



MIĘSAK KAPOSIGO ZLOKALIZOWANY W JAMIE USTNEJ U PACJENTA Z PÓŹNO ZDIAGNOZOWANYM HIV I TOKSOPLAZMOZĄ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Oral Kaposi sarcoma complicated by central nervous system toxoplasmosis in a late diagnosed HIV patient



Jan Bociański¹, Patrycja Miszczyk¹, Tomasz Mikuła², Alicja Wiercińska-Drapała²

1. Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM, Polska
2. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM, Polska

Jan Bociański – 0000-0003-1841-9793
 Patrycja Miszczyk – 0000-0002-1693-5500
 Tomasz Mikuła – 0000-0001-830-7321
 Alicja Wiercińska-Drapała – 0000-0001-5921-1409

Streszczenie: Mięsak Kaposiego to złośliwy nowotwór najczęściej rozwijający się na podłożu infekcji HIV. Jest zaliczany do chorób wskaźnikowych AIDS. Diagnostyka tego nowotworu może nasuwać trudności u pacjentów bez innych objawów wskazujących na niedobór odporności. Pacjent 35-letni został przyjęty do kliniki z powiększającym się od dwóch lat guzem jamy ustnej. Rok wcześniej u pacjenta pobrano wycinek z tej zmiany, jednak wynik badania histopatologicznego nie nasuwał podejrzeń rozrostu nowotworowego. W momencie przyjęcia do kliniki pacjent był odwodniony i wyniszczony, zgłaszał ból przy przyjmowaniu płynów i pokarmu. Postawiono podejrzenie zmian o typie mięsaka Kaposiego i potwierdzono zakażenie HIV. Ponadto w badaniu TK OUN stwierdzono zmiany sugerujące toksoplazmozę ośrodkowego układu nerwowego. Wczesna diagnostyka zakażenia HIV i współpraca między lekarzami wielu specjalności może prowadzić do usprawnienia procesu diagnostycznego i lepszych wyników leczenia HIV oraz chorób wskaźnikowych.

Abstract: Kaposi sarcoma is a malignant neoplasm most often developing on the basis of HIV infection. It is considered one of the indicator diseases of AIDS. Its diagnostics can be challenging in patients without other symptoms indicating immunodeficiency. A 35-year-old patient was admitted to the Clinic with an advanced tumor of the oral cavity after a period of two-year observation. One year earlier he underwent an excisional biopsy, however the result of the histopathological examination did not raise any suspicions of neoplastic growth. At the time of admission, he suffered from severe dehydration and malnutrition, reported pain when consuming fluids and food. Kaposi's sarcoma was suspected and the diagnosis of HIV was confirmed. CT of the central nervous system showed signs of toxoplasmosis. Early diagnosis of HIV and efficient cooperation between various medical professionals can lead to an improved diagnostics of HIV and indicator diseases of AIDS, and therefore better treatment outcomes.

Słowa kluczowe: mięsak Kaposiego, nowotwór jamy ustnej, HIV, toksoplazmoza.

Key words: Kaposi sarcoma, oral neoplasm, HIV, toxoplasmosis.

DOI 10.53301/lw/147851

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.03.2022

Zaakceptowano do druku: 30.03.2022

Autor do korespondencji:

Jan Bociański
 Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych,
 Tropikalnych i Hepatologii WUM
 e-mail: jasielbocianski@gmail.com
 tel.: 602334471

Wstęp

Mięsak Kaposiego (MK) to nowotwór związany z wirusem opryszczki typu 8 (HHV-8) i z zakażeniem HIV. Od czasu wprowadzenia terapii antyretrowirusowej częstość występowania MK u pacjentów zakażonych wirusem HIV znacząco spadła, zwłaszcza wśród pacjentów z dobrze kontrolowanym zakażeniem [1]. Rozpoznanie

mięsaka Kaposiego może okazać się trudne, zwłaszcza gdy pacjent nie miał wcześniej chorób sugerujących niedobór odporności. Kiedy MK jest pierwszym powikłaniem, skłaniającym pacjenta nieświadomego zakażenia HIV do szukania pomocy medycznej, obowiązuje definicja późnego rozpoznania (*late presenter*) opracowana przez *European Late Presenter Consensus Working Group*

[2]. Późne rozpoznanie jest związane z gorszym rokowaniem w tej grupie pacjentów.

Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART – Combined Antiretroviral Therapy) zmieniło nasz pogląd na temat zakażenia wirusem HIV, które jest obecnie uważane za chorobę przewlekłą. Obecnie pacjenci zakażeni HIV mają prawie taką samą długość życia, jak populacja ogólna. Badania europejskie nadal wykazują 10-krotnie wyższe ryzyko zgonu – w ciągu pierwszego roku po postawieniu diagnozy – w przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zakażenie w stadium AIDS. Ta rozbieżność jest ściśle związana z późniejszym rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej [3]. Jedną z najczęstszych chorób u pacjentów późno rozpoznanych jest toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego, która jest reaktywacją latentnej inwazji *Toxoplasma gondii* – wszechobecnego, wewnątrzkomórkowego pierwotniaka pasożytniczego. Ostre zarażenie *Toxoplasma gondii* ma zwykle charakter subkliniczny u zdecydowanej większości osób z prawidłową odpornością.

Prezentacja przypadku

35-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM z powodu powiększającego się od ok. 2 lat guza górnego dziąsła, języka i podniebienia (ryc. 1 i ryc. 2). Dwa lata wcześniej zgłosił swojemu dentyście narastającą zmianę w jamie ustnej, jednak wzrost był niewielki i nie budził u pacjenta niepokoju.



Ryc. 1. Mięsak Kaposiego na podniebieniu twardym.

Po upływie roku ponownie zgłosił się do tego samego dentystry z przewlekłym bólem i powiększeniem guza obejmującego już język, dziąsła oraz podniebienie. Po kilku miesiącach został przyjęty do oddziału chirurgicznego z objawami odwodnienia i wyniszczenia, gdzie wykonano tomografię komputerową głowy i szyi, w której opisano wieloogniskową zmianę. Największe ognisko miało średnicę 16 mm. Ponadto opisano obustronnie powiększone węzły chłonne do 12-13 mm.

Pacjentowi po raz pierwszy w życiu wykonano test w kierunku HIV, którego wynik był niejasny, w związku z czym chorego przewieziono do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM. W trakcie badań potwierdzono zakażenie wirusem HIV. Wiremia HIV-1 RNA wynosiła 396 121 kopii/ml, a liczba limfocytów



Ryc. 2. Mięsak Kaposiego obejmujący dziąsło.

T CD4+ wynosiła 83 komórki/ μ l (norma limfocytów CD4+ 420-1490 kom/ μ l). Zastosowano skojarzoną terapię antyretrowirusową (cART): emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru, darunawir, rytonawir. Zastosowano żywienie pozajelitowe równocześnie.

Zaplanowano badania kontrolne dla limfocytów CD4+ i wiremii HIV-1 RNA w 30. dniu hospitalizacji. W trakcie hospitalizacji zwrócono się z prośbą o reocenę badania histopatologicznego.

W wykonanym rezonansie magnetycznym głowy i szyi stwierdzono progresję zmiany w jamie ustnej, w porównaniu z badaniem obrazowym (TK) wykonanym w oddziale chirurgii. Ponadto w badaniu tym ujawniono typowe obszary sygnałów hiperintensywnych, które sugerowały aktywną infekcję ośrodkowego układu nerwowego *Toxoplasma gondii*. Pomimo negatywnego wyniku badań serologicznych krwi – IgG, IgM w kierunku toksoplazmozy, pacjent leczony był zgodnie z zaleceniami CDC. W ciągu następnego kilku dni ogólny stan pacjenta ustabilizował się. W 18. dobie hospitalizacji stan kliniczny pacjenta nagle się pogorszył. Wystąpiły drgawki, oczopląs, zatrzymanie akcji oddechowej i zatrzymanie akcji serca. Mimo podjętych działań terapeutycznych pacjent zmarł.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, stosowane leki antyretrowirusowe, podejrzewano zgon w przebiegu zespołu odbudowy immunologicznej (*IRIS-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*). Kilka dni później otrzymano wynik reoceny histopatologicznej biopsji wykonanej rok wcześniej, w której potwierdzono rozpoznanie mięsaka Kaposiego.

