



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

"Relación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana".

TÉSIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Alejandro García Irigoyen

ASESOR:

Dra. María Elisa Vega Memije

Jefa del servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

RESUMEN.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS.....	21
FIGURAS Y TABLAS.....	24

Resumen

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi; Virus de la Inmunodeficiencia Humana; cociente linfocitos T CD4:CD8.

Introducción: El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia endotelial que afecta con mayor frecuencia a pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), principalmente con conteos < 200 linfocitos T (LT) CD4+. Recientemente, se describió el papel del cociente de LT CD4:CD8 en el desarrollo del SK, encontrándose que su inversión sérica es un factor de riesgo independiente para su desarrollo, a pesar de tener control virológico y conteo de LT CD4+ $\geq 500/\text{mm}^3$. Este factor de riesgo se ha informado únicamente en muestras séricas, pero no en la piel.

Objetivo general: Determinar la relación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con SK e infección por el VIH.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal retrolectivo y unicéntrico en 50 biopsias de piel con diagnóstico de SK e infección por VIH. Se realizó estudios de inmunohistoquímica para la visualización LT CD4 y CD8. Posteriormente, se realizó un conteo de células positivas por campo mediante el programa ImageJ. Por último, se correlacionó los cocientes séricos y cutáneos utilizando un punto de corte de ≤ 0.5 CD4:CD8.

Resultados: En el análisis de los cocientes cutáneos, 44 casos presentaron una relación CD4:CD8 ≤ 0.5 células/campo, 4 casos $0.5 - 0.8$ células/campo y 2 casos ≥ 0.8 células/campo. En los cocientes séricos, 47 casos tuvieron < 0.5 células/ mm^3 , 2 casos $0.5 - 0.8$ células/ mm^3 y 1 caso 0.5 células/ mm^3 . Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa con valor de $p < 0.001$.

Conclusiones: El rol de los LT CD8+ en el sarcoma de Kaposi es poco entendido. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los cocientes LT CD4:CD8 séricos y cutáneos. La inversión de los cocientes de LT CD4:CD8 representan un factor de riesgo a considerar en pacientes con infección por VIH, independientemente de un buen control virológico y un conteo celular de LT CD4+ > 200 células.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

1. Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia angioproliferativa causada por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8). Este virus es necesario para originar el SK, pero por sí mismo no es suficiente para que se desarrolle. Usualmente se presenta junto a una inmunodeficiencia como la inducida por la infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Desde su descripción inicial en 1872 se han descrito 4 tipos de SK: el clásico (Mediterráneo), el endémico (Africano), el iatrogénico (asociado a trasplante) y el epidémico (asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA).^{1,2}

1.1 Epidemiología del sarcoma de Kaposi

La prevalencia del SK es mayor en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y en algunas regiones del mundo como en África subsahariana y en países que están rodeados por el mar Mediterráneo.⁽²⁾ La seroprevalencia del VHH-8 en HSH es alta, estimándose un 33.0%. Los comportamientos de riesgo pueden facilitar la transmisión de este virus en este grupo poblacional.³ La prevalencia de infección de VHH-8 en pacientes con VIH también es alta y es independiente de la región o el grupo poblacional; es menor en adultos heterosexuales y en usuarios de drogas intravenosas.⁴

La vía de transmisión del VHH-8 no se conoce del todo todavía. Se han observado que el contacto sexual y la saliva pueden explicar la prevalencia más alta de este virus en algunos grupos poblacionales como en HSH.⁵

1.2 Estadificación del sarcoma de Kaposi

Hasta la fecha, la estadificación del SK no se ha unificado ni incorporado al sistema de estadificación de tumores, ganglios linfáticos y metástasis (TNM, por sus siglas en inglés) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).⁶ En su lugar para el SK relacionado a SIDA se emplea: *The modified AIDS Clinical Trials Group (ACTG) staging classification*, que se basa en las características del tumor, el estado inmunológico y la enfermedad sistémica. Con respecto a las características del tumor (T), es

de buen pronóstico si las lesiones están limitadas a la piel y/o a los ganglios linfáticos y/o muestra enfermedad

oral mínima (lesiones no nodulares limitadas al paladar). Por otro lado, se considera de mal pronóstico si hay cualquiera de los siguientes: edema o úlcera asociada a tumor, lesiones orales extensas, lesiones gastrointestinales o en otras vísceras no ganglionares. Con respecto al sistema inmunológico (I), es de buen pronóstico si el recuento de linfocitos T (LT) $CD4^+ \geq 200/mm^3$ y es de mal pronóstico si el recuento de LT $CD4^+ < 200/mm^3$. Con respecto a la enfermedad sistémica (S), es de buen pronóstico si no hay antecedentes de infecciones oportunistas o aftas, puntuación de Karnofsky ≥ 70 , ausencia de fiebre inexplicable, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntaria ($> 10\%$) o diarrea persistente > 2 semanas. Mientras que, se considera de mal pronóstico la presencia de cualquiera de los siguientes: antecedentes de infecciones oportunistas o aftas, fiebre inexplicable, sudores nocturnos, $> 10\%$ de pérdida de peso involuntaria, diarrea que persiste > 2 semanas, una puntuación de Karnofsky < 70 u otra enfermedad relacionada con el VIH (como enfermedad neurológica o linfoma).⁷

2. Virus de la inmunodeficiencia adquirida humana

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae* del género *Lentivirus*. Tiene una forma esférica que mide entre 80 a 100 nm protegida por una cápside, y a su vez por una envoltura que contiene diferentes glicoproteínas. El genoma consiste en un ARN de cadena simple que puede ser transcrito en DNA de doble cadena por una transcriptasa reversa. Se adquiere por transmisión sexual a través de las membranas mucosas, de forma vertical (madre a hijo) y/o por vía sanguínea.⁸

2.1 Epidemiología del virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH sigue siendo una crisis sanitaria mundial según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Se estima que en el 2020 en todo el mundo hubo 1.5 millones de nuevas infecciones y 680,000 muertes relacionadas al SIDA. Hubo 37.7 millones de personas viviendo con VIH, de las cuales 10.2 millones no estaban en terapia antiretroviral (ARV) y 4.1 millones no sabían su estado VIH positivo. Por otro lado, 6.1 millones sabían su estado VIH positivo, sin embargo, no tenían acceso a tratamiento.⁹

En México, de acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, en el 2021, el número de casos notificados de VIH que se encuentran vivos fue de 203,906 casos, de los cuales 14,274 fueron casos nuevos diagnosticados en ese año, y 4,557 defunciones por VIH. ¹⁰

2.2 Cáncer e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las personas con infección por el VIH tienen un riesgo elevado de padecer cáncer, principalmente de dos tipos, el SK y el Linfoma no Hodgkin (LNH), los cuales si están presentes se considera que hay una progresión a un estadio avanzado de la infección por VIH. Tanto el SK como el LNH, son causados por una pérdida del control inmunológico ante una infección latente de virus oncogénicos como el VHH-8 y el virus del Epstein-Barr (VEB), respectivamente.

