

Maria Boratyńska, Sławomir Zmonarski

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Mięsak Kaposiego u biorców przeszczepu nerki — obraz kliniczny, rozpoznanie i postępowanie terapeutyczne

STRESZCZENIE

Mięsak Kaposiego, nowotwór prawie nieznan w ogólnej populacji polskiej, występuje u osób zakażonych HIV oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Wywodzi się z komórek śródbłonka naczyń limfatycznych, które w wyniku zakażenia HHV-8 uległy transformacji do komórek wrzecionowatych, wydzielających zapalne i angiogenne cytokiny, które podtrzymują rozwój nowotworu. Częstość występowania mięsaka jest proporcjonalna do rozpowszechnienia zakażenia HHV-8. Mięsak jest zbudowany ze skupisk komórek wrzecionowatych, sieci nieprawidłowych, proliferujących naczyń, wynaczynionych erytrocytów oraz nacieku leukocytnego. Nowotwór tworzy różnej wielkości płaskie lub wyniosłe guzy koloru fioletowego, które zajmują skórę, błony śluzowe, węzły chłonne oraz narządy wewnętrzne. Zażycie narządów wewnętrznych jest przyczyną wysokiej śmiertelności chorych. Czynnikiem ryzyka roz-

woju mięsaka są: obecność przeciwciał anti-HHV-8 u biorcy i/lub dawcy, płeć męska, starszy wiek biorcy i dawcy, przeszczepienie płuca oraz leczenie inhibitorami kalcyneury.

Przedstawiono 2 przypadki HIV-negatywnych mężczyzn, u których mięsak Kaposiego wystąpił w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki. U jednego chorego zmiany nowotworowe rozwinęły się na skórze i śluzówkach, a u drugiego, dodatkowo, w węzłach chłonnych i płucach. U obydwu chorych dokonano konwersji z inhibitora kalcyneury i inhibitora syntezy nukleotydów purynowych do małych dawek sirolimusu. Takie leczenie spowodowało pełną regresję nowotworu. Chorzy pozostają w remisji od 6 lat i czynność przeszczepionej nerki jest u nich stabilna.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 3, 155–161

Słowa kluczowe: przeszczepianie nerek, mięsak Kaposiego, wirus ludzkiej opryszczki typu-8 (HHV-8), sirolimus, cyklosporyna

WSTĘP

Mięsak Kaposiego (MK), opisany w XIX wieku jako wolno rozwijający się nowotwór skóry u mieszkańców rejonu Morza Śródziemnego, istotnie zmienił swój obraz kliniczny i częstość występowania w epoce zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów. Kliniczny wariant MK związany z przeszczepianiem jest inwazyjną chorobą nowotworową, która charakteryzuje się występo-

waniem pierwotnie rozproszonych i wieloogniskowych zmian o typie neoangiogenezy, proliferacji i zapalenia [1–3]. Czynnikiem etiologicznym wszystkich postaci klinicznych MK jest zakażenie ludzkim wirusem opryszczki typu 8 (HHV-8, *human herpesvirus 8*), nazywanym „wirusem mięsaka Kaposiego”. Do zakażenia dochodzi na drodze seksualnej, przez ślinę, krew i przeszczepiony narząd [4]. U biorców przeszczepu dochodzi do rozsiewu HHV-8 w komórkach skóry, śródbłonkach naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz nabłonkach w następstwie reaktywacji zakażenia HHV-8

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Maria Boratyńska
Katedra i Klinika Nefrologii
i Medycyny Transplantacyjnej AM
ul. Traugutta 57, 50–417 Wrocław
tel.: (071) 733 25 32,
faks: (071) 733 25 09
e-mail: maria.boratynska@op.pl

