



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**Sarcoma de Kaposi como primera manifestación oral de
VIH/SIDA. Reporte de un caso.**

CASO CLÍNICO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA BUCAL**

PRESENTA:

C.D. Eric Zeta Castañeda.

TUTORES: Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán.

Mtra. Carla Monserrat Ramírez Martínez.

Ciudad de México, 8 de octubre de 2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

Eric Zeta Castañeda

Especialidad: Patología Bucal

Teléfono: 722-413-21-77

Correo: eric.o.0217@gmail.com

Trabajo Final: Caso Clínico

CVU: 856543

Generación: 2017-2019-1

Tabla de contenido

Contenido

Resumen	2
Abstract	3
I. Introducción	3
2. Reporte de caso	6
3. Discusión	10
4. Conclusión	11
5. Agradecimientos	11
6. Referencias Bibliográficas	12

Sarcoma de Kaposi como primera manifestación oral de VIH/SIDA. Reporte de un caso.

Eric Zeta Castañeda*, Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán §, Mtra. Carla M. Ramírez Martínez**.

Resumen

Introducción: el sarcoma de Kaposi es una neoplasia maligna, angioproliferativa y multicéntrica, de origen endotelial. Está asociado al VHH-8 y generalmente se presenta en pacientes inmunocomprometidos, que recibieron un trasplante o han sido infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Clínicamente puede tener un comportamiento lento, progresivo e indolente, generalmente limitado a la piel o las mucosas, pero también puede aparecer como una enfermedad agresiva y rápidamente progresiva.

Presentación del caso: Paciente masculino de 31 años originario y residente del Estado de México. Acude a consulta por presentar múltiples lesiones de color rojo violáceas, algunas en parches y algunas de morfología nodular, localizadas en la encía vestibular del maxilar y en paladar duro. Con los hallazgos clínicos se emite un diagnóstico clínico presuntivo, de Sarcoma de Kaposi. Se realizó una biopsia incisional y se solicita prueba de ELISA, la cual fue reactiva. En los cortes histológicos que se examinaron, se observó proliferación neoplásica, en vasos sanguíneos de diferente calibre y células fusiformes con cromatina fina, que presentan pleomorfismo celular y nuclear, así como algunas mitosis aberrantes. Se identifica hemorragia reciente. La muestra está cubierta por un epitelio estratificado hiperparaqueratinizado plano. El diagnóstico emitido fue de sarcoma de Kaposi.

Discusión: En el 22% de los casos, la primera manifestación clínica del sarcoma de Kaposi ocurre en la cavidad oral de los pacientes VIH positivos, y hasta el 71% de los pacientes portadores del VIH pueden desarrollar el sarcoma de Kaposi.

Conclusiones: En el contexto de la infección por VIH, la incidencia de Sarcoma de Kaposi ha disminuido drásticamente después de la introducción de la terapia antirretroviral, sin embargo, las lesiones tempranas que se pueden observar en mucosas o piel son más comúnmente asociadas en el paciente con SIDA, estas manifestaciones clínicas pueden ser la pauta para el diagnóstico sistémico como lo fue en nuestro caso.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, HHV-8, VIH, SIDA

*Residente de segundo año especialidad en Patología Bucal, DEPEI, FO, UNAM. § Profesor del área en la especialidad en Patología Bucal. Responsable del laboratorio de Inmunohistoquímica y cultivo de tejidos. DEPEI, FO, UNAM. ** Responsable de la Especialidad de Patología Bucal. DEPEI, FO, UNAM.

Kaposi Sarcoma as the first oral manifestation of HIV/AIDS. A case report.

Eric Zeta Castañeda*, Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán §, Mtra. Carla M. Ramírez Martínez**.

Abstract

Introduction: Kaposi sarcoma is a malignant, angioproliferative and multi-center neoplasm, with an endothelial origin. It is associated to VHH-8 and it generally appears in immunocompromised patients, such received a transplant or have been infected by the Human Immunodeficiency Virus. It may clinically have a slow, progressive and indolent behavior, usually limited to the skin or mucosae, but it may also appear as an aggressive and rapidly progressive disease.

