

# İmmünesupresif Tedaviye Bağlı Kaposi Sarkomu

Ö. Emek KOCATÜRK (\*\*), Burçe CAN (\*\*), Fatma MENTEŞ (\*\*), Mukaddes KAVALA (\*)

## SUMMARY

### Two Cases of Kaposi Sarcoma Associated with Immunosuppressive Therapy

*Kaposi sarcoma (KS) is a multicentric neoplasia deriving from both vascular and lymphatic endotelial cells. There are four subtypes presenting with different clinical courses; classic (sporadic), endemic (African type), immunosuppression-related (iatrogenic) and AIDS-related. The incidence of KS is extremely high among people treated with immunosuppressive therapy especially in the ones with organ transplants. Its incidence is higher in patients treated with cyclosporin A rather than azathioprine and methylprednisolone. This high incidence is probably related to the strong immunosuppressive action of cyclosporine. It is said that cell mediated immunity may play a role in the pathogenesis of immunosuppression related KS and immunosuppressive drugs not only interfere with the immun defences of human body but also have mutagenic potential. Immunosuppression related KS usually presents with cutaneous lesions and visceral involvement is not expected. The lesions usually resolve with the cessation or tapering of immunosuppressive therapy. Herein we report two cases of KS developing in patients who were receiving immunosuppressive therapy; in patient 1 for the prevention of rejection after renal transplantation and in patient 2 for the therapy of pyoderma gangrenosum. The increased incidence of KS in patients receiving immunosuppressive therapy should be considered while evaluating the lesions developing in these patients.*

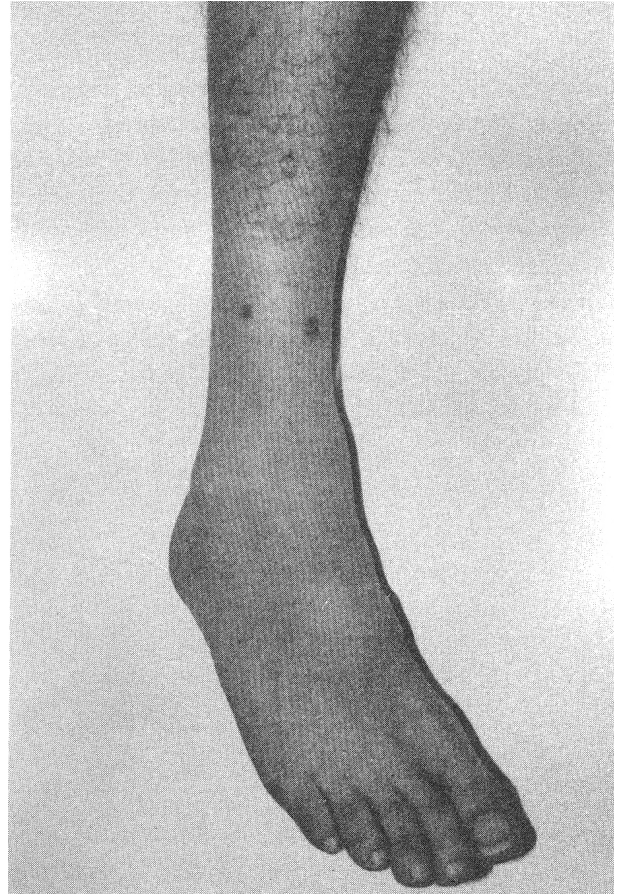
**Key words:** Kaposi's sarcoma, immunosuppression

