

Rozsiana, skórna, klasyczna postać mięsaka Kaposiego u pacjenta pochodzenia polskiego – opis przypadku

Disseminated cutaneous classical Kaposi's sarcoma in a Polish man – case report

Magdalena Żychowska, Aleksandra Batycka-Baran, Wojciech Baran, Joanna Maj

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeegl Dermatol 2015, 102, 539–544

DOI: 10.5114/dr.2015.55704

SŁOWA KLUCZOWE:

HIV, mięsak Kaposiego, HHV-8.

KEY WORDS:

HIV, Kaposi's sarcoma, HHV-8.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Mięsak Kaposiego jest nowotworem angioproliferacyjnym występującym w czterech odmianach klinicznych. Postać klasyczna występuje głównie u starszych mężczyzn pochodzenia żydowskiego lub zamieszkujących kraje basenu Morza Śródziemnego, ponadto charakteryzuje się predylekcją do zajmowania kończyn dolnych oraz łagodnym, wieloletnim przebiegiem. Zmiany najczęściej są ograniczone do skóry, a do zajęcia narządów wewnętrznych dochodzi w 4–15% przypadków.

Cel pracy. Przedstawienie i omówienie odmiany klasycznej mięsaka Kaposiego oraz zwrócenie uwagi na możliwości terapeutyczne.

Opis przypadku. Przedstawiamy przypadek 77-letniego mężczyzny pochodzenia polskiego z licznymi ograniczonymi do skóry czerwono-purpurowymi guzkami i blaszkami w przebiegu mięsaka Kaposiego. Badania w kierunku zakażenia HIV oraz wywiad dotyczący leczenia immunosupresyjnego były negatywne.

Wnioski. Postać klasyczna mięsaka Kaposiego charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, dlatego zwraca się uwagę na rozsądną kwalifikację pacjentów do leczenia systemowego. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy kierować się stopniem zaawansowania, zajęciem narządów wewnętrznych, powikłaniami choroby, wiekiem pacjenta oraz obecnością schorzeń towarzyszących.

ABSTRACT

Introduction. Kaposi's sarcoma is an angioproliferative neoplasm of four distinct clinical forms. The classical variant is mainly seen in males of Jewish or Mediterranean origin. Skin lesions are predominantly located on the lower limbs. The disease is characterized by a slow and indolent course. In most patients the lesions are limited to skin, and internal involvement is observed in 4–15% of cases.

Objective. To present and discuss the classical variant of Kaposi's sarcoma and highlight therapeutic options.

Case report. A 77-year-old man of Polish origin, with negative history of immunosuppressive therapy, presented with multiple disseminated red-to-purple nodules and plaques. Histopathological examination confirmed the diagnosis of Kaposi's sarcoma. HIV screening was negative.

Conclusions. As classical Kaposi's sarcoma is characterized by an indolent course, systemic chemotherapy is not always required. Staging, internal involvement, complications, patient's age and concomitant diseases should be taken into consideration when choosing the best therapeutic option.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Żychowska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 669 422 237
e-mail:
magda.zychowska@gmail.com

WPROWADZENIE

Mięsak Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma* – KS) jest nowotworem angioproliferacyjnym wywodzącym się z komórek śródbłonka, opisanym po raz pierwszy przez Moritza Kaposiego w 1872 roku [1]. W piśmiennictwie istnieje podział na 4 warianty choroby [2]:

- klasyczny – występuje u osób immunokompetentnych,
- endemiczny – pojawia się głównie w populacji dziecięcej w Afryce,
- jatrogeny – związany z leczeniem immunosupresyjnym (np. po przeszczepach narządowych),
- związany z zakażeniem HIV.

Odmiana klasyczna występuje głównie u starszych mężczyzn zamieszkujących Europę Wschodnią, rejony basenu Morza Śródziemnego lub u osób pochodzenia żydowskiego [2]. Klinicznie obserwuje się liczne czerwono-purpurowe grudki, guzki, blaszki, mające tendencję do zajmowania kończyn



Rycina. I. Na tułowiu i kończynach górnych obecne rozlane, dobrze odgraniczone czerwono-purpurowe grudki i blaszki

Figure 1. Disseminated, well-demarcated, purple-red papules and plaques on the back and upper extremities

dolnych. Odmiana ta charakteryzuje się powolnym, wieloletnim przebiegiem, a zmiany są najczęściej ograniczone do skóry [2]. Do zajęcia narządów wewnętrznych (wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego) dochodzi w 4–15% przypadków [3].