Dyskusja

Mięsak Kaposiego często lokalizuje się w okolicach głowy i szyi, dlatego każda nieprawidłowa masa w tej lokalizacji powinna skłaniać do wykonania testu w kierunku HIV.

Wczesne rozpoznanie zakażenia HIV jest kluczowe. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało, że u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cART w momencie, gdy liczba limfocytów CD4+ była niższa niż 100 komórek/ml, oczekiwana długość życia była o około 15 lat krótsza niż u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie, gdy liczba komórek CD4 wynosiła pomiędzy 200 i 350 komórek/ μ l. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w zaawansowanym stadium, są również narażeni na większe ryzyko

zapadania na choroby związane z HIV, co przyczynia się do wyższych kosztów opieki medycznej [4, 5, 6].

Według Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) jest definiowany jako reakcja zapalna na czynniki zakaźne lub niezakaźne, związana z nadmierną lub zaburzoną odpowiedzią immunologiczną na skutek rozpoczęcia terapii cART. Kryteria rozpoznania zespołu to: związek czasowy między IRIS a cART, nietypowe objawy kliniczne, szybki spadek wirēmii HIV-1 RNA, wzrost liczby limfocytów T CD4+, pojawienie się reakcji skórnej, wykluczenie innych przyczyn objawów. Nie byliśmy w stanie potwierdzić wszystkich kryteriów niezbędnych do rozpoznania IRIS u naszego pacjenta. Nie posiadaliśmy kontrolnych wyników wirēmii HIV-1 RNA, ani liczby limfocytów CD4 – zostały one zaplanowane na 30. dobę hospitalizacji. Pacjent prezentował dwa główne czynniki wysokiego ryzyka rozwoju IRIS – niską (<100 komórek/ μ l) liczbę limfocytów oraz wysoką wirēmię HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml [7]. Ze względu na stopniowo poprawiający się stan pacjenta po włączeniu cART podejrzewano wystąpienie IRIS, który mógł być przyczyną zgonu.

U pacjentów z niedoborami odporności może rozwinąć się toksoplazmoza mózgu jako reaktywacja latentnych cyst w mózgu [8]. Wprowadzenie cART istotnie zmniejszyło częstość występowania toksoplazmozy mózgu u chorych na AIDS [9]. Badanie przeprowadzone w populacji duńskiej wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka w okresie, gdy dostępne jest cART (1997-2014) w porównaniu z pre-cART (1995-1996) po pierwszym roku diagnozy HIV. W tym samym badaniu wykazano, że w tych okresach zaobserwowano 78% redukcję śmiertelności toksoplazmozy mózgu w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania i 98% redukcję w kolejnych latach [10]. To pokazuje, jak ważne jest zbudowanie skutecznego systemu wczesnego wykrywania i leczenia AIDS współistniejącego z toksoplazmozą mózgu.

