

Poliserositis en paciente con infección por VIH y VHH-8

¿Hay que pensar más allá del sarcoma de Kaposi?

Polyserositis in patients with HIV and HHV-8 infection

Should we think beyond Kaposi sarcoma?

SEBASTIÁN QUINTERO-MONTEALEGRE, DIANA PAOLA VALENCIA-CAMACHO,
JAVIER RICARDO GARZÓN-HERAZO • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2900>

Resumen

La infección por el Virus Herpes Humano 8 se ha visto asociado a diferentes patologías como son el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman multicéntrica, el linfoma por efusión primaria y el síndrome de citoquinas inflamatorias por VHSK, todas estas con la posibilidad de presentar derrame pleural, pericárdico o ascitis, pero siendo poco frecuente el compromiso simultáneo de las 3 cavidades. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico reciente de VIH y lesiones en piel sugestivas de SK, en quien se evidenció derrames en las tres cavidades con evolución tórpida, presentando taponamiento cardíaco y fallo respiratorio, se confirmó el diagnóstico de SK, sin embargo, fue necesario la búsqueda de otras condiciones relacionadas dado la severidad del cuadro. Es importante tener en cuenta que el SK, el LEP, la ECM y el KICS comparten un origen etiológico por lo que pueden presentarse de manera simultánea en un mismo paciente especialmente cuando el comportamiento clínico no es el esperado. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2900>.

Palabras clave: VIH, sarcoma de Kaposi, Virus Herpes Humano 8.

Abstract

Human herpesvirus 8 infection has been associated with different diseases like Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease (MCD), primary effusion lymphoma (PEL), and Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) inflammatory cytokine syndrome (KICS), all of which can cause pleural or pericardial effusion or ascites, but rarely simultaneous involvement of all three cavities. We present the case of a patient recently diagnosed with HIV with skin lesions suggestive of KS in whom effusions were found in all three cavities with a torpid evolution, cardiac tamponade and respiratory failure. The KS diagnosis was confirmed; however, other related conditions had to be sought, given the severity of the condition. It is important to keep in mind that KS, PEL, MCD and KICS share an etiological origin and therefore may occur simultaneously in the same patient, especially when the clinical behavior is unexpected. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2900>.

Keywords: HIV, Kaposi sarcoma, human herpesvirus 8.

Dr. Sebastián Quintero-Montealegre: Residente Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana; Dra. Diana Paola Valencia-Camacho: Internista Hospital Universitario San Ignacio; Dr. Javier Ricardo Garzón-Herazo: Internista, Infectólogo Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dr. Sebastián Quintero-Montealegre. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-Mail: squinterom@husi.org.co
Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

Introducción

Desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral en la década de los noventa, el sarcoma de Kaposi (SK) ha disminuido su incidencia, sin embargo, continúa siendo el segundo tumor más frecuente en las personas que viven con VIH (PVVIH) (1). Esta entidad se relacionó por primera vez con hombres homosexuales inmunosuprimidos en 1981 (2) y posteriormente en 1994, se identificó un nuevo herpes virus relacionado con el SK asociado al VIH

(VHSK), que más adelante se conoció como virus herpes humano 8 (VHH-8), el cual se ha visto relacionado como agente causal de otras patologías como el linfoma de efusión primario (LEP), la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) y el síndrome de citoquinas inflamatorias por VHSK (KICS) (3). Los derrames son altamente frecuentes en las entidades generadas por este agente etiológico: compromiso pleural en 77.1% de pacientes con LEP [y múltiplográfico en una tercera parte de estos (4)], pleural hasta en 50% de

los pacientes con SK (5) y descrito en varias localizaciones en las series de pacientes con KICS (6). La infección por el VHH-8 induce a nivel celular la expresión de proteínas angiogénicas, proliferativas y anti apoptóticas, así como pro inflamatorias. Sin embargo, se desconoce los mecanismos que conducen a la expresión específica de alguna de las patologías mencionadas e incluso la presencia concomitante de estas (3). El SK se puede presentar con derrame pleural, pericárdico o ascitis, pero la afectación simultánea de estas tres serosas es poco frecuente. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico reciente de VIH y lesiones en piel sugestivas de SK, aumento del perímetro abdominal, disnea y progresión a falla respiratoria.

