

Sarcoma de Kaposi, sífilis e neurocriptococose em paciente HIV positivo

Francisca Raimunda de Souza Barreiro¹ , Pedro Henrique Fonseca Nogueira¹ , Sérgio Ítalo Blasi Neto¹ , Kassielly Melissa Ribeiro Rodrigues¹ , Nathalia Bianco Fabris¹ , Emille Alves Itavar de Oliveira² 

RESUMO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se um problema de saúde pública em todo o mundo nas últimas décadas. A principal característica do HIV é a supressão do sistema imunológico pelo ataque aos linfócitos T CD4+ que enfraquece o sistema imunológico e torna o indivíduo suscetível a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e doenças neurológicas. Este estudo objetiva relatar e discutir o caso de um paciente HIV positivo que apresentou concomitantemente Sarcoma de Kaposi (SK), sífilis e neurocriptococose, todas doenças relacionadas ao HIV. Trata-se de um paciente masculino, 31 anos, que procurou o serviço do hospital de referência com lesões cutâneas violáceas em face, membros superiores e tórax, com três meses de evolução. Ao exame dermatológico exibiu placas eritematovioláceas infiltrativas, com bordas regulares, elevadas, descamativas e com diâmetros variáveis. Obteve sorologia positiva para anticorpos anti-HIV e VDRL, iniciando protocolos de terapia antirretroviral (TARV) e de tratamento para sífilis. O paciente retornou ao serviço 30 dias após alta hospitalar, com queixa de cefaleia de forte intensidade, refratária à analgesia com opioides, associada a vômitos persistentes. Realizada tomografia computadorizada de crânio, sem alterações, e, posteriormente, punção líquórica que evidenciou a presença de criptococo. Iniciado esquema terapêutico para neurocriptococose e realizadas outras duas punções líquóricas para alívio do quadro algico. Este relato está de acordo com o que presume a literatura médica, reafirmando que pacientes HIV positivos apresentam maior predisposição para condições como o SK, a sífilis e a neurocriptococose. Dessa forma, o estudo ilustra com ineditismo a ocorrência simultânea de complexas manifestações clínicas no mesmo paciente imunossuprimido.

Descritores: Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS, Sarcoma de Kaposi, Criptococose, HIV

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se um problema de saúde pública em todo o mundo nas últimas décadas. Estima-se que 38 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com HIV no final de 2019, sendo que dessas, cerca de 7,1 milhões desconheciam ser portadores da doença¹. A principal característica do HIV é a supressão do sistema imunológico em virtude do ataque aos linfócitos T CD4+, que enfraquece a imunidade e torna o indivíduo suscetível a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e doenças neurológicas².

A sífilis adquirida (SA), uma infecção sexualmente transmissível (IST) prevalente em pacientes HIV positivo, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, leva a manifestações clínicas como úlceras genitais, lesões cutâneas, febre, meningite, síndromes neurológicas, entre outras, nas três fases clínicas

que pode apresentar se não tratada adequadamente. Apesar da sífilis não guardar características determinantes que levem à definição da última fase do contágio pelo HIV, tal como as doenças oportunistas e as neoplasias secundárias, a presença de lesões ulcerativas causadas pela sífilis aumenta em cerca de 18 vezes o risco de coinfeção pelo HIV^{3,4}. Reforçam essa correlação os comportamentos sexuais de risco que acabam por expor a população sexualmente ativa às ISTs, bem como um aumento dos casos de sífilis nos últimos cinco anos no Brasil^{4,5}.

Além da problemática relacionada à coinfeção citada, há dentre as doenças oportunistas secundárias ao HIV, o destaque neste estudo do Sarcoma de Kaposi (SK). Esse último foi descrito pela primeira vez em 1872 por Moritz Kaposi como um tumor angioproliferativo em homens idosos. O SK é a neoplasia mais frequente associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), sendo, portanto, uma das princi-

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Faculdade de Medicina - Campus Poços de Caldas, Poços de Caldas, (MG), Brasil.

