

# Sarcoma de Kaposi da conjuntiva — apresentação invulgar de SIDA

Conjunctival Kaposi's Sarcoma. An unusual AIDS presentation

**Sofia Pinheiro\***, **Alexandra Horta\*\***, **M<sup>a</sup> José Serra\*\*\***, **Helder Simões<sup>§</sup>**, **Nuno Ramos<sup>§</sup>**, **Manuela Carmona<sup>§§</sup>**, **António Castro<sup>§§§</sup>**

## Resumo

***O sarcoma de Kaposi ocular isolado surge em 0,3% a 5% dos doentes com SIDA, mas, em doentes com tumor disseminado, esta incidência aumenta para 15% a 20%.***

***Apresentamos um caso de sarcoma de Kaposi epidémico, mucocutâneo, cuja primeira manifestação foi ocular. O tratamento inicial consistiu na administração quinzenal de daunorubicina lipossómica e de anti-retrovíricos. Sob terapêutica houve progressão da doença, tendo sido a sua regressão conseguida, apenas, com um esquema alternativo de quimioterapia associada a cidofovir.***

***Aproveitamos para rever esta entidade, em particular as formas oculares, e discutir a utilização de cidofovir no tratamento do sarcoma de Kaposi associado ao vírus herpes humano tipo 8.***

***Palavras chave: SIDA, sarcoma Kaposi ocular, cidofovir***

## Abstract

***Isolated ocular Kaposi's Sarcoma appears in 0.3 to 5% of AIDS patients. However, AIDS patients with disseminated Kaposi's Sarcoma have a much higher incidence of ocular presentations (15-20%).***

***A clinical case-report of epidemic Kaposi's***

\*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna.

\*\*Assistente Graduada de Medicina Interna.

\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna.

§Assistente Eventual de Oftalmologia.

§§Assistente Graduada de Oftalmologia.

§§§Director do Serviço 2 de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2 e Serviço de Oftalmologia do Hospital dos Capuchos, Lisboa.

Recebido para publicação a 26.07.02

***Sarcoma with an ocular presentation is reported. Liposomal daunorubicin and antiretroviral treatment were the first therapeutic options, however as disease progressed under this regimen, alternative chemotherapy was started in association with cidofovir.***

***This paper reviews ocular Kaposi's Sarcoma and discusses the role of cidofovir in the treatment of these tumours associated with human herpes type 8 virus.***

***Key words: AIDS, ocular Kaposi sarcoma, cidofovir***

## Introdução

O sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor vascular multicêntrico que afecta primariamente pele e mucosas. Em 1981 foram descritos os primeiros casos associados à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).<sup>1,2</sup> Os dados internacionais apontam-no como a neoplasia mais frequente nestes doentes e a segunda entidade clínica reveladora desta síndrome.

No final dos anos 90, devido à introdução da terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz, assistiu-se a um declínio da morbilidade e da mortalidade nos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH),<sup>3</sup> sendo esta melhoria de prognóstico da infecção pelo VIH dependente da reconstituição imunológica e da diminuição do risco de desenvolvimento de doenças oportunistas. Neste contexto, observou-se, nos últimos anos, uma diminuição da incidência de SK de 40% para 15%.<sup>4,5</sup>

O SK ocular isolado associado à SIDA não é frequente, afectando 0,3% a 5% dos doentes infectados pelo VIH,<sup>6,7-9</sup> sendo mais frequente num contexto de doença disseminada, no qual a incidência varia de 15% a 20%.<sup>6,8,10</sup> Este facto explica-se, por um lado, pelo desenvolvimento tardio das lesões oculares na história natural do SK; por outro, porque, sendo a maioria destas lesões pequenas e assintomáticas, a sua detecção exige um exame oftalmológico minucioso, o qual, muitas vezes, só é realizado durante o estadiamento de um SK sistémico.

## Caso clínico

Em Janeiro de 2001 foi enviado à nossa consulta de Medicina Interna, através da consulta de Oftalmologia, um doente eurocaucasóide do sexo masculino, com 32 anos e hábitos de toxicofilia activa com consumo de opióides. Reportava ao início de Novembro de 2000 o aparecimento de uma pequena lesão aplanada e vermelha ao nível do canto infero-interno do olho direito. Apesar de assintomática teve crescimento rápido, sendo interpretada como conjuntivite e, depois, como hemorragia subconjuntival, no Serviço de Urgência.

