

Neoplazie vasculară multicentrică

Victor Botnaru¹, Oxana Munteanu*¹, Doina Rusu¹, Dumitru Chesov¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Pneumologie și Alergologie, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent:

Dr. Oxana Munteanu

Disciplina Pneumologie și Alergologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165

Chișinău, MD-2004, Republica Moldova

e-mail: obarbieru@yahoo.com

Multicentric vascular neoplasm

Victor Botnaru¹, Oxana Munteanu*¹, Doina Rusu¹, Dumitru Chesov¹,

¹„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine, Division of Pneumology and Allergology, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author:

Dr. Oxana Munteanu

Division of Pneumology and Allergology

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165

Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova

e-mail: obarbieru@yahoo.com

Pacient 39 de ani, HIV infectat de 6 ani, fără tratament antiretroviral. Solicită consultul infecționistului pentru febră (38°C), tuse seacă, scădere ponderală, mialgii, astenie marcată. Obiectiv: leziuni maculare cutanate de culoare violacee (0,5-2 cm) pe torace și membrele superioare, candidoză orofaringiană, raluri sibilante unice bilateral, hemodinamic stabil, fără semne de insuficiență respiratorie. Radiografia toracelui cu opacități reticulare, alveolare și nodulare bilateral în regiunile hilare, la pacientul cu valoarea CD4 50/mm³, a fost interpretată ca și pneumonie prin pneumocist. Multiplele opacități nodulare (1-3 cm) stelate, difuz răspândite bilateral, cu arii de condensare și reticulație în lobul inferior și mediu pe dreapta la HRCT (l. engl. *High Resolution Computed Tomography*), au fost atribuite tuberculozei pulmonare (testele bacteriologice și biomoleculare pentru micobacteria tuberculozei – negative, la fel ca și culturile pentru fungi), leziunile cutanate maculare de culoare violacee pe torace fiind subestimate (Figurile „a-k”).

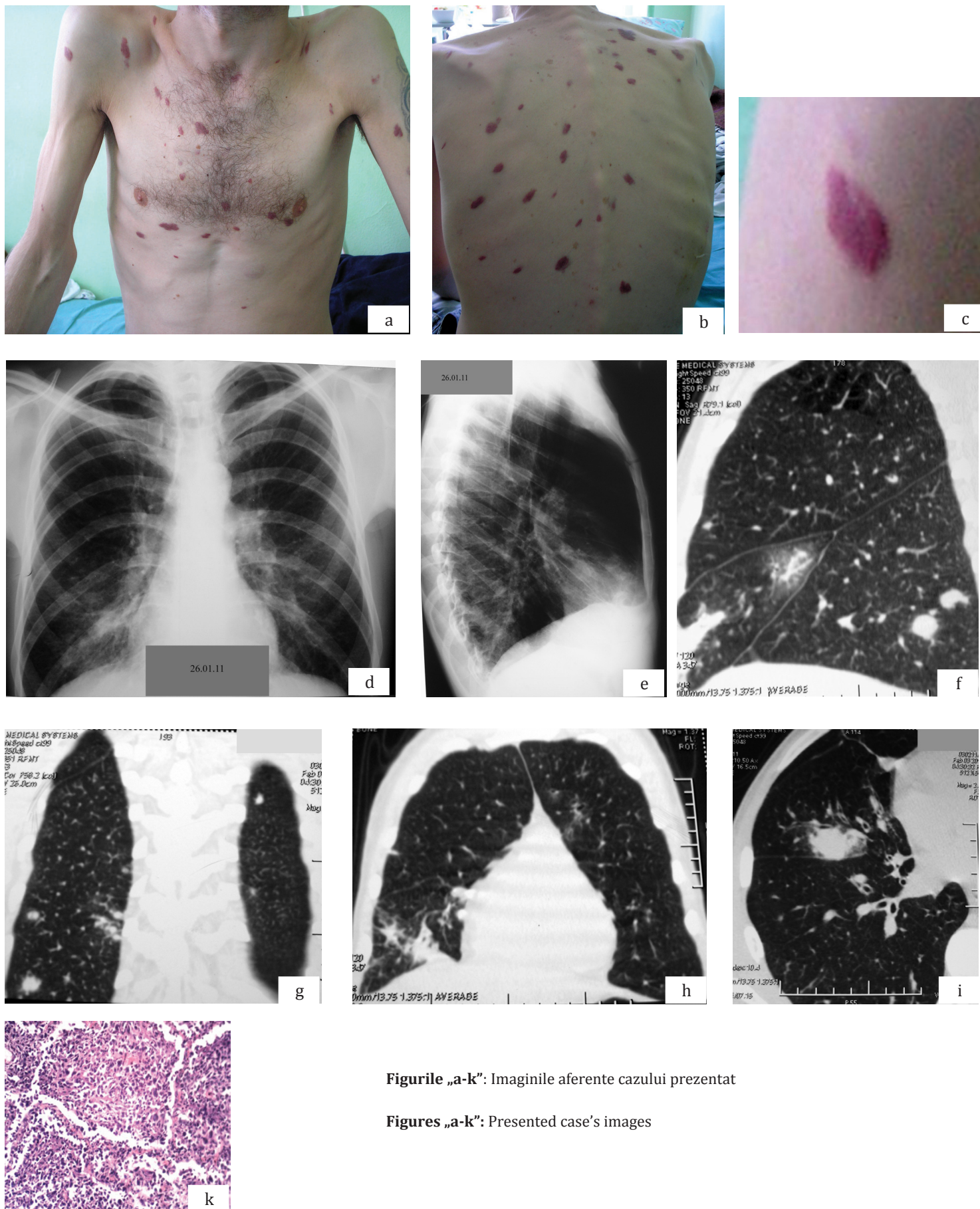
Întrebări:

