

Cáncer de piel asociado a la infección por VIH.

Elena Ortiz L¹, Felix Fich Sch¹, Valentina Garrido O².

¹Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. ²Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), provoca una serie de alteraciones en el sistema inmune que determinan un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias en los pacientes infectados por este virus. Desde la aparición de la terapia antiretroviral (TARV) se ha modificado la presentación de las neoplasias reportadas, disminuyendo la incidencia de las neoplasias definitorias de SIDA (NDS) en contraste al aumento de las neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS). Estas últimas corresponden al linfoma de Hodgkin, carcinoma anal invasor, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), cáncer oral, cáncer de pene, cáncer pulmonar, hepatocarcinoma, entre otros.

Esta revisión tiene como objetivo presentar los aspectos más importantes del cáncer de piel y de las principales neoplasias que presentan manifestaciones dermatológicas en los pacientes con VIH.

Palabras Claves: cáncer de piel, VIH, SIDA.

Summary

The human immunodeficiency virus (HIV), etiologic agent of AIDS (acquired immune deficiency syndrome), causes several disturbances in the immune system that define a higher risk of neoplasms development in patients infected with this virus. Since the emergence of antiretroviral therapy (ART), the presence of reported neoplasms has changed, decreasing the incidence of AIDS-defining cancers (ADC) in contrast with the increase in non-AIDS-defining cancers (NADC). These latter corresponds to Hodgkin lymphoma, invasive anal cancer, skin cancers, oral cancer, penis cancer, lung cancer, hepatocellular carcinoma, among others.

The objective of this review is to present the most important aspects of skin cancer and the main neoplasms having dermatological manifestations in HIV patients.

Key words: skin cancer, HIV, AIDS.

Introducción

El VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es un retrovirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), condición caracterizada por depresión severa de la inmunidad celular y cuyas manifestaciones dermatológicas no ocurren solamente debido a la disminución en los linfocitos T CD4 sino que también debido a un cambio en el perfil de citoquinas hacia un perfil predominantemente T helper 2 (Th2)¹. Este cambio se asocia a proliferación de células B, acumulación de errores genéticos, evasión inmune, angiogénesis, transcripción de oncogenes, disminución de apoptosis y disminución en la presentación de antígenos².

El riesgo de cáncer se encuentra aumentado en la mayoría de las deficiencias inmunes y el VIH no es la excepción³. La evidencia clínica apoya la teoría de que los pacientes con un

sistema inmune alterado presentan cáncer de piel más frecuentemente que personas con inmunidad normal. Está ampliamente demostrado en la literatura que los cánceres de piel son más comunes y se comportan de forma más agresiva en los pacientes trasplantados de órgano sólido con supresión iatrogénica de su sistema inmune celular y su ocurrencia se correlaciona con la severidad de la inmunosupresión, edad avanzada y fototipos I-II⁴. La respuesta inmune celular débil de los pacientes con infección por VIH simula de alguna manera la inmunosupresión de los pacientes trasplantados de órgano sólido, compartiendo un patrón similar de alto riesgo⁵. Numerosos estudios establecen claramente un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en los pacientes trasplantados de órgano sólido, sin embargo, menos estudios han evaluado el riesgo de cáncer de piel en la población VIH, mostrando un aumento modesto del los CPNM⁴.

Correspondencia: Félix Fich Sch.

Correo electrónico: felixfich@gmail.com

Los mecanismos exactos que aumentan el riesgo de malignidad en los pacientes con infección por VIH aún no son bien comprendidos y su correlación con el cáncer de piel está aún menos definida, a pesar de que se sabe que la inmunosupresión en estos pacientes indudablemente predispone al desarrollo de neoplasias. Es el caso de las neoplasias clasificadas como neoplasias definitorias de SIDA (NDS), cuya principal característica es su relación con la inmunosupresión y corresponden al sarcoma de Kaposi (SK), linfoma no Hodgkin (LNH) y cáncer cervicouterino. Además, la presencia del VIH origina un estímulo persistente de los linfocitos B, lo que altera la inmunidad antitumoral, facilita la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica, como el virus Epstein Barr (VEB), el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), poliomavirus de células de Merkel (PCM) o el virus papiloma humano (VPH), entre otros. Todos estos virus comparten vías de contagio con el VIH, y su evolución está íntimamente relacionada. Otro factor específico del VIH que puede contribuir a la carcinogénesis es la activación de la proteína Tat del VIH-1, que tiene propiedades antiapoptóticas y angiogénicas *in vitro*^{4,6}.

Desde el advenimiento de la terapia antiretroviral (TARV), los pacientes con infección por VIH han disminuido significativamente su morbimortalidad y aumentado su expectativa de vida, modificándose el espectro de las distintas neoplasias reportadas. Las NDS han disminuido su incidencia de forma dramática en la era post TARV: de 15,2% a 4,9% para el SK y de 6,2% a 3,6% para LNH⁷. La excepción es el cáncer cervicouterino que se ha mantenido estable en el tiempo sin impacto con el inicio de la TARV⁸.

A su vez, paradójicamente, ha aumentado la incidencia de las denominadas neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS). Estas corresponden al linfoma Hodgkin, carcinoma anal invasor, cánceres de piel, cáncer oral, cáncer de pene, cáncer pulmonar, hepatocarcinoma, entre otros⁸. El riesgo de desarrollar una NNDS de cualquier tipo en un paciente VIH mayor de 40 años es 12 veces mayor en comparación con la población general, con un odds ratio de 1.20 por cada año de infección con VIH⁹.