A pesar de que la supervivencia en pacientes con VIH ha mejorado sustancialmente con la terapia ARV, el cáncer continúa formando gran parte de la carga de morbimortalidad en este grupo poblacional. Desde la introducción de la terapia ARV, el número de casos de SK y LNH han disminuido, sin embargo, el riesgo en comparación con la población general es de 800 veces más y de 10 veces más, respectivamente. ^{12,13,14}

3. Cociente CD4:CD8 y su relación con el riesgo de sarcoma de Kaposi

El SK en pacientes con infección por VIH se asocia con la infección por el VHH-8, sin embargo, diversos factores de riesgo se han implicado en su desarrollo. Recientemente, Caby F. y colaboradores encontraron que un cociente sérico de LT CD4:CD8 de 0.3 es un factor de riesgo para el desarrollo del SK, a pesar de tener una terapia ARV efectiva y un conteo de LT CD4⁺ $\geq 500/\text{mm}^3$. ¹⁵ De igual modo, Poizot-Martin I. y colaboradores encontraron este factor de riesgo en el caso de un cociente sérico de LT CD4:CD8 ≤ 0.5 sin importar el conteo de LT CD4⁺. Cabe mencionar, que en este último estudio el cociente sérico de LT CD4:CD8 ≤ 0.5 se presentó solo en el 24.93% de los pacientes sin SK, mientras que en los pacientes con SK fue del 71.76%. ¹⁶

Este evento parece ser generado por una activación inmune persistente e inflamación crónica.¹² Un cociente sérico LT CD4:CD8 bajo se asocian con una mayor activación, agotamiento y senescencia de los LT CD4⁺, así como con una mayor activación de la respuesta inmune innata y activación de monocitos.¹⁷

El papel de los LT CD8⁺ en el VIH es poco conocido. En el pasado, se prestó más atención a los recuentos de LT CD4⁺. La recuperación de los niveles séricos de LT CD4⁺ $\geq 500/\text{mm}^3$ se observa con frecuencia en los pacientes con terapia ARV efectiva, sin embargo, los recuentos séricos de LT CD8⁺ se mantienen elevados incluso después de un tratamiento a largo plazo.¹⁸

Es importante mencionar que los LT CD8⁺ en la infección por el VIH sufren alteraciones de su diferenciación con una disfunción funcional progresiva pasando por un agotamiento inmunológico. Las infecciones virales crónicas (incluida la producción de VIH) y la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (*VEGF-A*) en otras enfermedades, se han implicado en la producción de linfocitos “exhaustos”.^{19, 20}

El papel de los LT CD8⁺ séricos y cutáneos no se comprende bien en el SK. Hasta el momento no se ha descrito la determinación de este cociente a nivel cutáneo, por lo que se propone determinar la relación entre el cociente de LT CD4:CD8 sérico y cutáneo en biopsias de piel de pacientes con SK e infección por VIH.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general: Determinar la relación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Objetivos específicos

- Determinar la relación entre el cociente CD4:CD8 sérico bajo y el cociente CD4:CD8 en biopsias cutáneas bajo de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Determinar la correlación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de muestra

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. El estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" antes de su inicio. Se realizó una búsqueda retrospectiva de casos desde el año 2008 hasta el 2022 que cumplieran con los siguientes criterios: diagnóstico clínico e histopatológico de sarcoma de Kaposi; diagnóstico clínico y de laboratorio de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se seleccionaron un total de 50 casos que cumplieran con los criterios establecidos.

Recolección de datos

Se recabaron al azar bloques de tejido embebido en parafina de las muestras que se emplearon para el diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Además, se recopilaron variables clínicas y de laboratorio de los expedientes clínicos. Con respecto a las variables de laboratorio, se incluyeron las que fueron tomadas en los 6 meses previos o posteriores a la toma de biopsia, éstas incluyeron la determinación de linfocitos T CD4+, CD8+ y carga viral en sangre periférica. Se denominó carga viral indetectable si el ARN del VIH sérico se encontraba en ≤ 50 copias/mL.

Procesamiento de las muestras

Los bloques de tejido en parafina fueron procesados para estudios de inmunohistoquímica utilizando el método de la avidina-biotina y de la peroxidasa. Se utilizaron anticuerpos específicos para los linfocitos T CD4+ y CD8+. Los linfocitos T CD4+ se tiñeron de rojo y los linfocitos T CD8+ de café-marrón.

Cada laminilla se procesó de la siguiente manera:

- Las laminillas se incubaron durante 45 min a 54°C en el horno, y se hidratarán en: xileno, alcohol al 100%, alcohol al 96%, alcohol al 50% y agua destilada durante 3 minutos en agitación.
- Posteriormente las laminillas se enjuagarán con *wash buffer* de la botella de lavado (*wash bottle*) y se colocaron por 5 minutos en un baño de *fresh wash buffer*. Todas las tinciones se realizaron a temperatura ambiente.