1. Considerând datele anamnestice și modificările cutanate, care este cel mai probabil diagnostic?
2. Care alte localizări ale leziunilor cutanate sunt frecvent întâlnite în această maladie?
3. Care sunt formele clinice ale acestei boli?
4. Care semn imagistic traduce prezența unei hemoragii alveolare?
5. Descrieți piesa histologică.

A thirty-nine years old man, known as HIV positive during the last 6 years, not on antiretroviral treatment, is consulted for fever (38°C), dry cough, unintentional weight lost, myalgia and severe fatigue. Physical exam reveals purple macular skin lesions (0.5-2 cm) on chest and upper limbs, oropharyngeal candidiasis, scattered bilateral wheezing and no signs of respiratory or cardiovascular failure. The chest X ray image, showing reticular and nodular opacities combined with hilary distributed lung consolidation, in a patients with 50/mm³ CD4 cells count was interpreted as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. At the same time, underestimation of the chest skin lesions and detection of the multiple nodular opacities (1-3 cm) with diffuse bilateral distribution, associated with areas of consolidation and reticulation in the right lower lobe by HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) pushed the diagnosis for the lung abnormalities towards pulmonary tuberculosis. However, sputum molecular assays for *Mycobacterium tuberculosis* were negative as well as sputum culture for fungi (Figures „a-k”).

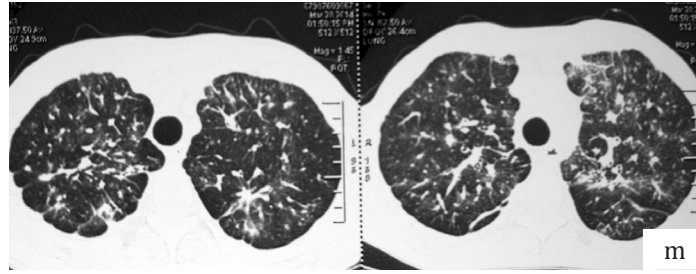
Questions:

1. Considering history and skin lesions, which is the most likely diagnosis?
2. What other sites of the skin lesions are commonly encountered in this disease?
3. What are the clinical variants of the disease?
4. What chest imaging sign does reveal an alveolar hemorrhage?
5. Describe the histological abnormalities.



