

Sarcoma de Kaposi en SIDA. Tratamiento con HAART y paclitaxel en tres casos de SK/SIDA con buena respuesta

AIDS-KAPOSI'S SARCOMA: treatment with HAART and paclitaxel on three cases of SK/AIDS with good response.

Ángeles Rothlin,¹ Sabrina Meik,² María Ferrari,³ Carolina López Santoro,² Claudia Franco,² María Inés Hernández,² Leonor Hrabar² y Alejandra Abeldaño⁴

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi (SK), descrito en 1872 por Moritz Kaposi, constituye en la actualidad la enfermedad maligna más frecuente asociada con la epidemia de SIDA. Generalmente se comporta con gran agresividad y, dejada a su libre evolución, produce la muerte en semanas o meses. Su incidencia ha disminuido drásticamente con la introducción de la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART). Cuando hay afectación sistémica está indicada la quimioterapia. Las antraciclinas constituyen las drogas de primera línea y el paclitaxel, de segunda.

Presentamos tres pacientes de sexo masculino, de entre 25 y 45 años. Dos de ellos refieren hábitos homosexuales y uno heterosexual, con SK asociado con SIDA. Todos presentaron lesiones mucocutáneas (dos orales y uno conjuntival) y extensión visceral.

En los tres casos observamos una respuesta altamente satisfactoria y rápida al tratamiento con paclitaxel en combinación con HAART.

(*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 465-469).

Palabras clave:

*sarcoma de Kaposi (SK),
terapia antirretroviral de
alta actividad (HAART),
paclitaxel.*

ABSTRACT

Kaposi's Sarcoma (KS) was described by Moritz Kaposi in 1872. It currently constitutes the most frequent malignant disease associated with AIDS. It is characterized by an extraordinary aggressiveness and if untreated it can lead to the patient's death in weeks or months. Its incidence has been significantly reduced as a consequence of the use of high activity anti retroviral treatment (HAART). In systemic disease, chemotherapy is indicated. Anthracyclines are the drugs of choice, while paclitaxel constitutes the second line of treatment.

We present 3 male patients with KS associated with AIDS, 25 to 45 -years old. Two of them referred to homosexual and one to heterosexual sexual habits. They all showed mucocutaneous lesions (two orally and one conjunctival) and visceral involvement.

In all cases we detected a fast and positive response to paclitaxel and HAART - combination treatment.

(*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 465-469).

Keywords:

*Kaposi's Sarcoma (KS),
high activity anti
retroviral treatment
(HAART), paclitaxel.*

Fecha de recepción: 07/06/2011 | Fecha de aprobación: 23/06/2011

¹ Médica dermatóloga. Jefa de residentes

² Médica dermatóloga

³ Médica residente. Cursista de la carrera de Especialistas de la SAD

⁴ Jefa de la Unidad de Dermatología. Docente Adscripta

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margal 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ángeles Rothlin, Uruguay 1042, 2º A, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. arothlin@hotmail.com

Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK), descrito en 1872 por Moritz Kaposi, ha sufrido un marcado incremento desde 1981, cuando se describieron los primeros casos de SIDA. Constituye una enfermedad marcadora de esta epidemia y, actualmente, es la neoplasia más frecuente en pacientes HIV positivos. Existe una estrecha relación con la homosexualidad y se presenta casi con exclusividad en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Tiene una amplia variabilidad clínica, con cuadros que van desde escasas lesiones hasta enfermedad mucocutánea rápidamente progresiva con afectación visceral.¹

Presentamos tres pacientes de sexo masculino, de entre 25 y 45 años. Dos de ellos homosexuales y uno heterosexual, con SK asociado con SIDA. Todos tenían lesiones mucocutáneas y compromiso visceral. En los tres casos observamos una respuesta altamente satisfactoria y rápida al tratamiento con paclitaxel en combinación con HAART.

