

Mięsak Kaposiego – postać węzłowa

Kaposi sarcoma involving cervical lymph nodes

Maciej Pabiszczak, Elżbieta Waśniewska-Okupniak, Anna Bartochowska

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 24-letniego chorego z rzadką postacią mięsaka Kaposiego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych szyi. Rozpoznanie końcowe ustalono na podstawie otwartej biopsji węzła chłonnego szyi. Przeprowadzona dalsza diagnostyka laboratoryjna wykazała dodatni wynik badania w kierunku wirusa HHV-8 oraz pozytywny wynik badania w kierunku HIV. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa omówiono etiologię, postacie kliniczne, diagnostykę oraz metody leczenia tego schorzenia.

Słowa kluczowe: mięsak Kaposiego, limfadenopatia szyjna.

Abstract

A case of 24-year-old patient with a rare Kaposi's sarcoma was presented. Physical examination revealed enlarged neck lymph nodes. Final diagnosis was conducted in open biopsy of the neck. Further laboratory diagnostics showed a positive test of HHV-8 as well as positive result for HIV. Based on the review of the literature an etiological agent and clinical forms of disease was described. Furthermore a diagnostic procedure and treatment was discussed.

Key words: Kaposi's sarcoma, cervical lymphadenopathy.

(*Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2014; 1: 1–4)

Wprowadzenie

Mięsak Kaposiego jest nowotworem o niskim współczynniku złośliwości, charakteryzującym się zaburzeniami proliferacji naczyniowej w obrębie komórek wrzecionowatych z wykładnikami neoangiogenezy, zapalenia i miejscowych zmian obrzękowych [1, 2]. Mięsak Kaposiego klasyfikowany jest jako nowotwór o cechach pośrednich bez typowych cech złośliwości [3]. Obecność mięsaka wiąże się przeważnie z infekcją ludzkim wirusem typu *Herpes-8* (HHV-8) oraz zaburzeniem odporności, najczęściej w przebiegu infekcji HIV.

Przedstawiamy przypadek 24-letniego chorego, u którego rzadką postacią węzłową mięsaka Kaposiego rozpoznano na podstawie biopsji otwartej węzła chłonnego szyi. Przeprowadzona dalsza diagnostyka laboratoryjna wykazała dodatni wynik badania w kierunku wirusa HHV-8 oraz pozytywny wynik badania w kierunku HIV.

Opis przypadku

Chory, lat 24, został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu

Medycznego w Poznaniu z powodu limfadenopatii szyjnej. Od ok. 2 lat chory obserwował powiększenie węzłów chłonnych szyi w okolicy podżuchwowej, które wiązało z okresowo nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych. Przed ok. 2 miesiącami pacjent zauważył guzek na szyi w okolicy karkowej po stronie prawej i z tego powodu zgłosił się do lekarza. Przeprowadzona ambulatoryjnie diagnostyka w kierunku chorób odzwierzęcych (toksoplazmoza, toksokaroza, borelioza) i wirusowych (cytomegalia, mononukleozą) nie umożliwiła rozpoznania etiologii limfadenopatii, dlatego też chory został skierowany do Kliniki w celu diagnostycznego pobrania węzła chłonnego do badania histopatologicznego. W ciągu ostatniego roku pacjent zaobserwował znaczącą redukcję masy ciała – ok. 20 kg, którą łączył z intensywnym treningiem fizycznym (siłownia, bieganie).

W dniu przyjęcia do Kliniki chory był w stanie ogólnym dobrym, bez istotnych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym laryngologicznym stwierdzono asymetrycznie powiększone (prawy większy) migdałki podniebienne z retencją treści ropnej w miększu oraz



