

# SARCOMA DE KAPOSI GASTROINTESTINAL Y PULMONAR ASOCIADO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: CLÍNICA Y TRATAMIENTO

DIMAS E. HERNÁNDEZ, MARIO COMEGNA

*CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA B, ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL VARGAS, CARACAS*

## RESUMEN

Actualmente no existen grandes series que evalúen la frecuencia, características clínicas y modalidades de tratamiento del sarcoma de Kaposi gastrointestinal y pulmonar asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Se realizó un estudio retrospectivo del sarcoma de Kaposi entre el año 1985 y el año 2015. El sarcoma de Kaposi gastrointestinal representó 31 % de los pacientes y el pulmonar el 4 %. Se describieron las características clínicas y las diferentes modalidades de tratamiento. Estas incluyeron: la doxorrubicina y la bleomicina; poliquimioterapia con doxorrubicina-bleomicina-vincristina, y la doxorrubicina liposomal. Los resultados fueron variables; sin embargo, los mejores se obtuvieron con la doxorrubicina liposomal. Se puede concluir que el sarcoma de Kaposi gastrointestinal produce poca morbilidad y mortalidad, a diferencia del pulmonar que tiene una mortalidad elevada.

**PALABRAS CLAVE:** Sarcoma de Kaposi, gastrointestinal, pulmonar, clínica, tratamiento

## SUMMARY

Actually, there are not series that make a study of clinical characteristics and treatment modalities of the gastrointestinal and the pulmonary Kaposi sarcoma associated with the human immunodeficiency virus infection. A retrospective study, of only one series of Kaposi sarcoma, between 1985 and 2015 was done. There were 31 % of Kaposi sarcoma of the gastrointestinal tract and 4 % of the pulmonary Kaposi sarcoma. The clinical characteristics were described and they were treated with different treatment modalities that included: The doxorubicin and bleomycin; polichemotherapy with doxorubicin-bleomycin-vincristine, and liposomal doxorubicin, with variable results; although, with the liposomal doxorubicin the results were better. It can be concluded, that the Kaposi sarcoma of the gastrointestinal tract causes low morbidity and mortality, and pulmonary Kaposi sarcoma has a high mortality rate.

**KEY WORDS:** Kaposi sarcoma, gastrointestinal, pulmonary, clinic, treatment

---

Recibido: 10/01/2018 Revisado: 20/02/2018

Aceptado para publicación: 22/03/2018

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Escuela de Medicina José María Vargas, San José, Caracas, telefax: 0212-5629928, e-mail: dimas78@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

# E

l sarcoma de Kaposi (SK) fue originalmente descrito por Moritz Kaposi en 1872 como lesiones múltiples de sarcoma en piel.

La manifestación inicial del SK se caracteriza por ser una mácula rojiza, indolora, bien delimitada, frecuentemente unilateral en miembros inferiores. Posteriormente, la lesión puede evolucionar a nódulo, el cual se caracteriza por ser de apariencia sólida, de color rojo violáceo con algunas áreas de hiperqueratosis y tendencia a la ulceración. En los estadios avanzados, las lesiones son frecuentemente bilaterales y pueden comprometer toda la extremidad; así como, las mucosas y presentar edema alrededor. Han sido reconocidos cuatro tipos epidemiológicos del SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y el asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El SK clásico es la variante inicialmente descrita por Kaposi, es una enfermedad indolente, predominantemente máculas en los miembros inferiores, se observa fundamentalmente en hombres, entre los 50 y 80 años de edad provenientes de la región mediterránea y Europa del este; así como, en personas de origen judío. El SK endémico es mucho más agresivo, se observa en África, y el iatrogénico, está relacionado con la terapia inmunosupresora. El SK asociado a la infección por el VIH se manifiesta con máculas y nódulos de crecimiento rápido en toda la piel, pudiéndose extender a ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal (TGI), pulmón, conjuntiva ocular, hígado y bazo <sup>(1)</sup>. Con referencia al SK visceral en los pacientes con la infección por el VIH, ha sido descrita una frecuencia de un 40 % de pacientes con lesiones de SK en el TGI <sup>(2)</sup> y 8 % de SK pulmonar <sup>(3)</sup>. Actualmente, existen muy pocos trabajos publicados sobre el SK del TGI y pulmonar asociado a la infección por el VIH, y

la mayoría son reportes de casos clínicos y series pequeñas. Además, no ha sido publicada una serie que analice las manifestaciones viscerales del SK junto a sus características clínicas y la utilidad de la doxorubicina liposomal (DL) como tratamiento de primera línea. Por las razones expuestas, realizamos un estudio retrospectivo del SK del TGI y pulmonar en una sola serie de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH, haciendo énfasis en sus características clínicas y modalidades de tratamiento, provenientes de un centro de referencia nacional de pacientes con la infección por el VIH.

## MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo del SK del TGI y pulmonar asociado a la infección por el VIH entre octubre de 1985 y diciembre de 2015. El registro inicial de los pacientes fue llevado por el primer autor, en el servicio de medicina 2, Hospital Vargas (octubre 1985- diciembre 2004) y posteriormente en el servicio de infectología (enero 2005- diciembre 2015). Se incluyeron 212 pacientes con SK, de los cuales 66 tenían SK del TGI (31 %) y 9 SK pulmonar (4 %). En todos los pacientes con SK del TGI y pulmonar se analizaron las características clínicas y las diferentes modalidades de tratamiento. Para evaluar la respuesta del SK se utilizaron los criterios validados por el grupo clínico para el estudio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (*AIDS Clinical Trial Group*) en 1997 <sup>(4)</sup>. En resumen, la respuesta completa (RC) significa desaparición de toda la enfermedad incluyendo el edema asociado al tumor, si persiste una lesión pigmentada se debe tomar biopsia para demostrar la ausencia de células tumorales, y si hay SK del TGI, se debe repetir la gastroscopia para garantizar la ausencia completa de la enfermedad. La respuesta debe mantenerse, al menos por 4 semanas. La respuesta parcial

(RP) se define como la no aparición de nuevas lesiones y la desaparición, al menos del 50 % de ellas. La enfermedad estable (EE) significa la no modificación de las lesiones o la reducción de menos del 50 % de ellas y progresión se define como la aparición de nuevas lesiones y/o el crecimiento de las existentes. Además, en un grupo de los pacientes se evaluó el beneficio clínico del tratamiento <sup>(5)</sup>. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad, intolerancia o toxicidad, o la ocurrencia de una infección por oportunista. La toxicidad se evaluó de acuerdo a los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) <sup>(6)</sup>.

Se utilizó el test exacto de Fisher para comparar la respuesta del sarcoma de Kaposi del TGI tratado con el esquema ABV o la doxorubicina liposomal. Valor de P, de dos colas, < 0,05 se consideró significativo.

## RESULTADOS

En nuestra casuística tenemos registrados 66 pacientes con SK del TGI de un total de 212 pacientes con SK, lo cual representa el 31 %; en este grupo 65 pacientes tenían lesiones cutáneas y solo uno no presentó lesiones en la piel (1,5 %). La gastroscopia se indicó en aquellos pacientes que tenían lesión plana y/o elevada en el paladar, y en todos ellos se demostró la presencia de SK en esófago y estómago. Al paciente sin lesiones cutáneas ni lesión en el paladar, se le indicó la gastroscopia por presentar dolor abdominal y se observaron dos lesiones nodulares rojo vinoso en la segunda porción del duodeno, cuya biopsia reportó SK (Figura 1). Referente a las manifestaciones clínicas específicas del SK, hubo 4 (6 %) pacientes que reportaron disfagia, uno (1,5 %) dolor abdominal y 2 (3 %) hemorragia digestiva superior sin compromiso hemodinámico. Observamos



