

Sarcoma de Kaposi y linfoma sincrónico asociado a virus de Epstein-Barr en paciente anciano VIH negativo con desenlace fatal

Jenny Hasbleidy Hurtado-Ortiz¹; María Lorena Uribe-Rivera²; Eduardo Andres Rivera-Perdomo³; María Angélica Ospina-Delgado⁴; Samuel Morales-Naranjo⁵

RESUMEN

El virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi o virus del herpes humano tipo 8 (KSHV/HHV-8) está asociado con el sarcoma de Kaposi (SK), así como con trastornos linfoproliferativos, principalmente en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida. Aunque se ha descrito la asociación entre linfomas y SK, la presencia simultánea de las dos entidades en el mismo órgano es infrecuente y se asocia, principalmente, en contexto de infección con el VIH y el sida.

Presentamos un caso de aparición simultánea de SK con compromiso mucocutáneo y ganglionar y un linfoma angioinmunoblástico en el mismo linfonodo, de localización cervical, documentándose, además, infección concurrente por KSHV y virus de Epstein-Barr (VEB).

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi; Virus de la inmunodeficiencia humana; Virus del herpes humano 8.

1. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Católica de Río de Janeiro. Bogotá, Colombia. EPS Sanitas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6050>
2. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Católica de Río de Janeiro. Bogotá, Colombia. EPS Sanitas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-5053>
3. Residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8971-5579>
4. Médica dermatóloga, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud FUCS. Fellow de Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. EPS Sanitas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0365-5515>
5. Dermatopatólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-3073>

Correspondencia: Jenny Hasbleidy Hurtado-Ortiz; **email:** jennyhas@hotmail.com

Recibido: 07/16/2019; **aceptado:** 24/01/2023

Cómo citar: Hurtado Ortiz J. H. Sarcoma de Kaposi y linfoma sincrónico asociado a virus de Epstein-Barr en paciente anciano VIH negativo con desenlace fatal. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. 2022. Vol 30(4): octubre - diciembre, 2022, 279-284. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.973>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

KAPOSI'S SARCOMA AND SYNCHRONOUS LYMPHOMA ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS IN HIV-NEGATIVE ELDERLY PATIENT WITH FATAL OUTCOME

SUMMARY

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus-8 (KSHV/HHV-8) is associated with Kaposi's sarcoma (KS), as well as with lymphoproliferative disorders, mainly in patients with HIV/AIDS infection. Although the association between lymphomas and Kaposi's sarcoma has been inferred, the simultaneous presence of the two entities within the same organ is rare and is associated mainly with HIV/AIDS. We present a case of simultaneous appearance of KS with mucocutaneous and lymph node involvement, and angioimmunoblastic lymphoma in the same cervical lymph node, in addition to concurrent infection by KSHV and the Epstein-Barr virus (EBV).

KEY WORDS: Human herpes virus-8; Human immunodeficiency virus; Kaposi's sarcoma.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK), también llamado *angiosarcoma de Kaposi* o *sarcoma hemorrágico idiopático múltiple* ⁽¹⁾, es un tumor de células endoteliales linfáticas. La etiología del SK es compleja y en cuanto a sus principales causas están la infección por virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8; necesaria, pero no suficiente) asociada a factores inmunológicos y ambientales ^(1,2).

La afectación del ganglio linfático es un evento raro en el SK clásico, aunque se observa frecuentemente en la variedad endémica (africana) y epidémica (relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sida). El SK asociado al virus del herpes (KSHV), también conocido como *VHH-8*, se identificó por primera vez en personas con infección por VIH/sida. El KSHV/VHH-8 también está asociado con algunos trastornos linfoproliferativos, que también se producen principalmente en pacientes con infección por VIH/sida ⁽³⁾.