wydatnie przerośnięty migdałek językowy. W badaniu palpacyjnym szyi obustronnie wyczuwalne były powiększone, niebolesne węzły chłonne w okolicy podżuchwowej oraz powiększony węzeł karkowy po stronie prawej. Dzięki badaniu ultrasonograficznego układu chłonnego szyi stwierdzono obustronnie obecność licznych powiększonych węzłów chłonnych, zlokalizowanych głównie wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej (region I–IV), w mięszu ślinianek przyusznych oraz w okolicy karkowej po stronie prawej. Opisywane węzły chłonne, największe w okolicy podżuchwowej – do 3,2 cm długości, wykazywały typowe sonograficzne cechy węzła odczynowego. Wyniki badań laboratoryjnych chorego (morfologia krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego, białko C-reaktywne, układ krzepnięcia, próby wątrobowe) nie wykazywały odchyłań od normy. 17 października 2012 r. w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym i miejscowym infiltracyjnym z cięcia poziomego na szyi po stronie prawej (region II) wypreparowano i usunięto w całości dwa owalne węzły chłonne o wymiarach 4,0 cm × 2,0 cm i 1,3 cm × 0,7 cm, na przekroju lite, barwy szarobiałej, które przesłano do badania histopatologicznego. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań i chory w 4. dobie od zabiegu w stanie ogólnym i miejscowym dobrym został wypisany ze szpitala. Po kolejnych 3 dniach, mimo stosowania doustnej antybiotykoterapii, u pacjenta wystąpiła gorączka (do 38°C) oraz tkliwość i bolesność szyi w okolicy operowanej. W warunkach ambulatoryjnych kilkakrotnie w ciągu tygodnia poszerzano ranę pooperacyjną, z której wydobywała się obfita treść posokowato-ropna. W tym czasie uzyskano wstępny wynik badania histopatologicznego usuniętych węzłów chłonnych (*Neoplasma malignum*). *W obrębie utkania węzłów chłonnych obecność ogniska nowotworu złośliwego, wrzecionowatokomórkowego. Badania immunohistochemiczne w toku*, a po ok. 14 dniach wynik ostateczny: *Obraz mikroskopowy w oparciu o wyniki badań immunohistochemicznych odpowiada rozpoznaniu – sarcoma Kaposi. Badanie immunohistochemiczne – reakcja w komórkach nowotworowych – CD31(+); wimentyna (+); CD117(-), CKAE1(-), CD3(-), CD20(-), HMB45(-), SMA(-), desmina (-), S100(-), Ki67(+)* do 40% jąder. ZAP Poznań nr badania H6939/2013.

Uwzględniając potencjalną etiologię schorzenia, u chorego przeprowadzono ambulatoryjnie dalszą diagnostykę laboratoryjną, która wykazała dodatni wynik badania w kierunku wirusa HHV-8 oraz pozytywny wynik badania w kierunku HIV. Obecnie pacjent poddawany jest intensywnemu leczeniu antyretrowirusowemu (ARV).

Dyskusja

Nazwa mięsaka Kaposiego pochodzi od zmiany skórnej opisaniej przez węgierskiego dermatologa Mo-

ritza Kaposiego, który jako pierwszy w 1872 r. określił złośliwy charakter tego schorzenia [4]. Lokalizacja mięsaka Kaposiego w obrębie głowy i szyi zwykle wiąże się z AIDS [2], z wyraźnym zmniejszeniem zapadalności w krajach Europy oraz USA, natomiast w krajach Afryki z blisko 20-krotnym wzrostem zachorowalności [5].

Wirus HHV-8 stwierdza się u 49–100% chorych na mięsaka Kaposiego [1, 2]. Obecność wirusa zależy od lokalizacji geograficznej oraz behawioralnych czynników ryzyka. Na obszarach endemicznych (Afryka) stopień zakażenia wirusem wynosi 22–48%. Zakażenie HHV-8 przenoszone jest drogą płciową i częściej występuje w związkach homoseksualnych niż heteroseksualnych, zwłaszcza u osób z dodatnim wynikiem HIV, u których obecność wirusa stwierdzono w 18–90%. Ostatnie badania wskazują na rolę śliny i obecnego w niej wirusa typu ludzkiego (*Herpes* typ 8) jako źródła zakażenia [6, 7].

