

# Sarcoma de Kaposi en lupus eritematoso sistémico: presentación de un caso y revisión de la literatura

F. Zazzetti<sup>1</sup>, E. Aroca Briones<sup>1</sup>, H.A. Laborde<sup>1</sup>, M. Marini<sup>2</sup>, J.C. Barreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología del Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de ciertos tipos de neoplasias, con una prevalencia que va del 2,6% al 11,4%. El sarcoma de Kaposi (SK) es una complicación inusual en enfermedades reumáticas; se ha descrito ocasionalmente en lupus y se lo ha asociado al uso de inmunosupresores y esteroides. Comunicamos una paciente lúpica de 47 años con compromiso renal y hematológico que desarrolló un SK en el primer año de diagnóstico en el contexto de inmunosupresión, en la cual se produjo la regresión con la reducción de la dosis de esteroides. El tratamiento inmunosupresor podría desencadenar la emergencia del SK. Los esteroides cumplirían un rol directo en el desarrollo y crecimiento del tumor. Interrumpir la terapia inmunosupresora usualmente mejora las lesiones del SK, pero esto puede condicionar un brote de actividad de la enfermedad de base. Se revisan consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

**Palabras clave:** cáncer, malignidades, sarcoma de Kaposi, lupus eritematoso sistémico.

## Summary

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have an increased risk for developing certain types of cancer, with a prevalence ranging from 2.6% to 11.4%. Kaposi's sarcoma (KS) is an unusual complication in rheumatic disease; it has been described in few cases of lupus and has been associated with the use of immunosuppressants and steroids. We report a 47 years old lupus patient with renal and haematological involvement who developed KS in the first year of diagnosis in the context of immunosuppression and in which regression occurred with reduction of steroids dose. Immunosuppressive therapy may trigger the emergence of KS. Steroids would play a direct role in the development and growth of the tumor. Discontinuing immunosuppressive therapy usually improves KS lesions, but this can bring about a flare of activity of the underlying disease. Management and diagnosis considerations are reviewed.

**Key words:** cancer, malignancies, Kaposi's sarcoma, systemic lupus erythematosus.

## Correspondencia

E-mail: reumatologia@hbritanico.com.ar

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de evolución crónica cuya prevalencia es mayor en mujeres de entre 20 y 40 años. Se caracteriza por el compromiso multisistémico siendo las afecciones articular y cutánea las formas de comienzo más frecuentes. En 1992, Pettersson y col. llamaron la atención sobre el riesgo incrementado de desarrollo de cáncer en pacientes con LES<sup>1</sup>. La prevalencia de malignidad en pacientes con LES puede variar del 2,6% al 11,4%; si bien solo en el 1% de los casos comunicados, dichas neoplasias son la causa de muerte. Los pacientes lúpicos tienen una susceptibilidad aumentada de padecer ciertos tipos de cáncer; particularmente neoplasias hematológicas (específicamente linfoma no Hodgkin) con un riesgo de tres a cuatro veces superior a la población general<sup>2,3</sup>.

En 1872, Moritz Kaposi describió un sarcoma pigmentario múltiple idiopático, de localización cutánea y extracutánea multicéntrica que afectaba a ancianos y tenía una evolución prolongada<sup>4</sup>. A pesar de su endemidad en ciertas áreas de África, no fue una enfermedad que generara interés en la comunidad médica, hasta que en la década de 1980 se lo vinculó al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>5</sup>. Con posterioridad, se demostró la relación entre el sarcoma de Kaposi (SK) y el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) aunque éste no haya sido confirmado aún como único agente causal. Desde entonces, la enfermedad ha sido reportada en diferentes situaciones clínicas, con formas de presentación, epidemiología y pronóstico característicos.

Se han descrito cinco variedades de SK: clásico, cutáneo endémico de África, linfadenopático endémico de África, asociado al VIH-SIDA y asociado a inmunosupresión<sup>6</sup>. Este último descrito en los pacientes expuestos al uso de esteroides e inmunosupresores, así como también en los trasplantados.