► Czynnikami ryzyka zachorowania na mięsaka Kaposiego są: serokonwersja po przeszczepieniu, wiremia, niskie miano przeciwciał neutralizujących HHV-8, wiek, płeć, rodzaj przeszczepionego narządu ◀◀

występującego przed przeszczepieniem lub w wyniku pierwotnej infekcji przez przeniesienie wirusa z przeszczepionym narządem. Leki immunosupresyjne, zwłaszcza inhibitory kalcyneuryny, silnie hamują odpowiedź limfocytów T skierowaną przeciw litycznym antygenom HHV-8, sprzyjając rozwojowi MK. Patomechanizm rozwoju MK, choć nie do końca wyjaśniony, obejmuje początkowo latentną infekcję HHV-8 komórek śródbłonka, które przekształcają się w komórki wrzecionowate wchodzące w cykl proliferacyjny. Kodowane przez wirusa białko vGPCR (*viral G protein-coupled receptor*), homologiczne z receptorem chemokinowym CXCR2, jest kluczową onkoproteina w zapoczątkowaniu rozwoju nowotworu przez zwiększenie przeżywalności komórek i zdolności do migracji [5]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że przeniesienie genu kodującego vGPCR do transgenicznym zwierząt powoduje powstawanie guzów naczyniopodobnych zbliżonych do MK. Wirusowe białko vGPCR aktywuje liczne śródkomórkowe kinazy, które poprzez aktywację jądrowych czynników transkrypcyjnych zwiększają ekspresję genów regulujących angiogenezę. W konsekwencji zwiększa się sekrecja czynnika stymulującego wzrost śródbłonka (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i jego receptora Flk-1/KDR (*fetal liver kinase-1/kinase domain receptor*) oraz wydzielanie licznych prozapalnych i proangiogennych cytokin (m.in.: czynnik wzrostu fibroblastów [bFGF, *basic fibroblast growth factor*], interleukina 2 [IL-2, *interleukin-2*], interleukina 4 [IL-4, *interleukin-4*], interleukina 6 [IL-6, *interleukin-6*], czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α , *tumor necrosis factor α*], cząsteczka adhezji komórek śródbłonka typu 1 [VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule type 1*], cząsteczka adhezji międzykomórkowej typu 1 [ICAM-1, *intercellular adhesion molecule type 1*], E-selektyna). Wymienione czynniki stymulują angiogenezę i tworzenie nacieku zapalnego, przyczyniając się do wzrostu nowotworu [5]. Komórki MK wykazują cechy aktywowanych komórek śródbłonka z wysoką ekspresją markerów aktywacji, takich jak CD34 i PAL-E, licznych kinaz tyrozynowych (np. Flt-1, Tie-1) i receptorów chemokinowych.

Występowanie MK u biorców przeszczepu jest 200–500 razy wyższe niż w zdrowej populacji, co ilustruje silny wpływ depresji odporności na rozwój tego nowotworu [3]. Częstość występowania MK jest proporcjonalna do rozpowszechnienia infekcji HHV-8, badanej

obecnością przeciwciał anti-HHV-8. W Europie Północnej i Stanach Zjednoczonych częstość zachorowań jest oceniana na 0,5%, natomiast w Arabii Saudyjskiej — na 5,3%, a częstość zakażenia odpowiednio: poniżej 5% i 10–20% [3]. W Polsce nie ma danych dotyczących częstości zakażenia HHV-8 ani występowania MK. W Ośrodku Wrocławskim MK wystąpił u 4 spośród 1200 (0,3%) pacjentów po przeszczepieniu nerki. Czynnikami ryzyka zachorowania na MK są: serokonwersja po przeszczepieniu, wiremia, niskie miano przeciwciał neutralizujących HHV-8, wiek, płeć, rodzaj przeszczepionego narządu.

Obraz kliniczny MK jest bardzo zróżnicowany i może się rozpoczynać od limfatycznych obrzęków kończyn dolnych. Zmiany skórne początkowo mają charakter drobnych czerwonych, sinych lub fioletowych plam, które zmieniają się w zgrubienia, a następnie w różnej wielkości guzy. Rozmieszczenie zmian wskazuje na preferencyjne zajmowanie skóry w okolicach ciała o gorszym utlenowaniu tkanek; najczęściej na podudziach, małżowinach usznych, czubku nosa, ale także na rękach, tułowiu, twarzy, w okolicach narządów płciowych. Mięsak Kaposiego może wystąpić w bliznie po zabiegu przeszczepienia nerki (zjawisko Köbnera). Zmiany skórne mogą ulec owrzodzeniom i nadkażeniu bakteryjnemu [2]. Równie często jak skórę, MK zajmuje błony śluzowe jamy ustnej, nosa, gardła i narządów płciowych. Zmiany na błonach śluzowych podniebienia przybierają postać fioletowych przebarwień, a na dziąsłach — różnej wielkości zgrubień przypominających przerost dziąseł indukowany cyklosporyną. U ponad 50% chorych na MK lokalizacja zmian ogranicza się do skóry, błon śluzowych i węzłów chłonnych.