Em Janeiro de 2001 foi referenciado à consulta de Oftalmologia do Hospital de Santo António dos Capuchos. Apresentava uma lesão nodular, arredondada, vermelha, com cerca de 1,5 cm de diâmetro, localizada ao nível do saco conjuntival inferior direito (*Fig. 1*). A biopsia da lesão evidenciou proliferação fusocelular, com discreta anisocariose, delimitando fendas preenchidas por eritrócitos, permitindo assim o diagnóstico de SK da conjuntiva e sendo, então, referenciado à consulta de Medicina Interna.

Na consulta, verificou-se a presença de infecção VIH<sub>1</sub> e procedeu-se ao estadiamento da infecção e do tumor. Em termos imunológicos e virológicos, o doente apresentava, respectivamente, 17 linfócitos CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> (2%) e 464.036 cópias/ml de carga vírica do VIH<sub>1</sub> (5,6 log<sub>10</sub>). Quanto ao SK, para além da lesão conjuntival, verificou-se a existência de doença cutânea e mucosa, observando-se 19 lesões cutâneas dispersas, de aparecimento posterior às queixas oculares, e três lesões do palato. Excluiu-se envolvimento visceral, através da realização de endoscopia digestiva alta, tomografia axial computadorizada torácica, abdominal e pélvica e broncofibroscopia, que foram normais.

Iniciou terapêutica anti-retrovírica (com estavudina, didanosina, indinavir<sub>400</sub> e ritonavir<sub>400</sub>) e quimioterapia sistémica, com daunorrubicina lipossômica (40mg/m<sup>2</sup> em administração quinzenal, em regime de hospital de dia). No final do primeiro mês, as lesões de SK haviam regredido, incluindo a ocular, e era evidente uma resposta virológica significativa, com redução de 1,9 log<sub>10</sub> na carga vírica.

Em Abril 2001, após três ciclos de daunorrubicina, houve agravamento da lesão ocular caracterizado pelo aumento das dimensões e aparecimento de linfedema (*Figs. 2 e 3*). Optou-se pela intensificação da quimioterapia, adicionando bleomicina (20 U) e vincristina (2 mg) à daunorrubicina (administradas cada três semanas) e foi iniciada terapêutica com cidofovir. Após cinco ciclos deste esquema, era evidente: a redução da dimensão da lesão ocular (*Fig. 4*), do número de lesões cutâneas (restando sete) e o desaparecimento das lesões do palato.

Em Agosto de 2001 (após seis ciclos do novo esquema) e a pedido do doente, a quimioterapia foi simplificada, voltando à administração quinzenal de daunorrubicina lipossômica associada ao cidofovir. Nessa altura, com seis meses de terapêutica anti-retrovírica, que o doente dizia cumprir sem falhas, a situação imunológica tinha melhorado (CD<sub>4</sub> de 185 células/mm<sup>3</sup> correspondendo a uma percentagem de 11%), mas a carga vírica estava mais alta (170.565 cópias/ml correspondendo a 5,2 log<sub>10</sub>). Passado um mês, o doente abandonou toda a terapêutica.

Um ano depois do diagnóstico, em Janeiro de 2002, sem terapêutica anti-retrovírica ou quimioterapia o doente mantinha estacionárias todas as lesões de SK, incluindo a ocular, e encontrava-se assintomático.



*Fig. 1 – Sarcoma de Kaposi da conjuntiva – Janeiro de 2001 – Lesão nodular, arredondada, vermelha, com 1,5 cm, localizada ao nível do saco conjuntival inferior direito.*



*Fig. 2 – Sarcoma de Kaposi da conjuntiva – Abril de 2001 - Lesão tumoral envolvendo toda a conjuntiva ocular.*

## Discussão

A patologia oftalmológica surge em 50% a 80% dos doentes com infecção pelo VIH<sup>9,11</sup>, sendo rara em doentes assintomáticos e podendo, excepcionalmente, revelar a infecção.

A localização ocular do SK ocorre, habitualmente, num contexto de SK sistémico, sendo em apenas 2% a 4% dos doentes a manifestação reveladora da neoplasia<sup>8,10</sup> e raramente correspondendo à única lesão tumoral identificável.<sup>8,10,12-14</sup>

No nosso doente, a apresentação de SIDA e de SK foi uma lesão tumoral ocular.

O envolvimento ocular por SK é bilateral em 50% dos casos.<sup>8,15</sup> A localização palpebral é a mais frequente, correspondendo a 80% dos casos e predominando na pálpebra



Fig. 3 – Sarcoma de Kaposi da conjuntiva – Abril de 2001 - Marcado linfema da região periorbitária direita.