- Se eliminó el exceso de *wash buffer*. Se pondrán 200 µL de *Dual Endogenous Enzyme Block* y se incubó por 5 minutos, y se enjuagó con *wash buffer* y se pondrá en baño de *fresh wash buffer* por 5 minutos.
- Se colocó el anticuerpo primario No. 1 o 2, o el control negativo No. 1 o 2, y se eliminó el exceso de *wash buffer*.
- Se aplicó 200 µL de anticuerpo primario de ratón o conejo o reactivo para control negativo y se incubó por 10 minutos.
- Se agregó 200 µL de *Polymer/HRP* (Vial 2) durante 10 minutos y se enjuagó como en el primer paso 2 veces. Se agregó 200 µL el *DAB+ Working Solution* por 15 minutos y se eliminó el exceso de *wash buffer* y limpiar. Se enjuagó con agua destilada o desionizada proveniente de la botella de lavado (*wash bottle*). Se agregó 200 µL de *Doublestain Block* (Vial 5) por 3 minutos y posteriormente 200 µL de conejo/ratón (LINK) por 10 minutos. En seguida se agregó 200 µL de *Polymer/AP* y 200 µL de *Permanent Red Working Solution* enjuagando con agua destilada o desionizada proveniente de la botella de lavado (*wash bottle*). Se realizó una contratinción con hematoxilina con un enjuague en agua destilada o desionizada.
- Finalmente se sumergió las laminillas en un baño de 37 mmol/L de agua con amoníaco y se enjuagó con agua destilada o desionizada por 2-5 minutos. Las muestras se contratiñen con hematoxilina de Harris y se deshidrató el tejido con alcohol al 96%, alcohol absoluto, solución de alcohol absoluto/xileno (vol/vol), xileno y se montó con resina. Para el control negativo, se sustituyó el anticuerpo primario por uno no relacionado, mientras que para el blanco de reactivos el anticuerpo primario se sustituyó por albúmina.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico e histopatológico de Sarcoma de Kaposi
2. Diagnóstico confirmado de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana

3. Determinación del cociente de linfocitos T CD4:CD8 sérico dentro del año previo al diagnóstico de Sarcoma de Kaposi o dentro de los 6 meses posteriores

b) Criterios de exclusión:

1. Pacientes <18 años
2. Falta de viabilidad de la muestra del tejido embebido en parafina

Conteo de linfocitos T:

Tres investigadores realizaron el conteo de linfocitos T inmunomarcados mediante microscopía de luz en 3 campos del tumor que presentaran una proliferación endotelial propias del SK, descartando aquellos campos que no presentaran criterios histopatológicos del SK. Se contaron los linfocitos T CD4+ y CD8+ en cada campo a una magnificación de 60X utilizando el programa Image J. Se promediaron los conteos para cada caso.

Análisis estadístico de los datos:

Se utilizó el software *R* versión 4.2.1 para realizar el análisis estadístico. Se aplicó la prueba exacta de Fisher para determinar si existe una correlación entre la inversión del cociente de linfocitos T CD4:CD8 sérico y cutáneo.

Se definió como un cociente de linfocitos T CD4:CD8 sérico invertido como aquel conteo en suero de linfocitos T CD4⁺/mm³ entre el conteo en suero de linfocitos T CD8⁺/mm³ que sea ≤ 0.5 . Por otro lado, se definió un cociente de linfocitos T CD4:CD8 cutáneo invertido como aquel que presentara un conteo de células inmunomarcadas CD4⁺ entre el conteo de células inmunomarcadas CD8⁺ ≤ 0.5 en el estudio inmunohistopatológico de la muestra del tejido embebido en parafina de biopsias cutáneas.

Estadística descriptiva de las muestras:

- Variables cuantitativas discretas: edad

- Variables cuantitativas continuas numéricas: cociente CD4:CD8 sérico, cociente CD4:CD8 en estudios histopatológicos cutáneos
- Variables cualitativas dicotómicas: Cociente CD4:CD8 serico bajo, cociente CD4:CD8 en estudios histoátológicops bajo, sexo.

El presente trabajo de investigación forma parte del proyecto ““Relación entre el cociente CD4:CD8 sérico y en biopsias cutáneas de pacientes con Sarcoma de Kaposi e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana”, y se encuentra aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General “Dr.Manuel Gea González” con el número de registro **06-57-2022**

RESULTADOS

En total, se incluyeron 50 estudios histopatológicos. De estos 12 casos se clasificaron en fase de mancha, 22 en fase de placa y 16 en fase tumoral (Figura 1-3). Dentro de las variables demográficas 49 pacientes fueron hombres y 1 paciente mujer con una mediana de edad de 32 años (rango intercuartílico: 25-38). Utilizando a la clasificación *AIDS Clinical Trials Group (ACTG) staging classification* 43 casos tenían un perfil de riesgo pobre y 7 un perfil de riesgo bueno.

En el análisis de los cocientes en biopsias cutáneas 44 casos presentaron una inversión CD4:CD8 < 0.5 células/campo, 5 casos se encontró con una relación entre 0.5 – 1 células/campo y 1 caso presentó una relación > 1 células/campo. La inversión CD4:CD8 sérica <0.5 células/mm³ se observó en 47 casos, 2 presentaron un cociente entre 0.5 – 1 células/mm³ y 1 caso presentó una relación >1 células/mm³ (Figura 4 y Tabla 1).

Se encontró una asociación significativa entre un cociente CD4:CD8 sérico <0.5 y un cociente CD4:CD8 cutáneo <0.5 en pacientes con sarcoma de Kaposi e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ($p = 0.026$, prueba exacta de Fisher).

Los pacientes con estadio tumoral del SK presentaron un promedio de linfocitos T CD8 cutáneos menores a comparación de los estadios en mancha y placa (Figura 5).

Durante la comparación entre ambos cocientes, se observó que 7 casos presentaron sarcoma de Kaposi a pesar de tener supresión viral (<50 copias de ARN VIH) y un buen tratamiento antirretroviral. Dentro de estos 7 casos, 2 presentaron un conteo de linfocitos T CD4 séricos >500 células/mm³, 2 casos entre 200 – 500 linfocitos T CD4 células/mm³ y el resto presentaron un conteo < 200 células/mm³ (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En el pasado, se ha prestado más atención al conteo de linfocitos T CD4+ en pacientes con VIH, mientras que los recuentos de linfocitos T CD8+ se han subestimado relativamente. La recuperación de los linfocitos T CD4+ a ≥ 500 células/mm³ se observa con frecuencia en pacientes bajo tratamiento antirretroviral (ARV). Sin embargo, los recuentos de los linfocitos T CD8+ se elevan constantemente incluso después de un tratamiento a largo plazo. La elevación de estos linfocitos T CD8+ se asocia con una mayor anergia inmunitaria y riesgos de eventos clínicos no relacionados con el SIDA en pacientes infectados por el VIH durante el ARV. ^{15,18,21}