Casos clínicos

Presentamos tres pacientes de sexo masculino, de entre 31 y 45 años, con SK asociado con HIV. El paciente número 1 consultó por lesiones generalizadas y equivalentes febriles de un mes de evolución; refirió hábitos promiscuos. Al examen físico presentó lesiones tumorales eritematovioláceas de entre 0,5 a 1 cm de diámetro, generalizadas, predominantemente en rostro y tronco; placa indurada eritematoviolácea dolorosa en planta derecha; lesión eritematoviolácea en paladar duro (foto 1); adenopatías inguinales bilaterales dolorosas. La biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de SK. La serología para HIV fue positiva. Se realizaron imágenes tomográficas que evidenciaron múltiples adenomegalias cervicales, axilares bilaterales, mesentéricas, en cadenas ilíacas externas e ingui-



Foto 1. Paciente 1: placa eritematoviolácea en paladar.

nales bilaterales y retroperitoneales. Se realizó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), sin particularidades.

El paciente número 2 consultó por lesiones generalizadas de un mes de evolución; refirió homosexualidad. Al examen físico presentó placas y lesiones tumorales eritematovioláceas en rostro, tronco y miembros (foto 2); lesiones eritematovioláceas en mucosa bucal a predominio de paladar blando y duro. En el laboratorio presentó anemia (Hto 26%, Hb 8 mg/dl), una eritrosedimentación elevada (113 mm/h), serología HIV positiva. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de SK. Se realizó una tomografía donde se evidenciaron múltiples imágenes nodulares peribroncovasculares de bordes mal definidos, ganglios axilares, cervicales e inguinales bilaterales y mediastinales. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar fue negativa, se interpretó como compromiso pulmonar por enfermedad de base. No se pudo realizar VEDA por imposibilidad de progresión del endoscopia por edema supraglótico.

El paciente número 3 consultó por una lesión en dorso; no sabía precisar tiempo de evolución. Como antecedentes personales cursó internación dos meses previos a la consulta por neumonía con diagnóstico de VIH en dicha internación. Refería homosexualidad. Al examen físico presentó una lesión tumoral eritematoviolácea de 0,8 cm de diámetro en la región vertebral interescapular y una lesión eritematosa en conjuntiva ocular izquierda (foto 3). Mostró anemia (Hto 31,4%) y serologías para HBV y HCV positivas. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de SK. En la VEDA se observó una lesión elevada esofágica rojo-violácea, cuya biopsia fue compatible con SK. En la tomografía se evidenciaron imágenes ganglionares a nivel de mediastino superior y axilares bilaterales.

Todos evidenciaron lesiones mucocutáneas, confirmadas por histopatología (foto 4), y extensión visceral. El paciente número 3, con diagnóstico de HIV previo al SK, desarrolló esta enfermedad oportunista luego de iniciado el HAART, mientras que en los otros dos pacientes se inició el tratamiento antirretroviral luego del diagnóstico de SK.

En los tres pacientes se inició tratamiento con paclitaxel. Los pacientes 1 y 2 presentaron regresión de lesiones mucocutáneas sin aparición de lesiones nuevas (fotos 5 y 6); en el paciente que había iniciado HAART previo al diagnóstico de SK no aparecieron lesiones nuevas en piel y persistió la lesión conjuntival (véase tabla 1).

Comentario

En 1994 se detectó el herpesvirus 8 (HVH-8) en el 90% de las lesiones de SK asociado con infección por HIV. Este virus es el responsable directo de todas las variantes del SK.¹⁻⁴ Constituye un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo del mismo.

