

C. A. Fantini^a, F. Pagani^b,
U. Zanetto^c, A. Dates^b

^aServicio de Alergia e
Inmunología, ^bServicio de
Hematología y ^cServicio de
Patología. Clínica Colón.
Mar del Plata. Argentina.

Caso clínico

Sarcoma de Kaposi asociado a linfocitopenia CD4+ idiopática: presentación de un caso

Se presenta un paciente con sarcoma de Kaposi (SK) localizado en pie derecho, acompañado de herpes bucal recidivante con repercusión general (astenia, mialgias, artralgias). Se realizó la resección de la lesión cutánea como diagnóstico y tratamiento. Los estudios serológicos mostraron: HIV-1 y HIV-2 negativos y HHV8 IgG positivo. Estudios inmunológicos: proteinograma por electroforesis y cuantificación de inmunoglobulinas, normales; recuento de linfocitos T CD4+, disminuido; linfocitos T CD8+, normales; relación CD4 CD8, disminuida y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada negativas (anergia cutánea). Se estableció el diagnóstico de sarcoma de Kaposi asociado con linfocitopenia CD4+ idiopática. La resección biopsia sirvió de tratamiento local de la lesión además, se administró timomodulina como inmunoestimulante, en lo que se asistió a una mejoría del cuadro clínico general, del recuento de linfocitos T CD4+ y de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.

Palabras clave: Linfocitopenia CD4+ idiopática. Sarcoma de Kaposi.

Kaposi's sarcoma associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia: case report

A case of Kaposi's sarcoma, located on the right feet, is herein presented. The lesion developed in a patient who presented herpes labialis with general symptoms (asthenia, myalgia, arthralgia). Excision treatment of the skin lesion was performed. Serologic tests showed HIV-1 and HIV-2 negative status and HHV8 IgG positivity. Immunologic tests: electrophoretic proteinogram and immunoglobulin titres were normal. Flow cytometry showed decreased CD4+ T lymphocytes, CD8+ T lymphocytes were normal, CD4:CD8 ratio was decreased, and delayed hypersensitivity skin tests were negative (cutaneous anergy). The diagnosis of Kaposi's sarcoma with a background of idiopathic CD4+ lymphocytopenia was performed. Timomodulin was administered as an immunostimulant, improving the clinical status, CD4+ lymphocytes count and delayed hypersensitivity skin tests results. Literature on the subject is briefly discussed.

Key words: Kaposi's sarcoma. T-Lymphocytopenia, Idiopathic CD4-Positive.

Correspondencia:
Dr. Claudio Fantini.
Clínica Colón.
Colón 3629
7600 Mar del Plata. Argentina.
e-mail: colonddi@statics.com.ar

El Dr. Moritz Kaposi¹ describió en 1872 cinco varones con "sarcoma múltiple pigmentado idiopático de piel", conocido posteriormente como sarcoma de Kaposi (SK), una alteración angioproliferativa de bajo grado, que podría ser una neoplasia o una respuesta inflamatoria proliferativa, o ambas. Posteriormente este tumor vascular se asoció al virus del herpes humano 8 (HHV8), que se encuentra en todas las lesiones de SK².

A principios de la década de los noventa, se comenzó a describir linfocitopenias CD4+, en donantes de sangre seronegativos^{3,4} y en grupos de varones homosexuales o bisexuales⁵, sin la evidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en poblaciones sanas de Australia⁶, de África⁷ y en ancianos⁸. También se comunicaron casos de infecciones recidivantes, con serología negativa para HIV-1 y HIV-2 y con linfocitopenia CD4+^{9,10}, desde diferentes centros asistenciales. Luego el *Center for Disease Control and Prevention*, (Atlanta, EE.UU.), llamó a esta entidad linfocitopenia CD4+ idiopática (Idiopathic CD4+ Lymphocytopenia, ICL), definida por la presencia de infecciones víricas, bacterianas o micóticas recidivantes, en pacientes con linfocitopenia CD4+ (<300/ μ l o <20%) en sangre periférica y serología negativa para HIV¹¹.

El objeto de esta comunicación es presentar un caso de SK no HIV (forma clásica) asociado a ICL y describir su cuadro clínico, tratamiento y evolución.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 20 años, sin antecedentes personales ni patológicos de relevancia clínica, heterosexual no promiscuo, no consumidor de drogas parenterales ni orales, que consultó en abril de 1998 por presentar una lesión cutánea interdigital rojiza y verrugosa de 10 mm de diámetro en el de pie derecho. Dicha lesión se extirpó para diagnóstico y tratamiento; el estudio histológico e inmunohistoquímico fue compartido con sarcoma de Kaposi.

La lesión recidivó en julio de 1998 y noviembre de 1999, con el mismo diagnóstico de SK.

En enero de 2000 concurrió a nuestro servicio por herpes simple bucal (recidivante: seis episodios en los ocho meses previos a la consulta) con repercusión del estado general (mialgias, astenia, hiporexia), sin adenomegalias ni organomegalias, afebril. Presentaba una lesión de similares características y ubicación a las descritas anteriormente. Se realizó una biopsia que fue diagnosticada de SK (por histología e inmunomarcación).

