

Kaposiho sarkom po alogenní transplantaci periferních krvetvorných buněk s nemyeloablativní přípravou – kazuistika

Vokurka S.¹, Kazakov D.², Koza V.¹, Pizinger K.³, Vozobulová V.¹, Švojgrová M.¹

¹Hematologicko-Onkologické oddělení, Fakultní nemocnice v Plzni

²Patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice v Plzni

³Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

Souhrn

Rozvoj iatrogenního podtypu Kaposiho sarkomu (KS) po transplantaci krvetvorných buněk je extrémně vzácný. Je prezentován první případ výskytu u české 58leté, HIV negativní ženy s akutní B-lymfoblastickou leukémií (B-ALL), u které došlo k rozvoji KS ve dnech 90 až 120 po sourozenecké alogenní transplantaci periferních krvetvorných buněk s nemyeloablativní přípravou. Sarkom spontánně a pozvolna ustupoval v rozsahu dní 270 až 390 po transplantaci, kdy již nedocházelo k výskytu žádných významných infekcí a původně intenzivní imunosupresivní léčba pro akutní reakci štěpu proti hostiteli (GvHD) byla silně redukována.

Klíčová slova: Kaposiho sarkom, sekundární malignita, akutní lymfoblastická leukémie, alogenní transplantace krvetvorných buněk

Summary

Vokurka S., Kazakov D., Koza V., Pizinger K., Vozobulová V., Švojgrová M.: Kaposi's sarcoma after non-myeloablative allogeneic peripheral stem cell transplantation – case report

The iatrogenic subtype of Kaposi's sarcoma (KS) is extremely rare after stem cell transplantation. We present here the first case report in the Czech Republic, in a 58-year-old woman with acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL), who had developed KS in the period of days 90 to 120 after sibling donor allogeneic peripheral stem cell transplantation. KS spontaneously and gradually regressed within days 270 to 390 post-transplant, when no clinically important infections were more evident, and intensive immunosuppressive treatment given for acute graft versus host disease (GvHD) was markedly reduced.

Key words: Kaposi's sarcoma, secondary malignancy, acute lymphoblastic leukemia, allogeneic stem cell transplantation

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 1, p. 32–34.

Úvod

Kaposiho sarkom (KS) se typicky manifestuje v podobě vícečetných hyperpigmentovaných, až sytě fialových kožních papul a plaků. Postihovat může i sliznici dutiny ústní, gastrointestinální trakt, lymfatické uzliny a plíce.

Histologicky je KS reprezentován proliferací neoplastických vřetenovitých endotelií vytvářejících nepravidelně abnormální cévy. V patologické tkáni jsou pak pravidelně detekovány sekvence DNA lidského herpetického viru 8 (Human herpesvirus 8, HHV-8), který je mimo jiné zodpovědný za kódování genů stimulačních angiogenezi.

Prevalence KS u pacientů po transplantaci ledvin se blíží 4 % (6). Na druhé straně, u pacientů po transplantacích krvetvorných buněk je KS raritní, ačkoliv HHV-8 séropozitivita je v této populaci obecně vysoká – 12 % kanadských a 18 % francouzských pacientů (7, 8). Doposud, podle dostupných literárních sdělení, bylo popsáno pouze pět případů výskytu KS po alogenní transplantaci krvetvorných buněk po myeloablativní nebo nemyeloablativní přípravě, přičemž žádný zatím v České republice (9–13).

Případ

V únoru 2004 byla na našem oddělení u zdravé, 58leté a HIV negativní pacientky diagnostikována akutní B-lymfoblastická leukémie s přítomností Ph-1 chromozomu a pozitivitou fúzního genu bcr-abl. Indukční léčbou (prednison, vinkristin, idarubicin) bylo dosaženo hematologické kompletní remise. V dubnu 2004 po nemyeloablativní přípravě s fludarabinem a melfalanem (Fludara 30 mg/m² v den -5 až -2, Alkeran 140 mg/m² v den -1 před převedením štěpu) podstoupila pacientka transplantaci periferních krvetvorných buněk od HLA-identického bratra. Kompletní molekulární remise a plný dárcovský chimérismus byl dosažen ve 30. dni (den +30) od transplantace. Pro rozvoj akutní reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) s postižením kůže, st. II dle Glucksberga, bez histologické verifikace, byla ode dne +23 po transplantaci doplněna původní imunosupresivní léčba s cyklosporinem A o metylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den s postupnou redukcí v následném období. V den +120 byla léčba cyklosporinem A ukončena a dávka kortikoidu v té době již snížena na 4 mg ob den. Pro nový rozvoj histologicky verifikované GvHD od dne +140