Zmiany narządowe częściej występują po przeszczepieniu wątroby, płuc i serca [6, 7]. Mięsak Kaposiego może wystąpić w każdym odcinku przewodu pokarmowego i być powodem rozmaitej ciężkości krwawień, bólów brzucha, biegunek, a nawet niedrożności jelit. W płucach MK zajmuje tkankę śródmiąższową, tworząc różnej wielkości guzki. Zajęcie płuc może być powodem kaszlu, krwiopłucia i niewydolności oddechowej. Opisywano też umiejscowienie MK w wątrobie, śledzionie i jądrach. Lokalizacja trzewna MK wiąże się z większą śmiertelnością [7]. U około 6% chorych z MK współistniały inne nowotwory, w tym choroba limfoproliferacyjna.

Podjęcie MK opiera się na stwierdzeniu wyżej wymienionych zmian na skórze, błon

nach śluzowych czy też w narządach wewnętrznych. Rozpoznanie powinno być potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Preparaty z pierwszych, plamistych postaci zmian skórnych zwykle ukazują jedynie nieregularne, nieprawidłowe kapilary. W miarę ewolucji klinicznej pojawiają się: charakterystyczne dla MK skupiska komórek wrzecionowatych, proliferujące komórki śródbłonna, miofibroblasty, sieć nieregularnych naczyń kapilarnych, naciek zapalny złożony z limfocytów, makrofagów oraz wynaczynione erytrocyty. Stwierdzenie HHV-8 w komórkach guza nie jest niezbędne do rozpoznania MK, podobnie jak stwierdzenie przeciwciał anti-HHV-8.

OPIS PRZYPADKU 1.

Pięćdziesięcioletni mężczyzna w V okresie przewlekłej choroby nerek został poddany zabiegowi przeszczepienia nerki 31 sierpnia 2002 roku. Nerkę otrzymał od zmarłej 52-letniej kobiety z identyczną grupą krwi i 4 niezgodnymi antygenami HLA. Choroba nerek, o niejasnej etiologii, w której dominowało dnawe zapalenie stawów i nadciśnienie tętnicze, ujawniła się w 30. roku życia pacjenta (1982 r.). W maju 2001 roku chory rozpoczął leczenie ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO).

Początkowo, po przeszczepieniu nerki, w profilaktyce odrzucania otrzymywał Neoral, azatioprynę i prednizon. Stężenia cyklosporyny 2 godziny po podaniu leku (C2) wynosiły 1400–1800 ng/ml. Azatioprynę otrzymywał w dawce 2 mg/kg mc./dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg mc./dobę. Okołooperacyjnie otrzymał 500 mg metyloprednizolonu, w pierwszej dobie 250 mg, w drugiej — 125 mg, a od 3. doby — Encorton w dawce 0,5 mg/kg mc., stopniowo zmniejszanej do 10 mg po upływie 6 tygodni. Nerka podjęła czynność bezpośrednio po przeszczepieniu i stężenie kreatyniny obniżyło się do 2,2 mg/dl w 5. dobie, a następnie do 1,6 mg/dl. Po zabiegu operacyjnym przez 10 dni utrzymywał się wyciek treści surowiczej z drenów Redona, chory miał niejasne stany podgorączkowe, nieznaczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, pachowych i pachwinowych; był osłabiony. W 6. tygodniu wzrosło stężenie kreatyniny o 0,4 mg/dl, co było powodem konwersji do leczenia takrolimusem i CellCeptem. Biopsji nie wykonano z powodu niskiego stężenia protrombiny i niedokrwistości. Niedokrwistość utrzymywała się przez 5 miesięcy. Dawkowanie takrolimusu