Presentation to the case: 31-years-old male patient, who lives and comes from the State of México. He comes to consultation because he has numerous red-violet lesions, some of them in patches and some of them a nodular morphology, located in maxillary vestibular gingiva and hard palate. With the clinical findings a presumptive clinical diagnosis is issued, which refers to Kaposi Sarcoma. An incisional biopsy is then performed and an ELISA test required, which turned out to be positive. In the histological cuts that were examined, neoplastic proliferation was observed, in blood vessels of different caliber and of cells tapered with chromatin, which present cellular and nuclear pleomorphism and a great number of aberrant mitosis. Recent profuse hemorrhage is identified. The sample is covered by flat hyperparakeratinized stratified epithelium. The diagnosis made was of a Kaposi Sarcoma.

Discussion: In 22% of the case, the first clinical manifestation of Kaposi sarcoma occurs in the oral cavity of HIV positive patients, and up to 71% of the patients carriers of HIV might develop Kaposi sarcoma.

Conclusions: Within the context of an HIV infection, the incidence of Kaposi sarcoma has diminished drastically following the introduction of the antiretroviral therapy. However, the lesions can be observed in mucosae or skin are most commonly associated to the patients with AIDS, and might be the guideline for the systemic diagnosis as it was in the presented here.

Key words: Kaposi Sarcoma, VHH-8, HIV, AIDS.

*Residente de segundo año especialidad en Patología Bucal, DEPeI, FO, UNAM. § Profesor del área en la especialidad en Patología Bucal. Responsable del laboratorio de Inmunohistoquímica y cultivo de tejidos. DEPeI, FO, UNAM. ** Responsable de la Especialidad de Patología Bucal. DEPeI, FO, UNAM.

I. Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia maligna más frecuente en pacientes VIH positivos. Aunque desde la aparición de la terapia antirretroviral combinada, la incidencia ha disminuido, el SK sigue siendo el segundo tumor más frecuente en pacientes infectados por el VIH en todo el mundo y el cáncer más común en África subsahariana.^{1,2}

Fue descrito por primera vez en 1872 por el doctor Moritz Kaposi, (Sarcoma idiopático múltiple pigmentado de piel) y junto con el linfoma no Hodgkin representan aproximadamente el 95% de las neoplasias, asociadas a pacientes VIH positivos, motivo por el cual se consideraron como enfermedades definitorias de SIDA en la clasificación de la enfermedad en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desde 1985.^{1,2}

Los pacientes con SIDA tienen un riesgo 100,000 veces mayor que la población general para desarrollar SK. Este incremento en el riesgo es multifactorial; en particular, pacientes homosexuales que tienen una alta prevalencia de coinfección con virus herpes asociada a SK VHH-8.¹⁻³

El SK suele aparecer en etapas tardías de la infección por HIV y se caracteriza por un curso clínico extremadamente agresivo, es menos agresivo en pacientes con H AART. Sin embargo, recientemente se ha informado de sarcomas de Kaposi en sujetos con infección por VIH bien controlada y recuento de células T CD4 > 200 células / μ l.¹⁻³

Se reconocen cuatro formas clínicas que son clásico, endémico, iatrogénico y epidémico relacionado con SIDA.

Desde la aparición de la pandemia del SIDA a finales del siglo pasado, surgió el interés por el aumento en la incidencia del SK. Fue hasta 1994 cuando Chang *et al.* identificaron dos pequeños fragmentos de ADN de un nuevo virus como agente etiológico en todos los tipos epidemiológicos de SK, el virus herpes humano 8 (HHV-8). Este es un virus oncogénico cuyo genoma codifica citocinas, involucradas en la proliferación, apoptosis y respuestas inmunes. Las rutas exactas de transmisión no son bien conocidas, pero predomina en las prácticas sexuales con transferencia de fluidos orales, donde el virus se encuentra con mayor frecuencia. La transmisión vertical materno-infantil es rara, aunque se han descrito casos.¹⁻⁴

El genoma de este virus, formado por 165 kb, fue secuenciado mediante técnicas de reacción de polimerasa en cadena (PCR). La determinación de la secuencia de estos nucleótidos virales reveló que codifica para numerosas proteínas homólogas a proteínas celulares, las cuales regulan diversas vías celulares, entre las que podemos mencionar el control de la progresión del ciclo celular y la apoptosis, por ello forma parte del amplio grupo de virus considerados como oncogénicos.^{3, 5}