Fig. 4 – Sarcoma de Kaposi da conjuntiva – Agosto de 2001 – Franca redução da lesão tumoral.

inferior; nos restantes 20% o tumor envolve a conjuntiva, localizando-se, com maior frequência, no fundo de saco conjuntival inferior, na conjuntiva bulbar e na carúncula<sup>8,10,15</sup>; e, muito raramente, invade a órbita.<sup>8,12</sup>

Nas fases iniciais, as lesões de SK ocular podem mimetizar um ordéolo ou uma hemorragia subconjuntival se localizadas, respectivamente, na pálpebra ou na conjuntiva. O diagnóstico nestas fases é difícil, exigindo elevado índice de suspeição e cuidadoso exame oftalmológico. É, portanto, frequente um atraso no diagnóstico, tal como ocorreu no nosso caso.

Clinicamente, as lesões palpebrais têm um aspecto similar às restantes lesões cutâneas, são máculas, pápulas ou nódulos violáceos, planos ou infiltrados, com ou sem linfedema associado. As lesões da conjuntiva são geralmente planas ou pouco elevadas e vermelhas. Em ambos os casos, o crescimento é lento, sendo preservadas as restantes estruturas do globo ocular e não sendo, assim, a visão compro-

metida.<sup>10</sup> No nosso doente, a evolução do tumor foi involuntariamente rápida, mas com envolvimento exclusivo da conjuntiva e sem compromisso da acuidade visual.

As opções actualmente disponíveis para tratamento do SK ocular incluem modalidades sistémicas (químio ou imunoterapia) para a doença disseminada, ou locais (crio, imuno, químio ou radioterapia ou cirurgia) para a doença localizada.<sup>10,16</sup> A escolha deve ter em conta a situação imunológica do doente e as patologias coexistentes associadas ou não a SIDA, a presença ou ausência de outras lesões de SK e sua localização e a morbilidade directamente relacionada com a lesão ocular.<sup>10,16</sup>

A maioria dos doentes tem indicação para terapêutica citostática sistémica, já que é mais frequente apresentarem-se com um tumor disseminado e as lesões oculares têm boa resposta à quimioterapia.

Reservam-se as terapêuticas locais para doentes cuja única manifestação tumoral é ocular ou nos quais a terapêutica sistémica tenha sido ineficaz ou tenha sido interrompida por intolerância.<sup>10,16</sup> Mesmo nestes doentes, as medidas locais devem ser utilizadas apenas em lesões associadas a problemas cosméticos ou funcionais (obstrução do eixo visual ou predisposição para ectrópio ou triquíase).<sup>10,16</sup> Se a terapêutica local estiver indicada, a escolha da modalidade a utilizar deve basear-se na localização do tumor e no seu tipo clínico-patológico,<sup>16,17</sup> de acordo com a classificação de Dugel<sup>16</sup>. Esta classificação estabelece a correspondência clínica e anatomopatológica que vai permitir dividir as lesões oculares de SK em três tipos (I, II e III) com crescentes graus de indiferenciação e atipia celular, aos quais se associam formas clínicas distintas, quer pelo aspecto macroscópico, quer quanto ao tempo de evolução das lesões, permitindo uma avaliação de prognóstico local.<sup>16</sup> O nosso doente apresentava uma lesão com dois meses de evolução, mas com características histológicas que a classificavam no tipo III, o que poderá explicar a sua agressividade. Adicionalmente verificámos tratar-se de SK disseminado com envolvimento também cutâneo e oral, num contexto de SIDA e grave compromisso imunológico. Iniciámos, então, terapêutica anti-retrovírica associada a terapêutica citostática sistémica, com daunorrubicina lipossómica.

Actualmente, a terapêutica anti-retrovírica está indicada em todos os casos de SK, já que pode permitir, *per se*, a estabilização e ou regressão das lesões tumorais, ao promover uma resposta imunológica e virológica,<sup>18</sup> uma vez que se pensa que o próprio VIH, em sinergismo com o vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8), contribuirá para o desenvolvimento deste tumor. A utilização de quimioterapia sistémica em tumores disseminados é consensual, estando a maioria dos autores de acordo quanto ao emprego de antraciclina lipossómica como primeira linha.<sup>19</sup>

No nosso caso, o tumor progrediu sob terapêutica, pelo que optámos por outro esquema de quimioterapia e pela sua associação a cidofovir, evitando uma terapêutica ocular lo-

cal, sempre agressiva. Neste segundo esquema citostático usou-se uma modificação do clássico ABVD, apesar deste esquema ter, em teoria, uma eficácia idêntica às antraciclina lipossômicas isoladas.<sup>20</sup>