Las razones de la mayor incidencia de las NNDS en pacientes VIH son multifactoriales. Además de la mayor expectativa de vida y de la disminución de infecciones oportunistas fatales con la TARV, la mayor prevalencia de coinfección con virus oncogénicos y la mayor exposición a carcinógenos ambientales (tabaco, alcohol, radiación ultravioleta) han contribuido a esta alta frecuencia¹⁰.

El objetivo de la presente revisión es identificar y caracterizar los principales aspectos del cáncer de piel y de las principales neoplasias que presentan manifestaciones dermatológicas en los individuos con infección por VIH. Dentro de las NDS se revisarán el SK y el LNH y dentro de las NNDS, los cánceres de piel no melanoma (CPNM), melanoma maligno (MM), carcinoma de células de Merkel (CCM), carcinoma espinocelular orofaríngeo (CEC orofaríngeo) y carcinoma espinocelular anogenital (CEC anogenital).

Neoplasias definitorias de SIDA (NDS)

1. Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK es una neoplasia vascular que afecta a los órganos y superficies mucocutáneas y su presentación asociada al VIH es la variante más frecuente y agresiva de SK, generalmente indicando etapa avanzada de la enfermedad. A pesar de que su incidencia ha disminuido notablemente en la era post TARV, el SK sigue siendo más frecuente que en la población general y es el segundo tumor más frecuentemente observado en los pacientes VIH. Su incidencia en los primeros años de enfermedad llegaba al 30%-40% afectando principalmente a hombres homosexuales y actualmente su incidencia ha disminuido, llegando al 10% de los pacientes con infección por VIH y con disminución de la mortalidad en un 81%¹¹.

Los pacientes con infección por VIH tienen una alta prevalencia de coinfección con el VHH-8 y esta última se asocia con un riesgo elevado de SK. El VHH-8 es particularmente abundante en las lesiones en etapa de tumor y su carga viral en células mononucleares de sangre periférica se correlaciona con las etapas avanzadas del SK¹². Su principal forma de transmisión es sexual y ante la presencia de otras variantes de SK no relacionadas con el VIH, es mandatorio realizar un test diagnóstico de VIH para descartarlo. Por ejemplo, el SK endémico (africano) no se relaciona con el VIH pero sí con el VHH-8 y su principal forma de transmisión es vertical y contacto no sexual, con la mayoría de las seroconversiones ocurridas en la adolescencia. La infección por VHH-8 es necesaria pero no suficiente para causar SK ya que se requieren la interacción de varios cofactores genéticos, inmunológicos y ambientales. Se piensa que el VIH expresa proteínas que favorecerían el desarrollo del tumor y además, la inmunosupresión causada por el VIH podría llevar a un control insuficiente de la infección por el VHH-8^{7,11}.

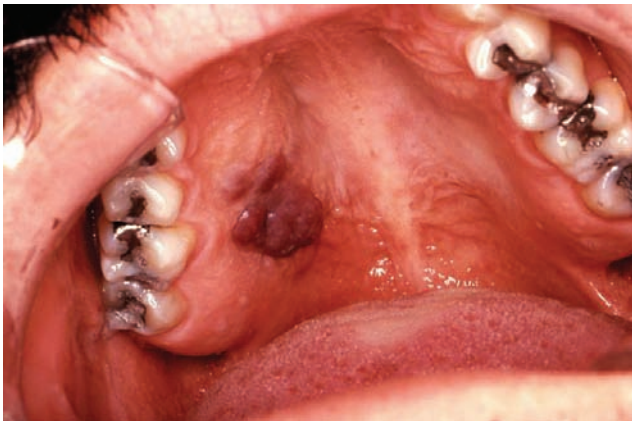


Figura 1. Sarcoma de Kaposi asociado a VIH. Placa eritematoviolácea brillante y asintomática en paladar duro.

Se manifiesta clínicamente con máculas, placas o nódulos eritematovioláceos brillantes y asintomáticos que comprometen extremidades inferiores y mucosa oral, clásicamente el paladar duro (Figura 1). El compromiso extracutáneo es frecuente (SK diseminado), afectando principalmente a ganglios, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se presenta de esta forma diseminada se asocia a una baja tasa de supervivencia.

La TARV es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con un recuento bajo de linfocitos CD4 o una alta carga viral con muy buenos resultados. En lesiones localizadas se prefiere el uso de radioterapia y en enfermedad avanzada, la quimioterapia es de primera línea.

2. Linfoma no Hodgkin (LNH)

Los linfomas representan la neoplasia más frecuente en los pacientes con infección por VIH y es una de las causas más importante de mortalidad en estos pacientes, incluso en aquellos con buena respuesta inmunológica y virológica a la TARV⁹. El LNH en estos pacientes es distinto al de la población general y se caracteriza por un patrón de crecimiento difuso, pleomorfismo celular, origen casi exclusivo de células B (linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células grandes), compromiso extranodal (tracto gastrointestinal, médula ósea, hígado, pulmón y sistema nervioso central), síntomas constitucionales, compromiso de sitios inusuales (tejidos blandos, cavidad oral y recto), curso clínico agresivo y pobre respuesta a tratamiento¹³. Aparece típicamente con niveles de CD4 bajos y la TARV ha demostrado mejorar el pronóstico, incrementando la respuesta a quimioterapia (de 39%-55% pre TARV a 60%-69% post TARV) y la supervivencia total a 2 años (de 36% pre TARV a 63% post TARV) e incluso hay reportes de resolución espontánea sólo con TARV. Antes de la TARV el riesgo de LNH en pacientes VIH era 100 a 352 veces mayor que la población ge-

neral y, a diferencia del LH, post TARV el riesgo ha disminuido a la mitad¹⁴.

