

*Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest (igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)
XIX. kerületi Egészségügyi Intézet Bőr- és Nemibeteg Gondozó, Budapest
(igazgató: Dr. Vargha Péter) közleménye*

Iatrogen Kaposi sarcoma remissziója sirolimus kezelés és röntgen irradiáció hatására

Remission of iatrogenic Kaposi's sarcoma under sirolimus treatment and X-ray irradiation

ERŐS NÓRA DR., BIHARI ÁGNES DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.,
HÁRSING JUDIT DR., DÉSAKNAI MÁRTON DR. ÉS KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az 59 éves nőbeteg anamnézisében chronicus glomerulonephritis, kétoldali zsugorvese szerepel, mely miatt 9 hónapig peritonealis dialysis, majd vesetranszplantáció történt. A műtétet követően cyclosporin A, mycophenolat mofetil és prednisolon immunszuppresszív kezelésben részesült. A transzplantáció után 15 hónappal észlelte a lábszárakon a 3-5 mm-es nagyságú, lividvörös papulák kialakulását. A bőrbioopszia a dermisben atípusos, orsó alakú sejtekből álló infiltrációt, érproliferációt, kiterjedt bevérzést, hemosiderin lerakódást igazolt. A iatrogen eredetű, vesetranszplantációt követő Kaposi sarcoma esetében belszervi manifesztáció, HIV fertőzés kizárható volt. A cyclosporin A helyett sirolimus került bevezetésre a bőrtünetek röntgen irradiációja mellett, mely hatására a folyamat reziduális hiperpigmentáció hátrahagyásával gyógyult. A szerzők röviden áttekintik a Kaposi sarcoma formáit, klinikopatológiai jellegzetességeit, pathomechanizmusát, külön kiemelve a iatrogen forma jellegzetességeit és terápiás lehetőségeit.

Kulcsszavak:

**Kaposi sarcoma - HHV-8 -
vesetranszplantáció - cyclosporin A-sirolimus**

SUMMARY

The 59-year-old female with end-stage chronic glomerulonephritis underwent a successful kidney transplantation followed by treatment with cyclosporin A, mycophenolat mofetil and prednisone. Fifteen months later erythematous violaceous, 3-5 mm papules developed on both legs. Histopathology of the skin biopsy confirmed the diagnosis of Kaposi's sarcoma with atypical spindle cell infiltrate, proliferating vessels, hemosiderin extravasation and deposition in the dermis. Visceral involvement as well as HIV infection were excluded. Cyclosporin A was substituted with sirolimus therapy, and the patient received local X-ray irradiation which resulted in remission of skin symptoms with residual hyperpigmentation. Clinical variants, pathological features and pathomechanism of Kaposi's sarcoma are discussed, focused on the iatrogenic variant of the disease and its therapeutic possibilities.

Key words:

**Kaposi's sarcoma - HHV-8 - kidney
transplantation - cyclosporin A-sirolimus**

Rövidítések

KSHV: Kaposi Sarcoma Associated Herpesvirus
HHV-8: Human Herpesvirus-8
VEGFR-3: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3
LANA-1: Latency Associated Nuclear Antigen-1

A Kaposi sarcoma egy multicentrikus, angiogén eredetű malignus daganat. A Kaposi Mór által 1872-ben elsőként leírt klasszikus, sporadikus forma mellett az 1950-es évektől ismerjük az Afrikában endémiás formát, az 1960-as évektől a szervtranszplantált, immunszupprimált betegeken jelentkező iatrogen formát, majd az 1980-as évek végétől a HIV pozitív betegeknél kialakult ún. AIDS-asszo-

ciált Kaposi sarcorrát. Az első két formában a betegség kevésbé progresszív lefolyást mutat.

A Kaposi sarcoma mind a négy típusában a Kaposi sarcomával asszociált herpesvírus (KSHV), újabb nevén a humán herpesvírus-8 (HHV-8) oki szerepét feltételezik. A vírust először 1994-ben izolálták AIDS-el asszociált Kaposi sarcomából (2). Azóta bebizonyosodott, hogy a gamma herpesvírusok közé tartozó HHV-8 megtalálható mind a négy klinikai forma bőrtünetében, a betegek nem érintett, normál bőrében és a vér mononukleáris sejtjeiben, elsősorban a B-lymphocytákban, kisebb mértékben a T-sejtekben és monocytákban (7, 9). Szero-

lógiai vizsgálattal (immunfluoreszcens array, Western blot, ELISA) a betegek vérében HHV-8 ellenes antitestek jelenléte igazolható. Hazánkban Dr. Horváth Attila professzor úr már 1986-ban bevezette a HIV szűrést és munkacsoportja élen járt a HHV-8 vizsgálatokban, de több munkacsoport is foglalkozott a HHV-8 és a Kaposi sarcoma kapcsolatával (12, 13, 15), valamint a HHV-8 jelenlétének differenciáldiagnosztikai jelentőségével pszedo-Kaposi sarcomában (6, 14).

