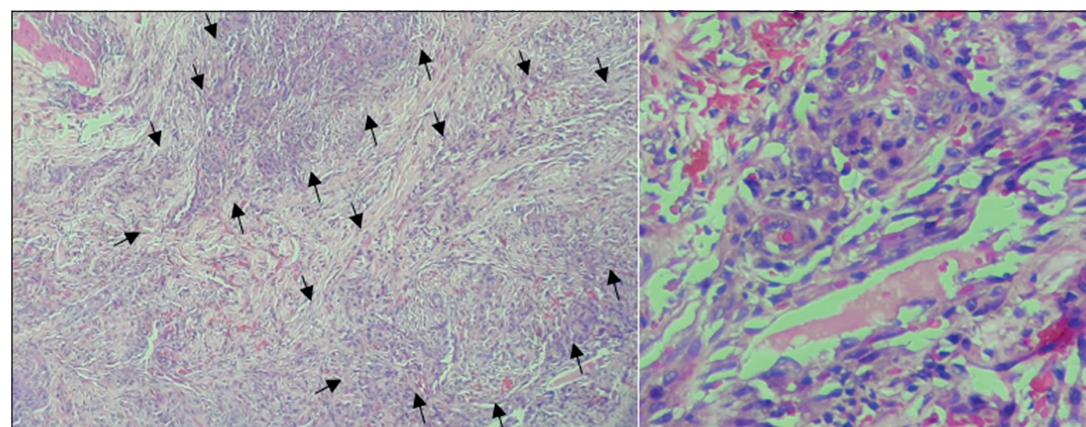


Figura 2. Corte histológico de lesión cutánea del brazo derecho: A nivel dérmico se aprecia proliferación mesenquimal irregular de origen vascular estromal con formación de hendiduras y luces revestidas por células con atipia, núcleo irregular y nucleolo prominente (área circunscrita entre flechas), distribuidos en varios focos superficiales y profundos, acompañados de extravasación de eritrocitos. Los hallazgos fueron compatibles con un sarcoma de Kaposi (estadio de placa).

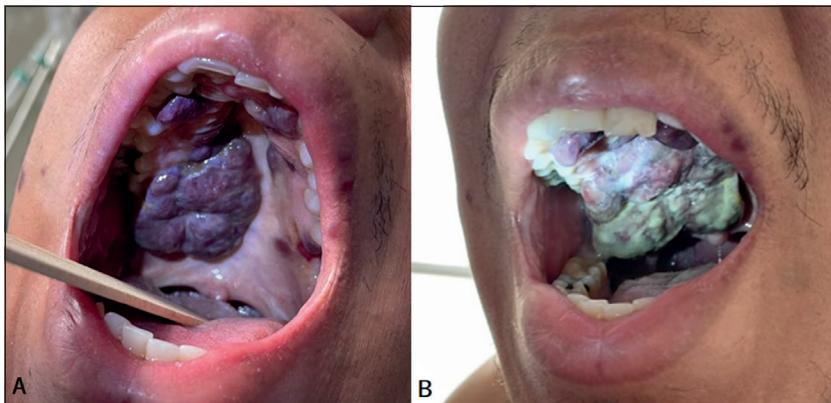


Figura 3. A: Lesión de sarcoma de Kaposi en cavidad oral, dos semanas después del inicio de la TAR. B: Tres semanas de iniciada la TAR; se aprecia el incremento marcado del tamaño de la lesión ocupando gran parte de la orofaringe con sobreinfección candidiásica añadida.

embargo, debió suspenderse en dos oportunidades por alteraciones marcadas en la función hepática.

Un mes después de su ingreso y debido al fallo hepático mencionado, en decisión conjunta con el comité de TB se dio inicio primero a la TAR con esquema tenofovir 300 mg/ lamivudina 300 mg/ dolutegravir 50 mg, una vez al día. Una semana después se reinició la terapia anti-tuberculosa, esta vez con esquema 9HRE debido a los efectos adversos presentados con el esquema previo; este tratamiento tuvo buena respuesta clínica y tolerancia.

Dos semanas después del inicio de la TAR el paciente presentó un aumento paulatino en el número y el tamaño de lesiones cutáneas, con un rápido y agresivo aumento del tamaño de la lesión del paladar duro, la cual llegó a comprometer gran parte de la orofaringe (Figura 3). Concomitantemente, el paciente empezó a presentar disfagia progresiva a sólidos por lo que se realizó una endoscopia digestiva alta, en que se visualizó una gran masa en la hipofaringe que obstruía 80% del lumen, hallándose en esófago y estómago varias lesiones violáceas. Se efectuó

el estudio histopatológico de las lesiones del paladar y tracto gastrointestinal obteniendo resultado concordante con SK (Figura 4).