**Figura 1.** Sarcoma de Kaposi en el duodeno.

que en la mayoría de los pacientes el SK fue asintomático. Con respecto a los niveles de linfocitos T-CD4 +, todos tenían menos de 200 células/ $\mu$ L. Referente al tratamiento, entre octubre del año 1985 y diciembre del año 1995, se trataron 8 (12 %) pacientes con monoquimioterapia a base de: 5 pacientes (63 %) con bleomicina, 5 mg intramuscular diario por 3 dosis cada 2 semanas, para un total de 6 ciclos; 3 (37 %) con doxorubicina, 20 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas por 6 ciclos. Hubo 3 pacientes con bleomicina que alcanzaron EE y 2 progresaron después del tercer ciclo de tratamiento, no hubo toxicidad atribuible a la bleomicina. Dos pacientes alcanzaron una EE con 6 ciclos de doxorubicina y uno progresó después del cuarto ciclo de tratamiento. Se administraron 16 ciclos totales con la doxorubicina, de los cuales 6 (38 %) de ellos se complicaron con una neutropenia grado 2 <sup>(6)</sup>, sin fiebre. Finalmente, todos los pacientes fallecieron por infecciones oportunistas o enfermedad neurológica, con una sobrevivida promedio de 8 meses (rango, 6-10). Quince (23 %) pacientes fueron tratados entre el año 1996 y el año 2000 con el esquema ABV

(doxorrubicina 20 mg/m<sup>2</sup> - bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> - vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg) cada 21 días por 6 ciclos. A partir del año 1998 todos los pacientes comenzaron a recibir terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE). Ocho pacientes (53 %) alcanzaron una RC y 7 (47 %) una RP, hubo beneficio clínico en el 100 % de los pacientes sin toxicidad hematológica que ameritara disminuir las dosis del ABV o aumentar el intervalo entre los ciclos. A partir del año 2001 y hasta el año 2015 se trataron 43 (65 %) pacientes con la DL, 20 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 6 ciclos. Se obtuvo RC en 35 pacientes (81 %) y una RP en 8 (19 %) de ellos. No hubo ninguna toxicidad producida por el tratamiento. No ha habido ninguna muerte atribuible al SK del TGI. Con referencia al SK pulmonar, en nuestra casuística tenemos registrados 9 pacientes, lo cual representa el 4 % del total de casos de SK. Los síntomas presentes en todos los pacientes fueron: tos, disnea y hemoptisis. El diagnóstico de SK pulmonar se estableció por la presencia de un infiltrado hilio-basal en la RX de tórax, y una bronco-fibroscofia con la cual se observaron nódulos rojo vinosos endobronquiales. Todos

los pacientes tenían un conteo de linfocitos T-CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L. Siete (78 %) de los pacientes se trataron entre el año 1996 y el año 2000 con el esquema ABV, cada 21 días durante 6 ciclos, sin toxicidad reportada. Hubo beneficio clínico por mejoría de los síntomas en el 60 % de los pacientes, RC en 4 (57 %) de ellos y una RP en 3 (43 %). Todos los pacientes recayeron en menos de 1 año, 3 (43 %) de ellos recibieron paclitaxel, 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días (4-6 ciclos) como tratamiento de segunda línea. Se obtuvo EE en todos los enfermos la cual duró aproximadamente un promedio de 6 meses (rango, 4-8), pero todos ellos fallecieron por el SK pulmonar en menos de 1 año. Entre el año 2001 y el año 2015 tratamos solo 2 (22 %) pacientes con SK pulmonar con la DL, 20 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, por 6 ciclos. En ambos pacientes se alcanzó RC y el beneficio clínico se obtuvo posterior al primer ciclo de tratamiento. Uno de ellos tuvo un seguimiento de 2 años, sin evidencia de enfermedad, pero no acudió más a consulta. El segundo paciente alcanzó RC en junio del año 2015 y se mantiene sin evidencia de enfermedad a mayo del año 2016 (Figura 2).



Figura 2. Sarcoma de Kaposi pulmonar y respuesta completa posterior a 6 ciclos con la doxorrubicina liposomal.

