

SARCOM KAPOSI CU EVOLUȚIE TRENANTĂ LA UN CAZ NOU DIAGNOSTICAT CU INFECȚIE HIV

**Drd. Dr. Eugenia-Andreea Marcu^{1,2}, Dr. Amalia Romanescu²,
Șef Lucr. Dr. Florentina Dumitrescu^{1,2}**

¹ *Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România*

² *Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, Craiova, România*

REZUMAT

Introducere. Sarcomul Kaposi (SK) este o neoplazie multicentrică vasculară, care apare, de obicei, în contextul imunodeficienței. Deși introducerea terapiei antiretrovirale combinate (TARVc) a determinat o scădere remarcabilă a incidenței SK asociat infecției cu HIV și o îmbunătățire semnificativă a prognosticului, rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților HIV pozitivi.

Prezentarea cazului. Pacient în vârstă de 34 de ani, se internează în Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova pentru apariția unor placarde infiltrate, dureroase, localizate la nivelul mâinii stângi, inghinal și la nivelul piciorului stâng, ce au debutat în urmă cu aproximativ 3 ani. Se efectuează test ELISA-HIV 1,2, cu rezultat pozitiv și pacientul este internat la Compartimentul HIV/SIDA – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” din Craiova. Se instituie TARVc, tratament antibiotic, antimicotic, anticoagulant și simptomatic. Pe parcursul internării, pacientul prezintă extinderea leziunilor la nivelul cavității bucale, feței plantare a piciorului drept și la nivelul lobului urechii stângi. Se efectuează biopsie de la nivelul leziunilor cutanate, iar examenul histopatologic confirmă diagnosticul de SK. După circa 2 luni, se inițiază și tratament citostatic, evoluția pacientului fiind favorabilă, cu remisiunea leziunilor cutaneo-mucoase în proporție mai mare de 50%.

Concluzii. Leziunile cutanate persistente la un pacient tânăr pot fi marker indicator de SIDA, întârzierea diagnosticului influențând prognosticul infecției cu HIV.

Cuvinte cheie: sarcom Kaposi, HIV, terapie antiretrovirală

INTRODUCERE

Sarcomul Kaposi (SK) este o neoplazie multicentrică vasculară, care apare, de obicei, în contextul imunodeficienței. A fost descris pentru prima dată în anul 1872 de către medicul Moritz Kaposi (1).

SK clasic a fost considerat, în cea mai mare parte a secolului XX, în Europa și America, drept un neoplasm indolent. Evoluția sa agresivă a fost remarcată inițial în rândul homosexualilor, ca parte a sindromului imunodeficienței umane dobândite (SIDA) (2).

SK se exprimă la nivel cutaneo-mucos sub forma unor leziuni infiltrate, violacee, cu tendință la creștere și invadare (3). Există patru tipuri de SK, recunoscute pe scară largă: SK clasic, ce are o evoluție cronică,

indolentă și afectează, în principal, bărbații vârstnici din bazinul mediteranean și din Orientul Mijlociu; SK epidemic, asociat infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), care se dezvoltă în stadiile tardive ale infecției cu HIV, la pacienții cu imunodepresie severă, cu un nivel al limfocitelor CD4+ mai mic de 500 celule/mm³ și poate fi prima manifestare a infecției cu HIV; SK african (endemic), a cărui incidență a crescut de zece ori de la debutul pandemiei HIV/SIDA; SK iatrogen, asociat transplantului de alogrefă (4,5).

La nivel global, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2018 au fost înregistrate 41.799 de persoane nou diagnosticate cu SK și 19.902 de decese datorate SK (6).

Autor de corespondență:
Drd. Dr. Eugenia-Andreea Marcu
E-mail: busuandreea01@gmail.com

Deși introducerea terapiei antiretrovirale combinate (TARVc) a determinat o scădere remarcabilă a incidenței SK asociat infecției cu HIV și o îmbunătățire semnificativă a prognosticului, rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților HIV pozitivi (7,8).

Există dovezi clinice care indică faptul că SK asociat infecției cu HIV poate regresa după inițierea TARVc, sugerând că o parte dintre cazuri sunt complet sensibile la TARVc (9,10). Remisiunea completă a SK apare la 20% până la 80% dintre pacienți și este mai frecvent întâlnită în rândul pacienților naivi la TARVc, cu boala în stadiul incipient, complianți la TARVc (11). Deoarece SK poate avea o evoluție rapidă, pacienții în stadii avansate necesită tratament citostatic asociat TARVc (12). În plus, o parte dintre pacienții HIV pozitivi vor dezvolta SK *de novo* sau vor experimenta progresia bolii după începerea TARVc, acest fenomen fiind un indicator al sindromului inflamator de reconstrucție imună (IRIS) (13).