Puede presentarse en la piel y el riesgo relativo de los linfomas cutáneos primarios no ha sido investigado. La micosis fungoide es el linfoma cutáneo primario más frecuente en inmunocompetentes, sin embargo, en pacientes con infección por VIH se presentan con mayor frecuencia el linfoma de células grandes CD30 positivo y el linfoma difuso de células grandes. También, han sido reportados casos de linfoma de células CD8 positivo y de linfoma plasmablastico⁴. No hay criterios definidos que permitan establecer con certeza el diagnóstico del linfoma cutáneo primario o sistémico en la población VIH, por lo tanto, es fundamental descartar compromiso sistémico al momento del diagnóstico¹⁵.

Neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS)

Las NNDS constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias de importancia creciente en los pacientes con infección por VIH. Habitualmente aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis al momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y difícil manejo, lo que condiciona un peor pronóstico. Las más frecuentes son las relacionadas con la infección por el VPH, el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin¹⁰.

Los factores de riesgo identificados para desarrollar las NNDS, aunque no específicos para cáncer de piel, incluyen: duración de la infección por VIH, edad mayor a 40 años, raza caucásica e historia de infecciones oportunistas¹⁶.

En su totalidad, las NNDS son 2 a 3 veces más frecuentes en pacientes con infección por VIH que en la población general, a pesar de que existe una amplia variación según el tipo de cáncer, el género y edad del paciente⁵.

1. Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

Existe evidencia limitada que asocie la infección por VIH y el riesgo de CPNM. El impacto del VIH en la historia natural de los CPNM se mantiene poco claro, no hay estudios comparativos bien diseñados que definan su real incidencia, el rol del VIH ni el pronóstico en estos pacientes. La evidencia disponible sugiere que los pacientes VIH tienen 3 a 5 veces más riesgo de desarrollar un CPNM y que el carcinoma basocelular (CBC) podría ser el cáncer de piel más frecuente y el carcinoma espinocelular (CEC) ser más agresivo¹⁷. La información más detallada respecto a la incidencia de CPNM en pacientes

con infección por VIH ha sido entregada por el estudio retrospectivo de 4144 individuos atendidos en clínicas militares de VIH en Estados Unidos entre los años 1988 y 2003, en el que se encontró que la NNDS más frecuente fue el CPNM, con 43 CBC (32,3%) y 16 CEC (12%) en los individuos con VIH¹⁶.

Un estudio más reciente de una cohorte de adultos blancos no hispánicos VIH positivos y negativos de California entre los años 1996 y 2008, reportó que los individuos con VIH tuvieron tasas de incidencia 2 veces mayor de CPNM en comparación con los no VIH¹⁸. Otros estudios han mostrado una incidencia de 1,8% para CBC y 0,23% para CEC en 3 años de seguimiento⁴ y un riesgo relativo de 18,3 para CBC en un grupo de pacientes hemofílicos VIH positivo comparado con los hemofílicos VIH negativo¹⁴.

Además, se ha reportado que los pacientes con infección por VIH tienen los mismos factores de riesgo para desarrollar CPNM que la población inmunocompetente (exposición solar, fototipos I-II, historia familiar), se presentan clínicamente similar y en promedio aparecen 17 años antes. La relación CBC:CEC en estos pacientes es de aproximadamente 7:1, muy diferente a lo evidenciado en trasplantados de órgano sólido (1:1,8 – 1:4)⁷. Más recientemente, se ha reportado que la relación CBC:CEC en pacientes con infección por VIH con recuentos de CD4 mayores a 500 células/ μ L es similar a la población general (4:1), mientras que en aquellos con recuentos menores a 200 células/ μ L, la relación CBC:CEC disminuye aproximadamente a 2:1¹⁸.

Los CBC aparentemente son más frecuentes en hombres, particularmente en los que tienen sexo con hombres y los CEC serían más frecuentes en mujeres, en hombres que tienen sexo con hombres y en otros hombres con VIH. La asociación con inmunodeficiencia tendría relación específicamente con CEC, por lo que recuentos bajos de CD4 presentarían una mayor tasa de incidencia de CEC pero no de CBC¹⁸.

La presentación más común de CBC es la de tipo superficial que generalmente aparece en el tronco, en personas jóvenes y tiende a ser múltiple, con mayor riesgo de recurrencia, complicaciones del tratamiento y peor pronóstico⁸. Otros estados de inmunosupresión tienen mayor riesgo de presentar otros tipos más agresivos como el infiltrativo y de forma esporádica se han reportado casos de CBC metastásico, morfeiforme y asociado a síndromes como Muir Torre y Gorlin. No hay evidencia de que el tratamiento del CBC debiese ser más agresivo en pacientes con infección por VIH, por lo que en general se recomiendan protocolos habituales^{7,18}.