Figurile „a-k”: Imaginile aferente cazului prezentat

Figures „a-k”: Presented case's images



Figurile „l, m”: Imagini cutanate și pulmonare caracteristice

Figures „l, m”: Characteristic skin and pulmonary images

Răspunsuri

1. Sarcomul Kaposi.
2. Leziunile cutanate maculare de culoare roșie-vioacee sau brună sunt frecvent întâlnite și la nivelul extremității cefalice – nas, pleoape și urechi (Figura l).
3. Există patru forme de sarcom Kaposi: forma clasică sau mediteraneană, forma africană sau endemică, sarcomul Kaposi asociat cu SIDA și sarcomul Kaposi asociat cu o imunodepresie iatrogenă.
4. Semnul haloului, definit prin prezența ariilor de opacități tip „sticlă mată”, ce se extind circumferențial, pornind de la un nodul sau masă pulmonară dispuse central. Este frecvent în stadiul inițial al aspergilozei invazive la pacienții imunocompromiși. A mai fost descris la pacienții cu pneumonie eozinofilică, pneumonie organizantă, candidoză, granulomatoza cu poliangiită, carcinom bronșiolo-alveolar, sarcom Kaposi și cu limfom. Mecanismul de formare a haloului este variat în boli diferite: hemoragia alveolară în aspergiloză și/sau infiltrația tumorală în carcinomul bronșiolo-alveolar și în sarcomul Kaposi.
5. Infiltrație tumorală a septurilor alveolare și a spațiilor intra-alveolare.

Sarcomul Kaposi, de rând cu limfomul non-Hodgkin și carcinomul invaziv de col uterin sunt recunoscute ca și boli SIDA-definitorii. Sarcomul Kaposi (SK) este o tumoră angioproliferativă, provenită din celulele endoteliale, apreciată ca și cea mai frecventă boală malignă HIV-asociată. Incidența a sporit odată cu creșterea numărului de cazuri cu SIDA. Mai des, boala apare pe fundalul unei imunopresii severe cu CD4 sub 50/mm³, dar sunt descrise tot mai multe cazuri cu CD4 între 100 și 350/mm³. Apariția sarcomului Kaposi este asociată cert cu infecția cu virusul herpetic uman de tip 8 (HHV8). Indiferent de tipul epidemiologic al sarcomului Kaposi, practic toți pacienții sunt infectați cu HHV8 (numit, actualmente, virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi). Mecanismele oncogenezei nu sunt cunoscute până la capăt, dar este recunoscut că imunopresia la persoanele infectate cu HHV8 conduce la expresia acestei malignități. Implementarea HAART (l. engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) pentru infecția HIV a condus la reducerea incidenței sarcomului Kaposi printre bolile SIDA-definitorii, mai probabil în rezultatul reconstituirii imune.

Spre deosebire de celelalte forme clinice de sarcom Kaposi (clasică, iatrogenă și africană), forma asociată infecției HIV debutează la persoane tinere prin leziuni maculare multiple, de culoare roșie-vioacee sau brună care, ulterior, iau un aspect papulo-nodular și nodular. Cele mai multe leziuni se localizează la nivelul extremității cefalice (nas, pleoape și urechi) și pe

Answers

1. Kaposi sarcoma.
2. Macular red-purple or brown skin lesions are frequently encountered in the cephalic end – nose, eyelids and ears (Figure l).
3. Four variants of Kaposi sarcoma are known: the classical or Mediterranean, African or endemic, Kaposi sarcoma associated with AIDS, and Kaposi sarcoma associated with iatrogenic immunosuppression.
4. Halo sign is defined by areas of ground glass opacities extending circumferentially from a centrally located pulmonary nodule or mass. It is frequent in the initial stage of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Also, it was described in patients with eosinophilic pneumonia, organizing pneumonia, pulmonary candidiasis, granulomatosis with polyangiitis, bronchioloalveolar carcinoma, Kaposi sarcoma and lymphoma. The underlying lesions of the halo vary in different diseases: alveolar hemorrhage in aspergillosis and/or malignant cells infiltration in bronchioloalveolar carcinoma and Kaposi sarcoma.
5. Malignant cells infiltration of the alveolar septa and alveoli.