W zależności od liczby i lokalizacji zmian w mózgu najczęstszymi objawami toksoplazmozy mózgu mogą być gorączka, bóle głowy i zaburzenia psychiczne. Mogą również wystąpić zaburzenia widzenia, drgawki, zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych i zaburzenia czucia. Typowe obrazy w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym u pacjentów z toksoplazmozą mózgu to liczne zmiany wzmacniające się pierścieniowo takie jak te, które stwierdzono wyniku rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego naszego pacjenta. Zazwyczaj są one zlokalizowane w istocie białej, jądrach podstawnych, połączeniach korowo-rdzeniowych lub okolicach okołokomorowych [11]. W tego typu zmianach należy również wziąć pod uwagę różnicowanie z chłoniakiem mózgu. Pewne rozpoznanie toksoplazmozy mózgu u pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności jest możliwe najczęściej na podstawie typowych zmian w badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (czułość PCR 50%) [7]. Wyniki badań serologicznych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego są bardzo trudne do interpretacji i nawet otrzymanie ujemnych wyników może nie wykluczać obecności choroby. Z podobnymi trudnościami spotkaliśmy się także w przypadku naszego pacjenta. Przy stawianiu ostatecznej diagnozy

wzięto pod uwagę zarówno wyniki MRI, jak i pełny obraz kliniczny.

Wnioski

Późne rozpoznanie zakażenia HIV bardzo często wiąże się ze współwystępowaniem chorób wskaźnikowych, których przebieg może znacznie pogarszać rokowanie. Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy kliniczne może być zespół odbudowy immunologicznej, którego wystąpienie stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Szersze wykonywanie testów w kierunku HIV powinno także uwzględniać wszystkich pacjentów ze zmianami o charakterze ogniskowym.

Piśmiennictwo

1. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019 Jan 31; 5 (1): 9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9. PMID: 30705286; PMCID: PMC6685213
2. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, D'Arminio Monforte A, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, Sönnnerborg A, De Wolf F; European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*, 2011 Jan; 12 (1): 61-4. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x. PMID: 20561080
3. Noble G, Okpo E, Tonna I, Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health*, 2016 Oct; 139: 36-43. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.007. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393624
4. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, Dunn D, Palfreeman A, Gilson R, Gazzard B, Hill T, Walsh J, Fisher M, Orkin C, Ainsworth J, Bansi L, Phillips A, Leen C, Nelson M, Anderson J, Sabin C. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*, 2011 Oct 11; 343: d6016. doi: 10.1136/bmj.d6016. PMID: 21990260; PMCID: PMC3191202
5. Suominen T, Heikkinen T, Pakarinen M, Sepponen AM, Kylmä J. Knowledge of HIV infection and other sexually transmitted diseases among men who have sex with men in Finland. *BMC Infect Dis*, 2017 Feb 6; 17 (1): 121. doi: 10.1186/s12879-017-2203-5. PMID: 28166738; PMCID: PMC5295182
6. Giannou F, Nikolopoulos GK, Pantavou K, Benetou V, Kantzanou M, Sypsa V, Williams LD, Friedman SR, Hatzakis A. Knowledge, Normative Beliefs and Attitudes Related to Recent HIV Infection among People who Inject Drugs in Athens, Greece. *Curr HIV Res*, 2017; 15 (6): 386-395. doi: 10.2174/1570162X15666171122165636. PMID: 29173178; PMCID: PMC6816016
7. <http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2021-final.pdf>
8. Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii* tachyzoite-bradyzoite interconversion. *Trends Parasitol*, 2002 May; 18 (5): 198-201. doi: 10.1016/s1471-4922(02)02248-1. PMID: 11983592
9. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2019 Jan-Dec; 18: 2325958219867315. doi: 10.1177/2325958219867315. PMID: 31429353; PMCID: PMC6900575

10. Martin-Iguacel R, Ahlström MG, Touma M, Engsig FN, Stærke NB, Stærkind M, Obel N, Rasmussen LD. Incidence, presentation and outcome of toxoplasmosis in HIV infected in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect*, 2017 Sep; 75 (3): 263-273. doi: 10.1016/j.jinf.2017.05.018. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579301
11. Ramachandran R, Radhan P, Anand R, Subramanian I, Santosham R, Sai V. CNS toxoplasmosis in an immunocompetent individual. *Radiol Case Rep*, 2015 Dec 7; 9 (1): e00031. doi: 10.2484/rcr.v9i1.908. PMID: 27141248; PMCID: PMC4838758