



Sarkoma Kaposi pada ODHA

Kadek Ena Septiani Surya Puspita Sari,¹ Putu Dyah Ayu Saraswati,¹ I Ketut Suryana²

¹SMF Kulit dan Kelamin, ²SMF Penyakit Dalam
RSUD Wangaya Denpasar-Bali-Indonesia.

ABSTRAK

Dilaporkan satu kasus Sarkoma Kaposi (SK) yang berkaitan dengan HIV pada seorang laki-laki suku Bali berusia 46 tahun. Gambaran klinis berupa bentol-bentol pada wajah, kelopak mata, rongga mulut, punggung, dan dada. Pasien diketahui menderita HIV stadium IV berdasarkan kriteria WHO. Diagnosis Sarkoma Kaposi ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan histopatologis. Penderita mendapatkan pengobatan ARV lini kedua dengan respons terapi baik yang terlihat dari perbaikan secara klinis. Prognosis penderita cenderung buruk.

Kata kunci: Diagnosis, Sarkoma Kaposi, terapi

ABSTRACT

A case of HIV-associated Kaposi Sarcoma in a male, 46 years-old, was reported. The patient was diagnosed with HIV stage IV according to WHO criteria. Physical examination found multiple purple papules and nodules in face, left eyelid, oral cavity, trunk, and back. The definitive Kaposi Sarcoma diagnosis was made by clinical and histopathology examination. Antiretroviral treatment gave good clinical improvements. The patient prognosis was bad. **Kadek Ena Septiani Surya Puspita Sari, Putu Dyah Ayu Saraswati, I Ketut Suryana. Kaposi Sarcoma in HIV-Positive Patient.**

Keywords: Diagnostic, Kaposi Sarcoma, treatment

PENDAHULUAN

Sarkoma Kaposi (SK) merupakan keganasan jaringan lunak berasal dari proliferasi sel spindle yang bersumber dari sel endotel pembuluh darah. Penyakit ini lebih sering mempengaruhi jaringan kulit, subkutan, serta saluran pencernaan. SK memiliki empat varian, yaitu: (1) Klasik, atau sporadis; (2) Endemik (Afrika); (3) Epidemik (terkait *Acquired Immune Deficiency Syndrome/AIDS*); dan (4) *Iatrogenik (post-transplant)*.^{1,2}

SK merupakan keganasan yang relatif jarang terjadi di seluruh dunia. *Global Cancer Control (GLOBOCAN)* memperkirakan terdapat 44.247 kasus SK baru dan 26.974 kematian yang berkaitan dengan penyakit ini di seluruh dunia pada tahun 2012, 85% kasus terjadi di benua Afrika. Saat ini diperkirakan terjadi 2.500 kasus SK setiap tahun di AS. Kejadian SK di Amerika Serikat (AS) 20.000 kali lebih sering pada pasien AIDS daripada populasi umum dan 300 kali lebih sering daripada kelompok immunosupresi lainnya. Kejadian SK di Afrika sangat tinggi, yaitu sebesar 37,7 kasus per 100.000 penduduk laki-laki dan 20,5 kasus per 100.000 penduduk perempuan. Angka

kejadian SK di Indonesia tidak diketahui pasti karena kurangnya data epidemiologi.^{1,4}

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* masih merupakan faktor risiko SK terbesar di AS. Sepertiga kasus SK di AS menunjukkan manifestasi di orofaring, paling sering di rongga mulut dan palatum.^{1,4} Insidens SK menurun signifikan pada pertengahan 1990, setelah diperkenalkannya *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)*, dan masih efektif hingga tahun 2000.³

LAPORAN KASUS

Kasus seorang laki-laki berusia 46 tahun suku Bali, sudah menikah, dengan pekerjaan sebagai karyawan hotel. Penderita dikonsulkan dari Poli Merpati/*Voluntary Counseling and Testing (VCT)* RSUD Wangaya Denpasar, dengan keluhan utama bentol-bentol pada wajah dan badan sejak 1 bulan (Juni 2016). Awalnya bentol-bentol hanya di wajah kemudian bertambah banyak sampai ke kelopak mata kiri, rongga mulut, badan, dan punggung. Bentol tidak gatal ataupun nyeri.

