

Sarcoma de Kaposi compromiso laringo-traqueal

Caso broncoscópico y revisión de la literatura

Kaposi Sarcoma: Laryngeal and tracheal involvement Endoscopic case and literature review

Andrés Jiménez Quijano⁽¹⁾; Pedro Chaparro Mutis⁽²⁾

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 19 años que consulta por primera vez hace 6 meses, de 60 días de evolución de dolor y masa a nivel anal, valorado de forma extrahospitalaria por cirugía general y con diagnóstico de hemorroides externas es llevado a cirugía realizando una hemorroidectomía externa, con el reporte de patología se hace diagnóstico de Sarcoma de Kaposi.

Posteriormente con este diagnóstico es remitido a infectología donde solicitan una prueba de Elisa y Westernblot confirmatoria que reportan positivas para infección por virus de inmunodeficiencia (HIV) además un recuento de linfocitos CD4 de 47 y carga viral de 400.000 copias.

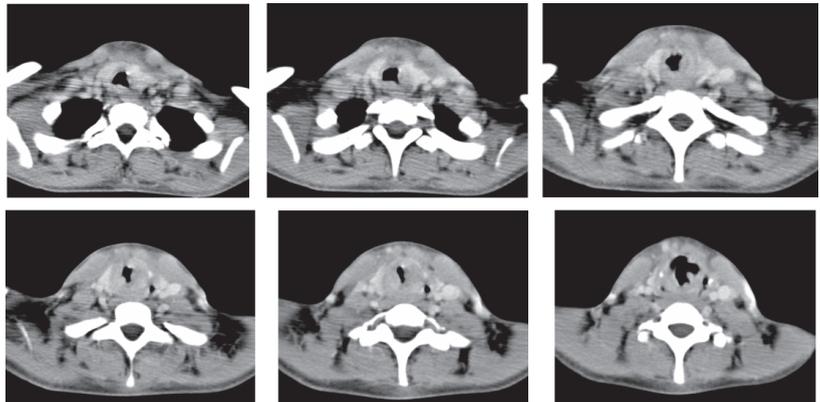
Durante el proceso el paciente presenta lesiones dérmicas faciales tipo pápula y pústula e hiperplasia gingival progresiva interpretada como gingivitis severa, valorado por odontología quienes realizan una biopsia de encía la cual reporta Sarcoma de Kaposi, además presenta disnea progresiva.

Se realiza TAC de tráquea que evidencia engrosamiento de las paredes de la laringe y tráquea superior con obstrucción de la vía aérea sin compromiso de la tráquea distal.

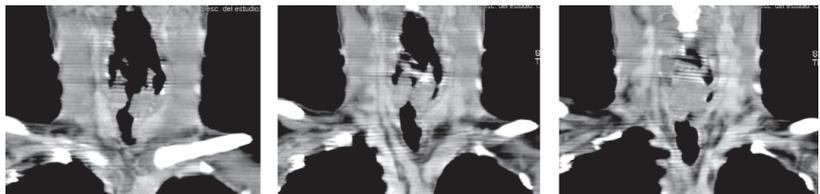


Pápulas y pústulas a nivel facial, hiperplasia gingival marcada con áreas de necrosis y abundante secreción purulenta

TAC Cortes axiales:



TC de cuello. Corte axial. Engrosamiento nodular, concéntrico de la pared traqueal con disminución de la luz.



TC de cuello. Reconstrucción coronal. Nodularidad de las cuerdas vocales y de la tráquea subglótica, Con disminución de la luz laríngea y traqueal.

(1) Fellow Cirugía de Tórax Hospital Santa Clara; (2) Neumólogo, Jefe del servicio de broncoscopia Hospital Santa Clara.

Correspondencia: Hospital Santa Clara. Servicio de Broncoscopia. Correo electrónico: pchaparro@cable.net.co

Recibido: Septiembre de 2007. Aceptado: Febrero de 2008.