El CEC cutáneo generalmente aparece en cabeza y cuello y su asociación con el VPH en pacientes con infección por VIH ha sido raramente reportada, no comprobándose su asocia-

ción definitiva como en los casos de cáncer cervicouterino, anogenital y orofaríngeo¹⁹.

Es destacable mencionar que la mayor incidencia de CEC observada en los individuos con infección por VIH es mucho menor que las tasas observadas en los pacientes trasplantados de órgano sólido, quienes tienen 50 veces más riesgo. De hecho, los CEC cutáneos en estos últimos tienden a ser muy agresivos, a diferencia de los CEC en individuos con VIH cuya presentación es similar a la población general, con localización, grado de diferenciación histológica e invasión similares. Por lo tanto, se ha planteado que en la etiología del CEC en trasplantados se suman propiedades oncogénicas de las drogas inmunosupresoras mientras que la inmunosupresión inducida por el VIH jugaría un rol clínicamente significativo pero reducido²⁰.

Sin embargo, también ha sido reportado que el CEC cutáneo en individuos con infección por VIH se presenta en edades más tempranas y se asocia a mayor riesgo de recurrencia local, metástasis y mortalidad²¹. Un estudio de 10 pacientes VIH positivo con CEC encontró mayor agresividad de este tumor con un 75% de recurrencia total, 60% de metástasis y la mitad murió de CEC metastásico. Además, reportó que los tumores eran más grandes (4,1 cm de diámetro promedio) y profundos (7,2 mm de grosor promedio) y que la mitad tenía compromiso perineural. No se encontró que el recuento de CD4 afectara la supervivencia ni la tasa de metástasis y aquellos que realizaron terapia adyuvante con radioterapia más cirugía de Mohs o escisión local amplia más disección de ganglios cervicales tuvieron mejor pronóstico²¹.

El manejo del CEC en pacientes VIH debiese ser oportuno y agresivo, realizándose resección con control de márgenes y en aquellos con alto riesgo deben ser considerados para radioterapia o quimioterapia adyuvante y linfonodo centinela, independiente del recuento CD4⁷.

2. Melanoma maligno (MM)

La evidencia sugiere que el riesgo de MM en individuos con infección por VIH se encuentra aumentado, aunque se han reportado resultados mixtos que muestran aumento del riesgo relativo de 3 a 6 veces y otros que no muestran aumento del riesgo⁴. La baja frecuencia de esta entidad probablemente afecta la validez de muchos de estos estudios. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohorte se encontró que el riesgo de MM en individuos VIH/SIDA permanece elevado en la era post TARV, con un 26% de riesgo en comparación al de la población no VIH y que aumenta a un 50% de riesgo al restringir a los estudios ajustados por etnia²².

No está claro si estos hallazgos reflejan una mayor detección y reporte o efectivamente una mayor incidencia de MM en este grupo.

Sólo un pequeño estudio caso-control mostró tendencia del MM hacia un peor pronóstico, con menores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad²³. No se encontró asociación entre la profundidad del MM y el recuento de CD4, sin embargo, en pacientes con infección por VIH con diagnóstico de MM, niveles de CD4 bajos son predictivos de peor pronóstico. No hay evidencia que las presentaciones atípicas sean más comunes en este contexto. Sin embargo, sería más probable la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, con un curso más agresivo y eventual peor pronóstico^{22,23}.

Es conocido que la inmunosupresión se asocia con el desarrollo de MM, demostrado por el alto riesgo que presentan los pacientes trasplantados de órgano sólido con drogas inmunosupresoras. A su vez, se desconoce si existe interacción entre el melanocito y el VIH y la mayor agresividad del tumor podría deberse a la disminución de la inmunidad celular, pero lo más probable es que contribuyan otros factores aún por determinar²⁴. Por lo tanto, la búsqueda de metástasis debiese ser más exhaustiva al momento del diagnóstico e incluso algunos autores sugieren que el VIH/SIDA debiese ser criterio para búsqueda de linfonodo centinela.

3. Carcinoma de células de Merkel (CCM)

El CCM es un tumor neuroendocrino cutáneo raro, pero muy agresivo. El año 2008 fue reportado que un poliomavirus, denominado poliomavirus de células de Merkel (PCM), está integrado clonalmente y se encuentra hasta en el 80% de los CCM. Es el único poliomavirus que tiene el potencial de causar una neoplasia grave no sólo en inmunosuprimidos sino también en adultos mayores inmunocompetentes.

Se acepta actualmente que la reactivación de la infección por el PCM es la causa de la mayoría de los casos de este carcinoma. Existen muy pocos estudios de la prevalencia del PCM en individuos con VIH y en algunos se ha demostrado que comparado con la población sana, la prevalencia y carga viral del PCM es mayor en población con infección por VIH²⁵. Incluso, se ha detectado que en hombres con infección por VIH más un mal control de su infección, tienen una mayor carga de ADN del PCM en comparación con aquellos bien controlados, sugiriendo que la oncogénesis es más rápida en estos pacientes y una mayor carga viral promueve la integración del genoma viral en el genoma de la célula huésped²⁶.



Figura 2. Carcinoma de Células de Merkel. Nódulo eritematoso indoloro de rápido crecimiento en áreas fotoexpuestas.