Anterior apariției TARVc, au fost utilizați diverși agenți terapeutici în tratamentul SK precum interferon-alfa, talidomidă, vincristină, bleomicină. Cu toate acestea, apariția antraciclinelor lipozomale la începutul anilor 1990 a determinat un progres semnificativ în terapia SK, devenind standardul de aur al îngrijirii bolii. Rolul lor a fost consolidat din dovezile prezente în trei studii randomizate, care au arătat rate de răspuns mai bune și profil de toxicitate mai redus, comparativ cu agenții chimioterapici utilizați anterior. În stadiile avansate de SK, utilizarea concomitentă a TARVc și antraciclinelor lipozomale atinge o rată de răspuns de 70% (14).

Ghidul Asociației Britanice HIV susține utilizarea doar a TARVc în stadiile incipiente de SK, rezervând adăugarea chimioterapiei în stadiile avansate, pe baza eficacității sale la pacienții HIV pozitivi cu SK visceral. Eficacitatea acestei abordări stratificate în stadiu a fost consolidată printr-un studiu de referință, care a cuprins 469 de pacienți, confirmând că această abordare a determinat rate ridicate de supraviețuire la pacienții cu boală avansată și a redus expunerea la chimioterapie a pacienților cu stadii incipiente de SK (15,16).

În pofida progreselor notabile înregistrate în managementul sistemic al SK, până la 15% dintre pacienți dezvoltă boli progresive, chiar și în cazul obținerii unui control bun imuno-virusologic al infecției cu HIV, cu încărcătură virală HIV (ÎV-HIV) nedetectabilă și un număr de limfocite CD4+ mai mare de 300 celule/mm³ (17).

PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 34 de ani, din mediul urban, care se internează în Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova pentru apariția unor placarde infiltrate, dure-roase, localizate la nivelul mâinii stângi, inghinal și la nivelul piciorului stâng, ce au debutat în urmă cu aproximativ 3 ani.

În cadrul evaluării biologice, se efectuează test ELISA-HIV 1,2, cu rezultat pozitiv și pacientul este internat la Compartimentul HIV/SIDA – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” din Craiova. Pacientul acuză și disurie, polakiurie, cu debut de circa 5 zile.

Examenul obiectiv la momentul internării (octombrie 2019) evidențiază: stare generală influențată, afebril, placard violaceu la nivelul mâinii stângi, placard violaceu la nivelul feței dorsale a piciorului stâng, cu edem și limfangită ascendentă către regiunea inghinală, edem penian, adenopatii la nivelul regiunii inghinale stângi, echilibrat cardio-respirator, SaO₂ = 97%, alura ventriculară = 83 bătăi pe minut, tensiunea arterială = 124/76 mmHg, limbă cu plăci albicioase aderente și depozit micotic, abdomen mobil cu mișcările respiratorii, sensibil difuz la palpare, sindrom meningian absent.



FIGURA 1. Leziuni cutanate la nivel palmar



FIGURA 2. Leziuni cutanate pe fața dorsală a piciorului



FIGURA 3. Leziuni la nivel lingual

Analizele de laborator pun în evidență un sindrom inflamator (VSH = 82 mm/1h, 110 mm/2h, proteina C reactivă = 12 mg/l), exsudat lingual – cultivare fungi = *Candida albicans* (antifungigramă – sensibil: Fluconazol, Amfotericină B), examen spută BK-negativ, secreție uretrală – cultură fungi = *Candida albicans*, urocultură – *Escherichia coli* (antibiogramă-sensibil: Cefoxitin, Meropenem, Ciprofloxacina), Atg HBs absent, Atc VHC absenți, anticorpi IgG *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, Epstein-Barr prezenți, test ELISA anticorpi antiHIV1,2 pozitiv, Western Blot HIV pozitiv, ÎV-HIV = 247.000 copii/ml, limfocite CD4 = 244 celule/mm³.

Examenul RMN al gleznei stângi evidențiază infiltrare a țesutului subcutanat la nivelul piciorului stâng.

Consult chirurgical: edem și echimoze la nivelul piciorului stâng în contextul tulburărilor circulatorii. Este recomandat consultul dermatologic în vederea biopsiei cutanate.

Consult dermatologic: SK în observație. Leucoplazie păroasă orală. Stomatită candidozică. Se efectuează biopsie de la nivelul leziunilor cutanate.

Diagnostic de etapă: Infecție cu HIV-caz nou diagnosticat. SK în observație. Stomatită candidozică. Leucoplazie păroasă orală. Infecție urinară cu *Escherichia coli*.