Kaposi sarcoma, along with non-Hodgkin lymphoma and invasive cervical carcinoma are recognized as AIDS-defining malignancies. Kaposi sarcoma (KS) is a tumor derived from endothelial cells, reported as the most common HIV-associated malignancy. The KS incidence has increased once the AIDS patients' number increased. More often the disease occurs on the background of severe immunosuppression, when the CD4 count goes under 50 cells/mm³. However, an increasing number of KS cases in subject with a CD4 counts between 100 and 350/mm³ is observed. Kaposi sarcoma is definitely associated with infection with human herpes virus type 8 (HHV8). Irrespective of the KS variant, almost all patients are infected with HHV8 (now called Kaposi's sarcoma associated herpes virus). Despite the fact that the mechanisms of the oncogenesis are not completely understood, it is recognized that immunosuppression in persons infected with HHV8 leads to the expression of KS. The implementation of HAART (highly active antiretroviral therapy) for HIV has reduced the incidence of Kaposi sarcoma among AIDS-defining diseases, most likely as a result of immune reconstitution.

Unlike other clinical forms of Kaposi sarcoma (classic, iatrogenic and African) that associated with HIV infection, usually develops in young adults with multiple red-purple or brown macular lesions that subsequently take a papulo-pustular and nodular appearances. Majority of the lesions are localized on

trunchi (unde urmează liniile de clivaj), fiind dispuse simetric. În cazurile cu evoluție prelungită, este posibilă coalescența leziunilor în plăci întinse, boala luând un aspect diseminat la nivel cutanat. Prezentări atipice posibile sunt formele pacilezionale, formele cu leziuni telangiectatice, echimotice, cheloidiene, buloase, cavernoase, limfangiom-like. Leziunile cutanate pot fi asimptomatice, pruriginoase sau dureroase. Asociază fenomene generale (scădere ponderală, astenie, febră) și, în peste 30% dintre cazuri, adenopatii. Sarcomul Kaposi SIDA determinant decurge nu doar cu implicare cutanată și a ganglionilor limfatici, dar, deseori și prin forme diseminate pulmonare, în tractul digestiv, ficat și splină, prezența afectării viscerale fiind estimată la 30-80% dintre cazuri. Uneori, leziunile sarcomatoase viscerale le preced pe cele cutanate.

Localizarea toracică este mai puțin frecventă decât implicarea cutaneo-mucoasă, digestivă sau ganglionară (rareori poate apărea succesiv implicării cutanate). Ca și sediu al tumorii poate fi, în egală măsură, atât parenchimul pulmonar, cât și bronhiile, pleura, ganglionii mediastinali. Tabloul clinic nu prezintă nimic specific, fiind mai mult sau mai puțin similar celui dintr-o infecție pulmonară (tuse, dispnee, febră, rareori junghi toracic sau hemoptizie). La apariția simptomelor pulmonare (inclusiv, a dispneei cu o reducere semnificativă a DLCO [capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon]) contribuie edemul peritumoral, uneori foarte important. Tabloul auscultativ este sărac.

Diagnosticarea sarcomului Kaposi pulmonar rămâne dificilă. Aspectul imagistic (radiografia și CT) este adesea foarte caracteristic și permite suspectarea diagnosticului. Sunt prezente opacități liniare, reticulare de tip interstițial, dar mai ales îngroșări peribronhovasculare, al căror substrat este infiltrația tumorală a interstițiului pulmonar ca și urmare a distribuției limfatice (Figura „m”). Acest sindrom interstițial predomină în regiunile perihilare. La CT pot fi vizualizate opacități nodulare de diverse dimensiuni (0,5-3 cm), cu un contur spiculat, deseori – mai mult de 10. Acești noduli, atunci când sunt prezenți într-un număr mai mare, prin confluență, dau sindromul de condensare alveolară. Sunt posibile și condensări alveolare sistematizate segmentare sau lobare. Opacitățile tip „sticlă mată” sunt întâlnite la fel de frecvent și traduc, de obicei, o hemoragie alveolară (semnul haloului).