El SK es una complicación inusual en las enfermedades reumáticas<sup>7</sup>, habiéndose comunicado una veintena de casos en la literatura<sup>8</sup>, aunque la mayoría en pacientes con artritis reumatoidea y muy pocos en pacientes con LES. Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo de este reporte es comunicar el desarrollo de SK diseminado en un paciente sometido a inmunosupresión dentro del primer año de diagnóstico de LES que presentó regresión de las lesiones ante la disminución de la dosis de esteroides.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, caucásica, de 47 años de edad, sin antecedentes clínicos relevantes, que en julio de 2004 ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Británico por cuadro de disnea súbita clase funcional III/IV, ortopnea, taquicardia, edemas de miembros inferiores (signos compatibles con cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva descompensada), oliguria y deterioro de la función renal. El laboratorio inicial evidenciaba anemia normocítica normocrómica sin signos de hemólisis, leucocitos 4300/mm<sup>3</sup> con linfopenia (980/mm<sup>3</sup>), prueba de Coombs negativa, eritrosedimentación elevada (75 mm), creatinina 2,4 mg/dl, urea 87 mg/dl, sedimento urinario patológico con presencia de cilindros granulares, hematíes dismórficos y proteinuria de 2,60 g en 24 hs; encontrándose, por otra parte hepatograma, proteinograma electroforético y coagulograma dentro de límites normales.

En cuanto a los estudios complementarios, la radiografía de tórax mostraba derrame pleural bilateral y el ecocardiograma evidenciaba un severo deterioro de la función sistólica ventricular (FEVI 15%), insuficiencia mitral leve y derrame pericárdico severo; la ecografía renal se hallaba dentro de límites normales. Debido al cuadro, recibió tratamiento con vasopresores, inotrópicos, diuréticos y betabloqueantes. Se realizó una tomografía de tórax que evidenciaba derrame pleural bilateral sin compromiso parenquimatoso. El laboratorio inmunológico informó anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos (AAN) positivos (título 1/1280, patrón moteado), hipocomplementemia (C3: 50 mg/dl y C4: 8 mg/dl), anti-DNAc positivo 1/20, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas negativos. La serología para hepatitis B, C y HIV resultó negativa. El cuadro se interpretó como LES resultando el valor de SLEDAI al momento del diagnóstico de 21. Debido a la progresión del deterioro de la función renal requirió hemodiálisis y ultrafiltración.

Cuando la paciente se estabilizó clínicamente se realizó biopsia renal que objetivó una glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV-WHO) con presencia de actividad y ausencia de signos de cronicidad. Recibió tratamiento de inducción con 3 pulsos de metilprednisolona de 1000 mg y un primer pulso de ciclofosfamida (CYC) EV 1000 mg.

En agosto de 2004, un mes después, egresó de nuestra institución y continuó con pulsos mensuales de ciclofosfamida y meprednisona 1 mg/kg/día oral en descenso paulatino. En octubre de 2004, luego de tres pulsos de CYC se encontraba estable clínicamente y presentaba sedimento

urinario inactivo, valores normales de complemento, hemograma normal, anti-DNAc negativo y proteinuria 0,8 g/24 hs, con un SLEDAI de 4.

En noviembre de 2004, presentó lesiones cutáneas eritematosas papulo-vesiculosas de diferentes tamaños y en diferente estadio evolutivo localizadas en tronco, cara y miembros (Figuras 1 y 2), algunas de ellas de tipo atróficas. Desde el punto de vista del LES, la paciente presentaba ausencia de signos clínicos o de laboratorio de actividad, con un SLEDAI de 0 al momento de la aparición de las lesiones. La biopsia de una de dichas lesiones mostró angiogénesis, inflamación y proliferación de células fusiformes; cambios compatibles con SK (Figuras 3 y 4).