En 2017, Caby F et al, realizaron una cohorte buscando estudiar los factores implicados en el “fracaso virológico” en 10,012 pacientes infectados por el VIH. Los autores encontraron que los principales factores asociados con una buena restauración de linfocitos T CD4 fueron el inicio del tratamiento antirretroviral durante la infección primaria por VIH, o con un conteo de linfocitos T de CD4+ > 500 células/mm³. Por otro lado, el tener un conteo basal alto de linfocitos T CD8+ previo al inicio del tratamiento antirretroviral, se asoció con una mala restauración del cociente CD4:CD8 a los 8 años; solo un tercio de los individuos lograron la restauración de la proporción CD4:CD8 con un control virológico sostenido. ²²

En nuestro estudio 44 casos presentaron una inversión CD4:CD8 cutánea y 47 casos sérica. Cabe mencionar que 7 de ellos presentaban supresión virológica (ARN del VIH en plasma < 50 copias/ml) y un conteo sérico de linfocitos T CD4+ ≥ 200 células/mm³. Por lo tanto, el riesgo de SK puede persistir independientemente del ARV, la supresión virológica y la recuperación de los linfocitos T CD4+ en el VIH. En 2021, Caby F et al, estudiaron el impacto que tiene la restauración del cociente de LT CD4:CD8 con el riesgo de SK y/o linfoma no Hodgkin (LNH) en personas con VIH en terapia ARV, particularmente si el cociente de LT CD4:CD8 provee información adicional al recuento de LT CD4+, el cual es un predictor inmunológico habitual para SK y LNH. Evaluaron a adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) que tuvieran ≥ 16 años, iniciaron la terapia ARV entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2014, y lograron el control virológico dentro de los

9 meses posteriores a la iniciación de terapia ARV. En total 56,708 participantes. En el control virológico, la mediana (rango intercuartílico) del recuento de LT CD4⁺, el recuento de LT CD8⁺ y el cociente sérico de LT CD4:CD8 fueron 414 (296–552)/mm³, 936 (670–1304)/mm³ y 0.43 (0.28–0.65), respectivamente. En total, 221 SK y 187 LNH fueron diagnosticados a los 9 (2-37) y 18 (7-42) meses después del control virológico. Los cocientes séricos bajos de LT CD4:CD8 se asociaron con el riesgo de SK (cociente de riesgos instantáneos = 2.02 [intervalo de confianza del 95 % = 1.23–3.31]) al comparar el cociente sérico de LT CD4:CD8 = 0.3 con el cociente sérico de LT CD4:CD8 = 1, pero no se asociaron con el riesgo de LNH. Los recuentos elevados de LT CD8⁺ se asociaron con un mayor riesgo de LNH (cociente de riesgos instantáneos = 3.14 [intervalo de confianza 95 % = 1.58–6.22]) al comparar LT CD8⁺ = 3000/mm³ con LT CD8⁺ = 1000/mm³). Se encontraron resultados similares, con riesgo aumentado para SK y LNH en personas con infección por VIH a pesar de un conteo de LT CD4⁺ ≥ 500/mm³ en el control virológico (cociente de riesgos instantáneos = 3.27 [intervalo de confianza 95 % = 1.60–6.56] para SK; cociente de riesgos instantáneos = 5.28 [intervalo de confianza 95 % = 2.17–12.83] para LNH), concluyendo que un cociente sérico de LT CD4:CD8 bajo y recuentos altos de LT CD8⁺ se asociaron con un aumento de padecer SK y LNH respectivamente, a pesar de la terapia ARV efectiva y un conteo de LT CD4⁺ ≥ 500/mm³.¹⁵

En otro estudio realizado por Poizot-Martin et al, se evaluó los factores de riesgo asociados para presentar SK en pacientes con VIH. Se realizó entre los años 2010 y 2015 en Francia. Se reclutaron Pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015. En total 44.642 pacientes. De acuerdo con los diferentes modelos probados, la carga viral de VIH, el cociente sérico de LT CD4:CD8 y el recuento nadir de LT CD4⁺ se asociaron con SK. Además, el análisis estratificado mostró que los pacientes con un cociente sérico de LT CD4:CD8 ≤ 0.5 o un recuento de LT CD8⁺ > 1000/mm³ tenían mayor riesgo de SK independientemente del recuento de LT CD4⁺. Este estudio mostró que en un entorno de país con altos recursos y con una amplia cobertura de terapia ARV, el SK aún se presentaba entre los pacientes infectados con VIH.¹⁶

Los linfocitos T CD8+ “exhaustos” con disfunción en muchos subconjuntos se presentan en infecciones virales crónicas y enfermedades tumorales con producción de factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF-A*) como en la infección por VIH y en el SK respectivamente. La razón aún se desconoce; sin embargo, algunos autores han planteado la posibilidad de que el *VEGF-A* tenga un papel en la depleción de LT CD8+ intratumorales sin afectar el conteo de LT CD8+ circulantes, generando un microambiente tumoral inmunosupresor.^{20,23-25} Por otro lado, los LT CD8+ en la infección por VIH expresan inmunomarcadores de agotamiento inmunológico como muerte programada (PD)-1 y el receptor de la inmunoglobulina de células T y dominio de mucina-3 (TIM-3 por sus siglas en inglés). El conteo de LT CD8+ en pacientes con VIH puede permanecer incrementado a pesar de tener un buen control de la enfermedad y un adecuado tratamiento ARV. Después del inicio del tratamiento ARV, la carga viral se controla rápidamente y los recuentos de LT CD4+ se recuperan progresivamente; sin embargo, puede existir una elevación persistente de los LT CD8+ “exhaustos” con disfunción en varios subgrupos y una relación CD4:CD8 baja.¹⁹ En nuestro estudio, el estadio tumoral presentó la menor cantidad de LT CD8+ cutáneos, independientemente del recuento elevado de LT CD8+ LT en sangre. Esto puede explicarse por el efecto de agotamiento en los LT CD8+ intratumorales que el *VEGF-A* produce en el SK.

Conclusiones

Se encontró una correlación entre la inversión del cociente de linfocitos T CD4:CD8 sérico y cutáneo en pacientes con sarcoma de Kaposi e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Existen factores en el microambiente tumoral que podrían influir en la alteración del cociente de linfocitos T CD4:CD8 cutáneos, sin embargo, se requieren más estudios para comprender estos factores y su impacto en la respuesta inmunológica cutánea en el contexto del sarcoma de Kaposi y la infección por VIH.