Presentación del caso

Paciente masculino de 42 años, cuadro clínico de cuatro meses de pérdida de 12 kg de peso, disfagia y lesiones violáceas en piel, las cuales aumentaron en número en el último mes, presentó tres días previo a consultar disnea de reposo, dolor pleurítico, distensión abdominal y edema de miembros

inferiores. Dos meses previos al ingreso fue diagnosticado con VIH estadio 3, con carga viral de 1 230.000 copias/mL y CD4 31 cel/mL, iniciando tratamiento con tenofovir-disoproxililo/emtricitabina 300 mg/200 mg/día + nevirapina 200 mg/12 h al cual era adherente. Al examen físico el paciente estaba taquicárdico, caquético, con disminución de los ruidos respiratorios en ambas bases pulmonares, abdomen distendido con onda ascítica positiva, edema severo bilateral en miembros inferiores e incontables placas violáceas de bordes definidos altamente sugestivas de SK en piel (Figura 1). Se documentó, anemia de volúmenes normales, proteína C reactiva elevada, hiponatremia, hipoalbuminemia severa con función renal y hepática normales. Se observó en la radiografía de tórax (Figura 2A) derrame pleural derecho y múltiples opacidades bilaterales sugestivas de SK, hallazgos que fueron confirmados en el estudio tomográfico (Figura 3).

El paciente desarrolló hipotensión y taquipnea con progresión a falla respiratoria, siendo necesario inicio de ventilación mecánica invasiva y traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI), se evidenció en el ecocardi-



Figura 1. Placas violáceas de bordes definidos localizadas en miembros inferiores.

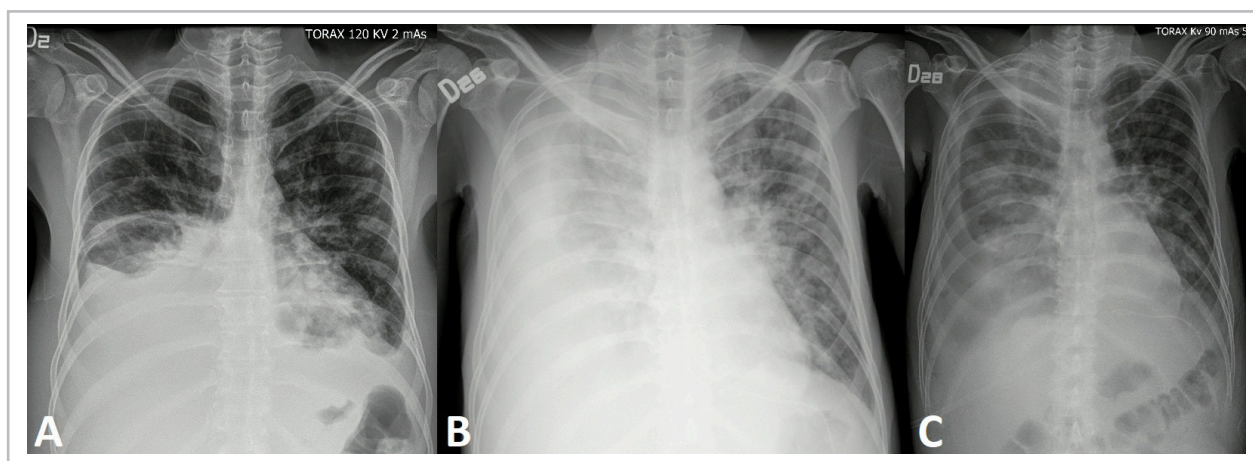


Figura 2. Radiografías de tórax. (A) Múltiples nódulos con densidad de tejido blando en ambos campos pulmonares, derrame pleural derecho y escaso líquido pleural izquierdo. (B) Recurrencia del derrame pleural posterior a toracentesis. (C) Hidro neumotórax derecho.