La paciente cumplió el esquema de inducción de 6 pulsos mensuales con CYC y se redujo la dosis de esteroides paulatinamente observando regresión de las lesiones cutáneas al disminuir la dosis por debajo de 12 mg/día de meprednisona. En el seguimiento, se produjo regresión del eritema

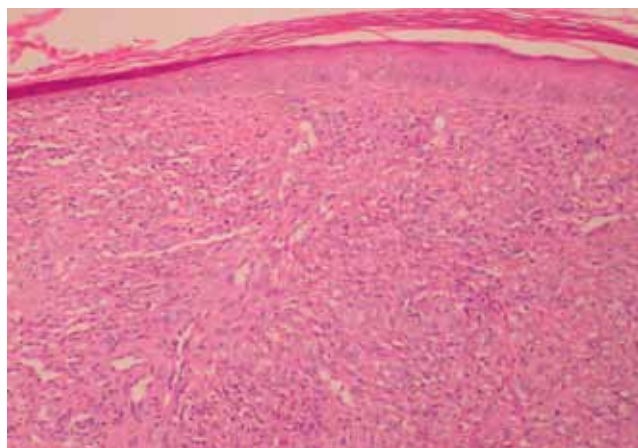
periférico y la contracción de las áreas de tipo cicatriciales. La mejoría de las pápulas eritematosas se resolvió sin dejar cicatriz en un período de 6 meses. Hasta la actualidad se encuentra estable clínicamente, sin signos clínicos o de laboratorio de actividad de LES y continúa terapia de mantenimiento con mofetil micofenolato (MMF).

## Comentarios

A pesar de su nombre, el SK generalmente no se considera un verdadero sarcoma, los cuales surgen del tejido mesenquimal. En cambio, el SK, tumor maligno raro, está conformado por células endoteliales y musculares lisas vasculares. El mismo tiene una incidencia estimada de 0,01%, si bien en pacientes trasplantados la incidencia de SK se ve incrementada entre 500 y hasta 1000 veces comparada con la población general<sup>10</sup>.



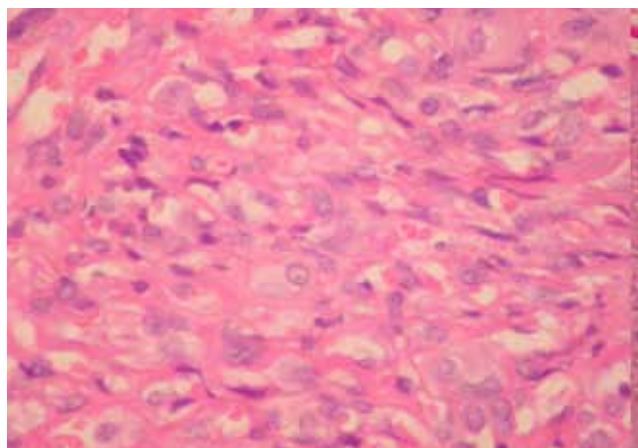
**Figura 1.** Placas eritematosas en cuello junto a cicatrices residuales tras remoción de catéter central.



**Figura 3.** Histopatología de la lesión en cuello mostrando la presencia de múltiples hendidas vasculares con revestimiento endotelial incompleto. Hematocilina/eosina.



**Figura 2.** Placa eritematosa en cara interna de muslo izquierdo.



**Figura 4.** Histopatología mostrando células fusiformes intersticiales con extravasación eritrocitaria. Hematocilina/eosina.

Como se mencionó anteriormente, actualmente se consideran 5 formas clínicas del SK: clásico, dos variantes endémicas de África, asociado al HIV-SIDA y asociado a otros estados de inmunosupresión. El HHV8 parece ser el agente etiológico principal de todas las formas clínicas de SK. La variante clásica de SK, que afecta predominantemente miembros inferiores, se presenta como una enfermedad indolente en la población judía askenazí o mediterránea. Si bien puede tener manifestaciones extracutáneas, las mismas suelen ser hallazgos necrópsicos. Por lo general evoluciona lentamente siguiendo un curso benigno. Las formas endémicas de África son más frecuentes en la raza negra. El SK asociado al HIV-SIDA se relaciona claramente con el compromiso inmunológico del virus, presenta un curso progresivo y las manifestaciones extracutáneas son frecuentes.