El cociente de linfocitos T CD4:CD8 podría ser un marcador útil para identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar sarcoma de Kaposi en el seguimiento de los pacientes con infección por VIH.

Referencias

1. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):505–17.
2. Grabar S, Costagliola D. Epidemiology of Kaposi's Sarcoma. *Cancers*. 2021;13(22):5692.
3. Liu Z, Fang Q, Zuo J, et al. Global epidemiology of human herpesvirus 8 in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2018;90(3):582–91.
4. Rohner E, Wyss N, Heg Z, et al. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis: HIV and Human Herpesvirus 8 Co-Infection. *Int J Cancer*. 2016;138(1):45–54.
5. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal Shedding of Human Herpesvirus 8 in Men. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1369–77.
6. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):9.
7. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1997 Sep;15(9):3085–92.
8. Ndjoyi-Mbiguino A, Zoa-Assoumou S, Mourembou G, Ennaji MM. Human Immunodeficiency Virus: A Brief Review. In: *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*. Elsevier; 2020:p. 183–200.
9. UNAIDS. UNAIDS data 2021. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021.
10. Informe Histórico de VIH 4to Trimestre del 2021. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Secretaría de Salud.
11. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123(1):187–94.
12. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6–11.

13. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Okulicz JF, editor. PLoS ONE. 2013;8(12):e81355.
14. Guihot A, Dentone C, Assoumou L, et al. Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia. AIDS. 2016;30(2):327–30.
15. Caby F, Guiguet M, Weiss L, et al. CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies. Clin Infect Dis. 2021;73(1):50-59.
16. Poizot-Martin I, Lions C, Cheret A, et al. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. AIDS. 2020;34(4):569–77.
17. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. J Int AIDS Soc. 2015;18(1):20052.
18. Zhang L-X, Jiao Y-M, Zhang C, et al. HIV Reservoir Decay and CD4 Recovery Associated With High CD8 Counts in Immune Restored Patients on Long-Term ART. *Front Immunol*. 2020;11:1541.
19. Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT. CD8⁺ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2019;10:1896
20. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors. *J Exp Med*. 2015;212(2):139-148.
21. Gras L, May M, Ryder LP, et al. Determinants of Restoration of CD4 and CD8 Cell Counts and Their Ratio in HIV-1-Positive Individuals With Sustained Virological Suppression on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;80(3):292-300.

22. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1297-1303.
23. Baitsch L, Baumgaertner P, Devèvre E, et al. Exhaustion of tumor-specific CD8⁺ T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2350-2360.
24. Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):490-502.
25. Gurzu S, Ciortea D, Munteanu T, Kezdi-Zaharia I, Jung I. Mesenchymal-to-endothelial transition in Kaposi sarcoma: a histogenetic hypothesis based on a case series and literature review. *PLoS One*. 2013;8(8):e71530.

Figuras y tablas.

Figura 1. Sarcoma de Kaposi en fase de mancha. Se observa una proliferación de vasos capilares y células endoteliales de aspecto fusiforme, así como la formación de vasos capilares que protuyen dentro de espacios vasculares más grandes (a). En la imagen b se observa un campo histológico con un aumento a 60X mostrando linfocitos T CD4+ teñidos de color rojo y linfocitos T CD8+ teñidos de color café-marrón mediante inmunohistoquímica. La imagen c representa el conteo celular de los linfocitos T CD8+. La imagen d representa el conteo celular de los linfocitos T CD4+