Presentamos el caso de un paciente adulto mayor, VIH negativo, con SK clásico, compromiso cutáneo y ganglionar y un linfoma angioinmunoblástico sincrónico en el mismo ganglio linfático, de localización cervical, con una infección concurrente de KSHV/VHH-8 y VEB.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 85 años, natural y residente de Bogotá, con un cuadro clínico de 1 año de evolución ca-

racterizado por la aparición progresiva de lesiones maculares eritematovioláceas asintomáticas en la región anterior de los pies (**Figuras 1 y 2**). Como antecedentes constan enfermedad arterial oclusiva confirmada por aortograma, diabetes *mellitus* tipo II, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y bloqueo auriculoventricular grado II en manejo habitual con enalapril, hidroclorotiazida, lovastatina, aspirina y metformina. Tanto los exámenes de rutina en sangre, así como las pruebas de función hepática, renal, radiografía de tórax y las pruebas de coagulación, autoinmunidad y serología para VIH fueron reportados negativos. Se realizó una biopsia de piel, que en la histopatología documentó una proliferación vascular con inmunohistoquímica positiva para VHH-8 y CD31 que confirmó SK (**Figuras 3 y 4**). Dos meses después del diagnóstico, presentó una adenopatía cervical y se realizó biopsia escisional, que reportó neoplasia linfoide de alto grado, por lo que fue remitido a manejo multidisciplinario por oncología clínica y hematología. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica de linaje T y B, así como EBER (estudio de hibridación *in situ* para VEB) y VHH-8 de ganglio linfático, con lo que se confirmó un linfoma de células T angioinmunoblástico con presencia de células de Reed-Stenberg Like, con positividad para VEB y VHH-8. Se realizó también una biopsia de médula ósea con estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo, donde se encontró una infiltración neoplásica de menos del 5%. En cuanto a los exámenes de extensión, se encontró compromiso ganglionar mediastinal sin extensión al parénquima pulmonar. El paciente inició tratamiento con poliquimioterapia con esquema



Figura 1. Máculas y placas violáceas en la región anterior de los pies.

mini-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), sin mejoría, y falleció a los pocos meses.

DISCUSIÓN

El SK es un tumor mesenquimatoso maligno que afecta las células endoteliales linfáticas, descrito en el año de 1872, en Viena, por el dermatólogo Moritz Kaposi. La enfermedad es multifocal, con un curso desde indolente hasta fulminante, y un espectro que varía desde solo manifestaciones en la piel hasta una extensa participación visceral^(4,5).

El SK puede clasificarse según su presentación clínica y epidemiológica en cuatro grupos: *clásico*, *endémico* o *variedad africana*, *epidémico* o *asociado a sida* y *secundario a inmunosupresión* o *iatrogénico*⁽²⁾.

El SK clásico se presenta en personas de 30 a 90 años, con una media de 64 años. Es más frecuente en hombres que en mujeres, en una relación de 17:1. Clínicamente, el SK clásico se caracteriza por la aparición de máculas, pápulas, nódulos y placas violáceas, rojoazuladas, principalmente en los miembros inferiores, de tamaño y número variables y que pueden ulcerarse y sangrar y seguir, generalmente, un curso benigno^(6,7).

La afectación visceral y de ganglios linfáticos es un evento raro en el SK clásico, aunque ocurre con frecuencia en formas endémicas y epidémicas. La forma linfadenopática de SK es más frecuente en niños y adolescentes, independientemente del estado de VIH^(3,6). También se ha descrito la asociación entre linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y SK; sin embargo, la presencia simultánea de las dos entidades patológicas en el mismo órgano es aún más infrecuente y pocos casos han sido descritos en la literatura⁽³⁾.