**Anahtar kelimeler:** Kaposi sarkomu, immünesupresyon

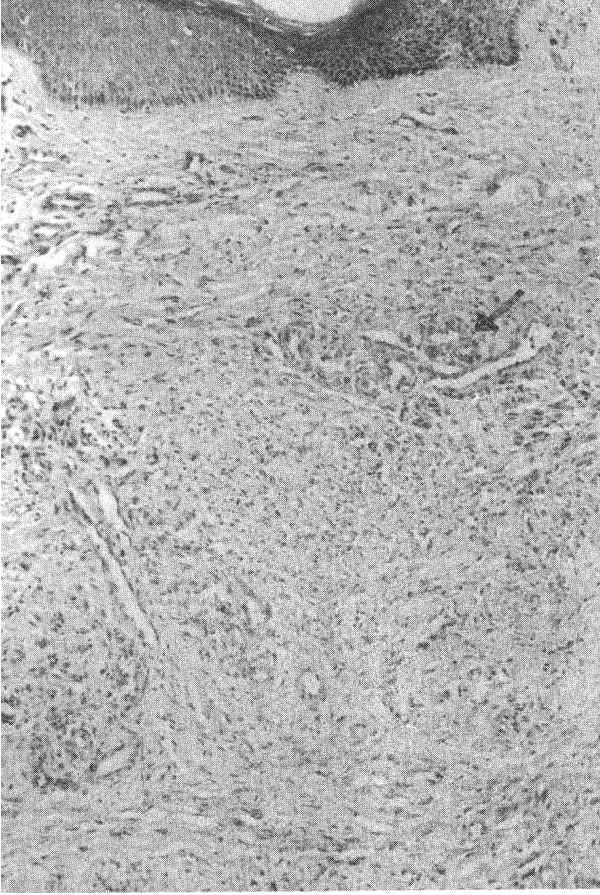
Kaposi sarkomunun (KS), prezentasyonları, epidemiyolojileri ve prognozları farklı olan sporadik, endemik, immünesupresyon ve AIDS'e bağlı olarak gelişen dört subtipi vardır (1). İmmünesupresif tedavinin gelişmesiyle birlikte, organ transplantlı hastalarda, otoimmün hastalıkları nedeniyle kronik immünesupresif tedavi alanlarda ve sitotoksik kemoterapi uygulanan kanser hastalarında KS sıklığının arttığı bildirilmektedir (2).

## OLGULAR

**Olgu 1.** 35 yaşındaki erkek hasta, her iki bacakta, sol kolda ve karında yaklaşık 3 ay önce ortaya çıkan kırmızı lekeler nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Kronik böbrek yetersizliği nedeniyle Nisan 2001 tarihinde sol böbrek transplantasyonu uygulanan hasta, transplant rejeksiyonunun önlenmesi amacıyla 16 aydır siklosporin A 200 mg/gün, prednisolon 10 mg/gün ve mikofenolat mofetil 1250 mg/gün oral olarak kul-