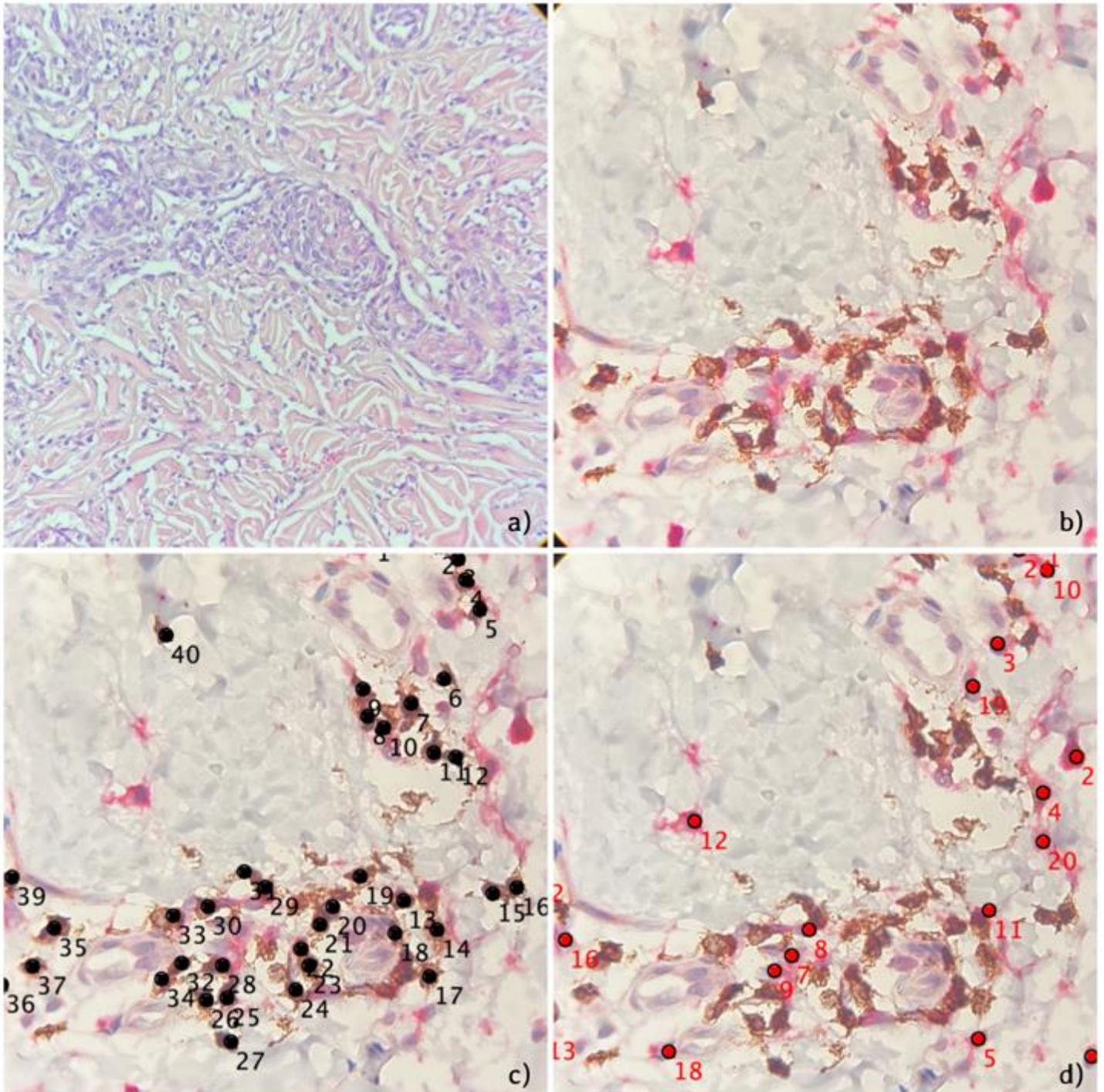


Figura 2. Sarcoma de Kaposi en fase de placa. Se observa una proliferación células endoteliales atípicas dispuestas en mantos, las cuales infiltran las fibras de colágeno, así como la formación de vasos capilares y hendiduras (a). En la imagen b se observa un campo histológico con un aumento a 60X mostrando linfocitos T CD4+ teñidos de color rojo y linfocitos T CD8+ teñidos de color café-marrón mediante inmunohistoquímica. La imagen c representa el conteo celular de los linfocitos T CD8+. La imagen d representa el conteo celular de los linfocitos T CD4+

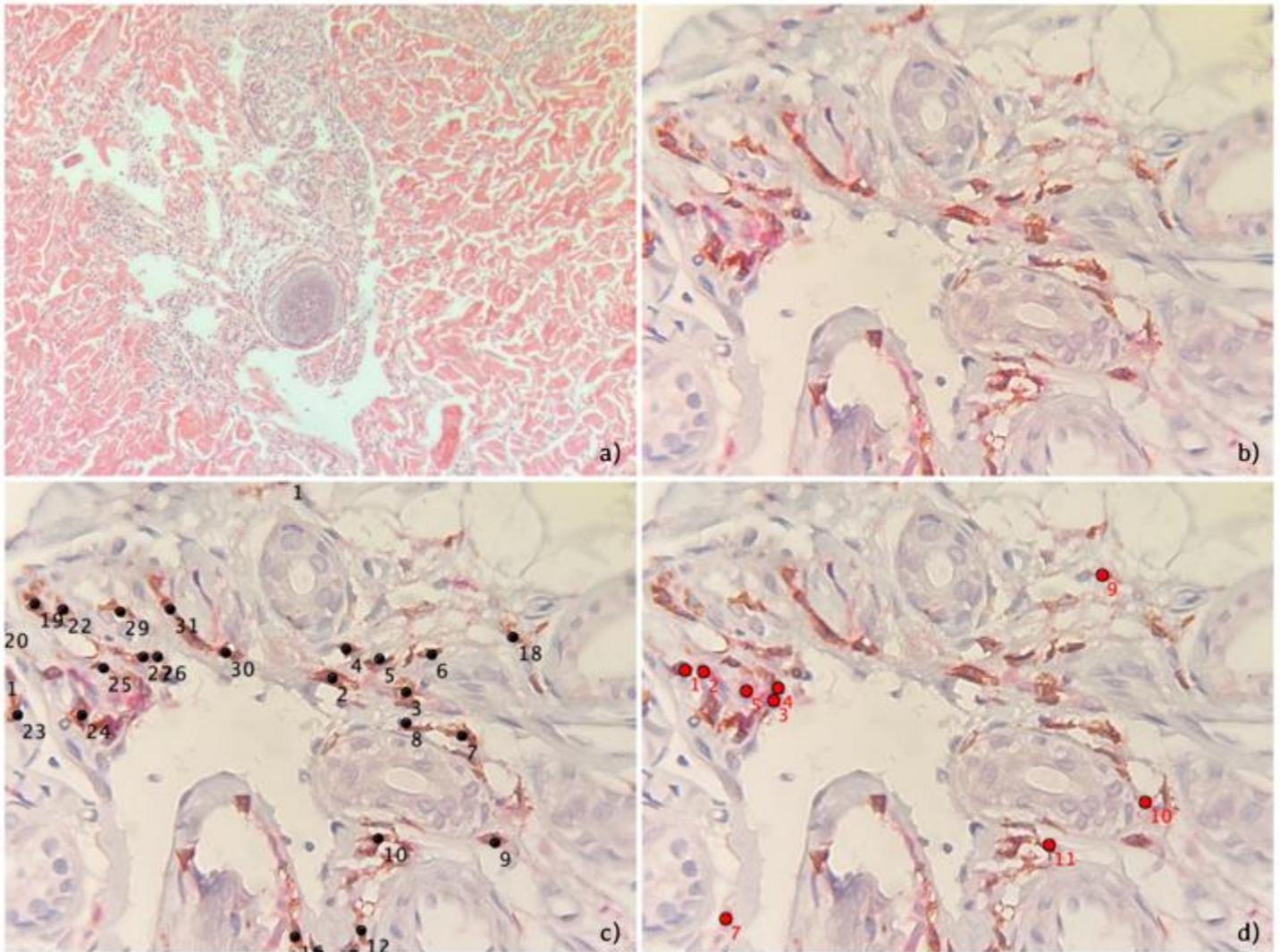


Figura 3. Sarcoma de Kaposi en fase tumoral. Se observa una neoformación nodular en dermis media a profunda compuesta por células endoteliales fusiformes atípicas (a). En la imagen b se observa un campo histológico con un aumento a 60X mostrando linfocitos T CD4+ teñidos de color rojo y linfocitos T CD8+ teñidos de color café-marrón mediante inmunohistoquímica. La imagen c representa el conteo celular de los linfocitos T CD8+. La imagen d representa el conteo celular de los linfocitos T CD4+.