Riwayat penyakit sebelumnya: Penderita

mengeluh sesak dan batuk berulang yang tidak membaik dengan obat batuk biasa sejak enam bulan. Penderita juga mengeluh diare berulang disertai penurunan berat badan sebesar 16 kg sejak dua bulan. Setelah pemeriksaan, penderita didiagnosis infeksi HIV stadium IV dan TB paru. Keluhan pada kulit seperti ini baru pertama kali dialami pasien setelah didiagnosis HIV. Riwayat penyakit lain disangkal.

Riwayat pengobatan: Penderita mendapat pengobatan anti-tuberkulosis (OAT) kategori satu sejak tiga bulan yang lalu.

Riwayat sosial: Penderita adalah karyawan hotel di Bali, menikah dengan seorang wanita, dan telah memiliki satu anak. Penderita diketahui memiliki orientasi seksual menyimpang berupa biseksual.

Riwayat penyakit keluarga: Tidak ada anggota keluarga penderita yang menderita sakit serupa.

Pemeriksaan dermatologis pada wajah, kelopak mata kiri, rongga mulut, badan, dan punggung mendapatkan lesi multipel

LAPORAN KASUS



papul dan plak berbentuk nodul keunguan, berjumlah 19 buah pada seluruh tubuh.

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis dermatologis ditegakkan diagnosis kerja: HIV stadium IV dengan *suspect* sarkoma kaposi (SK). Kemungkinan diagnosis lain adalah *pseudo sarcoma kaposi*, *angiomasia bacillary*, dan *angiosarcoma*.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan: monosit 11,9%, SGOT 108 u/L, SGPT 135 u/L, CD4 68 sel/uL, dan pada pemeriksaan laboratorium tambahan: ELISA test untuk HIV positif, CD4 absolut 53 sel/uL dan CD8 absolut 415 sel/uL, rasio CD4:CD8 0,13, kesan limfosit *T helper* rendah dan *T suppressor* normal dengan rasio CD4:CD8 rendah. Hasil pemeriksaan mengindikasikan potensi tinggi untuk komplikasi dan perburukan infeksi.

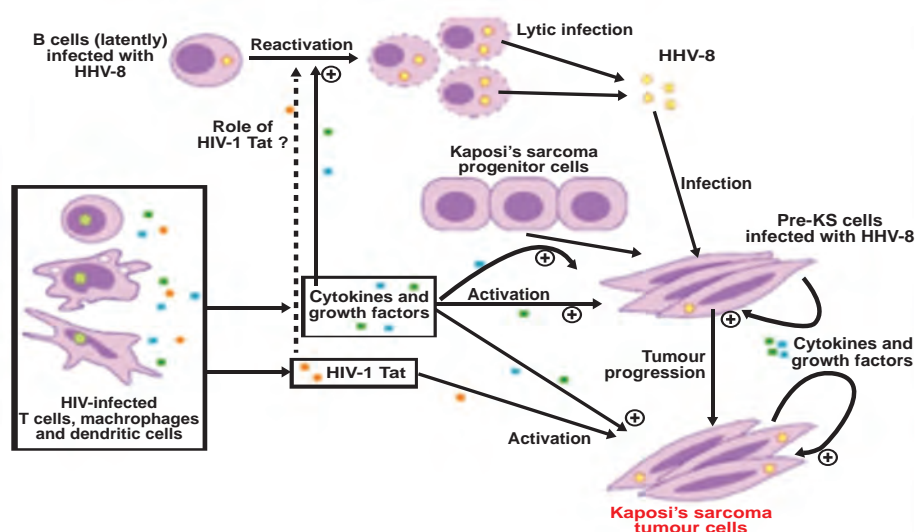
Pemeriksaan histopatologis lesi di torakalis posterior kanan dengan hasil tampak jaringan kulit terdiri dari epidermis dan dermis. Lapisan epidermis terdiri dari epitel permukaan skuamosa dan stratum korneum dengan pola *basket wave*. Lapisan dermis terdiri atas jaringan ikat fibrokollagen yang tersusun orthogonal, dan terdapat adneksa kulit (folikel rambut, kelenjar apokrin). Tampak pada dermis proliferasi vaskular dilapisi sel endotel dengan inti *plump* sebagian berbentuk epiteloid, sebagian sel berbentuk *spindle* atipik. Lumen vaskular ireguler dan *slit-like*. Tampak fokus-fokus *hyaline globule*. Di sekitarnya tampak *foamy* makrofag dan sel-sel limfosit. Tampak pula ekstrasvasi eritrosit dan pigmen hemosiderin. Pemeriksaan histopatologis tersebut menyimpulkan gambaran morfologi yang sesuai untuk menunjang diagnosis Sarkoma Kaposi.