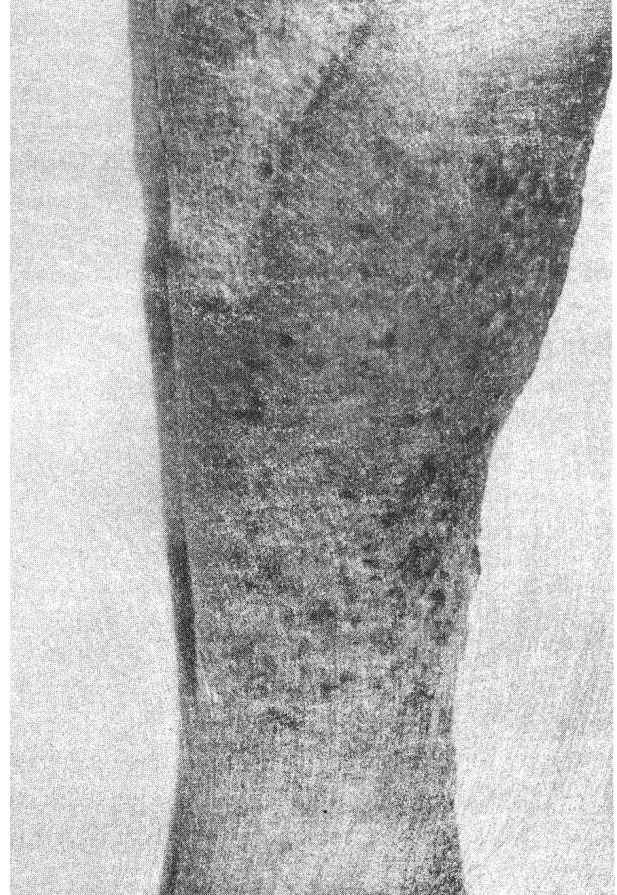


**Resim 1.** Sağ ayak bileği dorsal yüzünde viyolese infiltrate makulopapuler lezyonlar.



**Resim 2.** Çok sayıda irregüler kan damarları ve zeminde spindle şekilli hücreler ve “promontory sign” (ok).

lanmaktaydı. Soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesi doğaldı. Dermatolojik muayenede; gövde sağ lateral yüzünde hipokondriak bölgede, sol paraumbilikal bölgede, sol üst kol medialinde, sağ bacak pretibial bölge 1/3 distalinde, sağ ayak 2. parmak medialinde, sol bacak patella lateralinde, pretibial bölge 1/3 proksimal ve distalinde, 0.5-2 cm arası değişen boyutlarda mor viyolese renkte, infiltrate, soliter makulopapuler lezyonlar saptandı (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9.9 g/dl (11.5-16 g/dl), hematokrit % 31.0 (% 34-45), sedimantasyon hızı saatte 53 mm (0-20 mm/sa), üre 76 mg/dl (5-50 mg/dl), kreatinin 2.5 mg/dl (0.6-1.2 mg/dl), ürik asit 8.9 mg/dl (2.4-5.7 mg/dl), GGT 55 U/L (32 U/L) ve Fe 10 mg/dl (50-170 mg/dl) dışında patoloji saptanmadı. Sağ bacak pretibial bölgedeki lezyondan alınan biyopside orta dermiste geniş bir bant tarzındaki alanda yarıklanmalar şeklinde anormal vasküler yapılar, iğsi hücreler, oldukça yaygın eritrosit ekstrasvasyonu ve hafif bir mononükleer iltihabi infiltrasyon saptandı (Resim 2). Hastaya klinik ve histopatolojik bulgularla immünespresyona bağlı Kaposi sarkomu tanısı konuldu. Sistemik tutulumla ilişkin yapılan rinofarengal muayene, endoskopi, batin US ve toraks BT incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Anti-HIV negatifti. Hastanın siklosporin tedavisi Nefroloji bölümüne konsülte edilerek kesildi ve Kaposi sarkomu tedavisi için Onkoloji Kliniğine sevk edildi.



**Resim 3.** İyileşmekte olan piyoderma gangrenosum lezyonlarının periferinde yaygın 0.5-1.5 cm'lik mor papulonoduler lezyonlar.

**Olgu 2:** 42 yaşında kadın hasta 2 yıldır polikliniğimizde gövde ve ekstremitelerindeki piyoderma gangrenosum lezyonları nedeniyle takip edilmekteydi. Daha önce çeşitli topikal tedaviler sistemik steroid ve dapson tedavisi uygulanan ancak yanıt alınamayan hastaya 7 ay önce 150 mg/gün azatioprin, 40 mg/gün metil prednisolon ve ayda bir 3 günlük 1 gr/gün şeklinde pulse steroid tedavisi başlandı. Aylık kontrollerle takip edilen hasta 7 ve son kez pulse steroid tedavisini almak üzere servisimize yatırıldığında sağ alt ekstremitede 2/3 distalindeki piyoderma gangrenosum plağının 1/3 alt medialinde viyolese renkli 0.5-1.5 cm çaplarında noduler lezyonlar fark edildi (Resim 3). Alınan biyopsi örneğinde dermiste düzensiz şekilli vasküler lümenler, eritrosit ekstrasvasyonu ve iğsi hücre proliferasyonu saptandı ve bulgular KS ile uyumlu bulundu. Hemogram, rutin biokimya ve idrar tetkikleri kan şekeri ve transaminazlarda hafif yükseklik dışında (Glu 162 mg/dl [70-110mg/dl], SGOT 53 [<31 U/L] U/L, SGPT 45 U/L [<31 U/L]) normal sınırlardaydı. Anti-HIV negatifti. Viseral tutulum açısından yapılan torakoabdominal tomografi ve endoskopi normal olarak değerlendirildi. Hastanın azatioprin tedavisi kesilerek, steroid dozu düşürüldü ve ileri dönemde kademeli olarak kesilmesi planlandı.

Üç ay sonra kontrole gelen hastanın Kaposi ve piyoderma gangrenosuma ait lezyonlarının tamamen düzeldiği gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Literatürde KS'un çeşitli hastalıklar için uygulanan immünesupresif tedavi sırasında geliştiğini bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır (3). KS, sistemik lupus eritematosus (4), dermatomiyozitis (5) ve idiopatik trombositopenik purpurada (6) azatioprin ve kortikosteroidlerle immünesupresif tedavi sırasında, organ transplantlarında özellikle de renal transplantlarda malignensiye karşı koanın immün savunmasını bozan uzamış immünesupresyon nedeniyle ortaya çıkabilir (7). Yapılan bir çalışmada, KS'nun organ transplantlı bireylerin % 0.4-0.6'sında görüldüğü ve genel popülasyona göre 150-200 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (8). Diğer bir çalışmada ise KS'nun transplantlı hastalarda % 1.6-4.1'lik bir yüksek sıklığa sahip olduğu ileri sürül-müştür (9).

KS'nun frekansı immünesupresyondan büyük ölçüde etkilenmektedir; Azatioprin ve metil prednison ile tedavi edilen transplant hastalarında 4 ila 500 kat, siklosporinle tedavi edilenlerde ise 1000 kat artmış sıklıkta bulunur. Ayrıca, siklosporinle tedavi edilen hastalarda KS'nun latent dönemi, konvansiyonel immünesupresiflerle tedavi edilen hastalardakinden daha kısadır; bu süre siklosporinde ortalama 7.9 ay (10), diğerlerinde 16.5 aydır (11). Siklosporinle görülen bu yüksek sıklık, ilacın güçlü immünesupresif etkisine bağlanmaktadır (10).