A Kaposi sarcoma pathomechanizmusában döntő szerepet játszik a HHV-8 hatására létrejövő fokozott endothelialis VEGFR-3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3) expresszió, mely angiogenesishez és az orsó alakú sejtek proliferációjához vezet (11). Az endothelsejtek felszínén lévő, normál bőrben csak kismértékben jelenlévő, de a Kaposi sarcoma bőrtünetében és a környező normál sejtekben fokozottan kimutatható VEGFR-3 expresszióját a virion burok glikoprotein B aktiválja (17). A vírus jelenléte kimutatható a bőrből in situ hibridizációval, PCR-al, illetve a LANA-1 (Latency Associated Nuclear Antigen-1) immunhisztokémiai vizsgálatával. Az immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint a legtöbb orsósejt a vírussal csak látenszen fertőzött (LANA-1+), kisebb részük azonban replikációt mutató vírust tartalmaz, ezek a sejtek játszanak kulcsszerepet a lokális tumor-progresszióban (4).

A Kaposi sarcoma jellegzetes orsósejtjeinek eredete sokáig nem volt pontosan tisztázott. Korábban endothel eredetüket feltételezték endothelialis markerek – pl. CD31, CD34 – expressziója miatt, az újabb vizsgálatok szerint azonban a sarcoma sejtek lymphaticus endothelialis markereket – pl. VEGFR-3, lyve-1, podoplanin – expresszál-
nak (3). A sarcoma szövettani képére az orsósejtes proliferáció mellett jellemző a fokozott angiogenesis, számos vascularis járat jelenléte, a vörösvértestek extravazációja, következményes gyulladással, oedema és hemosiderin lerakódás. Ez utóbbi magyarázza a bőrtünetek jellegzetes kékesvörös színét.

A Kaposi sarcoma a bőrön lividvörös foltként kezdődik, melyből a progresszió során plakkok, végül nodularis-tumoros léziók fejlődnek ki, gyakran exulcerációval. A nyálkahártyák érintettsége és a belszervi manifesztáció gyakrabban fordul elő az AIDS-asszociált és a iatrogén formákban. Érintett lehet a gyomor, bél, máj, lép, tüdő, ritkábban a pharynx, szív, csontvelő, urogenitalis régió, vese, extrém ritkán az agy és szem.

Esetismertetés

Az 59 éves nőbeteg anamnézisében ulcus duodeni, myoma uteri miatt végzett hysterectomia és adnexectomia, struma nodosa szerepel. 1984 óta ismert hypertoniája, chronicus glomerulonephritis, melyet kétoldali zsugorvese kialakulása kísért. 2003 áprilisától peritonealis dialysisre szorult, majd 9 hónap elteltével a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján cadaver vese beültetése történt. A vesetranszplantációt követően cyclosporin A (Sandimmun Neoral®), mycophenolat mofetil (CellCept®) és alacsony dózisu prednisonon (Prednison®) kezelésben részesült. A vesetranszplantáció után 15 hónappal észlelte először a jobb lábszár

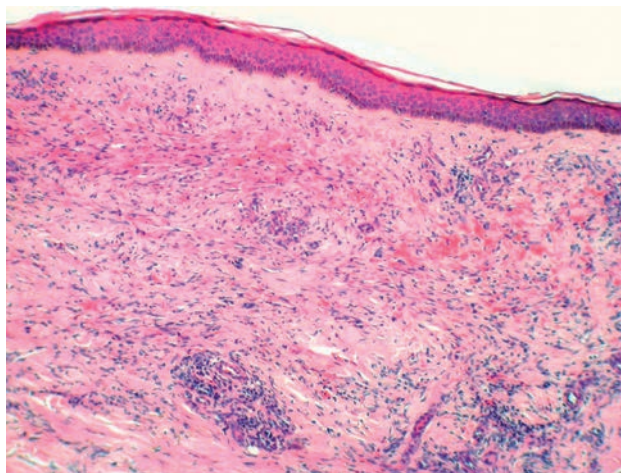


1. ábra

A lábszárakon 3-5 mm nagyságú, csoportos, lividvörös papulák

alsó harmadában egy 5x8 cm nagyságú területen a csoportosan elhelyezkedő, 3-5 mm nagyságú, lividvörös, lapos papulák, kisebb nodusok megjelenését. Később hasonló tünetek alakultak ki a bal lábszár elülső felszínén is (1. ábra).

A klinikai kép és anamnézis alapján Kaposi sarcoma lehetősége merült fel. A szövettani vizsgálat az ellapult epidermis alatt a dermisben mérsékelt fokú érproliferációt, kiterjedt bevérzést, fokális hemosiderin lerakódást, pozitív Berliini-kék reakciót igazolt, a számos orsó alakú, atípusos sejtől álló infiltrátum mellett (2. ábra). A paraffinos blokkból végzett PCR vizsgálattal a HHV-8 jelenlétét nem tudtuk igazolni.