² Hospital da Santa Casa de Poços de Caldas, Departamento de Clínica Médica, Poços de Caldas, (MG), Brasil



pais manifestações que corroboram para a suspeição da doença. O SK era tido como um estigma do paciente HIV positivo devido a sua manifestação cutânea característica, que frequentemente se apresenta em local visível no indivíduo acometido. A maioria dos casos apresenta curso benigno, com boa resposta às diferentes abordagens terapêuticas, porém, casos mais graves podem evoluir com complicações⁶.

Dentre as doenças oportunistas, o HIV também predispõe o indivíduo à criptococose, uma micose sistêmica causada por dois agentes etiológicos: *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans*. Esse último responsável pela maioria dos casos de apresentação meningoencefálica que afeta quase em sua totalidade pacientes imunossuprimidos⁷. Estima-se que a neurocriptococose possui uma incidência anual de 223.000 casos e 180.000 mortes dentro do grupo de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, sendo a maioria desses números encontrados no continente africano⁸.

A forma de apresentação clínica mais grave e, também a ser relatada no presente estudo, é a que atinge o sistema nervoso central. A transmissão ocorre, geralmente, através da inalação de propágulos infectados ou esporos que podem circular junto às fezes de pombos da espécie *Columba livia*. Posteriormente, atingem os pulmões e, em seguida, se espalham para o sistema nervoso central (SNC). Sabe-se que é a forma clínica mais perigosa, pois gera repercussões neurológicas com tendência a cursar com hipertensão intracraniana, que quando não tratada, pode levar a sequelas como a amaurose⁹.

Sendo assim, o objetivo desta revisão é destacar, através de um relato de caso, o ineditismo da concomitância das patologias citadas infectando um mesmo indivíduo, ocasionando repercussões sinérgicas e conflituantes. Ressalta-se que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Univas (número de parecer 4.845.542) e o participante envolvido assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), dando autorização para participar e o futuro uso dos dados gerados.

RELATO DE CASO

W.C.G., sexo masculino, 31 anos, educador físico, sem comorbidades prévias, natural de cidade no sul de Minas Gerais (MG), morador do

estado do Rio de Janeiro (RJ), fototipo III segundo a Classificação de Fitzpatrick, iniciou com lesões cutâneas violáceas em face, membros superiores e tórax posterior, com três meses de evolução. Procurou atendimento médico na cidade de origem, realizada sorologia, positiva para anticorpos contra HIV e teste rápido positivo para sífilis. Retornou então a MG para iniciar terapia antirretroviral (TARV), onde foi internado para investigação de evolução da doença e para avaliação da equipe de Oncologia do serviço.

Paciente dispunha das medicações necessárias, pois esteve em consulta em ambulatório de Infectologia antes do retorno para MG, porém não havia iniciado medicações. Durante internação realizou pesquisa de VDRL, com resultado positivo 1:32. Como ainda não havia realizado tratamento para sífilis, recebeu 2 doses de Penicilina Benzatina, de 2.400.000 cada. Para investigação complementar foram solicitados os seguintes exames: broncoscopia, endoscopia digestiva alta (EDA), biópsia das lesões de pele, tomografia computadorizada (TC). Achados da TC de crânio: nódulos subcutâneos; TC de tórax: linfadenomegalia mediastinal, consolidação focal à direita e esquerda e micronódulos subpleurais e TC de abdome: linfadenomegalia abdominal em pelve, raiz de mesentério e retroperitoneais. Foram ainda solicitadas as seguintes sorologias para rastreio de outras possíveis infecções oportunistas: citomegalovirose, toxoplasmose, hepatites B e C, além da pesquisa de bacilo de Koch através da bacteriologia do escarro. Sorologias pesquisadas com resultado negativo e resultado negativo para presença de bacilo de Koch. Solicitada contagem de linfócitos e carga viral para monitoramento da função imune. Obteve-se como resultado CD3: 1176 células/mm³ (718-2494); CD4: 43 células/mm³ (456-1492); CD8: 1064 células/mm³ (272-1144) e carga viral de 1320 cópias/mm³.