El primer caso de SK en LES fue reportado por Klein y col. en 1974<sup>11</sup> y desde entonces solo tres casos más han sido comunicados<sup>9,12,13</sup>. El SK asociado a estados de inmunosupresión fue descrito inicialmente en pacientes postrasplantados bajo altas dosis de inmunosupresores<sup>14,15</sup>. También se ha observado en pacientes que reciben terapia inmunosupresora como tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes<sup>16</sup>. La mayoría de estos pacientes fueron tratados con esteroides solamente o en combinación con drogas citotóxicas<sup>17</sup>.

El SK es una complicación inusual en pacientes lúpicos. Se ha propuesto que dicha complicación se encontraría en íntima relación con la dosis actual de esteroides que recibe el paciente y no así con la dosis acumulada. En un estudio de casos y controles, en el cual se comparó al SK con la población general, se halló una asociación entre la dosis de esteroides y el riesgo de desarrollar SK (con un OR de 1,48 para dosis bajas versus 2,05 para dosis altas)<sup>18</sup>. A pesar de esto, la mayoría de los pacientes tratados con esteroides o inmunosupresores no desarrollan SK; aunque tampoco existen hasta la actualidad datos específicos en enfermedades reumáticas.

Surge el interrogante sobre cómo puede el tratamiento inmunosupresor desencadenar la emergencia del SK. La infección previa con el HHV8 es una condición obvia para el desarrollo de la enfermedad. Algunos autores han mencionado factores genéticos o étnicos condicionantes en el desarrollo del SK, pero evidentemente esto se encuentra en íntima relación con la presencia del HHV8. Evidencias recientes, de estudios in vitro, sustentan la hipótesis de que los esteroides cumplen un rol directo al estimular el desarrollo y el crecimiento del tumor. En un estudio se observó que en aquellos pacientes tratados con esteroides, los receptores para glucocorticoides se encuentran sobreexpresados en las lesiones cutáneas de SK y además pueden sufrir un

Autor/referencia	Tratamiento del LES	Tiempo de evolución hasta desarrollo de SK (meses)	Tratamiento del SK	Evolución
<b>Klein MB (11)</b>	80-60 mg/día prednisona por 4 meses y AZA 110-220 mg/día por 25 días	4	Radioterapia local	Regresión
<b>Greenfield DI (12)</b>	100-40 mg/día prednisona por 36 meses y CYC 1000 mg por 6 pulsos EV/mes	36	Sin datos	Muerte por insuficiencia respiratoria
<b>Fagone S (13)</b>	60-10 mg/día prednisona por 96 meses y CYC 50 mg/día por VO por 28 meses	96	Radioterapia local y quimioterapia	Muerte por falla renal e infección respiratoria
<b>el Maghraoui A (9)</b>	60-20 mg/día prednisona por 3 meses y CYC 1000 mg por 6 pulsos EV/mes	6	Reducción de dosis de esteroides	Regresión
<b>Zazzetti F (Rev Arg Reumatol 2012)</b>	80-10 mg/día prednisona por 5 meses y CYC 1000 mg por 6 pulsos EV/mes	5	Reducción de dosis de esteroides	Regresión

LES = Lupus Eritematoso Sistémico; SK = Sarcoma de Kaposi; AZA = Azatioprina; CYC = Ciclofosfamida; VO = vía oral; EV = endovenosa.

**Tabla 1.** Comparación entre un paciente con LES y SK comparado con casos comunicados previamente en la literatura.

proceso de up-regulation desencadenado por la administración de esteroides exógenos<sup>19</sup>. También se ha hallado una mayor replicación de HHV8 luego de la administración de esteroides<sup>20</sup>. Por lo tanto, el HHV8 parece ser un cofactor importante en el desarrollo de la enfermedad en asociación a la inmunosupresión.