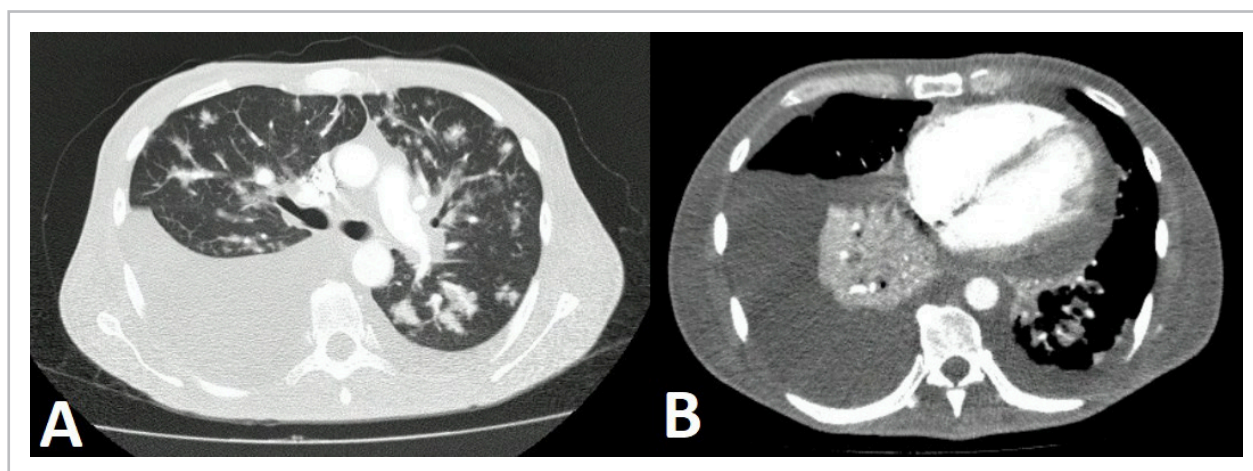


Figura 3. Tomografía del tórax. (A) Múltiples nódulos periféricos de morfología redondeada y de bordes espiculados configurando patrón en “llamas”. (B) Derrame pleural bilateral de predominio derecho y derrame pericárdico.

Tabla 1. Estudios citoquímicos.

	Líquido ascítico	Líquido pleural	Líquido pericárdico
Aspecto	Ligeramente turbio	Turbio	Turbio
Color	Hemático	Amarillo	Hemático
Leucocitos y diferencial	517 células/mm ³ Linfocitos: 83% Neutrófilos: 17% Hematíes: 9272 células/ mm ³	216 células/mm ³ Linfocitos: 73% Monocitos: 4% Neutrófilos: 23% Macrófagos: 59/100 leucocitos Hematíes: 11216 células/ mm ³	892 células/mm ³ Linfocitos: 50% Monocitos: 1% Neutrófilos: 14% Mastocitos: 3% Células plasmáticas: 30% Células no hematopoyéticas de gran tamaño, con citoplasma basófilo, algunas binucleadas, con cromatina reticulada. Hematíes: 581919 células/ mm ³
Glucosa	112.07 mg/dL	95.91 mg/dL	103.18 mg/dL
Proteínas	menor de 2.0 g/dL	menor de 2.0 g/dL	2.45 g/dL
Albumina	menor de 1.0 g/dL	-	
Estudios infecciosos	Gram: sin gérmenes BAAR: negativo Cultivo: negativo	Gram: sin gérmenes BAAR: negativo Cultivo: negativo ADA líquido pleural 3.11 PCR MT: no detectado	Gram: sin gérmenes BAAR: negativo Cultivo: negativo ADA 22.26 PCR MT: no detectado

BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes. ADA: adenosin desaminasa. PCR-MT: reacción en cadena de la polimerasa para *M. tuberculosis*.

grama transtorácico derrame pericárdico con signos de taponamiento cardíaco, por lo que fue llevado a pericardiocentesis, además de toracentesis y paracentesis (Tabla 1) con recurrencia de los tres derrames (Figura 2B). Dentro de los diagnósticos diferenciales se descartó ECM ante la ausencia de conglomerados ganglionares en imágenes de cuello, tórax y abdomen. Se realizó citometría de flujo en los diferentes líquidos obtenidos encontrando linfocitos T predominio CD8 y linfocitos B policlonales, no apoyando la posibilidad de LEP.

El KICS fue otro de los diagnósticos diferenciales contemplados, sin embargo, por el cuadro clínico, la temporalidad con el inicio del tratamiento antirretroviral y una carga viral control en 16 946 copias/mL, se consideró diagnóstico de síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) paradójico por SK, dando manejo de soporte sin esteroides. Dada

la confirmación de SK en piel por biopsia y de compromiso bronquial por fibrobroncoscopia, se inició nuevo esquema antirretroviral con tenofovir-disoproxililo/emtricitabina 300 mg/200 mg día y dolutegravir 50 mg, más quimioterapia con doxorubicina 20 mg/m²; sin embargo, continuó presentandorecurrencia de los derrames pleurales, posteriormente hidroneumotórax (Figura 2C) con progresión a choque refractario en UCI, que condujo a la muerte del paciente.