było dostosowane do poziomu 10–12 ng/ml, CellCept podawano 2 razy po 500 mg, ale ze względu na leukopenię dawki były kilkakrotnie zredukowane. Po zmianie leczenia immunosupresyjnego u pacjenta występowały liczne powikłania infekcyjne: posocznica *Candida sake*, zakażenia układu moczowego *E. coli*, później *Enterococcus faecalis*, *Candida parapsilosis*. Dwukrotnie wystąpiła choroba cytomegaliczna w 7. i 11. tygodniu i była leczona 2-tygodniowymi wlewami gancyklowiru. Wykonane oznaczenia stężenia immunoglobulin w surowicy wykazały obniżenie wartości (IgG — 7,8 g/l, IgM — 0,72 g/l). Zarówno przy przyjęciu do przeszczepienia, jak i w czasie pobytu w szpitalu stwierdzano u chorego umiarkowane objawy niedożywienia: stężenie białka całkowitego 46–52 g/l, stężenie albumin 30 g/l, przy wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) 20 kg/m². Markery wirusowego zapalenia wątroby (wirus wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*], wirus wątroby typu C [HCV, *hepatitis C virus*]) oraz przeciwciała anti-HIV były u pacjenta ujemne. Po ustąpieniu powikłań infekcyjnych oraz stabilizacji stężenia kreatyniny na poziomie 1,7 mg/dl chory został wypisany do domu po 108 dniach od przeszczepienia nerki.

Sześć tygodni później został ponownie przyjęty w celu usunięcia cewnika do dializy otrzewnowej. U chorego stwierdzano limfatyczne obrzęki podudzi, a na ich skórze zmiany o typie plamistych sinoczerwonych wykwiłów. W dalszej obserwacji w ich obrębie pojawiły się niewielkie sine guzki, zajmujące coraz dalsze powierzchnie podudzi, od kostek w kierunku kolan. Na podniebieniu stwierdzano fioletowe plamy. Węzły chłonne szyjne i pachwinowe były powiększone. Chory skarżył się na bóle kończyn dolnych; miał stany podgorączkowe. W badaniach dodatkowych stwierdzano: niedokrwistość (Hb — 8,7 g/dl), OB — 18 mm po 1 godzinie, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) — 7,7 mg/dl, stężenie kreatyniny w surowicy — 2,08 mg/dl. Pozostałe badania laboratoryjne oraz RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i badania endoskopowe nie wykazywały nieprawidłowości. Badanie histopatologiczne wycinka zmienionej skóry wykazało bardzo liczne, poroszerzane naczynia krwionośne o nieregularnych kształtach i scieżczających ścianach, wypełnione erytrocytami. W ich otoczeniu widoczne były liczne układające się w smugi skupiska komórek wrzecionowatych, a miejscami — skupiska dużych, jasnych atypowych śródbłonek, wy-

naczynionej krwi i złogów hemosyderyny. Rozpoznanie mięsaka Kaposiego zostało potwierdzone w 2 niezależnych pracowniach histopatologicznych.

Z leczenia immunosupresyjnego wycofano takrolimus i CellCept, podając w zamian sirolimus w dawce 1–2 mg/dobę, tak aby utrzymać stężenie w granicach 5–8 ng/ml. W czasie pierwszych tygodni leczenia ustąpiły stany podgorączkowe i bóle podudzi, ustało pojawianie się nowych zmian. Regresja zmian skórnych była bardzo powolna i trwała ponad rok. Po ponad 6 latach od rozpoznania MK chory ma limfatyczne obrzęki podudzi, a w miejscu zmian nowotworowych skóra jest przebarwiona na kolor brązowawy. Czynność przeszczepionej nerki jest zaburzona, lecz stabilna (stężenie kreatyniny 1,9–2,2 mg/dl).

OPIS PRZYPADKU 2.