Tomando en cuenta la progresión de las lesiones del SK posterior al inicio de la TAR, se interpretó este proceso al SIRI. Se mantuvo el tratamiento antituberculoso, sin signos de deterioro de la función respiratoria, descartándose un SIRI secundario a TB. Asimismo, se realizaron exámenes que no encontraron otras enfermedades oportunistas. Un control inmunológico evidenció una carga viral de VIH de 58 copias/ml y un recuento de CD4 en 240 céls/mm³, lo que apoyó la sospecha clínica del SIRI.

Al no disponer de una evaluación oncológica inmediata, y debido al compromiso de la vía respiratoria alta y disfagia se consideró la administración de terapia con corticoesteroides para disminuir el edema circundante a la masa en la hipofaringe; recibió prednisona 40 mg por 10 días, y posteriormente 10 mg al día por otros 10 días más, con una buena respuesta clínica, y mejoría considerable de la deglución.

Tres semanas después fue valorado por Oncología. Recibió quimioterapia con paclitaxel, manteniéndose la terapia anti-tuberculosa y anti-retroviral, sin complicaciones. Despues de tres meses de hospitalización y debido a la notable mejoría en su estado de salud fue dado de alta.

Acudió a control en consulta externa un mes después donde se apreció con ganancia de peso notable y disminución del número de lesiones cutáneas; la carga viral fue indetectable y las células CD4 se mantenían sobre 200 céls/mm³. Dos meses después y posterior a dos ciclos de quimioterapia se apreció una disminución marcada del tamaño de la lesión en cavidad oral y la remisión casi completa de las lesiones cutáneas (Figura 5). El paciente finalmente concluyó ocho ciclos de quimioterapia y sus lesiones desaparecieron por completo. No fue posible la realización de una EDA de control, aunque inferimos una mejoría de las lesiones digestivas y de la hipofaringe dada la buena evolución del resto de lesiones.

Figura 4. A: Corte histológico de lesión del paladar: mucosa con neoplasia mesenquimal de origen vascular, caracterizada por un infiltrado difuso de vasos de morfología variable, algunos forman cordones, otros ovoides y otros son irregulares, dentados con ramificaciones. B: Corte histológico de lesión de esófago: neoplasia mesenquimal de origen vascular, hallazgos histológicos similares a los descritos anteriormente.

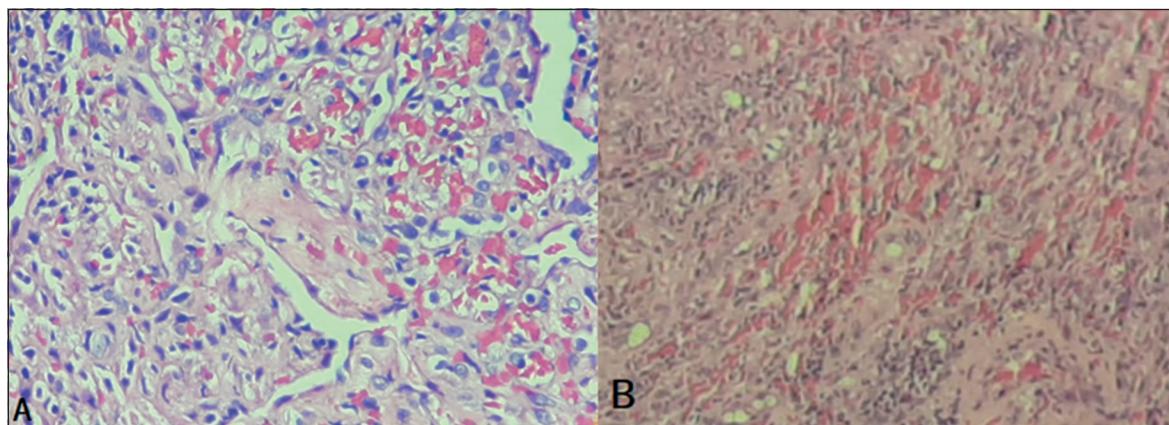




Figura 5. Evolución de las lesiones de sarcoma de Kaposi después de dos ciclos de quimioterapia con paclitaxel.