Atingerea pleurală se traduce prin colecții lichidiene uni- sau bilaterale, uneori masive, izolate, dar mai des în asociere cu leziuni parenchimotoase, mai rar – în asociere cu o colecție pericardică. Adenopatia mediastinală și/sau hilară, unilaterală sau bilaterală, asociată cu leziuni parenchimotoase, relatează implicarea ganglionară a tumorii. Adenopatia nu are aspect necrotizat, ceea ce permite diferențierea de o micobacterioză tipică sau atipică. În cazul implicării izolate a bronhiilor, radiografia poate fi nemodificată sau prezenta atelectazie distal de sediul tumorii; diagnosticul se stabilește prin fibrobronhoscopie.

Referințe / references

1. Schwartz R. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol*, 2004; 87: 146-151.
2. Crum-Cianflone N., Hullsiek K., Satter E. *et al.* Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*, 2009, 169(12): 1130-8.
3. Schwartz R., Micali G., Nasca M., Scuderi L. Kaposi sarcoma: a con-

tinuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(2): 179-206.

the cephalic end (nose, eyelids and ears) and trunk (following the cleavage lines) and have a symmetrical distribution. In cases of prolonged evolution, large plaques or disseminated skin lesions could occur. Atypical presentations are possible (telangiectasia, ecchymosis, keloid, bullae, cavernous, lymphangioma-like). Skin lesions may be asymptomatic, itchy or painful. General signs (weight loss, fatigue, fever) and lymphadenopathy (30% of cases) could be present. AIDS defining KS could involve not only skin and lymph nodes, but also lung, gastrointestinal tract, liver and spleen. Presence of visceral involvement is reported in 30-80% of the cases. Sometimes sarcomatous visceral lesions precede those on skin.

Chest involvement is less frequent than that of skin, mucosa, gastrointestinal tract or lymph nodes (rarely may occur sequentially to skin involvement). Lung parenchyma, bronchi, pleura and mediastinal lymph nodes are involved with an equal frequency. The clinical presentation does not show anything specific, being more or less similar to that of a respiratory infection (cough, dyspnea, fever, chest pain or rarely hemoptysis). The respiratory symptoms (including dyspnea with a significant reduction in DLCO [Carbon Monoxide Diffusing Capacity]) are due to peritumoral edema, sometimes quite important. Changes at auscultation are insignificant.

Diagnosis of pulmonary KS remains difficult. Radiologic imaging (radiography and CT) is often very characteristic and suggest the diagnosis. Linear, reticular opacities and especially peribronchovascular thickening are present. The underlying morphology abnormalities consist of malignant cells infiltration of the lung interstitium, as a result of lymphatic spread (Figure „m”). This interstitial pattern is distributed predominantly in perihilar regions. On chest CT scan spiky nodular multiple opacities (often more than 10) of various sizes (0.5-3 cm) could be revealed. Areas of lung consolidation generated by merging of the nodules could be present. Consolidation could be segmental or lobar. Ground glass opacities are encountered with a similar frequency and usually translate an alveolar hemorrhage (halo sign).

Pleural involvement is translated by uni- or bilateral pleural effusion. The latter could be massive and /or isolated, but more often in association with parenchymal lesions, rarely in association with pericardial effusion. Mediastinal adenopathy and/or hilar, uni- or bilateral associated with parenchymal lesions, reveals the lymph nodes involvement. No necrotic aspect of the adenopathy allows distinguishing from typical or atypical mycobacteriosis. In case of isolated bronchial involvement, the chest X-ray may be normal or presenting signs suggestive for atelectasis; diagnosis is established by bronchoscopy.

4. Cușa A., Chiurtu A. Manifestările cutanate din sarcomul Kaposi la pacienții cu infecție HIV. Aspecte etiopatogenice, epidemiologice, clinice și terapeutice. *Revista Română de Boli Infecțioase*, 2010; 2: 92-96.
5. Zibrak J. *et al.* Bronchoscopic and radiologic features of Kaposi's sarcoma involving the respiratory system. *Chest*, 1986; 90: 476.