



Kaposi sarkomu ve romatoid artrit birlikteliği

Coexistence of Kaposi's sarcoma and rheumatoid arthritis

Evren Odyakmaz Demirsoy, Rebiay Kıran, Ayşe Cefle*, Mine Gökdemir, Cengiz Erçin**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, *İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve

**Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Aynı histopatolojik özellikte farklı klinik tiplerin olduğu neoplastik bir hastalık olan Kaposi sarkomu (KS) yoğun immünsüpresif tedavi kullanılması nedeniyle çeşitli romatolojik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Bu yazıda KS ve aynı zamanda romatoid artrit (RA)'i de olan iki olgu bu iki hastalığın birlikteliğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. KS olgulardan birinde immünsüpresif tedavi öncesinde, diğerinde immünsüpresif tedavi altındayken gelişmiştir. Birinci olgumuzda KS lezyonları şimdiki kadar bildirilen olguların aksine immünsüpresif tedavi öncesi başladığı için bu birliktelikte immünsüpresif tedavinin rolü olmadığı düşünülmüştür. (Türkderm 2012; 46: 213-6)

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu, romatoid artrit

Summary

Kaposi's sarcoma (KS) which is a neoplastic disease has many different clinical forms with the same histopathological features. KS may associate with many rheumatic diseases due to intensive immunosuppressive therapy used in the treatment. In this study, we present two patients with KS who also had rheumatoid arthritis (RA) to highlight the coexistence of both diseases. KS developed before the immunosuppressive treatment in one of the cases and during immunosuppressive treatment in the other. Unlike in previously reported studies, in our case, KS occurred before the immunosuppressive treatment was started. Therefore, the immunosuppressive treatment cannot be responsible for the coexistence of KS and RA in our first case. (Türkderm 2012; 46: 213-6)

Key Words: Kaposi's sarcoma, rheumatoid arthritis

Giriş

İlk olarak 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından tanımlanan Kaposi sarkomu (KS) nadir görülen vasküler bir tümördür. Aynı histopatolojik özelliği gösteren dört klinik tipi vardır. Etyopatogenezi tam açıklanamamış olsa da human herpes virüs (HHV) 8'in önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Daha önceleri romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, polimiyozit, dermatomyozit gibi çeşitli romatolojik hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir. Bildirilen olguların tümü immünsüpresif tedavi altında olduğu için KS gelişiminden immünsüpresif tedavinin sorumlu olduğu

düşünülmüştür^{1,2}. Burada RA ve KS birlikteliği olan, biri immünsüpresif tedavi altındayken diğeri immünsüpresif tedavi öncesi KS lezyonları ortaya çıkan iki hasta bu birlikteliğe dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Olgu 1

Yetmiş dört yaşındaki kadın hasta ayaklarında ve elinde mor lekeler yakınımasıyla polikliniğimize başvurdu. Bir sene önce ayaklarında başlayan lekelerin sayılarının zamanla arttığını ve üç aydır eline de yayıldığını belirten hastanın özgeçmişinde 20 yıldır hipertansiyon ve altı aydır RA tanıları vardı. Dört yıldır

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Evren Odyakmaz Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 303 72 62 Gsm: +90 505 628 93 76 E-posta: evrenodyakmaz@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 19.01.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.04.2011

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



eklemlerde ağrı yakınması olan hasta 6 ay öncesine kadar bu yakınmalarına yönelik çeşitli nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar almış, intralezyonel steroid de dahil olmak üzere herhangi bir immünsüpresif tedavi almamıştı. Bu yakınmasının son aylarda artması nedeniyle altı ay önce gittiği Romatoloji bölümü tarafından klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda RA tanısı konulmuş ve bu tanıya yönelik metotreksat 7,5 mg/hafta ve metilprednizolon 16 mg/gün tedavileri başlanmıştır. Hasta ayrıca hipertansiyon tanısına yönelik yaklaşık 15 yıldır verapamil tablet 80 mg/gün, asetilsalisilik asit tablet 300mg/gün tedavileri alıyordu. Yapılan fizik muayenesi normal olan hastanın dermatolojik muayenesinde sağ el sırtında lineer yerleşimli üç adet lividi renkli plak, sol ayakta daha yoğun olmak üzere her iki ayak tabanında çapları 0,5-5 cm arasında değişen lividi plaklar, sol ayak tabanında 0,5 cm çaplı üzeri hemorajik krutlu nodül ve sol ayak ikinci parmak lateralinde 0,3 cm çaplı üzeri hemorajik krutlu lividi papül tespit edildi (Resim 1, 2). Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi normal olan hastanın iki kez yapılan gaytada gizli kan incelemeleri pozitif olarak sonuçlandı. Kaposi sarkomunun gastrointestinal sistem tutulumu açısından gastroenteroloji bölümüne danışılan hastanın yapılan kolonoskopik incelemesi normaldi. Gastroskopik incelemesinde ise pangastirit ile uyumlu bulgular vardı. Kaposi sarkomuna bağlı sistemik