Ze względu na różną etiologię i występowanie mięsaka Kaposiego obejmuje cztery główne postaci:

- postać klasyczna (CSK) występująca u ludzi starszych, głównie mężczyzn [8], w postaci wolno rosnącej, często nietypowej zmiany o charakterze zaczerwienienia, purpurowych wykwitów lub guzków skórnych. Częstym powikłaniem w tej postaci może być ucisk naczyń kończyn dolnych spowodowany obrzękiem tkanki limfatycznej. W zaawansowanej postaci choroby rozległe zmiany skórne mogą powodować uogólnione powiększenie węzłów chłonnych [9];
- postać afrykańska jest odmianą bardziej agresywną od klasycznej. Charakteryzuje się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej, z bardzo złym rokowaniem i brakiem przeżywalności 3-letniej;
- postać epidemiczna obserwowana od lat 80. ubiegłego wieku, współwystępuje z AIDS. Cechuje się zmianami wielogniskowymi obejmującymi skórę, jamę ustną, narządy wewnętrzne jamy brzusznej z towarzyszącym uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych. Odmiana mięsaka towarzysząca AIDS często charakteryzuje się powiększeniem węzłów chłonnych bez cech klinicznych obecności mięsaka, dlatego tę postać należy różnicować z chłoniakiem [1];
- postać immunosupresyjna wiąże się z przeszczepem narządów, głównie nerek, i pojawia się w krótkim czasie po wdrożeniu immunosupresji [10, 11]. Powstaje w wyniku infekcji zakażonego aloprzeszczepu wirusem HHV-8 [12] bądź wtórnej aktywności miejscowej utajonego wirusa [13].

Ostatnio dodatkowo wyodrębniono nowy typ mięsaka występujący u mężczyzn o skłonnościach homoseksualnych (MSM) z ujemnym wynikiem testu na HIV [14].

Zmiany o charakterze mięsaka Kaposiego mogą przybierać różne formy w zależności od wielkości oraz lokalizacji pierwotnej. W postaci skórnej mięsaka Kaposiego występuje w formie pojedynczych wykwit-



tów, przebarwień lub guzków, nierzadko osiągających znaczne rozmiary [15]. Zmiany w jamie ustnej opisywane są najczęściej jako wykwity (wczesna postać) lub guzki (postać zaawansowana). Dodatkowo mogą pojawić się zmiany węzłowe, nacieki egzofityczne z cechami teleangiektazji, jak również nacieki keloidowe jamiste lub nacyniolimfatyczne [16]. W obrębie jamy ustnej mięsak Kaposiego zwykle obejmuje podniebienie twarde, dziąsła z wykładnikami naciekania wyrostków zębodołowych, co w konsekwencji prowadzi do rozchwiania zębów [17]. Innymi lokalizacjami mięsaka są język, błona śluzowa policzków, wargi oraz ślinianka przyuszna. Bardzo rzadko proces chorobowy zlokalizowany jest w obrębie węzłów chłonnych szyi, częściej obejmuje węzły chłonne wewnątrz dużych gruczołów ślinowych, zwłaszcza w obrębie ślinianki przyusznej. Limfadenopatia szyjna wiąże się najczęściej z wcześniejszą infekcją HIV, podczas gdy u 59% chorych ze zmianami w obrębie jamy ustnej o charakterze mięsaka Kaposiego stwierdza się współwystępowanie

zaburzeń odpornościowych w przebiegu objawowego AIDS [18].

Istnieje wiele systemów klasyfikacji mięsaka Kaposiego. Kriegel i wsp. [19] opracowali 4-stopniową ocenę wielkości guza współwystępującego z AIDS oraz postać epidemiczną niezwiązaną z infekcją HIV. Mitsuyasu i wsp. [20] zaproponowali klasyfikację tylko dla chorych z AIDS (tab. 1.). W 1988 r. członkowie Oncology Committee of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) stworzyli klasyfikację uwzględniającą lokalizację pierwotną guza, poziom CD4, współwystępowanie i stopień nasilenia objawów infekcji HIV (tab. 2.). Dodatkowo włączyli współwystępujące powikłania oraz podział pacjentów na grupy „dobrego” i „złego” rokowania [21].