El CCM ocurre predominantemente en hombres mayores de 50 años, se localiza en áreas fotoexpuestas (cabeza, cuello y extremidades) y se presenta generalmente como un nódulo eritematoso o violáceo no doloroso y de rápido crecimiento (Figura 2). Cerca del 30% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y su mortalidad alcanza un 33%, mortalidad mucho mayor en comparación con la del MM²⁵.

Los individuos con infección por VIH tienen un riesgo aumentado de presentar un CCM y éste puede ocurrir en zonas no fotoexpuestas. La inmunosupresión por otras causas (leucemia linfocítica crónica o iatrogénica en los trasplantados de órgano sólido) también se asocia a una frecuencia aumentada de CCM, constituyendo un factor predictor negativo en la supervivencia. Se ha encontrado hasta 13 veces más riesgo de padecer un CCM en población con VIH en comparación con población inmunocompetente²⁶, el que se incrementa con la edad, exposición a radiación ultravioleta y en hombres blancos no hispanicos²⁵.

4. Carcinoma espinocelular orofaríngeo (CEC orofaríngeo)

El CEC orofaríngeo es la neoplasia más común dentro del grupo de los CEC de cabeza y cuello (CECCC) en pacientes con infección por VIH y su etiología se relaciona principalmente con el VPH.



Figura 3. Carcinoma espinocelular orofaríngeo asociado a VPH. Tumor ulcerado en cara ventral lengua.

Históricamente los factores de riesgo más importantes para el CECCC no relacionado al VPH han sido el uso de tabaco y alcohol, los cuales tendrían un efecto sinérgico y han sido implicados hasta en el 75% de todos los casos de CECCC. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado una tendencia al alza de los CECCC asociados al VPH, con una prevalencia del VPH en el CEC orofaríngeo de al menos 60%-70% y con una prevalencia en otros sitios de cabeza y cuello aparentemente mucho menor²⁷.

La infección oral con el VPH 16 es responsable de la gran mayoría (90%-95%) de los CEC orofaríngeos asociados al VPH, siendo 5 veces más probable de encontrar en hombres que en mujeres. El porcentaje restante se explica por la infección con los genotipos 18, 33, 35, 45 y 59²⁸.

En los pacientes con infección por VIH se ha reportado de forma consistente una incidencia 2 a 4 veces mayor de CECCC en comparación con la población general, sin hacer mayor distinción en su asociación al VPH. Por lo tanto, es poco claro si el mayor riesgo en este grupo de pacientes se explica por el uso de tabaco y alcohol, la mayor exposición al VPH, una rápida progresión de carcinogénesis debido a la inmunosupresión o por una combinación de todos estos factores^{27,28}. En un estudio prospectivo reciente se determinó que la incidencia de CECCC fue 3 veces mayor en individuos con infección por VIH, sin diferencias entre el grupo asociado al VPH y el no relacionado al VPH. Además, los sitios anatómicos más frecuentemente comprometidos reportados fueron la cara lateral de la orofaringe y

base de la lengua para el grupo asociado al VPH (Figura 3) y laringe y cavidad oral para el no relacionado al VPH²⁸.

Este aumento de incidencia es considerablemente menor en comparación con otros cánceres asociados a la infección por el VPH incluyendo cervicouterino, anal y vulvar (que presentan al menos 5 veces más riesgo).

En pacientes con infección por VIH el CEC orofaríngeo generalmente se presenta a edades más tempranas y es de alto riesgo. La presencia de infección con el VPH ha mostrado mejorar la respuesta al tratamiento, la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con aquellos CEC orofaríngeos con VPH negativo. Actualmente, la detección del VPH constituye el factor pronóstico independiente más potente para el CEC orofaríngeo²⁷.

5. Carcinoma espinocelular anogenital (CEC anogenital)

Neoplasia intraepitelial anal (NIA) y carcinoma espinocelular anal (CEC anal).

El CEC anal representa la NNDS más frecuente en los hombres portadores de VIH homosexuales. Su incidencia en la era post TARV es aproximadamente 30 veces mayor en individuos con infección por VIH que en la población general²⁰, con una incidencia actual estimada de 40 a 137/100.000 personas/año²⁹. Las mujeres con infección por VIH también tienen un mayor riesgo de desarrollar CEC anal. Análogo al cáncer cervicouterino, la lesión precursora del cáncer anal es la denominada neoplasia intraepitelial anal (NIA), que involucra la descripción y categorización histológica de los distintos grados de displasia. La prevalencia de NIA en hombres con VIH que tienen sexo con hombres es de 36% y en mujeres con VIH es de 14%³⁰. Por lo general se presenta de forma asintomática, no palpable y su progresión a displasias de alto grado es más frecuente en pacientes con infección por VIH, sobretudo en aquellos con recuentos bajos de CD4. Sólo un pequeño porcentaje de las NIA efectivamente progresará a CEC anal *in situ* o invasor³¹.