Pasien diterapi dengan ARV lini kedua, dengan regimen Duviral (Lamivudin 150 mg, Zidovudin 300 mg) 2x1 + Aluvia (Ritonavir 200 mg, Lopinavir 50 mg) 2x2. Pemberian regimen tersebut menunjukkan respons klinis yang baik yang ditunjukkan dengan penipisan dan pengurangan jumlah lesi.

Prognosis penderita buruk berdasarkan *staging system (TIS system) AIDS Clinical Trials Group (ACTG)*.

DISKUSI

SK berkaitan dengan HIV memiliki predileksi yang lebih sering pada laki-laki, diduga



Gambar 1. Peranan infeksi HIV dalam patogenesis Sarkoma Kaposi⁸

berkaitan dengan pengaruh *hormone human chorionic gonadotrophin (hCG)* yang lebih tinggi pada wanita; hormon hCG dapat menghambat perkembangan sel SK secara *in vitro*.⁵ Perbedaan tersebut juga diduga terjadi karena derajat replikasi HHV-8 pada mukosa dan darah perifer yang lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita.⁶ SK yang berkaitan dengan AIDS di AS lebih sering terjadi pada pria homoseksual, pria biseksual, dan pada wanita yang memiliki partner biseksual.^{2,3,4,7} Kejadian SK yang berhubungan dengan AIDS umumnya pada rentang usia 20-54 tahun.^{2,4}

Human herpes virus 8 (HHV-8) merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit ini. Mekanisme pasti peranan HHV-8 dalam patogenesis SK belum diketahui pasti.^{1,2} HHV-8 bukan patogen bagi individu sehat, namun memiliki potensi onkogenik yang tinggi pada individu yang mengalami immunosupresi akibat infeksi HIV-1. Genom HHV-8 diketahui mengandung beberapa homolog gen seluler yang meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel.⁸

Infeksi HIV berkontribusi terhadap patogenesis SK dengan cara menimbulkan immunosupresi luar biasa dan merusak fungsi sel CD4. Infeksi HIV mengakibatkan gangguan regulasi sistem imun dengan mengubah ekspresi sitokin, seperti *interleukin-1*, *tumor necrosis factor- α* , dan *interleukin n-6*. Sitokin-sitokin yang terdapat dalam darah pasien HIV dapat menginduksi sel-sel vaskular endotel, sehingga menyerupai karakteristik sel *spindle*.