En la Tabla 1 se compara el caso reportado en esta comunicación con los anteriormente publicados. Al igual que nuestro caso, todos los pacientes recibieron altas dosis de corticoides e inmunosupresores (dos pacientes fueron tratados con CYC y uno con azatioprina). En uno de los casos, además del aquí descrito, la aparición del SK fue temprana (menos de 1 año de tratamiento) con regresión completa. Sólo en el paciente que reportamos se produjo la regresión con la reducción de los esteroides, sin requerir otro enfoque terapéutico. En el seguimiento a largo plazo, luego de seis años el paciente presentó brotes de actividad renal del LES que requirieron esteroides a dosis bajas; a pesar de esto no presentó recurrencia de lesiones cutáneas compatibles con SK. En la actualidad, a 7 años de seguimiento, continúa recibiendo MMF a dosis terapéuticas habituales y no ha presentado lesiones cutáneas nuevas asociadas al uso del mismo.

En general se suele objetivar una mejoría de las lesiones del SK al interrumpir la terapia inmunosupresora, aunque esto puede condicionar un brote de actividad de la enfermedad de base. En ocasiones, la remisión espontánea de las lesiones cutáneas del SK se logra tan sólo al suspender el tratamiento con esteroides. En casos severos se utilizan inmunosupresores, irradiación local o agentes citotóxicos. Otros tratamientos ensayados han sido el interferón alfa y la inmunoglobulina intravenosa pero la experiencia es muy limitada debido a los pocos casos comunicados.

Monitorear la piel en busca de lesiones cutáneas sospechosas parece ser un hecho de suma importancia en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora. Un cuidado especial debería observarse en pacientes con riesgo aumentado de padecer las mismas debido a su patología de base como en el caso del LES.

## Bibliografía

- Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:437-9.
- Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus* 2009; 18:479-485.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:2337-44.
- Kaposi, M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Dermatol Syph* 1872; 4:265-273.
- Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, Chai LL, Fahey JL. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 27:300-14.
- Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* 2009; 7:634-8.
- Louthrenoo W, Kasitanon N, Mahanuphab P, Bhoopat L, Thongprasert S. Kaposi's sarcoma in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32:326-33.
- Kötter I. The occurrence of Kaposi's sarcoma (KS) in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:352.
- el Maghraoui A, Sekkach Y, Qacif H, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI. Iatrogenic Kaposi's sarcoma following immunosuppressive therapy for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:674.
- Moosa MR. Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine* 2005; 84:12-22.
- Klein MB, Pereira FA, Kantor I. Kaposi sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch Dermatol* 1974; 110:602-4.
- Greenfield DI, Trinh P, Fulenwider A, Barth WF. Kaposi's sarcoma in a patient with SLE. *J Rheumatol* 1986; 13:637-40.
- Fagone S, Cavaleri A, Camuto M, Iannello S, Belfiore F. Hyperkeratotic Kaposi sarcoma with leg lymphoedema after prolonged corticosteroid therapy for SLE. Case report and review of the literature. *Minerva Med* 2001 Jun; 92:177-202.
- Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88:500-17.
- Casoli P, Tumiati B. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and Kaposi's sarcoma: a coincidence? A case and review of literature. *Clin Rheumatol* 1992; 11:432-5.
- Vincent T, Moss K, Colaco B, Venables PJ. Kaposi's sarcoma in two patients following low-dose corticosteroid treatment for rheumatological disease. *Rheumatology* 2000; 39:1294-6.
- Cohen CD, Horster S, Sander CA, Bogner JR. Kaposi's sarcoma associated with tumour necrosis factor alpha neutralising therapy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:684.
- Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, Serraino D, Tamburini M, Montella M, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1712-20.
- Guo WX, Antakly T, Cadotte M, Kachra Z, Kunkel L, Masood R et al. Expression and cytokine regulation of glucocorticoid receptors in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996; 148:1999-2008.
- Hudnall SD, Rady PL, Tying SK, Fish JC. Hydrocortisone activation of human herpes virus 8 viral DNA replication and gene expression in vitro. *Transplantation* 1999; 67:648-52.