Evoluție și tratament: Pe parcursul internării, pacientul prezintă leziuni violacee la nivelul cavității bucale, feței plantare a piciorului drept și la nivelul lobului urechii stângi și este transferat în Compartimentul Terapie Intensivă pentru monitorizare.

Pacientul a urmat tratament antibiotic (Claritromicină 500 mg/12 ore – 17 zile, Meronem 1g/8 ore – 10 zile, Linezolid 1 flacon/12 ore – 7 zile), antimicotic (Fluconazol 400 mg/zi – 10 zile), anticoagulant, vasodilatator și simptomatic.

S-a efectuat determinarea rezistenței la antiretrovirale, prin genotipare virală. Un nivel scăzut de rezistență a fost identificat în cazul inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază: didanozină (ddI), zidovudină (AZT). În apariția rezistenței, au fost implicate mutațiile E44D, T215E.

Terapia antiretrovirală a fost inițiată după 10 zile de spitalizare cu Emtricitabină/Tenofovir + Dolutegravir.

După 2 săptămâni, se primește rezultatul examenului histopatologic, care evidențiază fragment de țesut al cărui epiteliu prezintă acantoză și subiacent infiltrat limfocitar; structură microscopică de SK.

Examenul computer tomografic torace, abdomen, pelvis cu substanță de contrast nu evidențiază modificări focale parenchimotoase și adenomegalii.

Pacientul este externat după 3 săptămâni, cu stare generală ameliorată, afebril, cicatrice postbiopsie cutanată suplă, epitelizată, echilibrat cardio-respirator, cu recomandarea de a continua TARVc și de monitorizare și tratament prin serviciul de oncologie.

Diagnostic externare: Infecție cu HIV categoria C2. Sarcom Kaposi cu determinări cutaneo-mucoase. Stomatită candidozică. Leucoplazie păroasă orală. Infecție urinară cu *Escherichia coli*.

După aproximativ 2 luni, este introdus tratamentul chimioterapic de linia I cu Paclitaxel și Carboplatin, pacientul urmând în total 10 cure de chimioterapie.

După un an de la inițierea TARVc, pacientul prezintă ÎV-HIV nedetectabilă, limfocite CD4 = 329 celule/mm³, evoluția fiind favorabilă, cu remisiunea leziunilor cutaneo-mucoase în proporție mai mare de 50%.

DISCUȚII

Managementul corect al pacientului HIV pozitiv și SK asociat presupune un diagnostic prompt și precoce al SK și o abordare terapeutică eficientă pentru a putea preveni apariția complicațiilor și a stadiilor avansate, precum și pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților.

Un studiu efectuat în Marea Britanie, între 1996 și 2008, a cuprins 254 de pacienți HIV pozitivi, cu SK asociat, 96% fiind de sex masculin. Vârsta medie la momentul diagnosticării SK a fost 39 de ani. La momentul diagnosticului SK, 19% dintre pacienți se aflau în TARVc, 7% aveau viremie HIV nedetectabilă și 122 de pacienți (48%) au avut un număr de limfocite CD4 de 150 celule/mm³. 163 de pacienți au primit doar antiretrovirale pentru tratamentul SK, 37

de pacienți au necesitat și chimioterapie. Supraviețuirea generală la 5 ani a fost de 89% (18).

Un alt studiu, efectuat în Nigeria, a inclus 96 de pacienți HIV pozitivi, dintre care 48 au prezentat SK asociat infecției cu HIV. Vârsta medie a pacienților a fost 36 ± 8 ani, 41,7% fiind de sex masculin. Mediana numărului de limfocite CD4 a fost de 96 celule/mm³ [2:306], comparativ cu 126 celule/mm³ [9:743] în rândul pacienților HIV pozitivi fără SK. 77,1% dintre pacienți au prezentat leziuni generalizate, iar mortalitatea a fost mai ridicată comparativ cu grupul pacienților ce nu au fost diagnosticați cu SK (19).

SK se poate dezvolta la pacienții HIV pozitivi, naivi la TARVc, cu un număr normal de limfocite CD4. Introducerea TARVc la un număr mai mare de limfocite CD4 a redus morbiditatea și mortalitatea în rândul acestor pacienți (20).