Resim 1. Sağ el dorsalinde lineer lividi plaklar

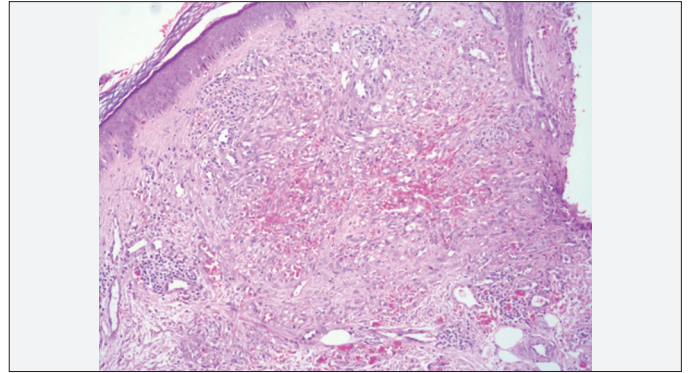


Resim 2. Sağ ayak tabanında lividi plak

tutulum düşünülmedi, gizli kan pozitifliği pangastirit tanısına bağlandı. Yapılan anti HIV 1-2 testleri negatif sonuçlandı. Sağ el üzerindeki plak ve ayak tabanındaki nodüler lezyondan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi Kaposi sarkomu ile uyumlu oldu (Resim 3). Klinik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda Kaposi sarkomu tanısı alan hastaya tedavi amacıyla kriyoterapi planlandı.

Olgu 2

İki yıldır kollarda ve bacakta olan kızarıklıkların son 1 yıldır vücuduna yayılması üzerine polikliniğimize başvuran 61 yaşındaki erkek hasta 4 yıldır RA ve Sjögren sendromu tanılarıyla romatoloji bölümü tarafından takip ediliyordu. Bu tanılarına yönelik daha önce metotreksat, salazoprin, leflunomid, metilprednizolon tedavileri almış en son hidroksiklorokin sulfat 200 mg/gün, metilprednizolon 4 mg/gün ile hastalığı kontrol altına alınmıştı. Dermatolojik muayenede gövde ön ve arka yüzde, kollarda, bacaklarda çok sayıda, 0,5-10 cm arası değişen boyutlarda, lividi yama ve plaklar, her iki alt ekstremitede ödem vardı (Resim 4).



Resim 3. Retiküler dermis ve derin dermiste yarıklar oluşturmuş işçi hücreler (HEx100)



Resim 4: Dağınık yerleşimli lividi yama ve plaklar.

Mukozaları doğal olan hastanın anti HIV 1-2 testleri ve gaytada gizli kan incelemeleri negatifti. Gövde ve alt ekstremitedeki lividi plaklardan yapılan histopatolojik inceleme bulguları KS ile uyumluydu. Hasta klinik ve histopatolojik olarak KS tanısı aldı.

Tartışma

KS'nin bugüne kadar klinik, epidemiyolojik özellikleri ve seyrine göre klasik, endemik (Afrika tipi), AIDS ile ilişkili ve iyatrojenik olmak üzere dört tipi tanımlanmıştır. Klasik KS daha çok 60 yaş üstünde görülür. Bu tipte lezyonlar daha çok lividi, kahverengi yamalar şeklinde olup öncelikle ayaklardan başlar. Lezyonlar zaman içinde el ve kollar daha sık olmak üzere vücudun diğer bölgelerine, oral ve genital mukozaya yayılabilir. AIDS ile ilişkili KS tipik olarak HIV ile enfekte kişilerde görülür. Klasik KS'den daha yaygın yerleşimli olması ve lezyonların hızlı ilerlemesiyle ayrılır. Ayrıca bu tipte lenf nodları, gastrointestinal kanal ve akciğer tutulumu da sık görülür. Endemik KS orta Afrika'da özellikle gençler ve çocuklarda görülen KS tipidir. İyatrojenik KS daha çok başka bir hastalığı nedeniyle (malinite, otoimmün hastalık, transplantasyon) kortikosteroidler, azatiyoprin ve siklosporin gibi ajanlarla agresif immünesüpresif tedavi alan hastalarda ortaya çıkar. Klinik görünüm klasik KS ile aynı olmakla birlikte lezyonların daha yaygın ve daha geniş, mukozal tutulumun daha sık olması beklenir^{1,3,4}. Lezyonlar klasik KS'ye benzer, fakat tutulum çoğunlukla daha yaygındır. Birinci olgumuzda lezyonlar sınırlı alanlardaydı, mukozal tutulum yoktu ve hastalığı başladığında herhangi bir sistemik immünesüpresif tedavi almıyordu. Sistemik steroid ve metotreksat kullanmaya başladıktan sonra lezyonlarında yaygınlaşma tarif ediyordu. İkinci olgumuzda ise lezyonlar oldukça dağınık yerleşimli ve yaygındı fakat mukozal tutulum yoktu.