Está ampliamente comprobado que el CEC anal guarda relación con estados crónicos de inmunodeficiencia y está asociado con los genotipos oncogénicos del VPH, fundamentalmente el 16 y el 18. La precocidad en las relaciones sexuales, las infecciones de transmisión sexual, la coinfección con VIH y la existencia de verrugas genitales o anales favorecen su desarrollo. Estas últimas son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH y están gene-



Figura 4. Carcinoma espinocelular perianal en paciente VIH. Placa eritematosa, erosionada y ulcerada en zona perianal de comportamiento agresivo.

ralmente originadas por los genotipos 6 y 11, que no tienen carácter oncogénico. Sin embargo, no es excepcional la infección por varios e inusuales genotipos, lo que sí estaría relacionado con un aumento del riesgo de CEC anal³¹ (Figura 4). Además, aproximadamente el 50% de los condilomas acuminados anales grandes (Figura 5) pueden contener NIA de alto grado o un CEC anal, sobretodo en aquellos pacientes con portación crónica de VPH de alto riesgo oncogénico, como ocurre en la población VIH²⁹. De hecho, la infección perianal con VPH de tipos oncogénicos de alto riesgo^{16,18,31,33} es 2 a 6 veces más frecuente en estos pacientes que en la población general, lo que les confiere más riesgo de todas las formas in situ de CEC anogenital (pene, vulva/vagina, cervicouterino, anal). Otros factores de riesgo reconocidos de CEC anogenital en pacientes con infección por VIH corresponden a un recuento bajo de CD4 y presencia de múltiples y diferentes tipos de VPH³⁰.

En un estudio reciente llevado a cabo en España se incluyeron 140 pacientes con VIH homosexuales a quienes se les realizó Papanicolaou (PAP), biopsia anal y estudio molecular de VPH. Más del 50% de los pacientes tuvo displasia anal al PAP, la mayoría de bajo grado. De ellos, el 88% fue positivo para VPH y el 74% fue positivo para VPH de alto riesgo y a la histología el 11,4% mostró un carcinoma *in situ*. En los casos con PAP normal y estudio molecular de VPH sin genotipos de alto riesgo, el 75% tuvo histología normal. Se encontró que la TARV de larga data fue factor protector y el riesgo de CEC anal reportado fue 28 veces mayor en comparación con la población no VIH²⁹.



Figura 5. Tumor de Buschke y Loewenstein. Condiloma anogenital gigante, asociado a infección por VPH 6 y 11, sin embargo, en población VIH hay mayor probabilidad de coexistencia con genotipos de alto riesgo oncogénico.

Dado que el CEC anal es potencialmente prevenible y su diagnóstico precoz condiciona el pronóstico, se ha sugerido realizar *screening* para detección precoz de displasia anal en pacientes de alto riesgo: hombres que tienen sexo con hombres independiente de su estado VIH, personas con VIH, mujeres con cáncer cervicouterino, mujeres con lesiones vaginales de alto grado, condilomas perianales y personas en tratamiento inmunosupresor³¹. Un aspecto importante en la prevención del CEC anal es la administración de la vacuna tetravalente frente al VPH (Gardasil®). La FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso en mujeres y hombres de 9 a 26 años para prevenir el desarrollo de cáncer cervicouterino, verrugas genitales y cáncer anal tanto en hombre como en mujeres. Su eficacia, ya demostrada en sujetos inmunocompetentes, está siendo estudiada en pacientes con infección por VIH, con resultados favorables²⁹. Mientras tanto, el tratamiento de elección para el CEC anal en pacientes VIH, además de la administración de la TARV, es la cirugía más quimioterapia o radioterapia adyuvante según la extensión del tumor, lo que resulta en eficacia y seguridad similares a las observadas en pacientes no VIH³¹.

Cáncer de pene

La neoplasia intraepitelial peneana (NIP) se considera un precursor de algunas formas de cáncer de pene (Figura 6). En inmunocompetentes sólo el 5% a 30% de los casos de NIP progresarán a CEC invasor e incluso lesiones de NIP de alto grado pueden regresar de forma espontánea. En los pacientes con infección por VIH existe mayor riesgo de cáncer de pene



Figura 6. Cáncer de pene. Placa eritematosa brillante irregular en prepucio que en paciente VIH debe hacer sospechar carcinoma invasor.

comparado con la población general, pero con cifras mucho menores que las del cáncer anal³². El ADN del VPH ha sido encontrado en el 70% a 100% de las NIP y entre el 29% a 81% de los CEC invasores del pene³³.

Con una NIP el riesgo de CEC invasor es bajo, sin embargo, se encuentra aumentado 4,42 veces en la población con infección por VIH. Aproximadamente un 4,2% de los pacientes con VIH homosexuales presenta NIP, cifra que se incrementa hasta un 8,5% en aquellos pacientes que además presentan displasia anal de alto grado³³.

Cáncer de vulva y vagina

Los carcinomas de vulva y vagina son mucho menos frecuentes que el de cuello uterino y de forma excepcional se diagnostican en mujeres menores 45 años, dentro de las cuales la mayoría son portadoras de VIH. La neoplasia intraepitelial vulvar y la neoplasia intraepitelial vaginal son precursoras del cáncer de vulva y vagina, y son también más frecuentes en mujeres con infección por VIH. Dado que la mayoría de las pacientes están asintomáticas o presentan únicamente prurito vulvar o flujo vaginal, es muy importante la exploración ginecológica rutinaria para establecer un diagnóstico precoz¹⁰. El VPH en el cáncer de vulva y vagina se ha detectado en aproximadamente el 40% y 70% de los casos respectivamente y su incidencia está aumentada de 6 a 23 veces en mujeres con infección por VIH³³. Al igual que en el caso de las lesiones cervicouterinas, la incidencia y la severidad de las lesiones

vulvares y vaginales premalignas se correlacionan con la inmunodepresión. Por ello, además del tratamiento quirúrgico es fundamental la TARV para el control de la enfermedad³⁴.