Son virus linfotróficos y, por lo tanto, pueden estar presentes en células mononucleares CD19+ (linfocitos b) de la sangre periférica, lo que les confiere gran habilidad para infectar células humanas como las células endoteliales, linfoides T y B, dendríticas, queratinocitos y fibroblastos. ^{3, 4, 5}

Estudios seroepidemiológicos han establecido que la prevalencia de la infección con VHH-8 varía geográficamente y está influenciada por factores de riesgo ambientales. La infección en países no endémicos como Estados Unidos, el norte de Europa y Asia que presentan una seroprevalencia del 1 al 3%, esencialmente ocurre en varones homosexuales y bisexuales. En esta población, los mayores factores de riesgo identificados para contraer la infección son seropositividad o coinfección con el VIH y múltiples parejas sexuales. ^{5,6} Se ha sugerido la existencia de una ruta de transmisión no sexual, particularmente la transmisión materno-fetal, lo que afianza la hipótesis de una transmisión a través de contacto estrecho de persona a persona, principalmente por la saliva, transfusión sanguínea debido a la incidencia del 2 al 5% de VHH-8 en donadores de sangre, así como un bajo, pero significativo riesgo asociado con el uso de drogas intravenosas. ^{6, 7}

En el 60% de los casos afecta la piel y mucosa orofaríngea. En piel se presenta con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, presentándose como múltiples máculas y placas de color rojo-violáceo, de forma irregular y tamaño variable. También pueden presentarse vesículas o ampollas, e incluso neoformaciones de tamaño variable, algunas de aspecto verrugoso o vegetante, generalmente asintomáticas. En cavidad oral la manifestación más temprana son las "lesiones de parche", caracterizadas por ser lesiones planas y rojas que pueden evolucionar a etapas más avanzadas denominadas "etapa de placa" y "etapa nodular". Las placas son más endurecidas, e intensamente rojas o incluso violáceas mientras que los nódulos se asocian a presencia de úlcera. En el 40% restante la afectación es visceral, principalmente del tracto gastrointestinal, pulmonar, pudiendo originar hemorragias, perforación u obstrucción. Cuando existe afectación digestiva, las imágenes endoscópicas son características, visualizándose como múltiples máculas y nódulos violáceos. ^{7, 8, 9}

En los hallazgos histopatológicos encontramos que, en el epitelio no se observan cambios; el tejido conjuntivo muestra capilares dilatados con células endoteliales prominentes, infiltrado inflamatorio, extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina, células en huso, con núcleos alargados, puede haber proliferación de vasos linfáticos. ^{9, 11}

En el tratamiento de esta neoplasia la literatura reporta que la regresión de estas lesiones se ha reportado que ocurren dentro de los siguientes ocho meses de iniciada la terapia antirretroviral, paralelamente al incremento en el conteo de células CD4+ y descenso en la carga viral de VIH, lo que indica el marcado éxito de la terapia. ⁹⁻¹¹.

2. Reporte de caso

Paciente masculino de 31 años de edad, acude a la clínica de Medicina Bucal, de la División de Estudios de Posgrado e Investigación UNAM, refiere como motivo de consulta inflamación en la encía. Al interrogatorio en sus antecedentes personales patológicos, refiere ser fumador desde los 17 años y haber interrumpido dicho hábito hace cuatro meses, colitis y migraña sin tratamiento médico. Menciona en sus antecedentes personales no patológicos ser homosexual, con última pareja hace doce meses, y prácticas sexuales de riesgo. Niega episodios de fiebre, diarrea y pérdida de peso en los últimos meses.