Discusión

El SK es un tumor asociado a la infección por VHH-8, conocido también como virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (HVSK), el cual es capaz de infectar varios tipos de células incluidas células B, monocitos, y células endoteliales⁵. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH no controlada, aunque puede aparecer en pacientes con recuentos de células CD4 altos^{1,5}.

Las lesiones cutáneas clásicas suelen ser elevadas o planas, pigmentadas (variando entre un color rosa pálido a púrpura vivo sin palidecer), múltiples e indoloras; estas aparecen de manera independiente y no como resultado de una metástasis por lo que se considera al SK como una enfermedad multifocal^{3,5}. A pesar de la apariencia característica de la lesión es mandatorio confirmar el diagnóstico mediante una biopsia^{5,6}. En el estudio histopatológico se describe una proliferación vascular en la dermis con formación de espacios sin revestimiento de endotelio, células tumorales proliferativas en forma de huso, hemorragia extravascular, infiltración inflamatoria linfoplasmocítica y proliferación de células fusiformes^{6,7}.

Cuando existe un grado profundo de inmunosupresión (linfopenia marcada de células T CD4) a menudo las lesiones tienden a diseminarse. En estos casos, las lesiones pueden aparecer en cavidad oral, ganglios linfáticos o en órganos viscerales, como el tracto gastrointestinal o los pulmones, denominándose SK diseminado^{5,6}. La afectación oral ocurre en 71% de los pacientes con SK asociado a VIH en fase SIDA y constituye la presentación

inicial del SK en un 22% de los casos⁷. Las lesiones viscerales pueden ocurrir con frecuencia en pacientes en fase SIDA y SK cutáneo (más de 50% de pacientes con compromiso gastrointestinal)^{6,8}. En un estudio descriptivo realizado en Colombia, entre los años 2011 y 2020, se encontró que 33% de 135 pacientes con SK presentaba lesiones gastrointestinales concomitantes y de ellos, 41% presentaban una lesión en la orofaringe, 20,8% en el estómago y 16,7% en el colon⁹. En el presente caso, el paciente presentó una discreta lesión en la cavidad oral en su primera valoración la cual hizo sospechar de una afectación gastrointestinal. Debido a los limitados recursos en ese primer momento no fue posible la realización de una EDA, la cual hubiese definido la afectación gastrointestinal desde un inicio.

Las lesiones del SK pueden diseminarse de manera más rápida en el contexto del SIRI. Esta consiste en una respuesta hiperinflamatoria desregulada contra infecciones oportunistas con agravamiento de la condición preexistente y ocurre posterior a la mejoría en el recuento de los linfocitos CD4 y la respuesta inmune una vez iniciada la TAR¹⁰⁻¹². Es imperativo el estudio de todas las posibles enfermedades oportunistas que puedan desarrollar un SIRI, así como su manejo oportuno¹¹. En el presente caso, posterior al inicio de la TAR y mejoría de la inmunidad, las lesiones aumentaron rápidamente en número y tamaño, situaciones que apoyaron la sospecha clínica de este síndrome.

Cabe destacar, que frente a un SIRI, en el contexto del SK, el uso de corticoesteroides se encuentra desaconsejado por el riesgo del progresión de la enfermedad¹², no obstante, en este caso particular se sopesó entre el riesgo/

beneficio de su acción antiinflamatoria en disminuir el edema cercano a la masa hipofaringea y así impedir una obstrucción inminente de la vía aérea. En última instancia, el resultado fue satisfactorio ya que mejoró la sintomatología, sin ocasionar una progresión del SK.

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de un SIRI, tales como: inicio de la TAR en pacientes de sexo masculino y edades tempranas, un valor bajo de linfocitos CD4 al momento de inicio del tratamiento y/o un incremento rápido de los mismos posterior a la TAR¹⁰; todos estos factores se presentaron en nuestro paciente. Al tratarse de un agravamiento de una condición sintomática preexistente se catalogó a este paciente como un SIRI de tipo “paradójico”¹⁰.