Di samping itu, dalam penelitian *in-vitro* ditunjukkan peranan sitokin-sitokin tersebut dalam mensekresikan sejumlah *angiogenic growth factor* (seperti *basic fibroblast growth factor*). Faktor lain yang berkontribusi terhadap patogenesis SK adalah protein yang berasal dari virus HIV-1, yaitu *transactivating protein HIV tat*, yang bersama-sama dengan *fibroblast growth factor* berperan sebagai mitogen yang dapat menginduksi proliferasi sel-sel SK. *Integrin* dan proses apoptosis berperan penting dalam proliferasi dan neovaskularisasi sel tumor SK.³

Penderita ini sudah terdiagnosis HIV sejak Juli 2016 dengan gejala penurunan berat badan lebih dari 10%, diare kronis lebih dari satu bulan, TB paru yang terdiagnosis dalam dua tahun terakhir, dan munculnya lesi SK. Gejala-gejala tersebut sesuai dengan kriteria WHO sebagai HIV stadium IV.⁹ Pada pasien ini juga didapatkan kadar CD4 rendah (< 100 sel/mL) persisten pada dua kali pemeriksaan terakhir.

Lesi SK berkembang bertahap, dimulai dari tahap makula (*patch stage*) kemudian berkembang menjadi plak (*plaque stage*) yang bisa berlanjut menjadi nodul yang lebih besar (*tumor stage*). Pada stadium tumor, SK bisa mengalami ulserasi, yang menyebabkan limfadenoma besar yang muncul sebagai pertumbuhan eksopitik (*cutaneous horn*), atau menginvasi jaringan di bawahnya (termasuk tulang). Terdapat dua stadium SK yang berkaitan dengan HIV, yaitu: T0 yang mengindikasikan tumor berlokasi pada kulit



dan saluran limfe dengan keterlibatan mukosa mulut minimal; T1 mengindikasikan SK dengan ulserasi dan edema, nodular oral SK, atau SK yang mengenai organ viseral.^{5,10}

Pada penderita ini didapatkan gambaran papul, plak, dan nodul keunguan multipel. Hal ini menunjukkan gambaran SK dalam berbagai stadium (*patch stage*, *plaque stage*, dan *tumor stage*) bisa muncul secara bersamaan pada satu individu. Pada pasien ini didapatkan lesi yang luas pada wajah, kelopak mata, mulut, badan, dan punggung tanpa keterlibatan organ viseral (**Gambar 2 dan 3**).



Gambar 2. Lesi di wajah

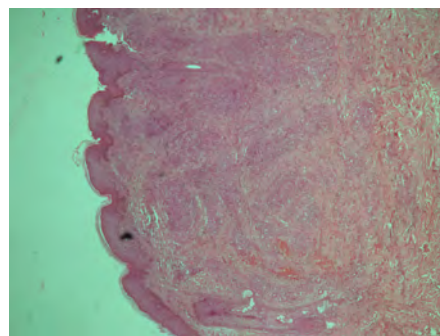


Gambar 3. Lesi di punggung

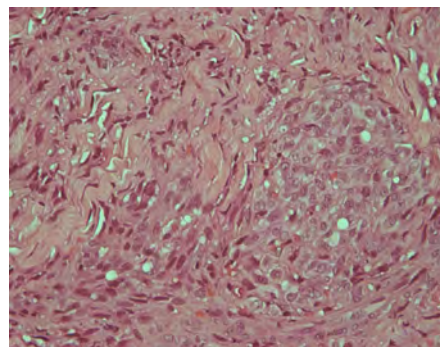
Standar baku (*gold standard*) penegakan diagnosis SK adalah melalui pemeriksaan

patologi anatomi.⁷ Gambaran histopatologi SK yang berkaitan dengan HIV (SK-HIV) cenderung sama dengan jenis SK lain. Akan tetapi, terdapat beberapa perbedaan minor, seperti: gambaran *dissecting vessel* yang lebih luas dengan mitosis dan anaplasia lebih sedikit pada SK-HIV.¹¹