CEL PRACY

Prezentujemy przypadek klasycznej postaci mięsaka Kaposiego u pacjenta pochodzenia polskiego w celu zwrócenia uwagi na obraz kliniczny tej odmiany i rokowanie oraz omówienia możliwości terapeutycznych.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 77-letni, pochodzenia polskiego, niepalący papierosów został przyjęty do Kliniki Dermatologii w celu diagnostyki i leczenia rozsianych zmian skórnych typu czerwono-purpurowych grudek i guzków, bez cech rozpadu. Pierwsze zmiany skórne pojawiły się około 15 lat przed hospitalizacją na tułowiu i początkowo nie powodowały żadnych dolegliwości subiektywnych, takich jak świąd, bolesność, pieczenie. W ciągu ostatniego roku zaczęły pojawiać się liczne nowe zmiany, głównie na kończynach dolnych w okolicy podudzia i grzbietów stóp, gdzie miały tendencję do zlewania się. Zmianom na kończynach towarzyszył szybko narastający ciastowaty obrzęk, bardziej nasilony po stronie prawej. Ponadto przy przyjęciu obserwowano rozsiane czerwono-purpurowe guzki i blaszki, dobrze odgraniczone od otoczenia, zlokalizowane na tułowiu, przedramionach i ramionach (ryc. 1–3). Pacjent przebył udar niedokrwienny mózdzku i mózgu w 1986 roku, zakrzepicę żyły centralnej siatkówki oka lewego w latach 80. ubiegłego wieku oraz zabieg wszczepienia stymulatora serca z powodu zespołu chorej zatoki. Zaprzeczał jednak stosowaniu w przeszłości leczenia immunosupresyjnego, w tym glikokortykosteroidoterapii. Powodem zgłoszenia się do lekarza było ograniczenie poruszania i dolegliwości bólowe związane z narastającym obrzękiem limfatycznym kończyn dolnych.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono eozynofilię, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny oraz D-dimerów. Ze względu na podejrzenie mięsaka Kaposiego na podstawie obrazu klinicznego zmian pobrano pojedynczy guzek z przedramienia do badania histopatologicznego z immunofenotypowaniem. Pomiędzy naczyniami krwionośnymi stwierdzono charakterystyczne dla mięsaka Kaposiego komórki wrzecionowate – CD31 (+), CD34 (+). Wykryto również ludzkiego wirusa opryszczki typu 8



Rycina 2. Zlewnie czerwono-brązowe guzki i blaszki zlokalizowane na kończynach dolnych, z towarzyszącym obrzękiem limfatycznym, bardziej nasilonym po stronie prawej

Figure 2. Confluent brownish-red nodules and plaques on the lower legs with concomitant lymphatic edema more pronounced on the right side

- HHV-8 (+). Stwierdzono ekspresję antygenu proliferacyjnego Ki67 w 10% jąder komórkowych. W badaniu serologicznym wykryto obecność krążących przeciwciał skierowanych przeciwko HHV-8. Dwukrotnie, z oddzielnych próbek krwi, wykonywano badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HIV metodą ELISA i otrzymano wyniki ujemne. W celu oceny zaawansowania choroby wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej (cienie plamiste odpowiadające zmianom pozapalnym) oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i węzłów chłonnych obwodowych (bez nieprawidłowości). W badaniu ultrasonograficznym żył kończyn dolnych nie stwierdzono cech niewydolności układu powierzchownego i głębokiego. W trakcie hospitalizacji wykonano krioterapię ciekłym azotem pojedynczych zmian oraz konsultowano pacjenta onkologicznie. Ze względu na szybką progresję zmian skórnych w ostatnim roku oraz obecność nasilonego obrzęku limfatycznego utrudniającego poruszanie się wstępnie zakwalifikowano chorego do leczenia pegy-



Rycina 3. Czerwono-purpurowe guzki i blaszki na prawym ramieniu

Figure 3. Purple red nodules and plaques on the right arm

lowaną liposomalną doksorubicyną w rejonowej poradni onkologicznej.