El paciente presenta incremento progresivo de la disnea y estridor laringeo por lo que se solicita una fibrobroncoscopia inicial realizada en julio del presente año que muestra infiltración de la glotis con lesiones sugestivas de Sarcoma de Kaposi y lesiones traqueales nodulares desde la subglotis hasta la carina compatibles con metástasis de Sarcoma de Kaposi, no se realiza biopsia de las lesiones por alta probabilidad de sangrado, es necesario suspender el procedimiento por intolerancia del paciente. Es citado nuevamente para una fibrobroncoscopia bajo sedación la cual se realiza en agosto evidenciando progresión de la enfermedad laringo-traqueal, requiriendo la suspensión del mismo por disnea severa.

Es hospitalizado para manejo sintomático del compromiso respiratorio y se remite a oncología para quimioterapia.

SARCOMA DE KAPOSI

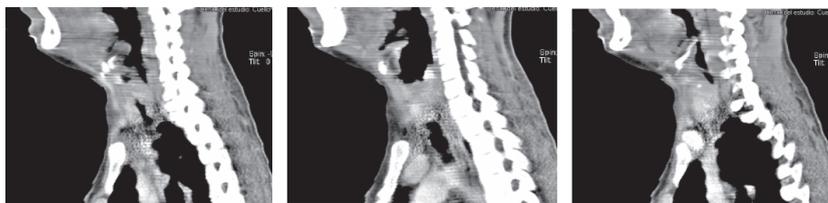
El Sarcoma de Kaposi fue descrito por primera vez por Motriz Kaposi en 1872, se define como un tumor mesenquimatoso de bajo grado que envuelve los vasos sanguíneos y linfáticos afectando de forma inicial la piel causando una enfermedad diseminada en una variedad de órganos(1). Actualmente son reconocidas cuatro variantes de la enfermedad con manifestaciones clínicas diferentes:

1. Sarcoma de Kaposi clásico (esporádico o mediterráneo).
2. Sarcoma de Kaposi endémico (Africano).
3. Sarcoma de Kaposi iatrogénico (relacionado con trasplante de órgano).
4. Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA (epidémico).

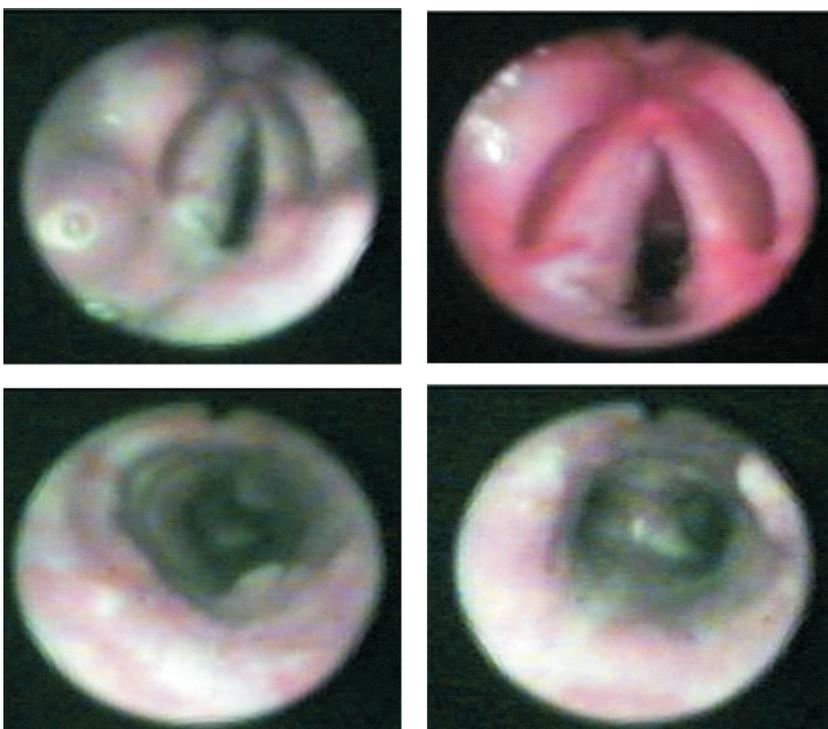
El sarcoma de Kaposi era un tumor raro antes de 1980 pero se ha considerado epidémico desde el descubrimiento de la infección por HIV.