## DISCUSIÓN

La frecuencia del SK del TGI es muy variable y esto va a depender del número de estudios endoscópicos realizados en los pacientes con la infección por el VIH, si tienen lesiones de SK cutáneo, si tienen síntomas digestivos, o aquellas series que reportan hallazgos de autopsia. En los pacientes con SK cutáneo con/sin síntomas digestivos, la frecuencia oscila entre un 30 % y 50 % <sup>(2,7,8)</sup>. En series de autopsia, el hallazgo del SK del TGI puede observarse hasta en un 80 % <sup>(2)</sup>. En nuestra serie nosotros encontramos 31 % de SK en el TGI realizando gastroscopia solo en aquellos pacientes con lesión de SK plana y/o elevada en el paladar, posiblemente si la gastroscopia se hubiera realizado en todos los pacientes con SK cutáneo el número de casos hubiera sido mayor; sin embargo, nos encontramos dentro del rango reportado a nivel internacional. Es muy difícil definir la frecuencia del SK del TGI en los pacientes con la infección por el VIH sin SK cutáneo, porque no existen criterios para justificar una endoscopia en pacientes sin síntomas digestivos. Existen muy pocos reportes sobre la frecuencia del SK del TGI en pacientes sin SK cutáneo. Algunos estudios han reportado una frecuencia de un 3 % <sup>(9)</sup> y en nuestra serie la frecuencia fue menor, solamente reportamos un solo caso, lo cual representa el 1,5 %. Con referencia a los síntomas digestivos, se ha descrito dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y hemorragia digestiva <sup>(2,8)</sup>, estos síntomas han sido reportados en un tercio de los pacientes; sin embargo, excepto la hemorragia digestiva, es difícil atribuir los otros síntomas al SK, porque pueden ser producidos debido al compromiso del TGI por el VIH u otra infección por oportunista asociada. En nuestro grupo incluimos por primera vez la disfagia como síntoma atribuible al SK, y la observamos en el 5 % de los pacientes, este síntoma desapareció con el tratamiento. La hemorragia digestiva fue muy poco frecuente, se

observó en el 3 % de los enfermos y mejoró con el tratamiento. El dolor abdominal lo reportamos en un solo paciente y correspondió al paciente con la infección por el VIH sin SK cutáneo y SK en duodeno, el dolor desapareció después del primer ciclo con la DL. Es importante señalar que ninguno de los pacientes falleció por una causa atribuible al SK del TGI; en cambio, hay un trabajo que reporta muerte directamente relacionada al SK del TGI entre un 7 % y 9 % <sup>(7)</sup>. Con respecto al tratamiento, no existen grandes series que evalúen el beneficio de la DL, solo reporte de casos y series pequeñas. En el año 1990 Laine y col. <sup>(13)</sup>, reportaron 7 pacientes tratados con el esquema ABV y obtuvieron un 60 % de RC con 6 ciclos y un beneficio clínico de un 100 % por desaparición de los síntomas con 2 ciclos de tratamiento. También se ha ensayado, en el reporte de un caso, el uso de 6 ciclos de paclitaxel obteniendo una RP; sin embargo, hubo un beneficio clínico del 100 % porque desapareció la hemorragia digestiva <sup>(7)</sup>. La DL ha sido utilizada recientemente en casos aislados, no encontrándose una serie grande <sup>(2)</sup>; a diferencia, nosotros hemos incluido una serie de SK del TGI tratada con quimioterapia. Inicialmente obtuvimos buenos resultados con el esquema ABV (RC: 53 %), que fueron superados posteriormente con la DL (RC: 81 %) (P= 0,044) convirtiéndose esta última en la droga de primera línea. Finalmente, podemos concluir que la frecuencia del SK del TGI es muy variable, no existen criterios definidos para justificar una endoscopia digestiva y los síntomas atribuibles al SK son poco frecuentes. Además, la mortalidad ocasionada por el SK del TGI es muy baja o inexistente, y la DL se ha convertido en la droga de elección para su tratamiento. Otra manifestación importante del SK visceral es el SK pulmonar. El compromiso pulmonar del SK es un problema grave incluso en la era de la TAAE, su frecuencia es variable y se encuentra alrededor de un 8 % de todos los casos de SK <sup>(3)</sup>.