La incidencia del SK ha disminuido drásticamente con la

introducción, en 1996, de la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART). En personas con HIV este tratamiento reduciría el riesgo de SK y de linfoma no Hodgkin.^{1,5} Los hombres homosexuales y bisexuales HIV positivos presentan SK más comúnmente que los pacientes con SIDA no asociado con homosexualidad.^{1,2,6-8}

Clínicamente se observan nódulos vasculares cutáneos y mucosos, ubicados en tronco superior, cabeza y cuello, y cavidad oral, a predominio de paladar⁷. Los sitios más comunes de compromiso visceral son: ganglionar (50%), gastrointestinal (50%) y pulmonar (37%).^{1,3} El compromiso pulmonar es la causa más común de muerte.⁴

El SK asociado con SIDA se comporta de manera agresiva, con progresión mucosa frecuente, y tiene una evolución mortal en semanas o meses sin tratamiento.^{1,5,9} Actualmente no hay un tratamiento curativo del SK asociado con SIDA. Están disponibles múltiples opciones terapéuticas, pero la terapia óptima es todavía incierta.⁴

En pacientes con lesiones nodulares localizadas se puede considerar la escisión local o la quimioterapia intralesional. En estadios tempranos, con enfermedad limitada a la piel o a las mucosas, la radioterapia produce buenos resultados terapéuticos.¹⁰

El tratamiento con HAART no sólo estabiliza o retrasa la progresión de las lesiones, sino que también puede reducirlas o erradicarlas.^{9,11} Este efecto parece estar ligado a la restauración del sistema inmunológico.⁵

Esta mejoría, e incluso la remisión clínica en pacientes que reciben HAART, se ve con mayor frecuencia cuando el esquema incluye inhibidores de las proteasas. Los inhibidores de

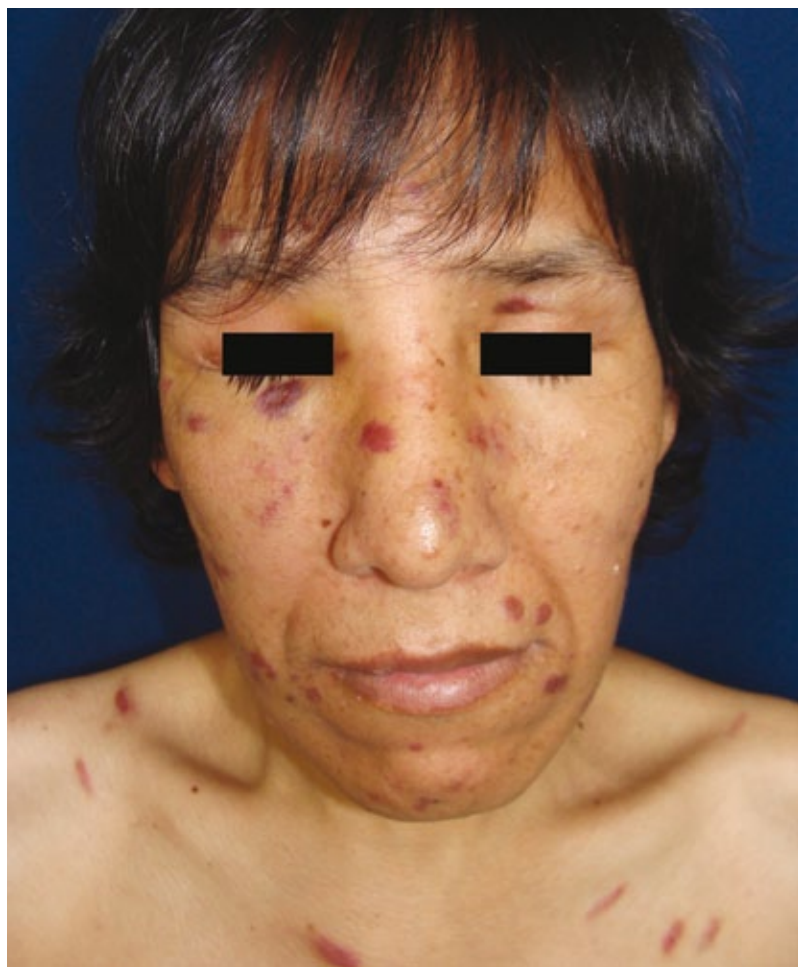


Foto 2. Paciente 2: placas y tumores eritematovioláceos en rostro y tronco superior.