Discusión

El VHH-8 tiene una distribución mundial llegando a encontrarse tasas de seropositividad por encima de 50% en países del África Subsahariana. Se caracteriza por tener dentro de su fisiopatología dos fases, una lítica que favorece la carcinogénesis y otra latente, que permite la evasión inmunológica, además induce alteraciones sobre la regulación

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el síndrome de citoquinas inflamatorias por VHSK.

1. Manifestaciones clínicas
a. Síntomas: fiebre, fatiga, edema, caquexia, síntomas respiratorios, alteración gastrointestinal, artralgias y mialgias, alteraciones del estado mental, neuropatía con o sin dolor.
b. Alteraciones paraclínicas: anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, hiponatremia
c. Alteraciones radiológicas: linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, derrames en cavidades corporales
2. Evidencia de inflamación sistémica
Proteína C reactiva elevada (>3g/dL)
3. Evidencia de actividad viral por VHH-8
Carga viral plasmática para VHH-8 >1000 copias/mL
4. Sin evidencia de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHH-8
Exclusión histopatológica de la EMC si hay presencia de linfadenopatías
La definición de KICS requiere la presencia de al menos dos manifestaciones clínicas de por lo menos dos categorías (1a, 1b, 1c) asociado a los criterios 2, 3 y 4.
Adaptado de: Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: Prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). <i>Clin Infect Dis</i> [Internet]. 2016;62(6):730–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ996

del sistema inmunológico afectando la expresión de células Th1 y Th2 (1), lo que explica su alta capacidad oncogénica (7), siendo el origen común de patologías como el SK, la ECM y el LEP (8). Incluso de manera reciente se ha descrito el KICS una condición similar a la ECM pero clasificada finalmente como una entidad independiente (9).

La incidencia del SK es de 1/100 000 personas en la población general, llegando a ser 1/20 PVVIH (1). A nivel cutáneo se caracteriza por presentar máculas, placas o nódulos de bordes definidos y color purpúrico, puede presentar formas agresivas en más de 50% de los casos relacionado especialmente con profunda inmunosupresión (10), como fue el caso presentado, con conteo de linfocitos CD4 menor a 50 células y lesiones pulmonares; esto se correlaciona con lo descrito en la literatura, donde hasta uno de cada dos pacientes puede tener compromiso visceral por SK, lo que se asocia a mayor mortalidad (1).

La frecuencia de derrames asociados al SK varía según su localización, presentándose de 35-55% a nivel pleural (11), 5-7% pericárdico (12) y sin datos claros del compromiso peritoneal, en el que es más frecuente pensar en LEP o ECM (13). Esta fue la razón para considerar otros diagnósticos diferentes al SK resaltando el compromiso de tres serosas, escenario más frecuente en LEP, cuyas características de pérdida ponderal, fiebre, diaforesis, derrames linfocitarios con síntomas como disnea, aumento del perímetro abdominal, edema de miembros inferiores y taponamiento cardíaco (14) fueron evidenciadas en este paciente.

La ECM es un desorden linfoproliferativo que se manifiesta con síntomas iguales a los ya referidos en LEP, acompañados de alteraciones paraclínicas como anemia, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia y PCR elevada (3), lo cual, también ocurrió en este caso, sin em-

bargo, es necesaria la presencia de células infectadas por VVH-8 en conglomerados ganglionares (15), que el paciente en cuestión no presentó.

Aproximadamente 7% de los SRI están asociados al SK, si bien no existe una definición universal, la disminución de la carga viral o el aumento en los CD4, así como la aparición de una infección oportunista nueva o el empeoramiento de una condición existente posterior al inicio del TAR son claves en su diagnóstico (16). El estadio T1, la CV >5 log copias/mL y el inicio de TAR sin quimioterapia, son factores de riesgo descritos para el desarrollo de SRI por SK (17). Este paciente los presentaba y desarrolló el SRI tras cuatro semanas de TAR, reflejando la literatura de series de casos que lo presentan entre 3 y 22 semanas del inicio del TAR con presentaciones cutáneas, mucocutáneas y viscerales (18). No se debe olvidar que en los pacientes con SRI por SK, el uso de esteroide sistémico se asocia con mayor mortalidad (19), razón por la cual no fue utilizado en este paciente.