İmmünesupresyona bağlı KS'nun mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Çoğu araştırmacı, KS gelişiminde baskılanmış hücre aracılı immünitenin rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Azatioprin ve benzeri ilaçlar vücudun immün bariyerini bozdukları gibi, mutajenik etki de gösterirler. Somatik hücreleri direkt etkileyerek, neoplazik dizilimle sonuçlanan yapısal kromozomal değişikliklere neden olurlar veya virüsler gibi hücreleri onkojenik ajanların transformasyonuna duyarlı hale getirirler (12).

İmmünesupresif tedavi sırasında gelişen KS'nun dermatolojik ve viseral lezyonları diğer epidemiyolojik KS formlarından önemli ölçüde farklılık göstermez (13). Ancak, bazı yazarlara göre tümörün bu hastalardaki biyolojik davranışı klasik tip ve AIDS ile birlikte olan tipten farklıdır. Transplant hastalarında, olguların 2/3'ünde nodül ve plaklardan oluşan kutane lezyonlar görülür. Lenfatik disseminasyon ve viseral lezyonlar son derece nadirdir (14). Bizim olgularımızda da hastalarımızda da KS'nun yalnızca kutane belirtileri görüldü, viseral tutu-

lum gözlenmedi.

İmmünesupresif tedavinin kesilmesi veya dozunun düşürülmesi veya başka bir immünesupresif ajanla değiştirilmesi sonrasında regrese olması, immünesupresyonla ilişkili KS'nun karakteristik özelliğidir (15). Qunibi ve ark. (16), immünesupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesiyle olguların % 24-28.5'unda tam iyileşme bildirmişler. Jeneralize lezyonlar ve viseral tutulumla progresif seyreden olgularda immünesupresif tedavinin kesilmesine ek olarak lokal radyoterapi veya sistemik kemoterapi gerekebilir (17).

Sonuç olarak, daha potent immünesupresif ilaçların gelişimi ve kullanımıyla birlikte, infeksiyöz ve neoplazik komplikasyonlar daha sık görülecek, profilaksi ve tedavi için yeni stratejiler gerekecektir.

## KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews' Diseases of the Skin. 9th edition. USA, 756-759, 2000.
2. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 4th edition. USA, 1244-1252, 1993.
3. Erban SB, Rosemary K: Kaposi's sarcoma in an elderly man with Wegener's Granulomatosis treated with cyclophosphamide and corticosteroids. Arch Intern Med 148:1201-1203, 1988.
4. Klein MB, Pereira FA, Kantor I: Kaposi's sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. Arch Dermatol 110:602-604, 1974.
5. Weiss VC, Serushan M: Kaposi's sarcoma in a patient with dermatomyositis receiving immunosuppressive therapy. Arch Dermatol 118:183-185, 1982.
6. Turnbull A, Almeyda J: Idiopathic thrombocytopenic purpura and Kaposi's sarcoma. Proc R Soc Med 63:603-605, 1970.
7. Cary H, Steven JA, Joanne P, Michael H, Anthony NG: Fulminant Kaposi's sarcoma after orthotopic liver transplantation. Am J Med Sci 309:278, 1995.
8. Penn I: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Transplantation 27:8-11, 1979.
9. Montagnino G, Bencini PL, Tarantino, Caputo K, Ponticelli C: Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: Report of 13 cases. Am J Nephrol 14:121-126, 1994.
10. Cockburn ITR, Krupp P: The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporine A. J Autoimmun 2:723-731, 1989.
11. Penn I: Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients. J Clin Lab Immunol 12:1, 1983.
12. Haim S, Shafrir A, Beter OS, Robinson E: Kaposi's sarcoma in association with immunosuppressive therapy. Isr J Med Sci 8(12):1993-7, 1972.
13. Francés C: Kaposi's sarcoma after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 13:2768-2773, 1998.
14. Abel E: Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol 21(2):167-179, 1989.
15. Douglas MC, Cruz C, pelachyk JM: Kaposi's sarcoma and immunosuppression. Curr Concepts Skin Disorders 1:7-16, 1980.
16. Qunibi W, Akhtar M, Sheth K, et al: Kaposi's sarcoma: the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. Am J Med 84:225, 1988.
17. Al-Suleiman M, Halen A, Al-Kader A: Kaposi's sarcoma after renal transplantation. Transplant Proc 19:2243, 1987.