2. ábra

Ép hám alatt, a dermis felső részében mérsékelt érproliferáció, atípusos, orsó alakú sejtek, kiterjedt bevérzés (HE, x 40)

A beteg kivizsgálása során kóros laboratóriumi eltérést, HIV szeropozitivitást nem találtunk, képalkotó vizsgálatokkal (mellkas röntgen, hasi ultrahang, inguinalis régiók nyirokcsomó ultrahang vizsgálata) a Kaposi sarcoma belszervi manifesztációja kizárható volt. Terápiás célzattal a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán a cyclosporin A helyett sirolimus (Rapamune®) került bevezetésre. Klinikánkon a bőrtünetek röntgen irradációját végeztük 10x2 Gy dózisban (Dermapan III, 43 kV, 0,6 mm Al szűrő). A folyamat reziduális hiperpigmentáció hátrahagyásával gyógyult, és a beteg a több éves utánkövetés során tünetmentes maradt.

Megbeszélés

Esetünk a Kaposi sarcoma iatrogén formájának felelt meg, melyet elsősorban vese-, ritkábban egyéb szerv, vagy csontvelő átültetése után észlelnek, immunszupprimált betegeken. Irodalmi adatok szerint a Kaposi sarcoma 500-szor gyakrabban fordul elő vesetranszplantált betegeknél, mint az átlagpopulációban (8). A transzplantáció után a tünetek relatíve korán kezdődnek (átlag: 13 hónap), gyakran kíséri lymphoedema, és gyakori, kb. 25-50%-os a visceralis érintettség. A betegség kimenetelét döntően az immunszuppresszió mértéke szabja meg. A gyógyszerek módosítása vagy elhagyása után – egyéb kezelés nélkül is – spontán regresszióról számolnak be, míg az immunszuppresszió folytatása a folyamat progressziójához vezet. Esetünkben a bőrtünetek a vesetranszplantáció után 15 hónappal kezdődtek, gyorsan progrediáltak, de visceralis érintettség nem kíséerte. A cyclosporin A kezelés leállítása, sirolimus terápia bevezetése és röntgen irradáció hatására a bőrtünetek regrediáltak, és a beteg utánkövetése során nem recidiváltak.

Az immunszuppresszív és immunmoduláns szerek közül a cyclosporin A-ról is kimutatták a Kaposi sarcomát provokáló hatást, hiszen fokozza a pathomechanizmusban döntő szerepet játszó VEGFR expresszióját, gátolja a DNS repairt és ezáltal elősegíti a tumorsejtek növekedését (10). A cyclosporin A elhagyása már önmagában is terápiás hatású lehet, a léziók visszafejlődése megindul (16). Az alternatív immunszuppresszív szerként használatos sirolimus ezzel szemben antineoplasztikus, antiangiogén hatású, gátolja a VEGFR expresszióját (5,16). Betegünk esetében a cyclosporin A elhagyása, a sirolimus bevezetése mellett felületi röntgen irradációt is alkalmaztunk, mely lényeges mellékhatás nélküli, igen magas gyógyulási arányt eredményező eljárás napjainkban is (1).

IRODALOM

1. *Caccialanza M. és mtsai*: Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *JEADV* (2008) 22, 297-302.
2. *Chang Y. és mtsai*: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* (1994) 266, 1865-1869.
3. *Dupin N., Grange P. A.*: Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Invest. Dermatol.* (2006) 126, 545-547.
4. *Grundhoff A., Ganem D.*: Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis. *J. Clin. Invest.* (2004) 113, 124-136.
5. *Guba M és mtsai*: Sirolimus inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* (2002) 8, 128-135.
6. *Harmos F. és mtsai*: A VEGFR és a HHV-8 LANA eltérő expressziója Kaposi szarkómákban és pseudo-Kaposi szarkómában. *Bőrgy. Vener. Szle* (2001) 77, 267-271.
7. *Harrington W. J. és mtsai*: Human herpesvirus type 8 DNA sequences in cell-free plasma and mononuclear cells of Kaposi's sarcoma patients. *J. Infect. Dis.* (1996) 174, 1101-1105.
8. *Hayward G. S.*: Initiation of angiogenic Kaposi's sarcoma lesions. *Cancer Cell* (2003) 3, 1-3.
9. *Henry M. és mtsai*: Infection of circulating CD34+ cells by HHV-8 in patients with Kaposi s sarcoma. *J. Invest. Dermatol.* (1999) 113, 613-616.
10. *Herman M. és mtsai*: Effects of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* (2001) 137, 14-20.
11. *Jussila L. és mtsai*: Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Res.* (1998) 58, 1599-1604.
12. *Kemény L. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8: A new virus in human pathology. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1997) 37, 107-113.
13. *Nagy K.*: Kaposi sarcoma 1872-2004. *Bőrgy. Vener. Szle* (2004) 80, 165-168.
14. *Nagy Sz. és mtsai*: Új differenciáldiagnosztikai marker Kaposi szarkóma és pseudo-Kaposi szarkóma elkülönítésben. *Bőrgy. Vener. Szle* (1999) 75, 47-50.
15. *Remenyik É. és mtsai*: Klasszikus Kaposi sarcoma. Retrospektív tanulmány. *Bőrgy. Vener. Szle* (2004) 80, 117-122.
16. *Stallone G. és mtsai*: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N. Eng. J. Med.* (2005) 352, 1317-1323.
17. *Zhang X. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 alters endothelial function and enhances infection. *J. Biol. Chem.* (2005) 280, 26216-26224.