A la exploración intraoral se observan múltiples lesiones rojo-violáceas, algunas en parche, y otras con morfología de aspecto nodular, localizadas en encía vestibular de maxilar y paladar duro, así como encía lingual a nivel de canino. Con los hallazgos clínicos, se emite diagnóstico clínico presuntivo de Sarcoma de Kaposi. (Fig. 1)

En la radiografía dentoalveolar, de OD 25-27, no se identificó evidencia de infiltración neoplásica (Fig. 1). Se realiza toma de biopsia incisional, la pieza quirúrgica fue fijada en formol amortiguado al 10% durante 24 horas. Macroscópicamente se recibe muestra única de tejido blando que mide 1.4 x 1.1 x 1.1cm de forma lobulada hacia la superficie y con base irregular, color café oscuro hemorrágico y de consistencia firme. (Fig. 2). Al corte de las mismas características de la superficie. Se incluye en su totalidad en una cápsula, fue procesada, cortadas a 5 micras y teñidas con hematoxilina y eosina. En el análisis histológico se observó proliferación neoplásica de vasos sanguíneos de diferentes calibres y de células ahusadas con cromatina fina las cuales presentan pleomorfismo celular, nuclear y algunas mitosis aberrantes. Se identifica abundante extravasación eritrocitaria. La muestra está cubierta por epitelio plano estratificado. (Fig. 2)

Se emite diagnóstico de SK en etapa de nódulo. Se realizó tinción de histoquímica para Warthin Starry positivo para bacterias (estreptococos) y reacciones de inmunohistoquímica positivo para HHV-8. Estos resultados apoyan el diagnóstico de Sarcoma de Kaposi. (Fig. 3).

Se solicita prueba de ELISA la cual fue reactiva.