TABLA 1

| Paciente | Nº 1 | Nº 2 | Nº 3 |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Sexo | Masc. | Masc. | Masc. |
| Edad | 45 | 38 | 31 |
| Antecedentes personales | Homosexual | Homosexual | Heterosexual |
| Antecedentes de enfermedad actual | HIV positivo (diagnóstico sincrónico con el SK) | HIV positivo (diagnóstico sincrónico con el SK) | HIV positivo (diagnóstico 7 meses previos al SK) |
| Afección cutánea | +++ | +++ | + |
| Número de lesiones | >10 lesiones | >10 lesiones | Única lesión |
| Localización | Rostro, tronco y miembros | Rostro, tronco y miembros | Dorso |
| Afección mucosa | Mucosa oral | Mucosa oral | Mucosa conjuntival |
| Afección visceral ganglionar | + | + | + |
| Pulmonar | - | + | - |
| Gastrointestinal | - | No se pudo evaluar | + (esofágico) |
| Diagnóstico | Biopsia cutánea: SK | Biopsia cutánea: SK | Biopsia cutánea: SK Biopsia esofágica: SK |
| Tratamiento | HAART (lamivudina, abacavir, efavirenz) Paclitaxel: 6 ciclos Trisemanales Dosis: 140 mg/ciclo | HAART (lamivudina, abacavir, saquinavir, ritonavir) Paclitaxel: 6 ciclos Trisemanales Dosis: 140 mg/ciclo | HAART (tenofovir, lamivudina, lopinavir) Paclitaxel: 3 ciclos Trisemanales Dosis: 120 mg/ciclo |



Foto 3. Paciente 3: lesión eritematosa en conjuntiva ocular.