A utilização do cidofovir justifica-se pelo facto de o HHV-8 ser considerado um dos mais importantes agentes etiopatogénicos do SK,<sup>19</sup> postulando-se assim que a utilização de um antivírico com potência sobre aquele vírus poderá estar indicado no tratamento deste tumor. De facto, a sensibilidade, *in vitro*, do vírus herpes 8 ao ganciclovir, foscarnet e cidofovir foi já demonstrada<sup>21</sup> e existem alguns dados que apontam para a eficácia clínica, no SK, do ganciclovir,<sup>22</sup> do foscarnet<sup>23</sup> e do cidofovir.<sup>24</sup> Estes dados são retirados, para os dois primeiros fármacos, de estudos onde a utilização dos mesmos teve como base o tratamento de doença a citomegalovírus e não o SK e, para o cidofovir, de relatos de casos onde se verificou eficácia virológica e clínica deste fármaco, respectivamente reduzindo a viremia do HHV-8 e controlando a progressão do SK. É agora necessário realizar estudos prospectivos que permitam avaliar a eficácia dos antivíricos no tratamento do SK.

Apesar de se ter modificado a quimioterapia aquando do início do cidofovir, a adição deste antivírico contribuiu para a regressão clínica do tumor e, seguramente, para a sua subsequente estabilização sem mais terapêutica.

Conhecendo-se a importância das lesões oculares, nomeadamente quando revelam a infecção pelo VIH, chama-se a atenção para a necessidade da interpretação correcta de algumas situações clínicas que nos podem levar ao diagnóstico de infecção VIH oculta, como aconteceu neste caso.

## Bibliografia

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431.
- Masur H, Michelis MA, Greene JB et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- Haverkos H, Drotman D, Morgan M. Prevalence of Kaposi's Sarcoma among patients with AIDS [letter]. *N Engl J Med* 1985; 312: 1518.
- The Swiss HIV cohort study. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. *JAMA* 1999; 282 (23): 2220-2226.
- Jabs D, Green W, Fox R, Polk F, Bartlett J. Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmol* 1989; 96 (7): 1092-1099.
- Holland G, Pepose J, Pettit T, Gottlieb M, Yee R, Foos R. Acquired immune deficiency syndrome. Ocular manifestations. *Ophthalmol* 1983; 90 (8): 859-873.
- Corti M, Solari R, Carolis L, Corrado R. Compromiso ocular en el Sarcoma de Kaposi asociado con el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 3-6.
- Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM et al. Ophthalmic involvement in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmol* 1984; 91 (9): 1092-1099.
- Shuler J, Holland G, Miles S, Miller B, Grossman I. Kaposi Sarcoma of the conjunctiva and eyelids associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 858-862.
- Cunningham E, Margolis T. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 236-244.
- Collaço L, Gonçalves M, Gomes L, Miranda R. Orbital Kaposi's Sarcoma in acquired immune deficiency syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2000; 10 (1): 88-90.
- Kurumety U, Lustbader J. Kaposi's Sarcoma of the bulbar conjunctiva as an initial clinical manifestation of acquired immune deficiency syndrome [letter]. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 978.
- Murray N, McCluskey P, Wakefield D, Beaumont P. Isolated bulbar conjunctival Kaposi's Sarcoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1994; 22 (1): 81-82.
- Kaimbo K. Le sarcome de Kaposi a localisation oculaire au Zaire. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1994; 254: 117-121.
- Dugel P, Gill P, Frangieh G, Rao N. Treatment of ocular adnexal Kaposi's Sarcoma in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmol* 1992; 99 (7): 1127-1132.
- Dugel P, Gill P, Frangieh G, Rao N. Ocular adnexal Kaposi's Sarcoma in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 500-503.
- Dupont C, Vasseur E, Beauchet A et al. Long-term efficacy on Kaposi's Sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000; 14 (8): 987-993.
- Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-1038.
- Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-2364.
- Kedes D, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's Sarcoma associated herpes virus replication to antiviral drugs. *J Clin Invest* 1997; 99 (9): 2082-2086.
- Martin D, Kuppermann B, Wolitz R, Palestine A, Hong Li, Robinson C. Oral ganciclovir for patients with Cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999; 340: 1063-1070.
- Robles R, Lugo D, Gee L, Jacobson M. Effect of antiviral drugs used to treat cytomegalovirus end-organ disease on subsequent course of previously diagnosed Kaposi Sarcoma in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1999; 20 (1): 34-38.
- Mazzia R, Parisia SG, Sarmatib L et al. Efficacy of cidofovir on human herpesvirus 8 viraemia and Kaposi's Sarcoma progression in two patients with AIDS. *AIDS* 2001; 15: 2061-2062.