s postižením kůže, střevní sliznice a jater byla původní kombinovaná imunosuprese opět ode dne +150 plně obnovena. V potransplantačním období do dne +160 proběhly u pacientky opakované infekční komplikace včetně invazivní aspergilové plicní infekce a enterokolitidy s pozitivitou *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicilin-rezistentní *Staph. aureus* (MRSA) a *Candida albicans* a celkem 5x byla metodikou PCR-DNA prokázána reaktivace cytomegalovirové (CMV) infekce s dosažením clearance viru při „preemptivní léčbě“ (léčba při prvních známkách počínající CMV infekce) s ganciclovirem nebo foscavirem.

V průběhu dní +90 až +120 se postupně na končetinách, trupu a hlavě pacientky rozvinuly vícečetné tmavší, až syté fialové, nebolestivé, 3-10 mm veliké papuly s hladkým lesklým povrchem (obr. 1). Histologické vyšetření nodulu prokázalo proliferaci vřetenovitých, atypických endotelií s přítomností PAS pozitivních globulů, přítomnost abnormálních cév, depozita hemosiderinu a extravazáty erytrocytů. Molekulárně-geneticky PCR analýzou byly v tkáni prokázány DNA sekvence HHV-8 viru s použitím primeru Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus (KSHV-1 a KSHV-2) (14). Hladiny imunoglobulinů se u pacientky v té době pohybovaly na hodnotách IgG 4,0 g/l, IgA 0,3 g/l and IgM 0,2 g/l. Počet CD4 pozitivních lymfocytů (T-pomocné lymfocyty) byl 133/μl, CD8 (T-supresorové lymfocyty) 93/μl, CD-19 (B-lymfocyty) 8/μl, CD-16 a CD-56 (NK buňky) 78/μl.

V období dní +180 až 350 byla vybraná ložiska KS na hlavě a končetinách ošetřována bariovým laserem (595nm, Candela) s efektem v podobě částečné regre-



Obr. 1. Nodulus Kaposiho sarkomu (1cm), horní končetina.

se ošetřovaných ložisek. Přibližně ode dne +270, kdy již nedošlo k výskytu žádné významné infekce a imunosupresivní léčba s metylprednisolonem byla redukována na 4 mg ob den, začalo docházet k pozvolné spontánní regresi KS. Počet CD4 pozitivních lymfocytů se pohyboval nad 240/μl. Od dne +390 zůstaly v místě původních postižení již jen reziduální pigmentace. V den +780 v červnu 2006 přetrvává u pacientky kompletní remise ALL a KS.

Diskuse

Podle současných poznatků není zatím zcela jasné, zda řadit KS mezi pravé malignity nebo jen hyperplázie, když navíc studie klonality zde odhalují jak monoklonální, tak polyklonální rysy (1–4). Celá řada faktorů a interakcí může hrát roli v patofyziologii a epidemiologii KS, když glukokortikoidy využívané při imunosupresivní léčbě přímo podporují růst buněčných linií sarkomu (5) a souběžně probíhající infekce pravděpodobně rovněž mají význam v jeho etiopatogenezi (1, 15, 16). Spontánní regrese KS se mohou objevit, obzvláště u iatrogeního podtypu sarkomu, který je vztahován na pacienty léčené imunosupresivou a po transplantacích orgánů.

Postižení pacientky KS je v tomto případě s ohledem na klinicko-patologické charakteristiky nezpochybnitelné. Vedle těžké potransplantační imunodeprivace, jako potenciálně primární příčiny podporující rozvoj KS, zde stojí za povšimnutí především souběh manifestace KS s výskytem závažných infekcí, včetně CMV, které mohou podle některých autorů (1, 15, 16) pravděpodobně potencovat vývoj tohoto sarkomu, např. podporou aktivity viru HHV-8. Nicméně v tomto případě může souběh manifestace KS se závažnými infekcemi (včetně opakované reaktivace CMV) vyplývat právě z těžkého imunodeficitu u této pacientky s ALL, po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a GvHD postižením vyžadujícím kombinovanou imunosupresivní léčbu a dlouhodobé užívání kortikoidu. A naopak, KS regredoval, stejně jako se již neobjevily závažné infekce až s odstupem řady měsíců po transplantaci při redukci a vysazování imunosupresiv.