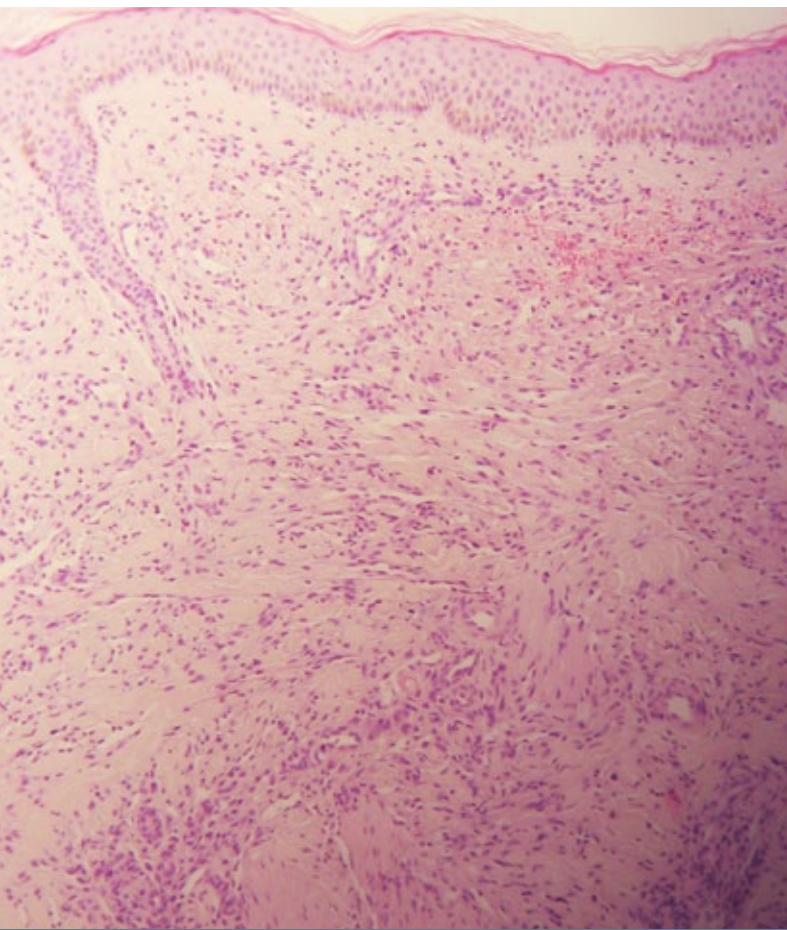


Foto 4. Histología: proliferación dérmica superficial de pequeños vasos en forma de hendidura.

las proteasas tienen una potente actividad antiviral y reducen la morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos.¹⁰ Éstos tendrían una actividad intrínseca contra el SK, independientemente de la reconstitución del sistema inmune.^{2,4-5,12}

Cuando el HAART como único tratamiento es inefectivo, o hay enfermedad sintomática o visceral, enfermedad mucocutánea rápidamente progresiva o linfedema sintomático, está indicado el tratamiento quimioterápico.^{4,13} Sólo cinco agentes han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de SK: alitretinoin gel (administración tópica), daunorrubicina y doxorrubicina liposomales, paclitaxel e interferón alfa como terapia sistémica.^{9,11} Otras terapias como los inhibidores de la angiogénesis se encuentran en estudio.^{1,4,14}

Las antraciclinas, daunorrubicina y doxorrubicina liposomales, son fármacos que se han mostrado más eficaces que la quimioterapia convencional; producen menos efectos adversos, por lo que en la actualidad constituyen el tratamiento de elección.⁴ En los pacientes que no responden al tratamiento con antraciclinas se puede intentar la administración de paclitaxel como fármaco de segunda línea. Este último, un antineoplásico que actúa como agente antimicrotubular, fue aprobado por la FDA como monoterapia para el tratamiento de SK avanzado.^{3,5} Ésta es una alternativa segura y efectiva como monoterapia.

Los pacientes presentados realizaron un promedio de 5 ciclos de paclitaxel con un esquema trisemanal. En los pacientes 1 y 2 se evidenció regresión de las lesiones cutáneo mucosas sin aparición de lesiones nuevas luego de 12 y 8 meses de seguimiento, respectivamente. El paciente 3 abandonó el tratamiento quimioterápico luego del tercer ciclo. Hasta entonces observamos regresión de la lesión cutánea sin aparición de lesiones nuevas, con persistencia de la lesión mucosa.

En la actualidad, el uso combinado de HAART y quimioterapia se asocia con una resolución más completa y duradera de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento del SK continúa siendo un desafío, sólo el 50% de los pacientes muestra una remisión completa.¹⁵

Conclusión

Desde la introducción del HAART se ha observado una marcada disminución de la incidencia y la morbimortalidad del sarcoma de Kaposi asociado con SIDA. En nuestro hospital, debido a la dificultad de acceso rápido a las antraciclinas, se utiliza el paclitaxel. A pesar de que en la literatura esta droga constituye un tratamiento de segunda línea, en los tres casos presentados en este trabajo observamos una respuesta altamente satisfactoria y rápida al tratamiento con paclitaxel en combinación con HAART.