Etiología y transmisión

En el Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA y en el iatrogénico se ha descrito una clara asociación con es-



TC de cuello. Reconstrucción sagital. Disminución de la luz traqueal en sentido antero-posterior.



Fibrobroncoscopia. Infiltración de las cuerdas vocales de predominio izquierdo, lesiones nodulares sobre la superficie traqueal hasta el tercio distal sin compromiso de carina compatibles con metástasis de Sarcoma de Kaposi.

tados de inmunosupresión, inmunoestimulación o disregulación inmune, este último relacionado con la patogénesis del Sarcoma de Kaposi clásico. El gatillo etiológico no ha sido claramente identificado pero se describe una íntima relación con el herpes virus tipo 8 (herpes virus asociado a sarcoma de Kaposi).

No hay evidencia definitiva de la relación de la inmunodeficiencia con el Sarcoma de Kaposi endémico.

La transmisión del herpes virus tipo 8 no es completamente clara, pero se conoce que existe una ruta de transmisión importante con el contacto entre adultos homosexuales en Norte América, madre-hijo, hijo-hijo en casos pediátricos en África y sur de Europa, también la transmisión del herpes virus tipo 8 puede ocurrir con el trasplante de órgano del donante al receptor.

Variantes del Sarcoma de Kaposi

Sarcoma de Kaposi Clásico (esporádico)

Afecta con mayor frecuencia a individuos de origen mediterráneo y del oriente de Europa entre los 50 y 80 años con una relación hombre-mujer de 10-15:1(2). Dos formas clínicas de la enfermedad son reconocidas. La común o tipo cutáneo asintomática con evidencia de parches rojos, púrpuras, placas o lesiones nodulares que se desarrollan por 10 a 15 años con compromiso de las extremidades inferiores.

Si la enfermedad no se trata el tumor puede ulcerarse y desarrollar éstasis venoso y linfedema. La segunda forma de la enfermedad se presenta con un curso fulminante con un desarrollo rápido de lesiones viscerales y mucocutáneas(3), compromete estructuras viscerales como el tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, hígado, pulmón, riñones y bazo(3).

Sarcoma de Kaposi Endémico (Africano)

La forma endémica es una neoplasia relativamente común que afecta de manera primaria a hombres de África oriental y central en la cuarta década de la vida con una relación hombre-mujer 13-17:1(1).

Cuatro diferentes tipos clínicos han sido reconocidos: nodular benigno, localizado agresivo con más del 50%, florido diseminado, linfático pediátrico(3).

Sarcoma de Kaposi Iatrogénico (relacionado con órgano trasplantado)

El desarrollo de neoplasias es una complicación bien conocida del trasplante de órgano sólido que se ha relacionado con inmunosupresión inducida por medicamentos crónicos(1,4). Han sido reportadas diversas incidencias de sarcoma de Kaposi iatrogénico. Se describe un estudio de 8724 enfermedades malignas *de novo* en pacientes receptores de órgano con una prevalencia de 5.7% con una media de desarrollo de 21 meses(5). Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan sarcoma de Kaposi no visceral confinado a la piel, conjuntiva o mucosa orofaríngea y compromiso visceral en un 40% con afección del tracto gastrointestinal, pulmonar y nódulos linfáticos.

El diagnóstico diferencial en el compromiso pulmonar incluye el linfoma, neumonía por *pneumocystis jiroveci* e infecciones micóticas o por micobacterias.