Finalmente, el KICS es el resultado del efecto lítico viral asociado a una elevada producción de citoquinas (IL-6 e IL-10) (9), lo que hace que tenga similitudes con el SRI por SK, además en cohortes prospectivas pequeñas se ha visto que 50% de los pacientes cursa con derrames (20) con presencia de SK cutáneo o visceral de manera concomitante (6). Este paciente cumplía con tres de los cuatro criterios propuestos para la definición operativa de KICS (Tabla 2), si bien no pudieron ser completados, sugerían sustrato inmune como contribuyente de la severidad del cuadro presentado.

En conclusión, el deterioro clínico posterior al inicio del TAR en un paciente con SK debe invitar a contemplar la posibilidad de SRI, sin olvidar que el LEP, la ECM y el KICS comparten el origen etiológico viral, por lo que pueden presentarse de manera simultánea, siendo necesaria su búsqueda activa, especialmente en pacientes con presentaciones agresivas, compromiso orgánico múltiple y deterioro superior a lo esperado para la condición inicial.

Referencias

1. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, Martellotta F, Lleshi A, Tirelli U, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(17):2354–65.
2. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(25):305–8.
3. Gonçalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS* [Internet]. 2017;31(14):1903–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001567>
4. Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kuroda J, Tsunoda S, Uoshima N, Kimura S, et al. Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV: report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. *Acta Haematol* [Internet]. 2007;117(3):132–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000097460>
5. Gruden JF, Huang L, Webb WR, Gamsu G, Hopewell PC, Sides DM. AIDS-related Kaposi sarcoma of the lung: radiographic findings and staging system with bronchoscopic correlation. *Radiology* [Internet]. 1995;195(2):545–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.195.2.7724781>
6. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, et al.

- An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus and HIV but without multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;**51**(3):350–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/654798>
7. **Cai Q, Verma SC, Lu J, Robertson ES.** Molecular biology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and related oncogenesis. *Adv Virus Res* [Internet]. 2010;**78**:87–142. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385032-4.00003-3>
 8. **Ganem D.** KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest* [Internet]. 2010;**120**(4):939–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI40567>
 9. **Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, Yarchoan R.** Clinical manifestations of Kaposi sarcoma Herpesvirus lytic activation: Multicentric Castleman disease (KSHV-MCD) and the KSHV inflammatory cytokine syndrome. *Front Microbiol* [Internet]. 2012;**3**:73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00073>
 10. **Uldrick TS, Whitby D.** Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett* [Internet]. 2011;**305**(2):150–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.02.006>
 11. **Yoo DJ, Lee KH, Munderi P, Shin KC, Lee JK.** Clinical and bronchoscopic findings in Ugandans with pulmonary Kaposi's sarcoma. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2005;**20**(4):290–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2005.20.4.290>
 12. **Lababidi MH, Alhawasli H, Iroegbu N.** Kaposi sarcoma can also involve the heart. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2015;**5**(6):29054. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v5.29054>
 13. **Ferreira N, Vicente P, Costa R, Gouveia C, Mateus S.** Gastric and peritoneal involvement of human herpes virus 8 related Kaposi sarcoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2015;**2**(5). Disponible en: http://dx.doi.org/10.12890/2015_000260
 14. **Narkhede M, Arora S, Ujjani C.** Primary effusion lymphoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018;**11**:3747–54. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S167392>
 15. **Arora N, Gupta A, Sadeghi N.** Primary effusion lymphoma: current concepts and management. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2017;**23**(4):365–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000384>
 16. **Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;**10**(4):251–61. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70026-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70026-8)
 17. **Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: Higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS* [Internet]. 2013;**27**(10):1603–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e328360a5a1>
 18. **Leidner RS, Aboulafia DM.** Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2005;**19**(10):635–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2005.19.635>
 19. **Fernández-Sánchez M, Iglesias MC, Ablanedo-Terrazas Y, Ormsby CE, Alvarado-de la Barrera C, Reyes-Terán G.** Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection. *AIDS* [Internet]. 2016;**30**(6):909–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000993>
 20. **Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V, et al.** Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: Prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;**62**(6):730–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ996>