Exibiu ao exame dermatológico placas eritematovioláceas infiltrativas, com bordas regulares, elevadas, descamativas, não pruriginosas, com diâmetros variáveis, sendo a mais proeminente localizada em face na região nasal (Figura 1) e outra lesão menor em parte superior do tórax posterior (Figura 2). Os exames anatomopatológicos e imuno-histoquímico, apontaram proliferação capilar moderada da derme superficial e reticular,

ramificante e com atipias citológicas em células endoteliais, associada a infiltrado inflamatório crônico e depósitos de hemossiderina. Macroscopicamente, os achados são característicos do SK da derme, estágio placa. Paciente recebeu alta após ser avaliado pela equipe de Oncologia e investigação da progressão do SK.

Retornou ao serviço 30 dias após alta hospitalar, com queixa de cefaleia de forte intensidade, refratária a analgesia com opioides, associada a vômitos persistentes, não associada a febre. Realizada TC de crânio na ocasião, sem alterações quando comparada à TC realizada na primeira internação. Optado então pela punção liquórica. Pesquisa de tinta da China em amostra de líquido revelou a presença de criptococo em lâmina. Iniciado esquema com Anfotericina B 40 mg dia, dose alvo de 800 mg. Nos dias subsequentes ao início do tratamento, ainda apresentando cefaleia refratária a analgesia, realizadas outras duas punções liquóricas para alívio do quadro álgico. Melhora dos sintomas a partir do sétimo dia de tratamento. Após dose alvo atingida, pesquisa para tinta da China em amostra de líquido negativa para criptococo, paciente recebeu alta. Segue em acompanhamento ambulatorial no serviço de Oncologia e no ambulatório DST-AIDS do município.

DISCUSSÃO

Pela história natural da doença e de maneira sucinta, nas primeiras semanas o vírus infecta os linfócitos T CD4+ nos tecidos linfoides, dissemina-se pelo organismo e há o desenvolvimento da resposta imunológica do hospedeiro específica para o HIV. Mesmo em um estado de viremia estável, o período é silencioso até por volta da primeira à terceira semanas, onde algumas manifestações clínicas pouco específicas, como febre, cefaleia e faringite, ilustram a síndrome retroviral aguda (SRA), autolimitada e muito parecida com outras infecções virais, compreendendo a fase aguda da doença. Em pacientes não tratados, estima-se que dez anos é o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença^{10,11}. A infecção crônica abrange a fase de latência clínica e a fase sintomática, que repercutem conforme as ações do HIV, que nesta altura matou parte significativa dos linfócitos T CD4+ das mucosas, de modo a gerar manifestações como

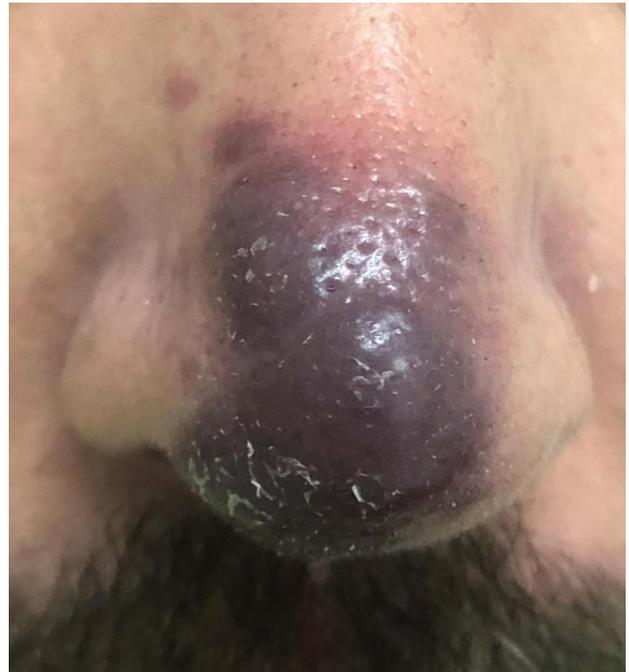


Figura 1: Nariz- placa eritemo-violácea infiltrativa



Figura 2: Parte superior de tórax posterior - placa eritemo-violácea infiltrativa