Sarcoma de Kaposi epidémico (Relacionado con SIDA)

En 1989 el 40% de todos los pacientes reportados con SIDA en Estados Unidos presentaban Sarcoma de

Kaposi relacionado con SIDA(6), menos frecuente ha sido reportado en pacientes drogadictos, hemofílicos y mujeres(7-9) la mayor prevalencia del Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA se ha identificado en hombres homosexuales asociado a la mayor prevalencia de infección por HHV8.

Esta infección es un factor de riesgo independiente para el Sarcoma de Kaposi secundario a la transmisión sexual del virus. Se describen numerosos estudios evaluando otros cofactores como los nitratos inhalados, otros tipos de coinfección (parásitos intestinales, hepatitis B, citomegalovirus) y la contaminación fecal-oral sin mostrar asociación consistente de estos cofactores con el desarrollo de la enfermedad(4).

El Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA usualmente se desarrolla con recuento de leucocitos CD4 menor a 150/mm³ (10). El pronóstico es mejor en pacientes homosexuales blancos y peor en pacientes mujeres negras drogadictas.

Los factores que predicen una menor supervivencia son enfermedad oportunista previa o coexistente, presencia de síntomas sistémicos (fiebre de origen desconocido por más de 2 semanas, pérdida de peso de más del 10%, diarrea inexplicada y sudoración nocturna) y un recuento absoluto de CD4 menor de 100/mm³ (11-12).

En la serie de autopsias de Niedt y Schinella (13) las aéreas afectadas de forma más frecuente fueron los ganglios linfáticos (72%), pulmón (51%), tracto gastrointestinal (48%), hígado (34%), bazo (27%) y tracto respiratorio (20%).

El compromiso de cabeza y cuello es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad, el compromiso cutáneo (cara, cráneo y piel del cuello) está presente en el 66% de los casos (14-15); formas mucosas (intraoral, laríngea, faríngea y menos frecuente nasal) se observan en el 56%, otras localizaciones menos frecuentes son la conjuntiva, glándulas lacrimales, glándula parótida y la lengua.

Las lesiones de Sarcoma en la vía aérea superior son un hallazgo relativamente común en los pacientes con SIDA avanzado pero de forma ocasional comprometen la vía aérea causando su obstrucción (16-17).

El primer reporte del Sarcoma de Kaposi a nivel laríngeo fue realizado por Reynolds en 1965 (18) que describió un caso de la enfermedad en un paciente no HIV que requirió una traqueostomía urgente por obstrucción de la vía aérea. Greenberg en 1985 fue el primero en reportar un caso de obstrucción de la vía aérea superior secundaria a Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA (16).

Mochloulis identificó 17 pacientes con Sarcoma laringeo con síntomas de obstrucción de la vía aérea superior encontrando un compromiso supraglótico en el 65%, glótico 47% y subglótico 18%(19).

Este mismo autor reportó un incremento en la morbimortalidad asociada a la biopsia simple de las lesiones laringo-traqueales o al manejo de la vía aérea con traqueostomía de urgencia para pacientes con obstrucción sintomática severa por hemorragia no controlada (19).

La incidencia de Sarcoma de Kaposi como signo inicial del SIDA ha disminuido desde aproximadamente un 50% al inicio de los 80 hasta un 14% al comienzo de los 90(20-22). La explicación para esta disminución se explica por la existencia de otros grupos de riesgo (adictos a drogas), cambios en los criterios de clasificación del SIDA o cambios en los comportamientos sexuales de la población homosexual, pero la causa más importante para este descenso de la presentación ha sido sin lugar a dudas la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (23).

En este sentido dado que el Sarcoma de Kaposi epidémico suele tener una distribución multifocal en el momento del diagnóstico, se debe considerar como mejor opción terapéutica un tratamiento sistémico. Y dentro del tratamiento sistémico se pueden establecer diferentes alternativas.