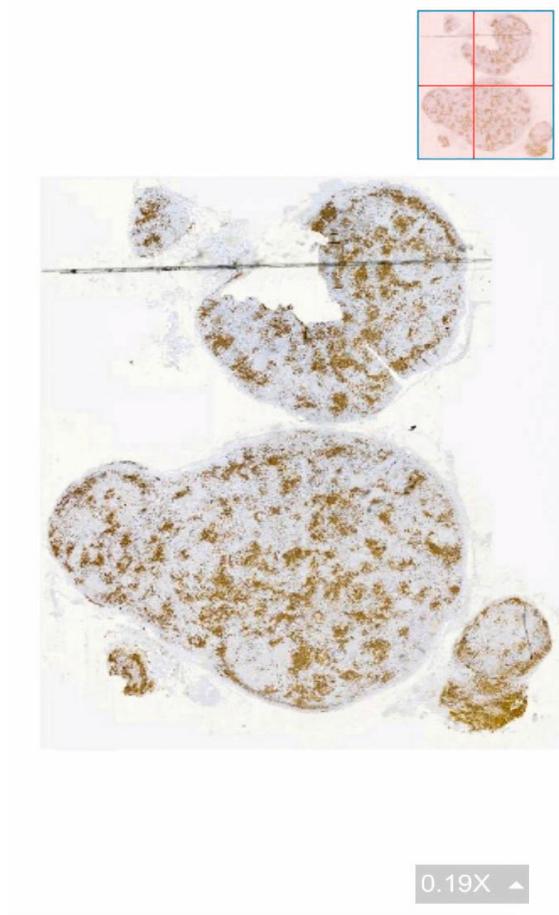


Figura 2. Estudio de inmunohistoquímica (biopsia de ganglio) positivo para CD20.

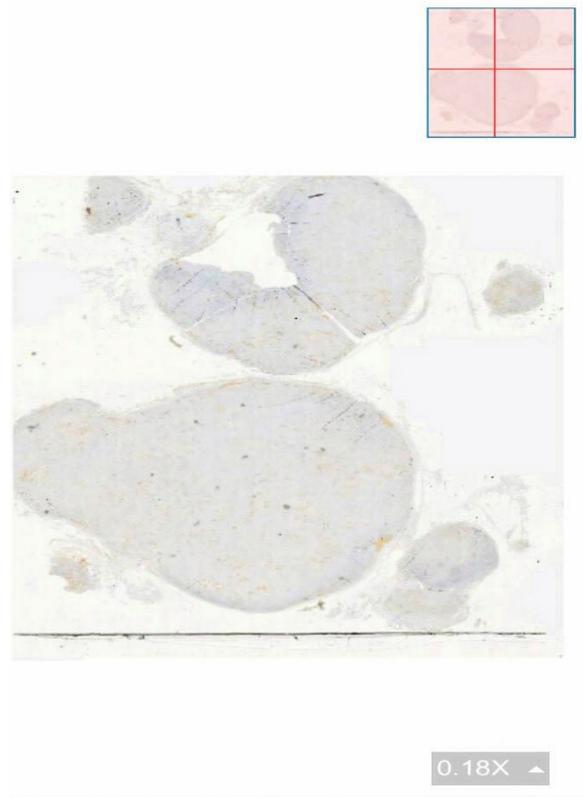


Figura 3. Estudio de inmunohistoquímica (biopsia de ganglio) positivo para CD30.

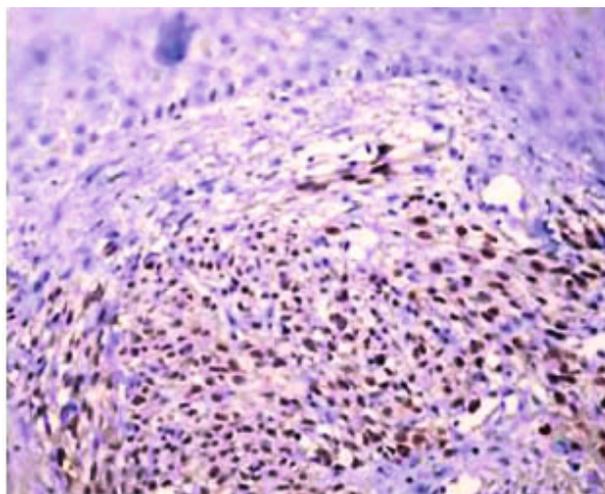


Figura 4. Inmunohistoquímica de VHH8 y CD31 con marcación nuclear de células neoplásicas. (40X)

El VEB y el KSHV son virus del herpes humano oncogénico que se comportan como cofactores etiológicos en el desarrollo de una variedad de trastornos hematológicos y no hematológicos. Ambos virus establecen una infección latente persistente en los linfocitos, que suele ser benigna; sin embargo, en presencia de otros factores ambientales, genéticos u iatrogénicos, pueden desencadenar una variedad de trastornos, incluidas las neoplasias malignas ⁽⁸⁾.

Además de la asociación de KSHV/VHH-8 con KS, este virus también se asocia con otros trastornos linfoproliferativos, principalmente en pacientes con infección por VIH/sida, tales como el linfoma de derrame primario, la enfermedad de Castleman multicéntrica y la enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a linfoma, linfoma plasmablastico y trastorno linfoproliferativo germinotrópico. Posteriormente, los linfomas de linaje B con un inmunofenotipo del centro posgerminal también se describieron en asociación con KSHV/VHH-8 ⁽³⁻⁸⁾.