Tento případ současně podporuje pozorování, která neprokázala efekt antivirové léčby s ganciclovirem nebo foscavirem na potlačení KS u transplantovaných pacientů, i když tato virostatika, včetně cidofoviru, mají potenciál inhibovat replikaci viru HHV-8 in vitro (1).

Bohužel sérum pacientky ani dárce nebylo testováno na přítomnost HHV-8 DNA sekvencí nebo HHV-8 protilátek a tak cesta přenosu viru HHV-8 (štěp, transfuze nebo endogenní reaktivace) zůstává neznámá.

Sledování dalších případů pacientů s KS po transplantacích a podpora výzkumu etiopatogeneze a epidemiologie jsou nadále nezbytné pro bližší pochopení podstaty této komplikace.

Literatura

1. **Francés C.** Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2768-2773.
2. **Moosa MR.** Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM* 2005; 98: 205-214.
3. **Delabesse E, Oksenhendler E, Lebbe C, et al.** Molecular analysis of clonality in Kaposi's sarcoma. *J Clin Pathol* 1997; 50: 664-668.
4. **Rabkin CS, Bedi G, Musaba E, et al.** AIDS-related Kaposi's sarcoma is a clonal neoplasm. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 257-260.
5. **Cai J, Zheng T, Lotz M, et al.** Glucocorticoids induce Kaposi's sarcoma cell proliferation through the regulation of transforming growth factor-beta. *Blood* 1997; 89: 1491-1500.
6. **Cattani P, Capuano R, Raffeo R, et al.** Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 505-508.
7. **Sergerie Y, Abed Y, Roy J, et al.** Comparative evaluation of three serological methods for detection of human herpesvirus 8-specific antibodies in Canadian allogeneic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2663-2667.
8. **Rosenzweig M, Fery N, Bons V, et al.** Human herpesvirus-8 (HHV8) serology in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 351-354.
9. **Medeiros BC, Rezuke WN, Ricci A, et al.** Kaposi's sarcoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Acta hematol* 2000; 104: 115-118.
10. **Helg C, Adatto M, Salomon D, et al.** Kaposi's sarcoma following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 999-1001.
11. **Erer B, Angelucci E, Muretto P, et al.** Kaposi's sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 629-631.
12. **Bruno B, Sorasio R, Barozzi P, et al.** Kaposi's sarcoma triggered by endogenous HHV-8 reactivation after non-myeloablative allogeneic hematopoietic transplantation. *Eur J Haematol* 2006; 76: 358-359.
13. **Palencia S, Rodriguez-Peralto J, Castano E, et al.** Kaposi's sarcoma after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Intern J Dermatol* 2003; 42: 647-649.
14. **Serfling U, Lukowsky A, Audring HW, et al.** Search for Kaposi's sarcoma-associated virus DNA in hemangioproliferative disorders and cutaneous malignant lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 298-304.
15. **Sleiman C, Mal H, Roue C, et al.** Bronchial Kaposi's sarcoma after single lung transplantation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1181-1183.
16. **Siegal B, Levinton-Kriss S, Schiffer A, et al.** Kaposi's sarcoma in immunosuppression. Possibly the result of a dual viral infection. *Cancer* 1990; 65: 492-498.

MUDr. Samuel Vokurka
Fakultní nemocnice v Plzni
Hematologicko-Onkologické oddělení
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 24. 7. 2006
Přijato: 3. 11. 2006

4. ČESKO – SLOVENSKÁ MEZIOBOROVÁ KONFERENCE LÉKAŘSKÉ MYKOLOGIE

PARDUBICE 31. 5.– 2. 6. 2007

ORGANIZÁTOŘI

Mykologická sekce Československé společnosti mikrobiologické
Mykopatologická sekce České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP
Slovenská mykopatologická společnost SLS
Krajská nemocnice Pardubice a Ústav zdravotnických studií Univerzity Pardubice

SEKRETARIÁT KONFERENCE

Krajská nemocnice Pardubice, OKM - Laboratoř lékařské mykologie, Kyjevská 44,
532 03 Pardubice, Česká republika
tel. +420 466 013 211, fax. +420 466 013 218,
e-mail: mykol@nem.pce.cz, internet: www.nem.pce.cz

PŘIHLÁŠKY

Přihlásit se je možné **nejpozději do 15. března 2007**, a to odesláním přihlášky na adresu Sekretariátu konference, nebo prostřednictvím e-mailu. Přihlášku je možné získat a vyplnit prostřednictvím webových stránek Krajské nemocnice Pardubice **www.nem.pce.cz**

DRUHÁ INFORMACE

Druhou informaci obdrží všichni přihlášení **nejpozději do 15. dubna roku 2007**