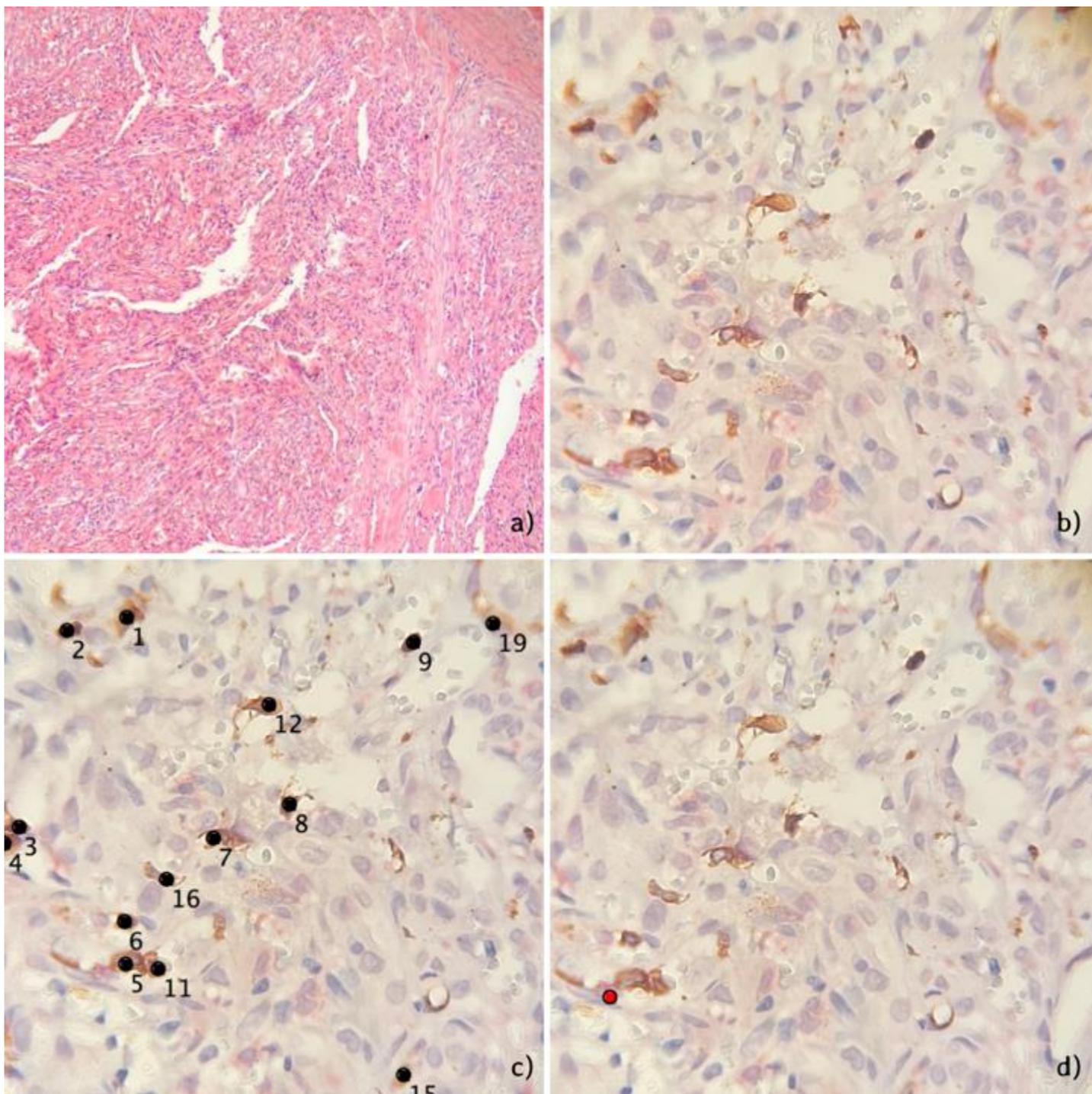


Figura 4. Representación gráfica de la distribución de los cocientes de linfocitos T CD4:CD8 séricos y cutáneos.