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie badania przedmiotowego (obecność zmian narządowych oraz w zakresie układu chłonnego), badania histopatologicznego wraz z oceną immunohistochemiczną wycinka z guza lub węzła chłonnego (oznaczenie przeciwciał specyficznych dla markerów mezenchymalnych, prze-

Tabela 1. Klasyfikacja mięsaka Kaposiego wg Mitsuyasu [20] zmodyfikowana przez Schwartza [8]

Stadium	Opis
I	postać węzłowa z maksymalnie 15 zmianami skórnymi lub zajęcie jednej okolicy anatomicznej, lub powiększenie kilku węzłów chłonnych trzewnych
II	postać agresywna miejscowo z naciekami skórnymi
III	uogólniona limfadenopatia ze zmianami skórnymi lub bez zmian skórnymi, bez zajęcia narządów wewnętrznych
IV	postać rozsiana z zajęciem narządów wewnętrznych

Tabela 2. Klasyfikacja mięsaka Kaposiego wg ACTG (Oncology Committee of the AIDS Clinical Trials Group)

Guz (T)	Zaawansowanie miejscowe
T0 (lepsze rokowanie)	zmiany ograniczone do skóry i/lub węzłów chłonnych zmiany w jamie ustnej ograniczone do podniebienia niewielkie zmiany w jamie ustnej, raczej płaskie niż wypukłe
T1 (gorsze rokowanie)	zmiany rozsiane; obecność następujących cech klinicznych: obrzęk w okolicy zmiany zaawansowane zmiany w jamie ustnej – wypukłe lub umiejscowione poza podniebieniem
Układ immunologiczny	Poziom CD4
I0 (lepsze rokowanie)	≥ 100–200/μl
II (gorsze rokowanie)	< 100–200/μl
Stan ogólny pacjenta	Kryteria dodatkowe
S0 (lepsze rokowanie)	spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: nie stwierdza się chorób dodatkowych nie stwierdza się zakażeń oportunistycznych nie występują: gorączka, nocne poty, utrata masy ciała (> 10%), biegunka > 2 tygodni w skali sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 70
S1 (gorsze rokowanie)	choroba dodatkowa i spełnienie 1 lub więcej z poniższych kryteriów: zakażenia oportunistyczne gorączka i/lub nocne poty, i/lub utrata masy ciała (> 10%), i/lub biegunka > 2 tygodni w skali sprawności wg Karnofsky'ego < 70 inna choroba zależna od HIV



ciwciał przeciwko białkom obecnym w śródbłonku – CD31, PECAM-1, CD 34, czynnika von Willebrandta) [1, 22]. Inne metody diagnostyczne obejmują określenie poziomu przeciwciał LANA-1, związanych ze śródbłonkiem oraz proliferującymi komórkami wrzecionowatymi [22, 23]. W diagnostyce mięsaka można wykorzystać również testy na obecność zapalnych cytokin i białek: IL (1 β , 6), TNF- α , IFN- γ , vIL-6 [24].

Leczenie wdrażane jest w zależności od typu mięsaka, stopnia zaawansowania choroby oraz stanu układu odpornościowego [8, 11]. Ogólnie w przebiegu immunosupresji farmakologicznej zaleca się zmniejszenie dawki preparatów bądź przerwanie kuracji [8, 11]. W postaci klasycznej w stadium I lub II choroby z powolnym przebiegiem zaleca się obserwację, leczenie chirurgiczne lub radioterapię. U chorych w stadium II zaawansowania ze znaczną progresją choroby oraz w stadium III i IV zaleca się chemioterapię [25, 26]. W stanach ze współtowarzyszącym AIDS stosuje się leki przeciw reowirusom [27] – proteazowe inhibitory oraz inhibitory nienukleozydowe odwróconej transkryptazy [28]. Inne nowoczesne formy terapii obejmują leczenie preparatami gancyklowir, cidofowir, foskarnet, które ograniczają ryzyko wystąpienia i progresji mięsaka [29] oraz terapię celowaną obejmującą onkogenzę mięsaka (vGPCR) oraz hamowanie replikacji wirusa HHV-8 [30, 31].