Son zamanlarda yapılan invivo ve invitro çalışmalar KS'nin gerçek sarkomdan çok; hiperplastik, reaktif, inflamatuvar ve anjiyogenik bir sürecin sonucu olduğunu düşündürmektedir. KS'nin ortaya çıkışı CD8 T hücre aktivasyonu ve tip 1 T helper hücrelerinden salgılanan interferon gama, interlökin-1(IL-1) beta ve tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Bu sitokinler vasküler sistemin aktivasyonunu ve HHV-8 virüsünün reaktivasyonunu sağlayarak endotel hücrelerin tipik iğsi hücreler haline gelmelerini, kemokinler ve anjiyogenik faktör üretmelerini sağlarlar. Bu faktörler inflamatuvar hücrelerin dolaşımından dokuya geçmesine, iğsi hücrelerin ortaya çıkmasına ve anjiyogenezin başlamasına neden olur⁵. KS patogeneğinde endotel hücrelerinde latent halde kalan HHV-8 genlerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir⁶.

RA sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sinovyal inflamasyon ve lokal doku yıkımıyla karakterize olan bu hastalık, genellikle el ve ayağın küçük eklemlerini simetrik olarak tutar. Ateş, halsizlik gibi sistemik semptomların yanı sıra deri, akciğer, kalp, böbrek gibi başka organ tutulumları da yapabildiği için eklem hastalığından çok sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Romatoid nodül, eritema elevatum diutinum, pyoderma gangrenozum, Felty sendromu, IgA vaskülit, lineer IgA hastalığı, Sjögren sendromu, büllöz pemfigoid ve sarı tırnak sendromu RA ile birlikteliği bildirilen dermatozlardır^{7,8}. Oluşum mekanizması belli olmamakla birlikte genetik olarak yatkın bir kişide henüz bilinmeyen bir antijenin stimülasyonu hastalığın ortaya çıktığı

düşünülmektedir. RA'lı hastalarda IL-1, TNF-alfa, lenfotaktin gibi sitokinlerin seviyeleri yüksek bulunmuştur⁸.

KS ve RA birlikteliği daha önce de bildirilmiştir. Bu birlikteliğin nedeni açık değildir. Fakat bildirilen tüm olgularda RA tanısına yönelik başta kortikosteroid olmak üzere bir immünesüpresif ilaç kullanımı söz konusudur^{1,9-13}. Bu nedenle birçok yayında KS gelişimi iyatrojenik immünesüpresyona bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda KS ile etkilenen dokuda glukokortikoid reseptör sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kortikosteroid kullanımının invitro olarak HHV-8 replikasyon ve aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Bu bulgular kortikosteroid kullanan hastalarda HHV-8'in aktive olduğu görüşünü desteklemektedir¹. Son zamanlarda CD4+ T hücre sayısında azalma, T hücre fonksiyonundaki değişiklikler ve nötralizan antikorların az olması gibi hem hücresel hem de humoral immün sistem üzerinde olan değişikliklerin latent halde duran HHV-8'i aktive ederek KS oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir¹⁴. RA'lı hastalarda hastalıklarından dolayı olan anormal immün cevap bu iki hastalığın birlikte görülme olasılığını artırabilir¹³. Ayrıca immün sistemi baskılanmış kişilerde genetik yatkınlığı da KS gelişiminde önemli olduğu düşünülmüştür. Doku uyum antijenlerinden DR3'ün KS'ye karşı direnç sağladığı bildirilmiş olup, daha önceleri DR5 ile olan ilişki düşüncesi ise zamanla azalmıştır¹⁰. Bu bilgiler ışığında uzun süre steroid tedavisi alan RA'lı hastalarda KS gelişimi rastlantısal olmayabilir. Bu düşüncenin tersine Casoli ve ark.ları¹² yaptıkları literatür derlemesi sonucunda KS'nin başlangıcının kortikosteroid tedavi süresi ve dozu ile ilişkili olmaması, literatürde steroid dozu azaltılmadan kendiliğinden gerileyen KS olgularının bildirilmesi gibi nedenlerle bu birlikteliğin rastlantısal olabileceği üzerinde durmuşlardır. Birinci olgumuzda dört yıldır olan eklem yakınmaları son bir yıldır şiddetlenmiş ve ayaklarında lekeler oluşması yakınması da eklenmiş, immünesüpresif tedavi ise altı ay önce başlamıştı. Bu nedenle hastamızda KS lezyonlarını başlatan faktörün immünesüpresif tedavi olmadığı düşünüldü. İkinci olgumuzda ise KS lezyonları immünesüpresif tedavi başladıktan sonra ortaya çıkmıştı. Daha önce bildirilen olgularda olduğu gibi hastamız dört yıldır sistemik steroid tedavisi alıyordu.