OMÓWIENIE

Klasyczna odmiana KS jest rzadkim wariantem choroby, rozwijającym się u osób immunokompetentnych, HIV-ujemnych, z negatywnym wywiadem w kierunku stosowania leczenia immunosupresyjnego. Odmiana ta przeważa u mężczyzn, przy czym proporcje mężczyzn do kobiet podawane w piśmiennictwie mieszczą się w granicach od 15 : 1 do 3 : 1. Rozpoznanie ustala się głównie w 5.-8. dekadzie życia [4]. Klasyczna odmiana występuje u osób pochodzenia żydowskiego, zamieszkujących Europę Wschodnią lub kraje basenu Morza Śródziemnego, natomiast rzadko jest spotykana w Europie Północnej i Stanach Zjednoczonych. W Europie najwyższe współczynniki zapadalności na odmianę klasyczną

notuje się na Sycylii i Sardynii, a najniższe – w Anglii, Walii i Danii [5]. Przedstawiony pacjent zaprzeczał pochodzeniu żydowskiemu lub śródziemnomorskiemu.

W Polsce brakuje wiarygodnych danych statystycznych oceniających częstość występowania odmiany klasycznej KS. Według Krajowego Rejestru Nowotworów KS w Polsce stanowi 0,02% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 0,01% u kobiet. W 2010 roku zgłoszono 13 przypadków KS u mężczyzn, gdzie szczyt zachorowań przypadał na trzecią dekadę życia, i 9 przypadków u kobiet (szczyt zachorowań na przełomie czwartej i piątej dekady życia). Przeżycia 5-letnie wynoszą 70,9% dla mężczyzn i 52,9% dla kobiet. We wspomnianym rejestrze nie różnicowano jednak poszczególnych typów KS, dlatego prawdopodobnie dane te dotyczą głównie postaci związanych z zakażeniem HIV.

Większość (90%) przypadków odmiany klasycznej dotyczy dystalnych odcinków kończyn dolnych, natomiast obrzęk limfatyczny może być obecny aż u 42% pacjentów [6]. Odmiana klasyczna charakteryzuje się dobrym rokowaniem z rzadkim zajęciem narządów wewnętrznych. W badaniu epidemiologicznym w Maroku zajęcie innych narządów poza skórą stwierdzono w 16% przypadków, z czego najczęściej były to węzły chłonne, a następnie płuca i przewód pokarmowy [6].

Pierwsze wykwity mają na ogół postać czerwonych lub purpurowych plam i grudek. Zmiany mogą powoli się powiększać, tworząc guzki i blaszki, z tendencją do rozpadu i tworzenia owrzodzeń. Do rzadkości należy występowanie wykwitów pęcherzowych lub zmian brodawkowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na bardziej agresywny przebieg odmiany klasycznej w przypadku nietypowej lokalizacji zmian skórnych obejmującej uszy, nos, powieki, narządy płciowe i spojówki [7]. Czas od pojawienia się pierwszych zmian skórnych do ustalenia rozpoznania wynosi średnio 1 rok, ale może sięgać nawet 20 lat, co wynika z późnego zgłaszania się pacjentów po pomoc lekarską i potwierdza łagodny przebieg choroby [2].

Za czynnik etiologiczny KS uznaje się ludzki wirus opryszczki typu 8 (ang. *human herpes virus 8* – HHV-8). Obecność wirusa można wykryć we wszystkich odmianach KS – klasycznej, endemicznej, jatrogennej i związanej z zakażeniem HIV [8]. HHV-8 stwierdza się również bezpośrednio w charakterystycznych dla KS komórkach wrzecionowatych [8, 9], dlatego też w literaturze anglojęzycznej wirus ten jest powszechnie określany mianem wirusa opryszczki związanej z mięsakiem Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* – KSHV). Zakażenie HHV-8 występuje dość powszechnie, a KS rozwija się jedynie u 0,01–0,03% zakażonych osób po 50. roku życia [9]. Wciąż nie zidentyfikowano czynników promu-

jących rozwój KS u pacjentów zakażonych HHV-8. Prawdopodobnie u osób o niezidentyfikowanej jeszcze podatności genetycznej do rozwoju nowotworu mogą się przyczynić czynniki endokrynologiczne i prozapalne [10]. Do rzadkości należy występowanie odmiany klasycznej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, dlatego wielu autorów sugeruje ochronny wpływ żeńskich hormonów płciowych na rozwój KS u osób zakażonych HHV-8. W kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że palenie papierosów zmniejsza ryzyko wystąpienia mięsaka u osób zakażonych HHV-8 [8, 11].