Piśmiennictwo

- Ramírez-Amador V, Martínez-Mata G, González-Ramírez I, et al. Clinical, histological and immunohistochemical findings in oral Kaposi's sarcoma in a series of Mexican AIDS patients. Comparative study. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 328-33.
- Feller L, Wood NH, Lemmer J. HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenic mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 521-9.
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48: 3-12.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch Dermatol Syph* 1872; 4: 265-73.
- Chokunonga E, Levy LM, Bassett MT, et al. Cancer incidence in the African population of Harare, Zimbabwe: second results from the cancer registry 1993-1995. *Int J Cancer* 2000; 85: 54-9.
- Gandhi M, Koelle DM, Ameli N, et al. Prevalence of human herpesvirus-8 salivary shedding in HIV increases with CD4 count. *J Dent Res* 2004; 83: 639-43.
- Vieira J, Huang ML, Koelle DM, Corey L. Transmissible Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in saliva of men with a history of Kaposi's sarcoma. *J Virol* 1997; 71: 7083-7.
- Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 179-206.
- Moatasim A, Haque AU. Kaposi sarcoma involving axillary lymph nodes. *Int J Pathol* 2004; 2: 94-9.
- Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: report of 20 cases. *Transplantation* 1979; 27: 8-11.
- Szajerka T, Jablęcki J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007; 9: 230-6.
- Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 90: 2826-9.
- Lebbé C, Legendre C, Francés C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22: 252-61.
- Lanternier F, Lebbé C, Schart N, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS* 2008; 22: 1163-8.
- Lamovec J, Knuutila S. Kaposi sarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds.) *World Health Organization Classification Of Tumours. Pathology And Genetics Of Tumours Of Soft Tissue And Bone*. Lyon: Iarc Press, 2002; 170-2.
- Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, et al. Oral Kaposi's sarcoma: a 10-year retrospective histopathologic study. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 292-7.
- Mohanna S, Bravo F, Ferrufino JC, et al. Classic Kaposi's sarcoma presenting in the oral cavity of two HIV-negative Quechua patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E365-68.
- Wamburu G, Masenga EJ, Moshi EZ, et al. HIV-associated and non-HIV associated types of Kaposi's sarcoma in an African population in Tanzania. Status of immune suppression and HHV-8 seroprevalence. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 677-82.
- Krigel RL, Laubenstein LJ, Muggia FM. Kaposi's sarcoma: a new staging classification. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 531-4.
- Mitsuyasu RT, Taylor JM, Glaspy J, Fahey JL. Heterogeneity of epidemic Kaposi's sarcoma. Implications for therapy. *Cancer* 1986; 57: 1657-61.
- Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-7.
- Pak F, Pyakural P, Kokhaei P, et al. HHV-8/KSHV during the development of Kaposi's sarcoma: evaluation by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 21-7.
- Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, et al. Lymphatic and vascular origin of Kaposi's sarcoma spindle cells during tumor development. *Int J Cancer* 2006; 119: 1262-7.
- Barillari G, Sgadari C, Palladino C, et al. Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alpha v beta 3 integrin. *J Immunol* 1999; 163: 1929-35.
- Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 242-9.
- Brambilla L, Boneschi V, Taglion M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 83-6.
- Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005; 10: 412-26.
- Martinez V, Caumes E, Gambotti L, et al. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006; 94: 1000-6.
- Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173: 1477-80.
- Arav-Boger R. Treatment for Kaposi sarcoma herpesvirus: great challenges with promising accomplishments. *Virus Genes* 2009; 38: 195-203.
- Sullivan RJ, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapy for Kaposi sarcoma. *Biodrugs* 2009; 23: 69-75.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Pabiszczak

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

tel.: +48 61 869 13 87

faks: +48 61 869 16 90

e-mail: otosk2@ump.edu.pl