El SIRI puede ser desencadenado por otras enfermedades oportunistas. Las manifestaciones clínicas de un SIRI secundario a una TB se manifiestan por un empeoramiento de los síntomas respiratorios, cambios en el patrón radiográfico o aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, que causan obstrucción respiratoria. Igualmente podría presentarse como una hepatitis aguda, resultando difícil la diferenciación con una toxicidad inducida por medicamentos¹². Nuestro paciente tenía una TB pulmonar y extrapulmonar. Posterior al reinicio de la terapia anti-tuberculosa¹³ el paciente tuvo una buena respuesta clínica, sin deterioro respiratorio

por lo que se descartó que el SIRI fuera secundario a esta patología.

Según la clasificación de estadificación modificada del *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) del SK relacionado con el SIDA, la cual se basa en tres parámetros (tumor, estado inmunitario y enfermedad sistémica), nuestro paciente se clasificaba en la categoría de mal pronóstico^{6,8}. El pilar del tratamiento del SK es la implementación oportuna de la TAR la cual genera una regresión de las lesiones cutáneas en más de 50% dentro de los primeros seis a 12 meses del tratamiento; en caso de presentación sistémica grave se puede asociar quimioterapia a esta para potenciar el efecto^{6,14}. Las antraciclinas liposomales, como doxorubicina o daunorubicina, son los quimioterápicos de primera línea; sin embargo, varios estudios han demostrado la eficacia de paclitaxel en pacientes con SK en estadio avanzado y es preferido en entornos de ingresos bajos y medios por su costo razonable, obteniendo tasas de respuesta al fármaco entre 56 y 71%^{5,6,14}.

En nuestro paciente se dio quimioterapia a base de paclitaxel por su menor costo; posterior a la implementación de los primeros dos ciclos se vio una mejoría marcada mostrando una disminución paulatina del tamaño de las lesiones cutáneas, así como la localizada en la cavidad oral; una vez concluido ocho ciclos de quimioterapia todas las lesiones desaparecieron por completo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Mangusán R F, Ekwede I, Widell A. HIV-associated Kaposi sarcoma in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Nurs* 2022; 122: 32-40. doi: 10.1097/01.NAJ.0000901848.07128.92.
- 2.- Alluhaybi A F, Hatatah N M. HIV-Associated cutaneous Kaposi's sarcoma. *Cureus* 2021; 13: e13544. doi: 10.7759/cureus.13544
- 3.- Vazquez-Aguirre N A, Morales-Santaella A L, Hernandez-Monjaraz B. Sarcoma de Kaposi epidémico. Una revisión narrativa. *CyRS* 2021; 3: 49-59. https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2021.3.1.6
- 4.- Narváez Guamán A L, Yépez Espinosa M E. Prevalencia de Sarcoma de Kaposi en pacientes VIH positivo. Hospital Carlos Andrade Marín, 2019. Riobamba, Ecuador. Universidad Nacional de Chimborazo, 2020. http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/6428
- 5.- Ramaswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic treatment of HIV-associated Kaposi sarcoma 40 years on. *J Clin Oncol* 2022; 40: 294-306. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02040
- 6.- Cesarman E, Damania B, Krown S E, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 9. doi:10.1038/s41572-019-0060-9.
- 7.- Ma J-Y, Liu J-W. Disseminated Kaposi sarcoma. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 1711-4. doi:10.2147/CCID.S376060
- 8.- Tang A, Teh Y, Chea C, Yeo S, Chua H. Disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oxf Med Case Reports* 2018; 2018(12): omy107. doi:10.1093/omcr/omy107
- 9.- Maldonado C, Estupiñan D, Sepúlveda M, Gempeler-Rojas A, Zapata I, Rojas N, et al. Caracterización clínica y endoscópica del sarcoma de Kaposi gastrointestinal en una institución del suroccidente colombiano entre 2011 y 2020. *Rev Colomb Gastroenterol* 2023; 38: 271-7. https://doi.org/10.22516/25007440.1039
- 10.- Thapa S, Shrestha U. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/
- 11.- Ruzgas G, Eshan S, Ramanathan S, Gotumukul A, Bodapati R K. Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as disseminated Kaposi sarcoma. *Cureus* 2023; 15(2): e34832. doi: 10.7759/cureus.34832
- 12.- Brust J C, McGowan J P, Fine S M, Merrick S T, Radix A E, Vail R M, et al. Management of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2024 Mar. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570544/
- 13.- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición, 2018. Quito, Ecuador. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf
- 14.- Goyack L E, Heimann M A. Disseminated Kaposi sarcoma. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2021; 5: 491-3. doi:10.5811/cpcem.2021.9.53692. doi: 10.5811/cpcem.2021.9.53692