leucopenia leve, infecções bacterianas frequentes, febre baixa, fadiga, lesões orais e enteropatias, que decorrem em diarreia, aumento da permeabilidade gastrointestinal, inflamação e má absorção. Sem o devido tratamento, essa síndrome debilita o paciente, podendo levá-lo a um quadro consumptivo progressivo com perda ponderal, anemia, desidratação, desnutrição, entre outras manifestações, em um cenário que favorece diversas infecções oportunistas, com destaque para a criptococose, além de neoplasias secundárias – como o próprio SK – e doenças neurológicas. A manifestação de infecções oportunistas e neoplasias é determinante e define a última fase da doença: a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)¹¹.

É válido destacar que, apesar de não existir cura para a infecção pelo HIV, o tratamento medicamentoso com antirretrovirais impede a multiplicação do vírus no organismo, evitando o comprometimento do sistema imune e, conseqüentemente, aumentando o tempo e a qualidade de vida das pessoas infectadas. Esse tratamento medicamentoso é disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1996 e compõe o itinerário terapêutico em conjunto com outras intervenções comportamentais e estruturais, tais como acesso à informação, aconselhamento, incentivo à adesão e acompanhamento com equipe multidisciplinar¹².

O SK origina-se de células endoteliais e imunológicas infectadas pelo herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), também conhecido como herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (KSHV). A afecção é dividida em quatro tipos: epidêmica (associada a AIDS), iatrogênica, clássica e endêmica, sendo o HHV-8 o agente causador comum, presente em mais de 95% de todos os casos. O curso clínico de cada forma é distinto, portanto, acredita-se que há a influência de outros fatores, como extensão da imunossupressão. O SK associado ao HIV tem pior evolução em relação aos outros tipos, devido ao fato da infecção levar ao aumento da replicação do HHV-8. A apresentação é menos agressiva em pacientes que já recebem terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Geralmente apresenta curso clínico variável, compreendendo desde lesões mucocutâneas indolentes até extenso envolvimento visceral¹³.

O caráter multicêntrico do tumor contribui para que as lesões cutâneas de SK possam ocorrer

simultaneamente em qualquer região do corpo, porém, geralmente estão concentradas nas extremidades inferiores e região da cabeça e pescoço. São pigmentadas, indolores, palpáveis e não pruriginosas. Podem assumir tonalidade rosada e vermelha e, posteriormente, violácea e castanha com a progressão da doença. Evoluem de aparência macular para placas que podem evoluir para nódulos maiores (lesões tumorais) e variam de tamanho de milímetros a centímetros de diâmetro. Os tumores podem envolver linfonodos e órgãos viscerais, a saber, trato gastrointestinal e respiratório. Como diagnósticos diferenciais para o SK podemos incluir linfoma cutâneo, angiomatose bacilar, granuloma piogênico, histiocitoma fibroso aneurismático, acroangioidermatite, entre outros^{14,15}.

Foi constatado também no relato estudado a presença de neurocriptococose, infecção fúngica oportunista comum em pacientes com AIDS. No que tange à neurocriptococose, causada pelos fungos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, meningite e meningoencefalite são as manifestações mais comuns⁷. O paciente apresentou cefaleia atípica refratária às medicações que ocorreram devido ao neurotropismo do fungo no organismo, podendo apresentar-se também com febre desde os primeiros dias da infecção e piora ao deitar-se. Hipertensão intracraniana, náuseas e vômitos, borramento visuais e sonolência são outras manifestações típicas. Apesar de existirem relatos da coexistência de SK com infecções como criptococose em pacientes infectados pelo HIV, a incidência desses casos diminuiu em países desenvolvidos desde a introdução da TARV. A doença criptocócica geralmente se desenvolve quando a contagem de linfócitos CD4+ cai abaixo de 100 células/ μ L¹⁶.