Nuestra serie reporta un número inferior de casos (4 %) de los cuales el 78 % de ellos fue evaluado antes de la TAAE y el 22 % posterior a ella. Posiblemente el menor número de casos, posterior al año 2000, se deba al uso de la TAAE. La asociación entre SK cutáneo y SK pulmonar está bien definida, todos nuestros pacientes tenían lesiones cutáneas; sin embargo, existen estudios donde reportan la ausencia de SK cutáneo entre el 5 % y 23 % de los pacientes con SK pulmonar<sup>(12)</sup>. Los síntomas y signos clínicos del compromiso pulmonar ocurrieron en todos los casos al igual que los reportes internacionales. Los síntomas más frecuentes fueron: tos, disnea y hemoptisis, y al examen físico se encontraron algunos ronos y bulosos gruesos<sup>(13)</sup>, estos hallazgos reportados son similares en nuestra casuística. El diagnóstico de SK pulmonar se realizó principalmente con la RX de tórax en la cual se observó un infiltrado retículo-nodular hilio basal característico y un engrosamiento septal, y al realizar la broncoscopia se evidenciaron nódulos rojo violáceos endobronquiales. No se realizó biopsia por el riesgo elevado de hemorragia<sup>(14)</sup>. Todos nuestros pacientes tuvieron estos hallazgos característicos. Referente al tratamiento, se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia. Inicialmente se empleó el esquema ABV en 30 pacientes, durante 6 ciclos obteniendo beneficio clínico caracterizado por mejoría de la disnea, y desaparición de la tos y la hemoptisis en 28 de ellos (93 %); sin embargo, 2 (7 %) pacientes murieron durante el tratamiento. A pesar del beneficio clínico, la mejoría radiológica fue muy discreta y la sobrevida media fue de 6,5 meses<sup>(15)</sup>. Nuestra experiencia con el esquema ABV mostró RC y beneficio clínico en más de la mitad de los pacientes; sin embargo, la recaída fue temprana. Unos pacientes en recaída se trataron con paclitaxel alcanzando solamente EE. A pesar de ello, todos los pacientes murieron en menos de 1 año por causas atribuibles al SK pulmonar. Posterior al uso del ABV, se ha ensayado la DL

junto a la TAAE en el SK pulmonar. Ha sido reportado con este esquema una sobrevida media de 1,6 años y una sobrevida global de un 50 % a los 5 años en 25 pacientes tratados<sup>(3)</sup>. Nosotros hemos tratado 2 pacientes con la DL junto a la TAAE, y obtuvimos en uno de ellos, al menos, una sobrevida de 2 años sin evidencia de enfermedad, y en el otro una sobrevida de 1 año y aún se encuentra bien en RC. Vemos claramente un mayor beneficio clínico y una mejor sobrevida posterior a la incorporación de la TAAE y una droga muy bien tolerada y efectiva como lo es la DL<sup>(16)</sup>. Finalmente, podemos concluir que el SK pulmonar continúa siendo una complicación grave del SK a pesar del avance de la TAAE y la DL.

## REFERENCIAS

1. Hernández DE. Cáncer asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Caracas, Venezuela: Inversiones Quantum, C.A; 2014.
2. Nidimusli AJ, Eisa N, Shaheen K. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma presenting as illeocolic intussusception. *N Am J Med Sci.* 2013;5:666-668.
3. Palmieri C, Dhillon T, Thirlwell C, Newson-Davis T, Young AM, Nelson M, et al. Pulmonary Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7:291-293.
4. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol.* 1997;15:3085-3092.
5. Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico avanzado: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med Caracas.* 2001;24:185-188.
6. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 1988.
7. Mansfield SA, Stawicki S, Forbes R, Papadimos T, Lindsey D. Acute upper gastrointestinal bleeding secondary to Kaposi's sarcoma as initial presentation of HIV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:441-445.

8. Nagata N, Shimbo T, Yazaki H, Asayama N, Akiyama J, Teruya K, et al. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's sarcoma and its endoscopic severity. *PloS One*. 2012;7:e46967.
9. Lin CH, Hsu CW, Chiag YJ, Ng KF, Chiu CT. Esophageal and gastric Kaposi's sarcoma presenting as upper gastrointestinal bleeding. *Chang Gung Med J*. 2002;25:329-333.
10. Arora M, Golberg EM. Kaposi sarcoma involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010;6:459-462.
11. Laine L, Amerian J, Rarick M, Harb M, Gill PS. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: A prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. *Am J Gastroenterol*. 1990;8:959-961.
12. Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenco S, Zanetti G, Vianna AD, Santos AA, et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: Correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:18.
13. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human immune deficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med*. 2013;34:255-272.
14. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A, Khan AN. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med*. 2010;5:201-216.
15. Cadranet JL, Kammoun S, Chevret S, Parrot A, Denis M, Winter C, et al. Results of chemotherapy in 30 AIDS patients with symptomatic pulmonary Kaposi's sarcoma. *Thorax*. 1994;49:958-960.
16. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, Volm M, Wasserheit C, Demopoulos R, 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;19:3848-3851.