W obrazie histopatologicznym charakterystyczne są proliferacja komórek wrzecionowatych, komórek śródbłonka, obecność wynaczynionych erytrocytów, makrofagów obciążonych złogami hemosyderyny oraz typowego dla wczesnych stadiów choroby miernie nasilonego nacieku zapalnego [12]. Opisa- no również nietypowe obrazy histopatologiczne KS – anaplastyczny, mikroguzkowy i przypominający naczyńniaka limfatycznego lub jamistego [13]. Ze względu na różnorodność form klinicznych i histopatologicznych różnicowanie z wieloma łagodnymi i złośliwymi guzami naczyniowymi oraz nowotworami tkanek miękkich może być trudne. Wielu autorów podkreśla znaczenie wykrycia HHV-8 w bioptatach [2, 9, 14].

W piśmiennictwie znane są również doniesienia o częstszym występowaniu innych pierwotnych nowotworów złośliwych, zarówno guzów litych, jak i rozrostów limfoproliferacyjnych u pacjentów z odmianą klasyczną KS. Częstość występowania drugiego nowotworu złośliwego szacuje się na 9% – najczęściej jest to rak płuca, rak gruczołu krokowego lub rak jelita grubego [15].

Klasyczna odmiana KS charakteryzuje się dobrym rokowaniem i rzadko prowadzi do zgonu. Głównymi przyczynami zgonów pacjentów z tą odmianą są: choroby sercowo-naczyniowe, powikłania stosowanej chemioterapii lub inne towarzyszące nowotwory złośliwe. Śmiertelność związana z zajęciem narządów wewnętrznych w odmianie klasycznej szacuje się na 1,6–10,7% [2, 3].

Ponieważ choroba występuje przeważnie u ludzi w podeszłym wieku, prawdziwym wyzwaniem wydaje się odpowiednia kwalifikacja pacjentów do potencjalnie agresywnego i toksycznego leczenia chemioterapeutycznego.

Nie ma obecnie powszechnie przyjętej klasyfikacji stopnia zaawansowania odmiany klasycznej KS. W 2003 roku Brambilla i wsp. [16] zaproponowali 4-stopniowy system oceny zaawansowania, oparty na ocenie morfologii zmian skórnych, lokalizacji, obecności powikłań i zajęcia narządów wewnętrznych. Celem tej nowej klasyfikacji ma być ułatwienie kwalifikacji pacjentów do chemioterapii. Stadium I

obejmuje zmiany plamisto-guzkowe, zlokalizowane na kończynach dolnych o powolnym, niezłośliwym przebiegu. W stadium II (naciekowym) obserwuje się miejscowo złośliwe zmiany skórne w postaci blaszek, również ograniczone do kończyn dolnych. W stadium III obecne są blaszki i guzki o wyraźnym naczyńowym charakterze, mogące szerzyć się poza kończyny dolne, zmiany wykazują miejscową złośliwość. Stadium IV charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych nie tylko na kończynach dolnych, lecz także na tułowiu i głowie, a przebieg choroby jest agresywny, szybki, z zajęciem narządów wewnętrznych. Autorzy wspomnianej klasyfikacji [16] do powikłań choroby zaliczają: obrzęk limfatyczny, krwawienie, dolegliwości bólowe, zaburzenia funkcjonowania (np. ograniczenie poruszania) i obecność owrzodzenia. Powikłania te występują zazwyczaj w stadium III-IV, obrzęk limfatyczny może być obecny już w stadium II, rzadko w stadium I [16, 17]. Systemową chemioterapię należy rozważać u pacjentów w stadium III i IV, a także w stadium II o szybkim przebiegu z obecnością powikłań. W stadium I i II o powolnym przebiegu należy się ograniczyć do miejscowych metod terapeutycznych [17]. Metodą z wyboru w postaciach rozszkanych z zajęciem narządów wewnętrznych jest pegylowana liposomalna doksorubicyna, a do alternatywnych metod zalicza się: etopozyd, winblastynę, bleomycynę, interferon $\alpha 2b$ i taksany. W stadium I i II należy rozważać przede wszystkim leczenie miejscowe – wycięcie chirurgiczne zmian, krioterapię, radioterapię, doogniskowe iniekcje winkrystyny. Nowe strategie terapeutyczne uwzględniają również stosowanie preparatów o działaniu immunomodulującym i antyangiogennym – 5% imikwimodu lub talidomidu [17].