Pada penderita telah dilakukan pemeriksaan histopatologis dengan biopsi dari satu lesi di toraks posterior. Gambaran morfologi khas pada penderita ini berupa gambaran proliferasi pembuluh darah dilapisi sel endotel dengan inti *plump* yang berbentuk *epitheloid*, sebagian sel berbentuk *spindle* atipik. Morfologi tersebut sesuai dengan gambaran SK pada stadium *patch* dan plak (*patch stage* dan *plaque stage*). Gambaran morfologi lain berupa: *foamy macrophage*, sel-sel limfosit, dan ekstrasvasi pigmen *hemosiderin* sesuai dengan gambaran khas SK pada stadium tumor (*tumor stage*) (**Gambar 4 dan 5**). Adanya pigmen *hemosiderin* pada pemeriksaan histopatologi ini tidak terlalu mengherankan karena adanya keterlibatan zat besi dalam patofisiologi SK. Morfologi berupa fokus *hyaline globule* yang juga didapatkan pada penderita ini mengindikasikan lesi SK yang lebih *advanced*.



Gambar 4. Gambaran morfologi pada pemeriksaan histopatologis (pembesaran 40x)



Gambar 5. Gambaran morfologi pada pemeriksaan histopatologis (pembesaran 100x)

Tujuan pengobatan SK adalah perbaikan gejala, pencegahan progresi, perbaikan secara kosmetik, mengurangi edema, dan pemulihan stres psikologis. Sampai saat ini belum ada terapi yang berhasil menyembuhkan SK. Pembedahan hanya diindikasikan untuk menghilangkan lesi-lesi yang mengganggu secara kosmetik, mengurangi *discomfort*, dan untuk kontrol lokal pertumbuhan tumor. Terapi lokal lain seperti: *external beam radiation*, terapi laser, *cryotherapy*, *photodynamic therapy*, *gel allitroinoin topical*, dan *vinblastin* intralesi hanya digunakan pada lesi-lesi yang besar dan mengganggu secara kosmetik.^{1,4,12,13}

Terapi sistemik dengan kemoterapi diindikasikan pada kasus-kasus SK dengan: lesi kulit luas (>25 lesi), lesi di mulut yang banyak, edema luas, lesi dengan progresivitas cepat, lesi di organ viseral, dan *flare SK*. Regimen yang direkomendasikan untuk terapi sistemik SK adalah *anthracyclines liposomal* dan *taxanes*.^{1,2,7,14} Beberapa penelitian terbaru telah berhasil mengembangkan mode terapi dengan hasil baik. Terapi tersebut antara lain: *interferon α*, *thalidomide*, terapi *antiherpes*, *imatinib*, dan *matriks inhibitor metalloproteinase* (Misalnya, *COL-3*).^{1,3,7,12}

Insidens SK turun signifikan pada pertengahan 1990, setelah diperkenalkannya *highly active antiretroviral therapy* (HAART), yang masih efektif hingga tahun 2000. Hal ini karena HAART memiliki efek memperbaiki respons imun, dan menghambat replikasi HIV dan angiogenesis.^{3,4,7} Data *National Cancer Institute SEER program* menunjukkan *overall survival* dalam 5 tahun sebesar 72%, jauh meningkat dari sebelumnya sebesar 10%. Terapi Sarkoma Kaposi pada era HAART dilakukan dengan mempertimbangkan beberapa parameter, seperti: perluasan lesi mukokutaneus, keterlibatan organ viseral yang mungkin mengancam nyawa (seperti *symptomatic lung Kaposi Sarcoma*), dan intensitas immunosupresi.

Kontrol optimal terhadap infeksi HIV dengan terapi *anti-retroviral* (ARV) merupakan komponen kunci terapi SK yang berkaitan dengan HIV. Terapi SK dengan kondisi lesi tidak luas (lesi <25), tanpa edema di proksimal dan tanpa keterlibatan mukosa lebih dianjurkan dengan pemberian HAART saja.^{1,12,13,15} Menurut *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*

LAPORAN KASUS



ART (*Antiretroviral Therapy*), terapi ART dimulai pada kondisi CD4 <200 cell/uL.^{12,13,16,17,18}