Hallazgos anatomopatológicos

Macroscópicamente todas las biopsias correspondieron a tomas excisionales losángicas con lesión nodular rojiza en dermis que elevaba la epidermis. El estudio histológico mostró en todos los casos una proliferación de células fusiformes dispuestas en fascículos entrelazados a nivel de la dermis papilar y reticular. Dichas células delimitaban espacios pseudovasculares de tipo hendidura con frecuente contenido de eritrocitos en su interior. Se observaron, además, espacios capilares genuinos revestidos por células endoteliales típicas. Ocasionalmente se hallaron inclusiones globulares acidófilas. Las figuras mitóticas fueron escasas y típicas. El proceso adoptó una configuración nodular.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica realizadas sobre el material incluido en parafina, se observó positividad de las células fusiformes y endoteliales con CD34 y vimentina. Los demás marcadores utilizados (citoqueratina cóctel, proteína S-100, actina y desmina) resultaron negativos.

Laboratorio

Hematocrito 0,4; hemoglobina 123 g/l; plaquetas 230×10^9 /l; leucocitos $7,0 \times 10^9$ /l (PMN, 4410 por μ l; linfocitos, 1750 por μ l; monocitos, 350 por μ l); VSG 10 mm. Linfocitos T: CD4, 292 por μ l (12%); CD8, 302 por μ l (14%); CD4/CD8, 0,96 (por citometría de flujo). Proteínograma: proteínas totales, 7,20 g/l; albúmina, 41 g/l; gammaglobulina, 11 g/l; IgG, 1282 mg/dl; IgM, 130 mg/dl; IgA, 169 mg/dl. Prolactina: 10 mg/ml (valor normal de 5 a 29 mg/ml).

Estudios serológicos

HIV-1 y HIV-2 (por Elisa y PCR), negativo. Virus de hepatitis A, B y C, negativos. HHV8 IgG, positivo (1/80). HTLV I y II (por Elisa), negativo. Virus del herpes simple, IgG positivo (1/160).

Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada

Se utilizaron gérmenes y hongos no anemófilos. Se inyectó el antígeno (0,10 ml) con una separación de 3 cm.

Las lecturas se efectuaron a las 48 horas. Se midieron los diámetros mayor y menor de la pápula formada, se sumaron y dividieron por dos. Se consideró como prueba negativa la ausencia de pápula o un tamaño menor de 5 mm y como respuesta normal la presencia de una pápula de 5 mm o más. Se utilizaron antígenos provistos por Alergopharma Argentina bajo licencia de laboratorios Gre-

er (EE.UU.). Se interpretó que el paciente presentaba anergia cutánea (tabla I).

Se estableció el diagnóstico de sarcoma de Kaposi asociado a síndrome ICL y se decidió iniciar tratamiento con timomodulina (Leucotrofina 60 mg, laboratorio Ellem Milano, Italia, distribuido por Bagó Argentina), una ampolla bebible durante diez días; se suspendió diez días y se repitió este ciclo en tres oportunidades. Se administraron dos ciclos más de timomodulina en agosto de 2000.

La evolución clínica del paciente fue favorable. Asintomático, no presentó herpes bucal. Al examen clínico no se observaron lesiones en piel ni mucosas. No se han detectado adenomegalias ni organomegalias desde abril de 2000, en 18 meses de seguimiento. Esto se correlaciona con los controles de pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada y recuento de CD4+.

DISCUSIÓN

El caso que aquí se presenta corresponde a un sarcoma de Kaposi en un paciente con linfocitopenia CD4+ idiopática.

En 1994 se identificaron fragmentos de ADN de un virus no conocido previamente, al que se llamó herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), también denominado herpesvirus humano 8 (HHV8), en un paciente afecto de sida con SK en piel. Este virus, del subtipo gammaherpesvirus, al igual que el EBV, se halló en más del 95% de las lesiones de SK y si bien se reconoce la contribución de la proteína *tat* del virus HIV en la patogenia del SK, está claro que el HHV8 es el factor primario y necesario para el desarrollo del tumor. Sin embargo, el HHV8, por sí mismo, es un factor de bajo riesgo para el SK, lo cual sugiere que hay diferentes cofactores para el crecimiento¹².

La mayoría de los herpesvirus humanos (HHV) se asocian con enfermedades de huéspedes inmunocomprometidos, como resultado de la reactivación del virus o de proliferación de células transformadas o en crecimiento. Así, también aparece la inmunodepresión del huésped como un cofactor importante en la expresión del SK en algunos pacientes infectados con el HHV8¹³.