Lee ve ark.nın⁹ bildirdikleri RA'lı bir olguda KS gelişimi leflunamid tedavisine bağlanmış ve leflunamidin antiviral etkiye de sahip olması nedeniyle leflunamid ve KS gelişimi arasında başka bir mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Leflunomid ikinci olgumuzda da bir süre kullanılmış fakat bir yıl önce kesilmişti. Hastamızın şikayetlerinde son bir yıldır artma tarif etmesi nedeniyle KS gelişiminin daha önce bildirilen bu olgunun aksine leflunomid ile ilişkili olmadığı veya leflunomidin olası antiviral etkisiyle Kaposi sarkomu gelişimini baskıladığı şeklinde düşünüldü.

Literatürdeki bir diğer olgu Larbre ve arkadaşlarının¹¹ bildirdikleri kaptopril tedavisi başladıktan 8 ay sonra KS gelişen RA hastasıdır. Bu olguda KS lezyonları kaptopril tedavisi kesildikten sonra belirgin olarak azalmış ve bunun kaptoprilin lenfosit fonksiyonunu baskılayıcı etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Özet olarak RA ve KS birlikteliği rastlantısal da olabilir. Fakat biz bu iki hastalığın birlikteliğinden etyolojiden sorumlu olabilecek ortak bir etken ya da RA'nın immün sistem üzerine etkilerinin de rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Louthrenoo W, Kasitanon N, Mahanuphab P, Bhoopat L, Thongprasert S: Kaposi's sarcoma in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:326-33.
2. Erdem H, Hacıoğlu Ş, Sarıcaoğlu H, Dilek K, Adım Ş: Kaposi sarkomunun eşlik ettiği bir Behçet hastalığı olgusu. *Turk J Dermatol* 2010;4:44-7.
3. Avalos-Peralta P, Herrera A, Rios-Martin JJ, et al: Localized Kaposi's sarcoma in a patient with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:79-83.
4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.): *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 7th edn: Mc Graw Hill; 2008.
5. Toschi E, Sgadari C, Monini P, et al: Treatment of Kaposi's sarcoma—an update. *Anticancer Drugs* 2002;13:977-987.
6. Szajerka T, Jablecki J: Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007;9:230-6.
7. Hata T, Kavanaugh A: Rheumatoid arthritis in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24:430-7.
8. Sayah A, English JC 3rd: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209; quiz 210-192.
9. Lee SY, Jo YM, Chung WT, et al: Disseminated cutaneous and visceral Kaposi sarcoma in a woman with rheumatoid arthritis receiving leflunomide. *Rheumatol Int* 2012;32:1065-8. Epub 2010 Jan 10.
10. Schottstaedt MW, Hurd ER, Stone MJ: Kaposi's sarcoma in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987;82:1021-6.
11. Larbre JP, Nicolas JF, Collet P, Larbre B, Llorca G: Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis possible responsibility of captopril in the development of lesions. *J Rheumatol* 1991;18:476-7.
12. Casoli P, Tumiatì B: Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and Kaposi's sarcoma: a coincidence? A case and review of literature. *Clin Rheumatol* 1992;11:432-5.
13. Weiner SR, Noritake DT, Paulus HE: Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis treated with corticosteroids. *West J Med* 1988;148:702-3.
14. Uldrick TS, Whitby D: Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett* 2011;305:150-62. Epub 2011 Mar 4.