En contraste, la evidencia acumulada hasta el momento apoya firmemente un papel del VEB en la patogénesis de un amplio espectro de neoplasias malignas humanas. Estos incluyen no solo a los linfomas de linaje B, T, las células asesinas naturales (NK) y el linfoma de Hodgkin (LH), sino también linfopiteliomas de la nasofaringe, timo y estómago, junto con leiomiomas que surgen en órgano en pacientes trasplan-

tados y personas infectadas por el VIH.

En cuanto a las teorías del cáncer relacionado con la presencia de virus oncogénicos, se ha expuesto que existe una estimulación antigénica sostenida debida a una infección viral crónica o latente. En el contexto de un adulto mayor, debe tenerse en cuenta el proceso de inmunosenescencia, que puede estar relacionado con diferentes mecanismos como son el acortamiento en los telómeros con deterioro en el ADN y el agotamiento en las células T con pérdida en la función de los linfocitos citotóxicos efectores y de memoria. Lo anterior se traduce en una disminución en la capacidad de eliminación efectiva del virus y su reactivación en el adulto mayor, lo que aumenta su potencial oncogénico ^(9, 10).

La aparición de dos neoplasias con características distintas en el mismo órgano puede ser inesperada, aunque debe considerarse a pesar de su infrecuente presentación. En el presente caso, el diagnóstico de SK y linfoma angioinmunoblástico se confirmó mediante histología e inmunohistoquímica, además de asociación con infección por dos virus oncogénicos (KSHV/VHH-8) y VEB en el mismo ganglio linfático, y de aparición sincrónica en un paciente anciano VIH negativo. Es importante entender el potencial oncogénico de la inmunosenescencia en el contexto de infecciones virales crónicas o latentes en el adulto mayor, considerando a futuro posibles terapias dirigidas que permitan estimular la respuesta celular de los linfocitos T.

Puntos clave

- La replicación activa del virus herpes humano tipo 8 puede causar varias neoplasias malignas, incluido el sarcoma de Kaposi y el linfoma angioinmunoblástico.
 - Las células tumorales del linfoma que se asocia al sarcoma de Kaposi, se puede coinfectar con el virus del epstein-barr.
 - En estadios avanzados del sarcoma de Kaposi clásico, la quimioterapia con doxorubicina liposomal pegilada o paclitaxel es el tratamiento más común, aunque rara vez es curativo.
-

REFERENCIAS

1. Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: New look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68(3):242-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.06.007>
2. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro F. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):413-22. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.008>
3. Fernandes F, Eloy C, Carimo A, Pinto P, Graves S, Simões J, et al. Simultaneous presentation of Kaposi sarcoma and HHV8-associated large B-cell lymphoma in the same lymph node: A rare diagnosis in an HIV-negative patient. *Am J Case Rep.* 2013;14:263-6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.883980>
4. Cetin B, Aktas B, Bal O, Algun E, Akman T, Koral L, et al. Classic Kaposi's sarcoma: A review of 156 cases. *Dermatol Sinica.* 2018;36(4):185-9. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2018.06.005>
5. De Andrés A, Almagro M, Rosende L, Fonseca E. Sarcoma de Kaposi, Parte I: epidemiología, etiopatogenia, clínica y diagnóstico. *Piel.* 2012;27(4):185-93. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2011.07.002>
6. Salim M, Sánchez J, Ferrufino J, Bravo F, Gotuzzo E. Sarcoma de Kaposi clásico ganglionar. Comunicación de tres casos. *Rev Méd Chile.* 2007;135(9):1166-70. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007000900011>
7. Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):313-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.018>
8. Carbone A. KSHV/HHV-8 associated Kaposi's sarcoma in lymph nodes concurrent with Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2005;58(6):626-8. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.023465>
9. Bellon M, Nicot C. Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection. *Viruses.* 2017;9(10):289-312. <https://doi.org/10.3390/v9100289>
10. Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, Napolitano M, Raso S, Siragusa S. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immun Ageing.* 2018;15:22. <https://doi.org/10.1186/s12979-018-0130-y>