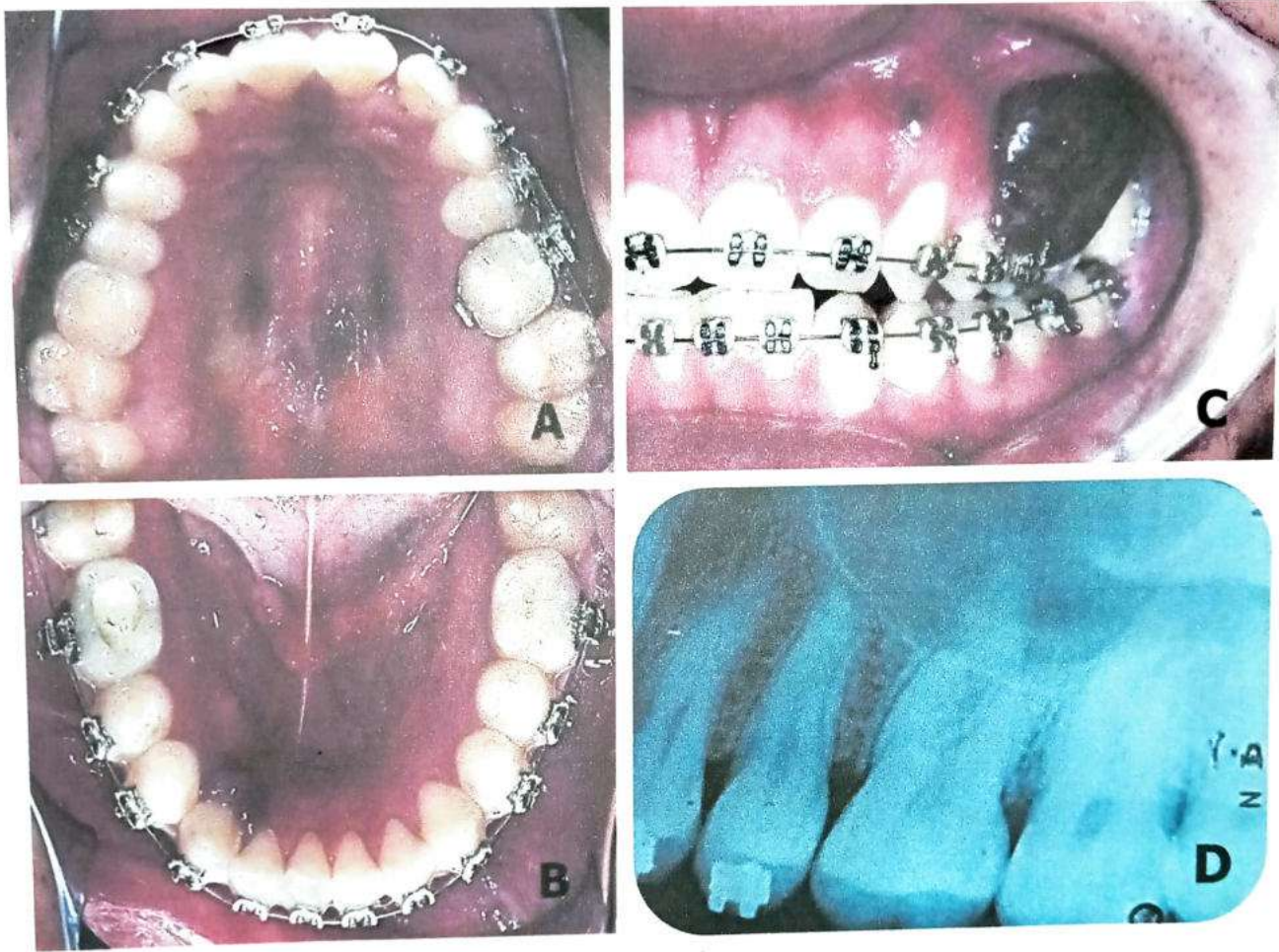


Figura 1. Exploración intraoral. A, B, C) lesiones rojo-violáceas, localizadas en encía vestibular de maxilar y paladar duro, así como encía lingual a nivel de canino. D) Radiografía dento-alveolares, sin evidencia de infiltración por la neoplasia a nivel de OD 25-27. Fuente directa.