En los últimos 20 años, con la epidemia de sida, se ha acumulado una gran experiencia acerca del SK, una gran causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, especialmente en varones homosexuales y bisexuales. Típicamente la enfermedad es multifocal y recurre a pesar

Tabla I. Estudios de laboratorio y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardadas en el paciente presentado

Fecha	Inicio (Pretimomodulina)		Post timomodulina	
	05/01/00	20/01/00	3 ciclos de TM 28/06/00	2 ciclos de TM 06/10/00
CD4+ (por μ l)	292 (12%)	270 (14%)	689	1075
CD8+ (por μ l)	302	290	343	620
CD4/CD8	0,96	0,93	1,4	1,7
HIV (Elisa)	Negativo		Negativo	Negativo
PPD (mm)	0		11	16
Epidermoph. (mm)	0		7	8
Tricophit. (mm)	0		3	2
<i>E. coli</i> (mm)	0		3	11
<i>Candida</i> (mm)	0		7	8
Neumococo (mm)	0		3	3
G. Bronq. (mm)	0		6	7

CD/TM = timomodulina.

del tratamiento. En una serie de 129 pacientes, sólo el 30% estaba libre de enfermedad a los 10 años, pero sólo uno había muerto de SK¹⁴.

En los pacientes con lesión única, una biopsia excisional a menudo provee el tratamiento adecuado. La resección simple es también apropiada para tratar las recurrencias. Una vez establecido el diagnóstico, la observación es lo indicado en pacientes inmunocompetentes asintomáticos, con progresión lenta de la enfermedad. La inmunodepresión sería el único factor estadísticamente significativo independiente que afecta el tiempo de progresión¹⁴.

En el caso de nuestro paciente, se interpretó que el SK se asociaba con una inmunodeficiencia HIV negativa (ICL), con la consiguiente posibilidad de otras recidivas si este síndrome persistía.

La utilización de preparaciones de hormona tímica en inmunodeficiencias celulares se remonta a alrededor de 1970, sobre todo en Italia, Alemania y Rusia, donde demostró claramente su eficacia en el tratamiento de las inmunodeficiencias y del cáncer. Por esta razón, se decidió instaurar tratamiento con hormona tímica con la intención de mejorar el recuento y funcionalidad de las células relacionadas con su inmunodeficiencia. Se usó timomodulina por ser la única hormona comercializada en Argentina y de fácil administración (vía oral)¹⁵. Se utilizaron dosis habituales, tras lo cual se repitieron las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, que objetivaron hipoergia, por lo que se indicó repetir la administración de hormona. El recuento de linfocitos CD4+ aumentó. Esto se correlacionó con la respuesta cutánea tardía y la evolución clínica del paciente.

En este momento, el paciente lleva 18 meses de seguimiento, con ausencia de síntomas debidos a recidivas de herpes oral, sin afección general y sin recidiva de SK.

Nuestra intención es remarcar la asociación de una entidad como el SK, enfermedad claramente relacionada con estados de inmunodepresión, al síndrome ICL, inmunodeficiencia celular de reciente descripción y cuyo diagnóstico se halla en aumento, su seguimiento en el tiempo a través de la valoración de inmunidad celular con las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada y la posibilidad de mejoría de la inmunodeficiencia con un tratamiento sencillo, con la consiguiente alteración de la evolución natural de la enfermedad asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braun M. Classics in Oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. *CA Cancer J Clin* 1982; 32:340-347.
2. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000;343:1369-1377.
3. Laurence J, Siegal FP, Schattner E, Gelman IH, Morse S. Acquired immunodeficiency without evidence of infection with human immunodeficiency virus types 1 and 2. *Lancet* 1992; 340: 273-274
4. Aledort LM, Operskalski EA, Dietrich SL, Koerper MA, Gjerset GF, Lusher JM, et al. Low CD4+ counts in study of transfusion safety. The Transfusion Safety Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:441-442.
5. Vermund SH, Hoover DR, Chen K. CD4+ counts in seronegative homosexual men. The Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med* 1993;328:442.
6. McNulty A, Kaldor JM, McDonald AM, Baumgart K, Cooper DA. Acquired immunodeficiency without evidence of HIV infection: national retrospective survey. *BMJ* 1994; 308: 825-826.
7. Djomand G, Diaby L, N'Gbichi JM, Coulibaly D, Kadio A, Yapi A. Idiopathic CD4+ T- lymphocyte depletion in a west African population. *AIDS* 1994; 8:843-847.
8. Matsuyama W, Tsurukawa T, Iwami F, Wakimoto J, Mizoguchi A, Kawabata M. Two cases of idiopathic CD4 lymphocytopenia in elderly patients. *Intern Med* 1998; 37:891-895.
9. Spira TJ, Jones BM, Nicholson JK, Lal RB, Rowe T, Mawle AC. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia-an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Engl J Med* 1993; 328:386-392.
10. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ lymphocytopenia without VIH infection. *N Engl J Med* 1993;328:373-379.
11. CDC. Unexplained CD4+ T lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection. United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41: 541-545.
12. Gallo RC. The enigmas of Kaposi's sarcoma. *Science* 1998;282:1837-1839.
13. Moore PS. The emergence of Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *N Engl J Med* 2000;343:1411-1413.
14. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-1038.
15. Pagani FP, Fantini C, López O, Arbotti G. Presentación de 5 casos de linfocitopenia CD4+ idiopática. *Arch Arg Alerg Inmunol Clin* 2000;31:79-85.