El uso de la terapia antirretroviral altamente activa en estos pacientes no solo ha producido en una estabilización de las lesiones existentes o un enlentecimiento en el crecimiento y progresión de la enfermedad(24), sino que consigue una disminución notable de las lesiones existentes(25). Algunos estudios correlacionan esta respuesta clínica con la disminución en plasma del número de carga viral, un aumento de los niveles de linfocitos CD4+ y una distinción de los anticuerpos HHV-8(26). Otros más recientes postulan que la respuesta inmune podría contribuir a la disminución de la presentación de Sarcoma de Kaposi epidémico durante la administración de la terapia antirretroviral altamente activa, pero es improbable que justifique de forma completa la rápida y frecuente resolución del Sarcoma de Kaposi epidémico cuando se inicia la terapia antirretroviral altamente activa (27).

El tratamiento con interferón ha sido utilizado durante muchos años en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi epidémico mostrando como resultado una tasa de respuesta objetiva de 40% en los pacientes (28-29). En los primeros ensayos clínicos, el interferón tenía una acción antiviral, antiproliferativa, así como inmunomoduladora (30). Las respuesta clínica al

interferón alfa (es un inhibidor *in vitro* del HIV y también tiene actividad antiangiogénica) cuando se utilizaba como agente único estaba condicionada por el estado inmune del paciente. Así, pacientes con cifras de CD4 \geq 400/ μ L era más probable que respondieran que aquellos con valores de CD4 < 150/ml (31). El interferón recombinante alfa-2a y el interferón alfa-2b fueron los primeros agentes aprobados para el tratamiento, la respuesta al interferón es lenta y su efecto máximo se observa después de 6 meses o más. Probablemente el interferón no se deba usar en el tratamiento de pacientes con enfermedad sintomática de evolución rápida.

El tratamiento con quimioterapia sistémica se debe aplicar a aquellos pacientes con enfermedad sintomática y que no puedan ser tratados con interferón alfa. No obstante dado el estado inmunitario de estos pacientes se deben considerar protocolos de quimioterapia con disminución de la dosis habitual para evitar morbilidad. Dentro de los esquemas de quimioterapia sistémica se debe considerar como recomendado el formado por una asociación de adriamicina, bleomicina y vincristina (32). Más recientemente la utilización de antraciclinas liposomales (33) en estudios con asignación al azar, comparándolas al esquema de ABV, han demostrado que su eficacia es la misma pero con menor toxicidad. Las respuestas a estos tratamientos sistémicos son frecuentemente parciales y temporales y la tolerancia es variable particularmente si se considera la toxicidad hematológica. Otras alternativas serían, cuando existen resistencia a los agentes liposomales el empleo de paclitaxel o VP-16(34). El empleo de quimioterapia y la terapia antirretroviral altamente activa puede hacer que la administración de QT se pueda hacer de manera discontinua.

En ocasiones los pacientes no requieren tratamientos sistémicos, sino locales.

La opción de resección quirúrgica de la lesión es muy rara. Otras alternativas son la crioterapia (con nitrógeno líquido), inyecciones intralesionales de vinblastina, o de la hormona gonadotropina coriónica humana o más recientemente aplicaciones tópicas de gel de alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico).

La radioterapia es efectiva como terapia local, consiguiendo una respuesta adecuada en el 90% de los casos tratados. Las lesiones en la mucosa de la cavidad oral son más frecuentes en el Sarcoma de Kaposi epidémico, 51% según Lozada (35). En general la radioterapia ofrece un efecto paliativo en muchos casos, no obstante, se deben tener en cuenta las toxicidades que puede ocasionar. El mayor problema que presentan estos pacientes cuando son sometidos a RT es la toxicidad