Trzeba pamiętać, że leczenie odmiany klasycznej KS istotnie różni się od postępowania w znacznie częstszej postaci związanej z zakażeniem HIV. W przypadku łagodnego lub umiarkowanego KS (ograniczonego do skóry i/lub węzłów chłonnych, bez zajęcia narządów wewnętrznych i upośledzenia funkcjonowania) u pacjenta HIV-pozytywnego należy jak najszybciej włączyć leczenie antyretrowirusowe. Jeżeli mimo stosowania terapii antyretrowirusowej dochodzi do progresji KS, wskazane jest dołączenie chemioterapii. W przypadku ciężkiej postaci KS (przebiegającej z zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc i przewodu pokarmowego lub w przypadku obecności nasilonych zmian w jamie ustnej uniemożliwiających żucie i połykanie, lub bolesnego obrzęku narządów płciowych lub kończyn dolnych) powinno się jak najszybciej rozpocząć skojarzone leczenie antyretrowirusowe z chemioterapią [18].

WNIOSKI

Klasyczna odmiana KS jest rzadko spotykana w populacji polskiej. Choroba charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, dlatego zwraca się uwagę na rozważną kwalifikację do agresywnego leczenia, które może zwiększyć śmiertelność. Przy wyborze opcji terapeutycznej powinniśmy kierować się stopniem zaawansowania, zajęciem narządów wewnętrznych, powikłaniami choroby, wiekiem pacjenta oraz obecnością schorzeń towarzyszących.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Schwartz R.A.:** Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 2004, 87, 146-151.
2. **Antman K., Chang Y.:** Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000, 342, 1027-1038.
3. **Lospalluti M., Mastroianni M., Looconcole F., Conte A., Rantuccio F.:** Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. *Dermatology* 1995, 191, 104-108.
4. **Einesmith T.H., Shrum J.P.:** Kaposi's sarcoma. *Int J Dermatol* 1994, 33, 755-762.
5. **Iscovich J., Boffetta P., Franceschi S., Azizi E., Sarid R.:** Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000, 88, 500-517.
6. **Errihani H., Berrada N., Raissouni S., Rais F., Mrabti H., Rais G.:** Classic Kaposi's sarcoma in Morocco: clinico-epidemiological study at the National Institute of Oncology. *BMC Dermatol* 2011, 11, 11-15.
7. **Safai B.:** Kaposi's sarcoma: a review of the classical and epidemic forms. *Ann N Y Acad Sci* 1984, 437, 378-382.
8. **Boschoff C., Schulz T.F., Kennedy M.M., Graham A.K., Fisher C., Thomas A. i inni:** Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med* 1995, 1, 1274-1278.
9. **Patel R.M., Goldblum J.R., Hsi E.D.:** Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. *Mod Pathol* 2004, 17, 456-460.
10. **Foster C.B., Lehrnbecher T., Samuels S., Stein S., Mol F., Melcalf J.A. i inni:** An IL-16 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi's sarcoma in men infected with the human immunodeficiency virus. *Blood* 2000, 96, 2562-2567.
11. **Goedert J.J., Vitale F., Lauria C., Serraino D., Tamburini M., Montella M. i inni:** Classical Kaposi's Sarcoma Working Group. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 1712-1718.
12. **Joeng E.H., Koo D.H., Lee S.H., Bang K.B., Park E.H., Soel J.S. i inni:** Aggressive classical Kaposi's sarcoma mimicking malignant lymphoma. *Pathol Oncol Res* 2012, 18, 1067-1069.
13. **Grayson W., Pantanowitz L.:** Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2008, 25, 3-31.
14. **Onak Kandemir N., Barut F., Dogan Gun B., Solak Tekin N., Hallac Keser S., Oguz Ozdamar S.:** Cavernous hemangioma-like Kaposi sarcoma: histomorphologic features and differential diagnosis. *Case Rep Med* 2013, 2013, 959812.

15. **Giraldo F., Beth F., Huang E.S.:** Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus (GMV) III: GMV. 1 DNA and early antigens in Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1980, 26, 23-29.
16. **Brambilla L., Boneschi V., Taglioni M., Ferrucci S.:** Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003, 13, 83-86.
17. **Di Lorenzo G.:** Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, 68, 242-249.
18. **Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults.** World Health Organization, Geneva, 2014.

Otrzymano: 15 VII 2015 r.

Zaakceptowano: 5 X 2015 r.