A coinfeção entre sífilis e o HIV possui grande relevância clínica, diante de sua crescente incidência e da sinergia entre essas duas infecções sexualmente transmissíveis¹⁷. Segundo estudo, ocorre um predomínio de 9,5% de casos de sífilis em pacientes com HIV e, em contraponto, pacientes infectados com o *Treponema pallidum* têm entre 2 e 9 vezes mais chances de se contaminarem com o HIV. Esse fato explica-se pelo HIV acelerar a história natural da sífilis, visto que modifica elementos da imunidade do indivíduo contaminado. Além disso, a sífilis facilita a transmissão e aquisição do HIV, como demonstrado em diversos estudos, em que a

infecção pelo *Treponema pallidum* praticamente triplicou o risco de aquisição do HIV. Esse dado pode ser justificado devido às úlceras sifilíticas na genitália proporcionarem uma maior taxa de transmissão e aquisição do HIV, afinal, há comprometimento da barreira epitelial protetora. Além de que, o local da lesão é rico em macrófagos e linfócitos ativadas, o que funciona como um imuno-microambiente de receptores altamente expressos para o HIV^{18,19}.

Tal como indica a literatura, o paciente em discussão apresenta a coinfeção comprovada de forma simultânea em sua história patológica. Apesar do diagnóstico precoce e rápida intervenção do caso em questão, a correlação entre as citadas ISTs pode levar a uma condição temporária do aumento da carga viral do HIV e na diminuição da contagem de células T CD4 - principalmente na sífilis secundária -, abrindo margem para uma maior probabilidade do desenvolvimento da neurosífilis¹⁹.

Ademais, o diagnóstico, e, conseqüentemente, o manejo terapêutico das ISTs citadas é prejudicado devido à infecção pelo HIV falsear sorologias para sífilis e modificar suas manifestações clássicas, dificultando a diferenciação dos seus estágios, e, portanto, gerando desafios na tomada de decisões. Também há obstáculos no controle da "cura" da sífilis em pessoas coinfectadas com HIV, pois altera parâmetros tidos como norteadores do sucesso do tratamento^{20,21}.

Não foram encontrados relatos semelhantes, com a ocorrência das três patologias em um contexto de imunossupressão, nas principais bases de dados da literatura médica, evidenciando o ineditismo do caso apresentado. Dessa forma, reforça-se a importância de investigar minuciosamente todas as possíveis patologias e manifestações clínicas no imunossuprimido, bem como preconizar um itinerário terapêutico em um contexto de evidências científicas, para que seja possível rastrear precocemente os pacientes e possibilitar a instituição de medidas que melhorem a qualidade de vida desses pacientes.

Por fim, discutir este caso é enfatizar e ilustrar a riqueza de cada uma das manifestações clínicas e suas correlações, tal como a literatura médica presume, reafirmando que pacientes positivos para a sorologia do HIV têm predisposição mais significativa para manifestações como o sarcoma de Kaposi e/ou a neurocriptococose.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage da internet]. Health topics: HIV/AIDS [acesso em: 20/06/2020]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>
2. Lazzarotto AR, Deresz LF, Sprinz E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. Rev Bras Med Esporte. 2010;16(2):149-154.
3. Luppi CG, Gomes SEC, Silva RJC, Ueno AM, Santos AMK, Tayra A, et al. Fatores associados à coinfeção por HIV em casos de sífilis adquirida notificados em um Centro de Referência de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do município de São Paulo, 2014. Epidemiol Serv Saúde. 2018;27(1):e20171678.
4. Brasil [homepage da internet]. Comportamento de risco eleva infecções sexualmente transmissíveis no Brasil - Ministério da Saúde [acesso em: 23/06/2020]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agenciasaude/46322-comportamento-de-risco-eleva-infecoes-sexualmentetransmissiveis-no-brasil/>
5. Santos SB, Machado APA, Sampaio LA, Abreu LC, Bezerra IMP. Acquired Syphilis: construction and validation of educational technology for adolescents. São Paulo: J Hum Growth Dev; 2019; 29 (1), 65-74.
6. Pires CAA, Noronha MAN, Monteiro JCMS, Costa ALC, Abreu Júnior JMC. Kaposi's sarcoma in persons living with HIV/AIDS: a case series in a tertiary referral hospital. An. Bras. Dermatol. 2018;93(4):524-528.
7. Lizarazo J, Castañeda E. Central Nervous System Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in the Tropics. Curr Trop Med Rep 9. 2022.
8. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):873-81.
9. McCabe GA, McHugh JW, Goodwin T, Johnson DF, Fok A, Campbell TG. Ophthalmic manifestations of *Cryptococcus gattii* species complex: a case series and review of the literature. Int J Ophthalmol. 2022;15(1):119-27.
10. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6,465-47.
11. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis: Tratamento. [Brasília]: Ministério da Saúde, 25 abr. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids/tratamento>.
13. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. N Engl J Med. 2018;378(11):1029-1041.
14. Wagner AK, Tozo JP, Abreu MAMM, Wedy GF. Sarcoma de Kaposi em paciente portador de HIV: relato de caso. São Paulo: Rev Med; 2018;51(2):157161.
15. Sentís A, Martín-Sánchez M, Arando M, Vall M, Barbera MJ, Ocaña I, et al. Sexually transmitted infections in young peo-