Penderita ini diberi terapi ARV lini kedua untuk memperbaiki imunitas dan kontrol optimal terhadap infeksi HIV. Terapi menunjukkan respons baik, dalam satu bulan pemberian ARV lini kedua tampak lesi mulai menipis dan menghilang. Prognosis penderita buruk berdasarkan *staging system (TIS system) AIDS Clinical Trials Group (ACTG)*. Penyebab

kematian pada pasien dengan Sarkoma Kaposi tidak selalu oleh Sarkoma Kaposi itu sendiri, tetapi oleh kelainan yang berhubungan dengan HIV-AIDS.^{13,15,19,20,21}

SIMPULAN

HIV/AIDS merupakan faktor risiko tersering untuk kasus penyakit Sarkoma Kaposi. Infeksi HIV berkontribusi terhadap patogenesis SK dengan cara menimbulkan immunosupresi luar biasa dan juga mengakibatkan

kerusakan fungsi sel CD4. Standar baku (*gold standard*) penegakan diagnosis SK adalah melalui pemeriksaan histopatologi, dengan ditemukannya gambaran khas berupa: proliferasi vaskular yang dikelilingi oleh sel endotel di dalam dermis, proliferasi sel *spindle*, ditemukannya *hemosiderin leiden macrophage* dan fokus *hyaline globule*. Kontrol optimal terhadap infeksi HIV dengan terapi anti-retroviral (ARV) merupakan komponen kunci terapi SK yang berkaitan dengan HIV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tschaler E. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Kaposi's sarcoma. 8th ed. McGraw-Hill Co; 2014.
2. Vieira F, Somerville J, Kennedy KL. Oral Kaposi's sarcoma in HIV positive patients. A case report and a review of literature. J AIDS Clin Res. 2014;5:349.
3. Thomas, Java. HIV-associated Kaposi's sarcoma. Clin Rev Article. 2000;22-32.
4. Union for International Cancer Control. Kaposi's sarcoma. Rev Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines 2014;1-9.
5. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N Engl J Med. 2002;347(21):1652-61.
6. Johnston C, Orem J, Okuku F, Kalinaki M, Saracino M, Katongole-Mbidde E, et al. Impact of HIV infection and Kaposi sarcoma on human herpes virus-8 mucosal replication and dissemination in Uganda. PLoS One. 2009;4:4222.
7. Radu & Pantanowitz. Kaposi sarcoma. Arch Pathol Lab Med. 2013;137: 289-94.
8. Expert reviews in molecular medicine. Model for the pathogenesis of AIDS-associated Kaposi Sarcoma (KS). Cambridge University Press; 2001
9. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in Adults and Adolescents. Recommendations for a public health approach 2010 revision [Internet]. 2010;48-53. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>
10. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in acquired immune deficiency syndrome; A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria; AIDS clinical trial group oncology committee. J Clin Oncol. 1989;7(9):1201-7
11. Grayson W. Recognition of dual or multiple pathology in skin biopsies from patients with HIV/AIDS. Patholog Res Int. 2011;2011:398546
12. Kaposi's sarcoma Spanish group. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. Clinical Infectious Diseases 2008;47:410-7
13. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS related Kaposi's sarcoma: State of the art and therapeutic strategies. Curr HIV Res. 2000;97:634-8.
14. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. N Engl J Med. 2000;342(14):1027-38.
15. Ahmed, Muktar HM. Epidemiology and treatment of Kaposi's sarcoma in HIV infected individuals in a poor resource setting. Global View of HIV Infection [Internet]. 2012. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.671.3801&rep=rep1&type=pdf>
16. OARAC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. 2016. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
17. Temprano Anrs Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 2015;373(9):808-22.
18. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4(5):5575. doi: 10.1371/journal.pone.0005575.
19. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015;373(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
20. New York State Department of Health Aids Institute. Immune reconstitution inflammatory syndrome (Iris) in Hiv-infected patients [Internet]. 2009. Available from: www.hivguidelines.org.
21. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi Sarcoma-associated herpes disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. Clin Infect Dis. 2008;47(9):1209-15