Conclusiones

A pesar de la importante disminución en la morbimortalidad de la enfermedad por VIH con la TARV, aún presenta muchos desafíos para los dermatólogos. Se ha transformado progresivamente desde una condición aguda terminal a una enfermedad crónica, disminuyendo la frecuencia de las manifestaciones cutáneas tradicionales causadas por enfermedades oportunistas y por las NDS. Estos pacientes actualmente viven más tiempo y están expuestos a numerosos factores de riesgo tales como inmunosupresión, coinfecciones virales, radiación ultravioleta, tabaco, alcohol y malnutrición, demostrándose en diversos estudios un mayor riesgo de presentar NNDS en comparación con la población general.

Dentro de las NNDS se encuentra el cáncer de piel, cuya verdadera incidencia en los pacientes con infección por VIH es desconocida y con un riesgo relativo moderadamente aumentado para los CPNM y para los otros tipos de cáncer de piel. Se requieren de más estudios prospectivos que nos permitan definir con mayor claridad la prevalencia, factores de riesgo, pronóstico y estrategias de tratamiento para las NNDS de la piel en los pacientes con infección por VIH.

Debido a que en general las NNDS cutáneas tienden a presentarse de forma más agresiva en la población con infección por VIH, es fundamental la prevención, seguimiento y tratamiento oportuno de ellas. La experiencia clínica sugiere que se debe realizar al menos un control anual con examen físico completo, teniendo un alto índice de sospecha y bajo umbral para biopsia de lesiones sospechosas independiente del recuento de CD4. Además, con el objetivo de disminuir su riesgo de cáncer de piel, estos pacientes debiesen ser advertidos de mantener un buen control de su enfermedad, con una TARV que mantenga recuentos altos de CD4 y disminuir la exposición solar excesiva.

Conceptos claves

- La inmunosupresión determina mayor riesgo y agresividad del cáncer de piel y de otras neoplasias.
- El VIH altera la inmunidad antitumoral, facilita la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica: VEB, VHH-8, PCM y VPH.
- Las neoplasias asociadas al VIH se clasifican en NDS (SK, LNH y cáncer cervicouterino) y en NNDS (CPNM, MM, CCM, CEC orofaríngeo, CEC anogenital, linfoma Hodgkin, cáncer pulmonar, hepatocarcinoma, entre otros).
- Las NDS se caracterizan por su relación con la inmunosupresión y la TARV ha disminuido su incidencia de forma dramática, a excepción del cáncer cervicouterino.
- Las NNDS han aumentado su incidencia, con un riesgo 12 veces mayor que la población general.
- Los pacientes VIH tienen 3 a 5 veces más riesgo de desarrollar CPNM. La relación CBC:CEC en estos pacientes es de aproximadamente 7:1, a diferencia de lo reportado en trasplantados de órgano sólido (1:4).
- Recuentos bajos de CD4 se asocian a mayor tasa de incidencia de CEC pero no de CBC.
- El riesgo de MM en pacientes VIH aumenta de 3 a 6 veces, sin embargo, algunos estudios no muestran aumento del riesgo.
- Existe hasta 13 veces más riesgo de CCM en VIH versus población inmunocompetente.
- El CEC orofaríngeo en pacientes VIH es 2 a 4 veces mayor que la población general y la presencia de VPH tiene mejor pronóstico en comparación con aquellos VPH negativo.
- El CEC anal representa la NNDS más frecuente en los hombres VIH homosexuales y está asociado con los genotipos VPH 16 y 18.
- En pacientes VIH existe mayor riesgo de cáncer de pene, pero con cifras mucho menores que las del cáncer anal.
- La incidencia del cáncer de vulva y vagina está aumentada de 6 a 23 veces en mujeres VIH.

Referencias bibliográficas

1. Cedeno-Laurent F, Gómez-Flores M, Mendez N, Ancer-Rodriguez J, Bryant JL, et al. New insights into HIV-1 primary skin disorder. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:5.
2. Dalgleish AG, O'Byrne KJ. Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer. *Adv Cancer Res.* 2002; 84:231-276.
3. Goedert James JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorder. *Lancet.* 1998; 351(9119):1833-1839.
4. Honda KS. HIV and skin cancer. *Dermatol Clin.* 2006;24(4):521-530.
5. Bonnet F, Chène G.. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol.* 2008;(20): 534-540.
6. Deeken John F. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1228-35.
7. Wilkins Karl. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2): 189-206.
8. Spano JP. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26:4834-4843.
9. Burgi A. Incidence and risk factors for the occurrence of non AIDS defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104:1505-11.
10. Valencia ME. Tumores no definitivos de SIDA o el gigante dormido: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(5):319-327.
11. Rigopoulos D. Cutaneous markers of VIH infection. *Clin Dermatol* 2004; 22:487-98.
12. Whitby D. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346:799-802.
13. Thirlwell C. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 86-92.
14. Ragni MV. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 1993; 81:1889-97.
15. Kaplan LD. HIV-associated lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 25 (2012): 101-117.
16. Burgi A. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancer among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104(7): 1505-1511.
17. Wang Ch j. Non-AIDS-defining malignancies in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep* (2014) 16: 406.
18. Silverberg M J. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:350-60.
19. Harwood CA. Human papillomavirus and the development of non melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 1999; 52: 249-53.
20. Grulich AE. The epidemiology of cancer in HIV infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.029>.
21. Nguyen P. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2002; 138:758-63