În Franța, Lomé, în perioada ianuarie 2005-octombrie 2011, a fost studiat un lot de 157 de pacienți, ce au fost tratați în secțiile de dermatologie pentru SK. Serologia HIV a fost pozitivă pentru 103 pacienți (89,6%) dintre cei 115 testați. 79 de pacienți erau cunoscuți cu infecție cu HIV, în timp ce, pentru ceilalți 24 de pacienți, SK a fost prima manifestare a infecției cu HIV. Vârsta medie a celor 103 pacienți a fost $36,7 \pm 14,9$ ani, iar raportul bărbați/femei = 1,1. Principalele localizări ale leziunilor au fost membrele inferioare (76 pacienți), mucoasa orală (53 pacienți), trunchi (38 pacienți) și membrele superioare (17 pacienți). Numărul mediu de limfocite CD4 a fost 226 ± 168 celule/mm³. Principalul regim antiretroviral utilizat a fost stavudină/lamivudină/nevirapină (70 pacienți). Pe lângă TARVc, pacienții au primit și chimioterapie cu vinblastină (17 pacienți), bleomicină (5 pacienți) și doxorubicină (un pacient). Din motive financiare, alți 80 de pacienți nu au primit tratament citostatic. La 5 luni, rata remisiunii complete a fost de 21,1%, a remisiunii parțiale de 21,1% și a eșecului de

57,8%. Efectele adverse ale chimioterapiei au fost dominate de complicațiile hematologice și neurologice (21).

În cazul pacientului nostru, a fost instituit tratament cu macrolide, luându-se în considerare angiomatoza bacilară (infirmită ulterior de rezultatul histopatologic). Extinderea leziunilor după introducerea TARVc ar putea indica declanșarea IRIS, pacientul prezentând factori favorizanți pentru instalarea acestuia (vârstă tânără, sex masculin, număr scăzut de limfocite CD4 în momentul inițierii TARVc).

Spre deosebire de celelalte forme de SK, forma asociată infecției cu HIV debutează la pacienții tineri, iar leziunile au o evoluție accelerată. Implicarea viscerală este prezentă într-un procent de 50% în cazul acestui tip de SK.

Leziunile cutanate ale pacientului nostru nu au avut aspect clasic de SK, ceea ce a dus la întârzierea diagnosticului, aceasta fiind favorizată și de intervalul mare de timp dintre momentul apariției leziunilor și momentul prezentării pacientului la spital.

CONCLUZII

Leziunile cutanate persistente la un pacient tânăr pot fi marker indicator de SIDA, întârzierea diagnosticului influențând prognosticul infecției cu HIV. Screening-ul acestor pacienți este obligatoriu, chiar dacă leziunile cutanate sunt localizate, pentru a împiedica progresia bolii.

Pentru optimizarea procesului de diagnostic și tratament al SK asociat infecției cu HIV, au fost elaborate strategii și măsuri precum introducerea timpurie a terapiei antiretrovirale, colaborarea interdisciplinară pentru a reduce timpul până la recunoașterea SK și actualizarea vechilor protocoale terapeutice, astfel încât să includă un tratament chimioterapic mai eficient, cu toxicitate mai redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. September 2013;17(17):2354-65.
2. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Inf Dis*. 2010;51(8):957-62.
3. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):179-206.
4. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, et al. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer*. 1998;78(11):1521-8.
5. Reddy D, Mitsuyasu R. HIV-associated multicentric Castlemann disease. *Current Opin Oncol*. 2011;23(5):475-81.
6. WHO. – Globocan 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
7. Gallafent JH, Buskin SE, de Turk PB, et al. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1253-60.
8. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3848-51.
9. Gill J, Bourboullia D, Wilkinson J, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma - associated

- herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(4):384-90.
10. Paparizos VA, Kyriakis KP, Papastamopoulos V, et al. Response of AIDS-Associated Kaposi Sarcoma to Highly Active Antiretroviral Therapy Alone. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(2):257-8.
 11. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(2):150-7.
 12. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2004;18(12):1737-40.
 13. Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. *J Periodontol.* 2008;79(2):362-8.
 14. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):683-91.
 15. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014; 15(2):1-92.
 16. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5):409-14.
 17. Stebbing J, Powles T, Bower M. AIDS-associated Kaposi's sarcoma associated with a low viral load and a high CD4 cell count. *AIDS.* 2008;22(4):551-2.
 18. Bower M, Weir J, Francis N, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS.* August 2009;23(13):1701-6.
 19. Agaba PA, Sule HM, Ojoh RO, et al. Presentation and survival of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma in Jos, Nigeria. *Int J STD AIDS.* June 2009;20(6):410-3.
 20. Nasti G, Martellotta F, Berretta M et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2003;98:2440-6.
 21. Saka B, Mouhari-Toure A, Wateba IM, et al. AIDS related Kaposi sarcoma: 103 cases in dermatology in Lomé (Togo). *Med Sante Trop.* January 2013;23(1):109-11.