- ple and factors associated with HIV coinfection: an observational study in a large city. *BMJ Open*; 2019;9(5):e027245.
16. Gliksman FJ, Thomas FP. CNS Cryptococcosis in HIV. *Medscape*, 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1167389-overview#a6>.
 17. Ren M, Dashwood TWS. A Intersecção de HIV e Sífilis: Atualização sobre as principais considerações em testes e gestão. *Atual representante de HIV/AIDS* 18, 280–288 (2021).
 18. Wu MY, Gong HZ, Hu KR, et al Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis *Sexually Transmitted Infections* 2021;97:525-533.
 19. Vasconcelos MSB, Silva DSB, Peixoto IB. HIV and Syphilis coinfection: major Clinical complications and laboratorial diagnosis coinfection. *Revista RBAC*, v.49, n.02, 2017.
 20. Ina U Park, Anthony Tran, Lara Pereira, Yetunde Fakile, Sensitivity and Specificity of Treponemal-specific Tests for the Diagnosis of Syphilis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue Supplement_1, 1 July 2020, Pages S13–S20
 21. Ren, M., Dashwood, T. & Walmsley, S. A Intersecção de HIV e Sífilis: Atualização sobre as principais considerações em testes e gestão. *Atual representante de HIV/AIDS* 18 , 280–288 (2021).

Estudo do tipo relato de caso intitulado *Sarcoma de Kaposi, sífilis e neurocriptococose em paciente HIV positivo: relato de caso* para publicação na Revista Medicina (Ribeirão Preto). Um artigo original, que não foi previamente publicado e não está sob avaliação para publicação em outra revista no momento. O trabalho deve ser atribuído à instituição Irmandade do Hospital da Santa Casa de Poços de Caldas, Departamento de Clínica Médica. O financiamento foi próprio, ou seja, não há fonte de auxílio à pesquisa.

Os autores acima relacionados participaram efetivamente na elaboração do relato de caso *Sarcoma de Kaposi, sífilis e neurocriptococose em paciente HIV positivo: relato de caso*. Todos os autores participaram ativamente das seguintes etapas:

1. Colheita da história clínica;
2. Contribuição substancial no esboço do estudo;
3. Análise e interpretação dos dados, exames laboratoriais e de imagem;
4. Organização dos dados colhidos;
5. Pesquisa sobre os temas na literatura médica;
6. Redação da versão preliminar;
7. Confecção da introdução, relato de caso e discussão;
8. Escrita do resumo;
9. Revisão final;
10. Padronização nas normas de acordo com a revista;
11. Conformidade em ser responsável pela integridade de qualquer parte do estudo.

Autor correspondente:
Pedro Henrique Fonseca Nogueira
ppfnogueira@gmail.com

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido em: 28/08/2021
Aprovado em: 25/05/2023