dad aguda en forma de mucositis(36), que habla de la existencia de reacciones agudas severas en pacientes que recibieron una dosis superior a 16 Gy y que estas disminuyeron, en cuanto a su severidad, al bajar las dosis a 14 Gy. Por tanto una dosis de 15 Gy sería suficiente para producir una disminución del tumor y conseguir una buena paliación de los síntomas sin gran toxicidad (36).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:371-395.
2. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-517.
3. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1237-1250.
4. Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:281-292.
5. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:1485-1491.
6. Stafford ND, Herdman RC, Forster S, Munro AJ. Kaposi's sarcoma of the head and neck in patients with AIDS. *J Laryngol Otol* 1989;103:379-82.
7. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990;335: 123-128.
8. Wahman A, Melnick SL, Rhame FS, Potter JD. The epidemiology of classic, African, and immunosuppressed Kaposi's sarcoma. *Epidemiol Rev* 1991;13:178-199.
9. Haramati LB, Wong J. Intrathoracic Kaposi's sarcoma in women with AIDS. *Chest* 2000;117:410-414.
10. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:770-776.
11. Gill PS, Akil B, Colletti P, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. *Am J Med* 1989;87:57-61.
12. Chachoua A, Krigel R, Laffleur F, et al. Prognostic factors and staging classification of patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1989;7:774-780.
13. Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome: clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:727-734.
14. Abemayor E, Calcaterra TC. Kaposi's sarcoma and community-acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaryngol* 1983;109:536-542.
15. Stafford ND, Herdman RC, Forster S, Munro AJ. Kaposi's sarcoma of the head and neck in patients with AIDS. *J Laryngol Otol* 1989;103:379-382.
16. Greenberg JE, Fischl MA, Berger JR. Upper airway obstruction secondary to acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Chest* 1985;88:638-40.
17. Roy TM, Dow FT, Puthuff DL. Upper airway obstruction from AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Emerg Med* 1991;9:23-5.
18. Carlos S. Restrepo, Santiago Martínez, Julio A. Lemos, Jorge A. Carrillo, MD. Imaging Manifestations of Kaposi Sarcoma. *RadioGraphics* 2006; 26:1169-1185.
19. Mochloulis G, Irving RM, Grant HR, Miller RF. Laryngeal Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *J Laryngol Otol* 1996;110:1034-7.
20. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. Zidovudine Epidemiology Study Group. *Arch Intern Med* 1994; 154: 566-572.
21. International Collaboration on HIV and Cancer Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-1830.
22. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss Cohort Study. *JAMA* 1999; 282: 2220-2226.
23. Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: 45-49.
24. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 2105-2111.
25. Cattelan AM, Calabro ML, Aversa SM, et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy with protease inhibitors: biological correlates of clinical outcome. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1809-1815.
26. Dupin N, Rubin de Cervens V, Gorin I, et al. The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1999; 140: 875-881.
27. Bourbouliou D, Aldam D, Lagos D, et al. Short and long term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpes virus immune responses and viraemia. *AIDS* 2004; 20: 485-493.
28. Real FX, Oettgen HF, Krown SE: Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome: treatment with high and low doses of recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 4 (4): 544-51, 1986.
29. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, et al.: Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 100 (5): 671-6, 1984.
30. Tulpule A, Joshi B, DeGuzman N, et al. Interleukin-4 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Ann Oncol* 1997; 8: 79-83.
31. Lane HC, Kovacs JA, Feinberg J, et al. Anti-retroviral effects of interferon-alpha in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1988; 2: 1218-1222.
32. Gill PS, Rarick MU, McCutchan JA, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 1991; 90: 427-433.
33. Nuñez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 429-437.
34. Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi's sarcoma: clinical and angiogenic correlations. *Ann Oncol* 2003; 14: 1660-1666.
35. Lozada F, Silverman S, Migliotari CA, et al. Oral manifestations of tumor and opportunistic infections in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): findings in 53 homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg* 1983; 56: 491-494.
36. Chak, L.; Gill, P.S.; Levine, A.M.; Meyer, A.M.; Anselmo, J.A.; Petrovitch, Z. Radiation therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol* 1988; 6:863-867.