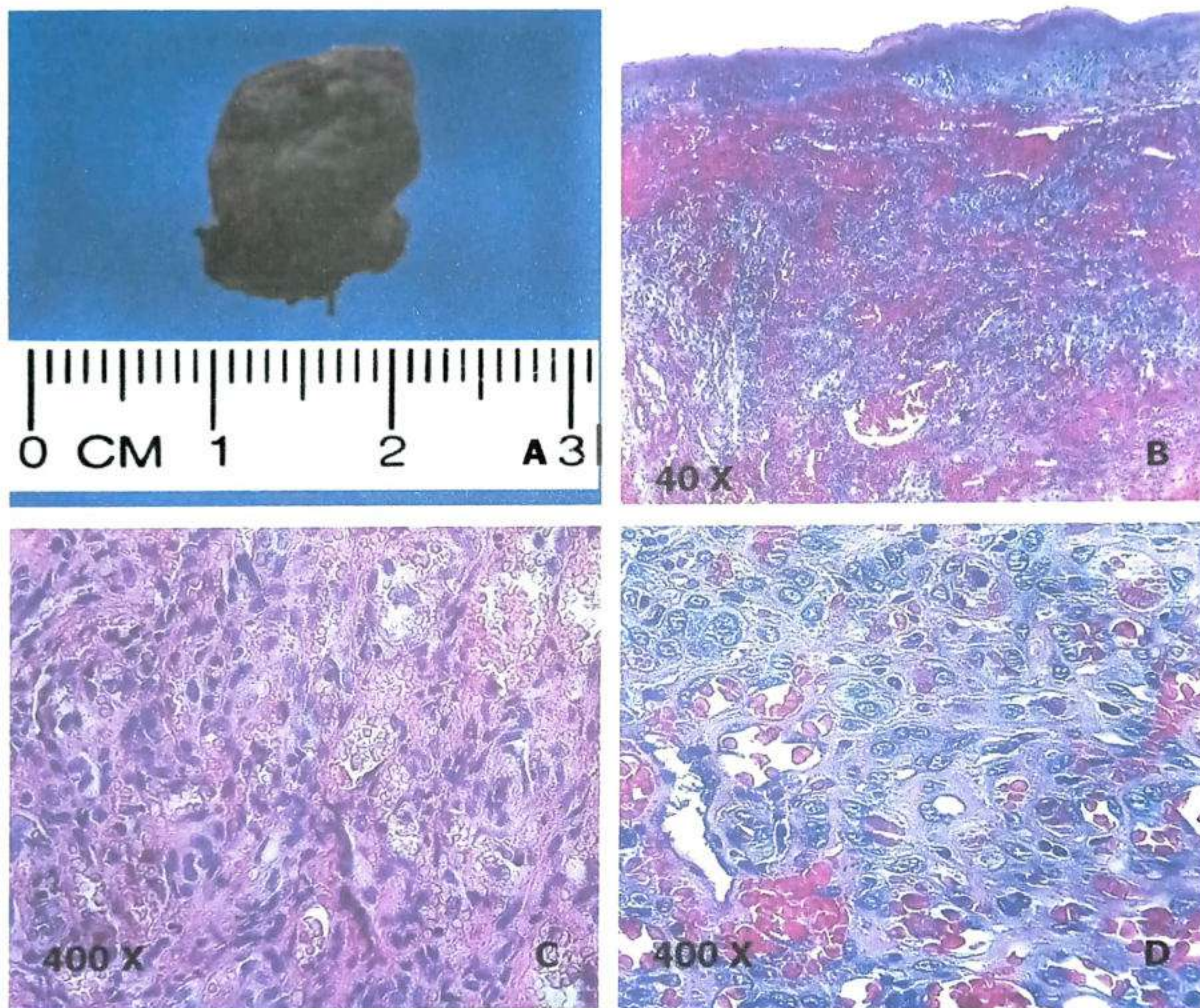


Figura 2. A) Macroscópicamente. Muestra única de tejido blando que mide 1.4 x 1.1 x 1.1cm de forma lobulada hacia la superficie y con base irregular, color café oscuro hemorrágico y de consistencia firme. Fotomicrografías teñidas con H&E. B) 40X. Se observa neoplasia con patrón sólido, que alterna con espacios vasculares cubierto por epitelio plano estratificado hiperqueratinizado, C y D) 400 X. Se observa proliferación neoplásica de vasos sanguíneos de diferentes calibres y de células ahusadas, las cuales presentan pleomorfismo. Se identifica abundante extravasación eritrocitaria. Fuente directa.