Bibliografía

1. Schwartz R, Micali G, Nasca M, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59: 179-206.
2. Bermejo A, Forero O, Leiro V, Villoldo V. et al. Herpes virus 8 (HHV-8): ¿condición necesaria para el sarcoma de Kaposi?, *Dermatol. Argent.*, 2004, 10: 140-147.
3. Wilkins K, Turner R, Dolev J.C., LeBoit P.E. et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 54: 189-206.
4. Aldenhoven M, Barlo N.P, Sanders C.J. Therapeutic strategies for epidemic Kaposi's sarcoma, *Int. J. STD & AIDS*, 2006, 17: 571-578.
5. González del Castillo J, González Lahoz J. Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con la infección por VIH, en *Sarcoma de Kaposi* (852) (Nájera R. Ed.), Madrid, SEISIDA, 2002: 67-79.
6. Phillips A, Graves Jones A, Osmond D, Pollack L. et al. Awareness of Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus Among Men Who Have Sex With Men, *Sex. Transm. Dis.*, 2008, 35: 1011-1014.
7. Safai B, Samgadharan M.G, Koziner B, Godbold J. et al. Spectrum of Kaposi's Sarcoma in the Epidemic of AIDS, *Cancer research*, 1985, 45: 4646-4648.
8. Biggar R, Chaturvedi A, Bhatia K, Mbulaiteye S. Cancer risk in persons with HIV/AIDS in India: a review and future directions for research, *Infect. Agent. Cancer*, 2009, 4:4.
9. Trapero J, Del Romero Guerrero J, Cano Sánchez J, Rodríguez Martín C. et al. Relationship between oral Kaposi's sarcoma and HAART: Contribution of two cases reports, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Buc.*, 2008, 13: E709-713.
10. Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B, Vollenweider-Roten S. et al. Regression of Kaposi sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: A prospective pilot study, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38: 594-598.
11. Maciulis M.M., Abeldaño A., Pincay L., Lespada C.M. et al. Sarcoma de Kaposi mucocutáneo como única manifestación de SIDA. Buena respuesta al tratamiento con paclitaxel, *Act. Terap. Dermatol.*, 2003, 26: 245-249.
12. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F. et al. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART era-the Italian cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naïve from Antiretrovirals, *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21: 2876-2882.
13. Autier J, Picard-Dahan C., Marinho E., Grossin M. et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 152: 1026-1029.
14. Schwartz R. Kaposi's sarcoma: Advances and perspectives, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34: 804-809.
15. Nguyen H, Magaret A, Kitahata M, Van Rompaey S. et al. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response, *AIDS*, 2008, 22: 937-945.

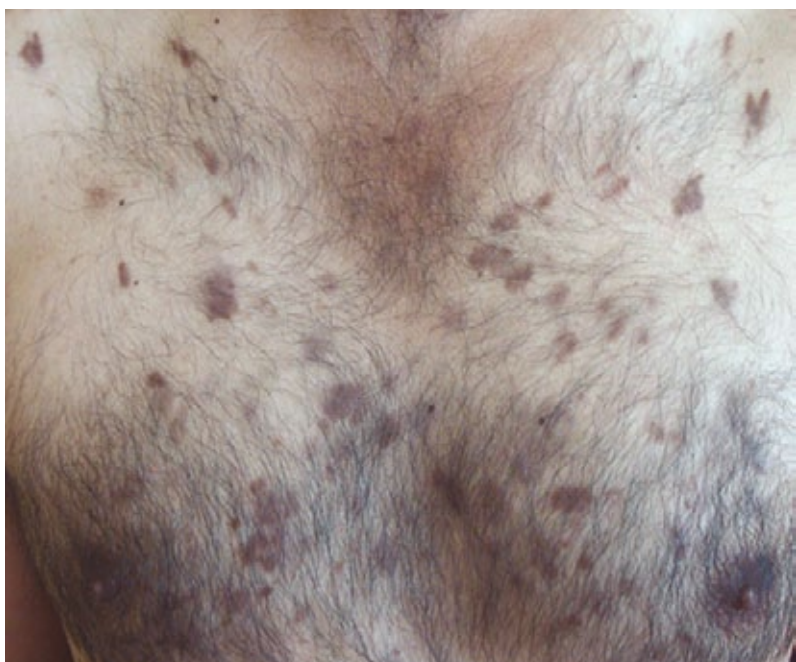


Foto 5. Paciente 1: máculas residuales hiperpigmentadas post-tratamiento.



Foto 6. Paciente 2: remisión total de las lesiones post-tratamiento.