22. Olsen C M. Risk of melanoma in people with VIH/AIDS in the pre and post HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. PLoS One 2014; 9:e95096
23. Rodrigues LK. Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-infected patients: a report of two cases and review of the literatura. Diagn Cytopathol 2001; 24:186-92.
24. Aboulafia DM. Malignant melanoma in an HIV-infected man: a case report and literatura review. Cancer Invest 1998 16(4): 217-224.
25. Wieland U. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma in HIV-positive individuals. Curr Opin Oncol 2011 Sep 23(5): 488-93.
26. Engels EA. Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet 2002; 359:497-8.
27. Benson E. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncology 50 (2014): 565-574.
28. Beachler DC. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated head and neck squamous cell carcinoma in HIV-infected individuals. Oral Oncology 50 (2014): 1169-1176.
29. Hidalgo-Tenorio C. Antiretroviral therapy as a factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. PLoS One 2014; 9:e92376.
30. Kiviat N. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and-seronegative men. J Infect Dis 1990; 162:358-61.
31. Ching-Hong PV. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2002; 35:1127-34.
32. Gruich A E. Incidence of cancers in people with VIH/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007; 370:59-67.
33. Kreuter A. Penile intraepithelial neoplasia is frquente in HIV-positive men with anal displasia. J Invest Dermatol 2008; 128:2316-24.
34. Bruyand M. Immunodeficiency and risk of AIDs-defining and non-AIDs-defining cancers: ANRS CO3 Aquitaine cohort, 1998 to 2006. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 3-6 Feb, 2008.

Preguntas EMC:

1. Los siguientes eventos ocurren por la inmunosupresión en pacientes VIH, excepto:

- a. disminución en la presentación de antígenos
- b. cambio de perfil de citoquinas a Th2
- c. aumento de apoptosis
- d. angiogénesis
- e. trascripción de oncogenes

2. Respecto al impacto de la TARV en la morbimortalidad por cáncer en población VIH, es correcto afirmar que en la era post TARV:

- a. todas las NNDS han disminuido significativamente su incidencia
- b. todas las NDS han disminuido significativamente su incidencia
- c. las NNDS no han modificado su incidencia, excepto el CPNM
- d. las NDS han disminuido su incidencia, excepto el cáncer cervicouterino
- e. ninguna de las anteriores es correcta

3. El SK asociado al VIH es una NNDS que se caracteriza por:

- a. ser la variante más frecuente y agresiva de SK
- b. su principal forma de transmisión es sexual
- c. la infección por el VHH-8 es necesaria para su desarrollo
- d. la TARV es el tratamiento de elección
- e. todas las anteriores son correctas

4. Respecto al LNH en pacientes VIH, es falso:

- a. es la neoplasia más frecuente en pacientes VIH
- b. su curso es benigno con excelente respuesta a tratamiento
- c. compromete sitios inusuales tales como cavidad oral, recto y tejidos blandos
- d. puede presentarse en piel y es fundamental descartar compromiso sistémico al momento del diagnóstico
- e. la TARV mejora su pronóstico y aumenta respuesta a quimioterapia

5. Las NNDS en pacientes VIH habitualmente:

- a. tienen bajas tasas de recidiva
- b. aparecen en adultos mayores
- c. progresan lentamente
- d. tienen mejor pronóstico
- e. se presentan de forma atípica con metástasis al momento del diagnóstico

6. Respecto a la incidencia de los CPNM en población VIH se puede afirmar que:

- a. tanto CBC como CEC son más frecuentes en mujeres
- b. la relación CBC:CEC es la misma que en pacientes con trasplante de órgano sólido
- c. el CEC es más frecuente que el CBC
- d. la evidencia es limitada y sugiere 3 a 5 veces más riesgo
- e. recuentos bajos de CD4 se relacionan con mayor incidencia de CBC

7. Es falso respecto al MM en pacientes VIH:

- a. su riesgo está aumentado de 3 a 6 veces
- b. en era post TARV el riesgo sigue alto
- c. el índice de Breslow se correlaciona con los niveles de CD4
- d. tiene peor pronóstico y es más agresivo
- e. se sugiere siempre realizar estudio de linfonodo centinela

8. En relación a otras NNDS en pacientes VIH , ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- a. el CCM se asocia al poliomavirus en el 80% de los casos
- b. el riesgo de presentar CCM es 2 veces mayor
- c. el cáncer de vulva y vagina tiene la misma frecuencia en mujeres con y sin VIH
- d. la presencia de VPH no se ha detectado en NIP ni CEC invasor de pene
- e. el cáncer de pene es más frecuente que el cáncer anal

9. En individuos VIH (+), el CEC orofaríngeo asociado al VPH presenta las siguientes características , excepto:

- a. VPH 16 es el responsable del 90%-95% de los casos
- b. genotipos menos frecuentes son 18, 33, 35 y 45
- c. tiene mejores tasas de sobrevida total versus VPH (-)
- d. es 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres
- e. se presenta a edades más tardías

10. Los factores de riesgo para desarrollar CEC anogenital en pacientes VIH son:

- a. infección por VPH 16 y 18
- b. recuentos bajos de CD4
- c. presencia de verrugas anogenitales con múltiples genotipos de VPH
- d. todas las anteriores
- e. ninguna de las anteriores

Respuestas correctas en la página 199