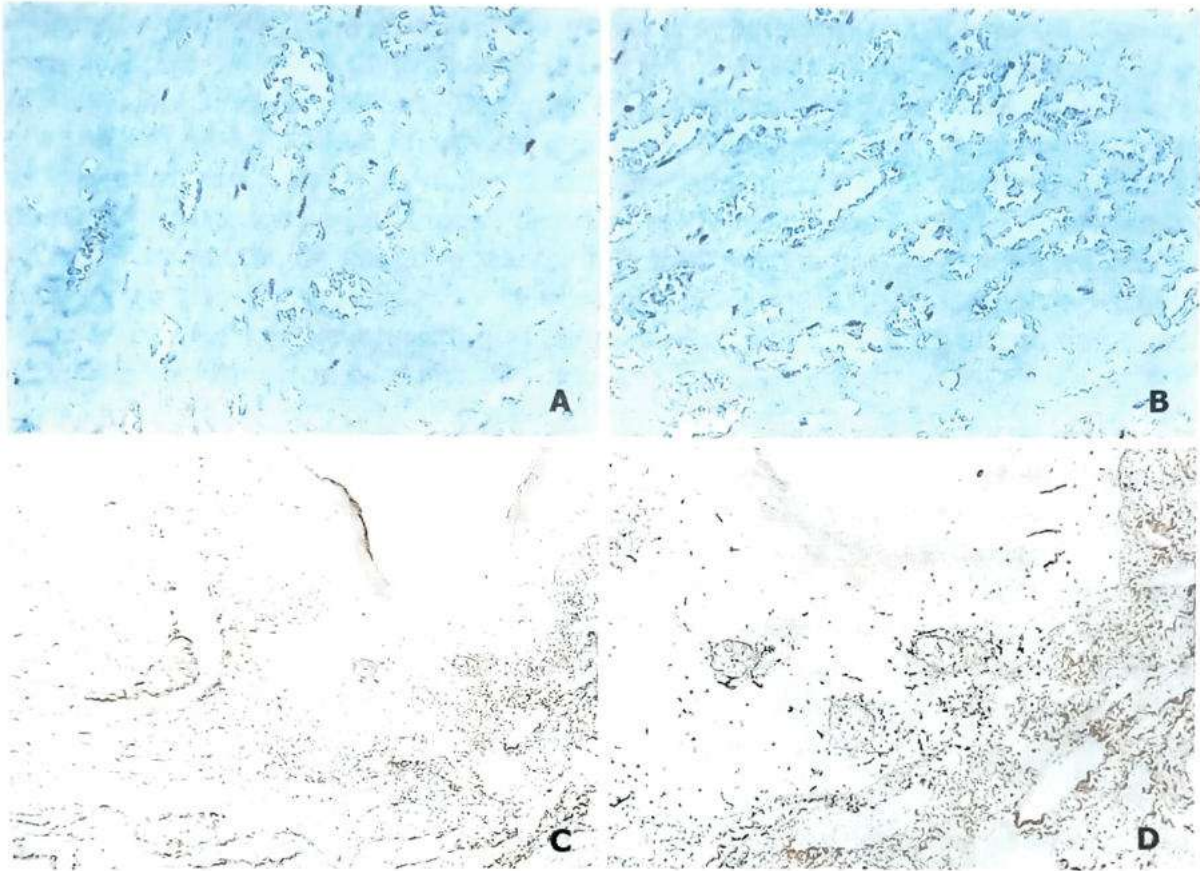


Figura 3. A y B) Positividad nuclear difusa para inmunohistoquímica VHH-8. C y D) Tinción de histoquímica para Warthin Starry positivo para bacterias (estreptococos) Fuente directa.

3. Discusión

La ruta definitiva de transmisión continúa en debate; sin embargo, han sido consideradas las formas: horizontal (sexual), vertical (sanguínea, durante el nacimiento, saliva o por contacto de persona a persona) o a través de órganos trasplantados. Al inicio de la década de los 90, diversos estudios sugirieron que el sarcoma de Kaposi que se presenta en pacientes infectados con el VIH1 se encontraba relacionado a un agente infeccioso transmitido por vía sexual. Aunque la infección con VIH es el factor o cofactor etiológico mayor de riesgo para el desarrollo de sarcoma de Kaposi, estudios epidemiológicos sugieren la presencia de otros cofactores de riesgo (posiblemente transmitidos por vía sexual) los cuales juegan un papel importante en la etiología del tumor. En la actualidad existe suficiente evidencia acumulada que demuestra que el VHH-8 es el agente causal de todas las formas de sarcoma de Kaposi.^{12-14.}

El SK es más de 2×10^4 veces más frecuente en personas con SIDA que en la población general. Más del 95% de los casos de SK asociado al VIH se observan en varones homosexuales. En estos pacientes, es de 7 a 15 veces más frecuente que en otros que adquieren el VIH a través de vías no sexuales, como los hemofílicos. En mujeres con sida, el SK es tres o cuatro veces más frecuente entre las que refieren relaciones sexuales con varones bisexuales que entre las que refieren relaciones sexuales con heterosexuales infectados. El sexo parece influir en el desarrollo de SK en las personas infectadas por el HVH8, siendo más frecuente en varones que en mujeres, aunque pueden existir diferencias geográficas.^{13,14.}

Los lugares de replicación y persistencia del HVH8 en el organismo no se conocen completamente, pero el DNA viral se detecta de forma constante en las células mononucleares de la sangre periférica, lo que sugiere que la infección afecta y se disemina por los leucocitos. Los mecanismos mediante los cuales el HVH8 promueve el desarrollo del SK o de otras enfermedades malignas con las que se asocia, probablemente involucran a proteínas reguladoras del ciclo celular.^{14,15.}

El diagnóstico de SK es histológico, en el análisis, con tinción de hematoxilina y eosina, se observan células fusiformes distribuidas en el tejido conjuntivo o en la dermis, que dibujan luces vasculares irregulares. Es importante considerar y descartar los diagnósticos diferenciales clínicos en cavidad bucal, como es granuloma piógeno, angiomatosis bacilar e incluso un hemangioma, los cuales podemos descartar mediante una biopsia incisional y el apoyo de tinciones especiales según sea el caso.

Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar en el diagnóstico, especialmente en lesiones incipientes o dudosas. Las luces vasculares son de origen linfático y se marcan con el anticuerpo D2-40 que marca endotelio linfático.