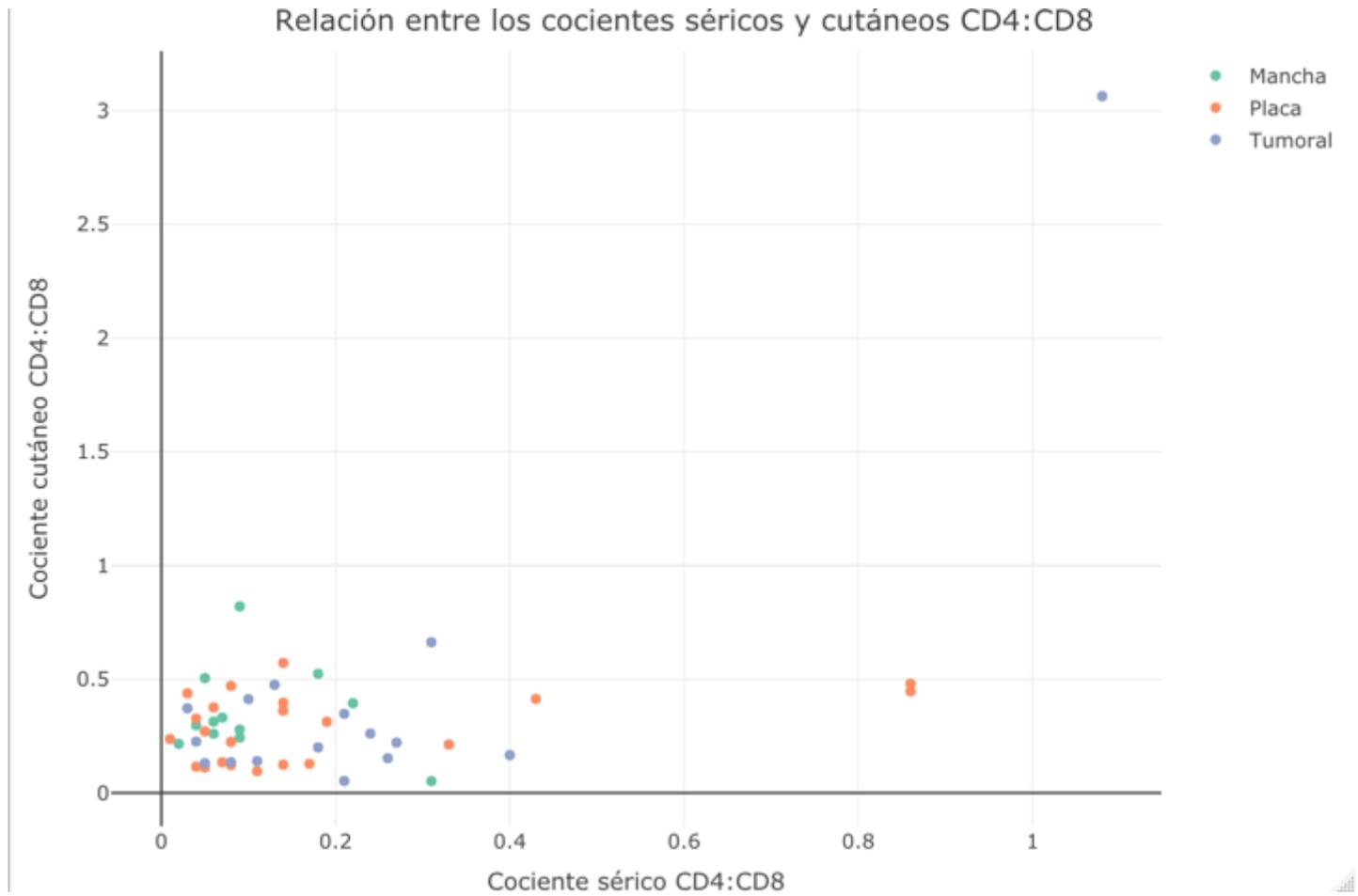


Figura 5. Diagrama de cajas. En este diagrama de cajas representa el promedio de linfocitos T CD8+ cutáneos en cada estadio del SK. El estadio tumoral representó la fase con menor conteo de linfocitos T CD8+.

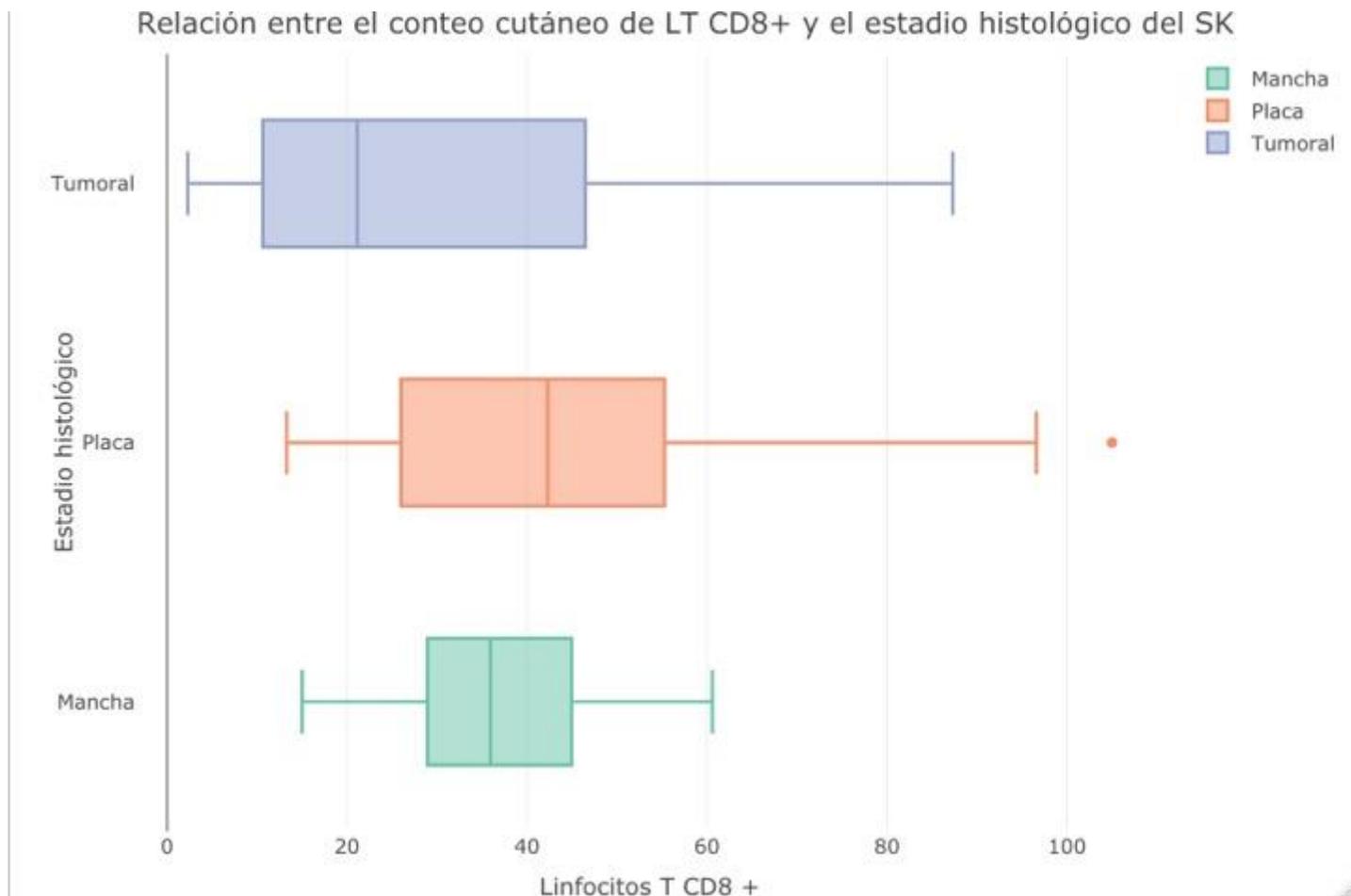


Tabla 1. Comparación de cocientes CD4:CD8 séricos y cutáneos

Cociente CD4:CD8		
Cutáneo	Sérico	
	<0.5 n	≥0.5 n
<0.5 n	42	2
≥0.5 n	5	1

Tabla 2. Relación entre el promedio de los cocientes CD4:CD8 séricos y cutáneos con la carga viral de la infección por VIH y las fases histológicas del sarcoma de Kaposi.

		CD4:CD8 sérico	CD4:CD8 cutáneo
		Mediana	Mediana
Fase	Mancha	.08	.34
	Placa	.09	.33
	Tumor	.18	.34
CV <50	Si	.27	.37
	No	.08	.33
CV <100	Si	.26	.38
	No	.09	.33
CV <1, 000	Si	.22	.39
	No	.08	.32