Otros marcadores de endotelio vascular, no linfático pueden ser positivos como CD31 y CD34. El VHH-8 está implicado en su patogenia. Se puede realizar detección del DNA viral por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o bien con anticuerpos monoclonales frente el antígeno nuclear de latencia del VHH-8.^{14-16.}

4. Conclusión

Desde la aparición de la pandemia del SIDA a finales del siglo pasado, surgió el interés por el aumento en la incidencia del SK. Diversos estudios permitieron descubrir el agente etiológico causal de esta patología y de otras dos enfermedades linfoproliferativas no comunes. En la actualidad se ha logrado establecer la relación entre estas enfermedades neoplásicas y la infección con el virus herpes humano 8 (VHH8) también llamado virus herpes asociado a Sarcoma de Kaposi.

5. Agradecimientos

Al Departamento de Patología y Medicina Bucal y Maxilofacial, de la División de Estudios de Posgrado e Investigación FO-UNAM.

Al *Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán* y a la *Dra. Carla M. Ramírez Martínez* por su apoyo en la revisión de este trabajo y durante la especialidad.

Un especial agradecimiento a la *Dra. Ana María Cano Valdez* (INCan) por su apoyo en la revisión histopatológica del este caso.

Gracias al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT, por el apoyo económico.

6. Referencias Bibliográficas

1. Requena C, Alsina M, Morgado-carrasco D, Cruz J, Sanmartín O. Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento. *Actas dermosifiliográficas* [Internet]. 2018;109(10):878–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.06.013>
2. Cancer S. Retrospective Analysis of 91 Kaposi ' s Sarcoma Cases : A Single-Center Experience and Review of the Literature. 2018;
3. Katano H. Pathological Features of Kaposi ' s Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. 2018;357–76.
4. Id CL. Oncogenic KSHV-encoded interferon regulatory factor upregulates HMGB2 and CMPK1 expression to promote cell invasion by disrupting a complex lncRNA-OIP5-AS1 / miR- 218-5p network. 2019;
5. Bobroski L, Bagasra AU, Patel D, Saikumari P, Memoli M, Abbey M V, et al. Localization of human herpesvirus type 8 (HHV-8) in the Kaposi ' s sarcoma tissues and the semen specimens of HIV-1 infected and uninfected individuals by utilizing in situ polymerase chain reaction. 1998;41:149–60.
6. Wong BLK, Lee VNY, Tikka T, Kim D, Dwivedi RC. Kaposiform haemangioendothelioma of the head and neck. *Crit Rev Oncol / Hematol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.005>
7. Kaposi S De, Francisco J, Guevara A, Fernández SL, Claros OR. Kaposi sarcoma of the penis in an HIV-negative patient. 2019;17(3):1–3.
8. Agaimy A, Mueller SK, Harrer T, Bauer S, Thompson LDR. Head and Neck Kaposi Sarcoma : Clinicopathological Analysis of 11 Cases. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0902-x>
9. Eortc EDFE, Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, et al. ScienceDirect Diagnosis and treatment of Kaposi ' s sarcoma : European consensus-based interdisciplinary guideline Cecile Pages w On behalf of the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;114:117–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.036>
10. Gong H, Wu X, Pu X, Kang X. Bioinformatics analysis of key biomarkers and pathways in KSHV infected endothelial cells. 2019;27(March).
11. Qian Y, Ma PD. Clinical Picture Atypical presentation of classic Kaposi ' s sarcoma. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10190):2521. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31148-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31148-1)
12. Wang J, Reid H, Klimas N, Koshelev M. An unusual series of patients with Kaposi sarcoma. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2019;5(8):646–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.05.016>
13. Temelkova I, Tronnier M, Terziev I, Wollina U, Lozev I, Goldust M, et al. Series of Patients

with Kaposi Sarcoma (Mediterranean / Classical Type): Case Presentations and Short Update on Pathogenesis and Treatment. 2018;6(9):1688–93.

14. Dow DE, Cunningham CK, Buchanan AM. A Review of Human Herpesvirus 8 , the Kaposi ' s Sarcoma-Associated Herpesvirus , in the Pediatric Population. 2014;3(1):66–76.
15. Syndrome ID. Selected genes of Human herpesvirus- 8 associated Kaposi's sarcoma among patients with Human Immunodeficiency Virus-1 and Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome. 2019;8688:1–8.
16. Yan L, Majerciak V. Towards Better Understanding of KSHV Life Cycle : from Transcription and Posttranscriptional Regulations to Pathogenesis. *Virology* [Internet]. 2019;12250. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00114-3>