Mężczyzna w wieku 59 lat, z zawodu górnik, został poddany zabiegowi przeszczepienia nerki 19 czerwca 2002 roku. Przewlekłą chorobę nerek, prawdopodobnie w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej, rozpoznano u pacjenta w 1995 roku. Leczenie hemodializami rozpoczął w listopadzie 2000 roku. Nerkę otrzymał od zmarłego 65-letniego mężczyzny z identyczną grupą krwi i 4 niezgodnymi antygenami HLA. W leczeniu immunosupresyjnym stosowano Neoral, azatioprynę i prednizon. Przez pierwsze 3 miesiące stężenia cyklosporyny 2 godziny po podaniu leku (C2) wynosiły 1400–1800 ng/ml, a w dalszych 6 miesiącach 1000–1200 ng/ml. Azatioprynę podawano w dawce 2 mg/dobę, stopniowo zmniejszając dawkę do 1 mg/dobę po 6 tygodniach. Leczenie kortykosteroidami, zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i późniejszym, stosowano podobnie jak w przypadku 1. Nerka podjęła czynność bezpośrednio po przeszczepieniu i stężenie kreatyniny obniżyło się do 1,9 mg/dl w 5. dobie. Przy przyjęciu do przeszczepienia stwierdzono u chorego objawy niedożywienia: stężenie białka całkowitego 52 g/l, stężenie albumin 30 g/l, przy BMI 20,3 kg/m². W 8. dobie pojawiły się stany podgorączkowe o niejasnej etiologii, które ustąpiły po 10-dniowym leczeniu Augmentinem. Pacjent został wypisany do domu w 18. dobie po zabiegu przeszczepienia.

Siedem miesięcy później stwierdzono u chorego ciemnofioletowy polip na łuku podniebiennym i granatowe plamy na podniebieniu. W następnych miesiącach pojawiły się zmiany na skórze kończyn dolnych, na małżo-

winie usznej, szyi oraz na tułowiu. Na oddział kliniczny został skierowany z powodu gorączki i duszności, 5 miesięcy po wystąpieniu pierwszych zmian na śluzówkach jamy ustnej. Przy przyjęciu stwierdzano rozległe, guzowate zmiany na podudziach oraz rozsiane po całym ciele drobne sine guzki. Pobrano wycinek ze zmiany na skórze podudzia do badania histopatologicznego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano: OB — 2 mm po 1 godzinie, stężenie CRP — 17 mg/dl, stężenie kreatyniny — 1,6 mg/dl, stężenie bilirubiny — 2 mg/dl przy prawidłowych pozostałych parametrach funkcji wątroby; morfologia krwi, poza niższą liczbą płytek (103 000/mm³), była prawidłowa; prawidłowe były także parametry układu krzepnięcia. Markery wirusowego zapalenia wątroby (HBV i HCV) oraz przeciwciała anti-HIV były u pacjenta ujemne.

Badania radiologiczne klatki piersiowej wykazały zagęszczenia pasmowe i drobnoguzkowe w obu polach płucnych, poszerzone cienie wnekowe o zarysach policyklicznych odpowiadające powiększonym węzłom chłonny. W 8. dniu pobytu w klinice wystąpiły objawy ostrego niedokrwienia lewej kończyny górnej z zamknięciem tętnicy ramiennej i tętnic przedramienia, z dysfunkcją przetoki tętniczo-żylną na tym przedramieniu. Mimo 2-krotnie wykonywanej tromboembolektomii wymienionych tętnic, doszło do zamknięcia lewej tętnicy podobojczykowej, ale bez cech ostrego niedokrwienia. W czasie oczekiwania na wynik badania histopatologicznego wycinka skóry narastały objawy niewydolności oddechowej (pO₂: 44,2–60 mm Hg, saturacja O₂: 82–92%, pCO₂: 37 mm Hg) oraz zmiany w płucach. W bronchofiberoskopii stwierdzono brunatną zmianę o średnicy 1 cm na błonie śluzowej tchawicy oraz niewielką ilość śluzowej wydzieliny w świetle oskrzeli. Badania BAL w kierunku zakażenia *Pneumocystis*, CMV, gruźlicy, infekcji bakteryjnej, grzybiczej oraz w kierunku raka oskrzela wypadły negatywnie. Badanie cytologiczne BAL wykazało 85% limfocytów, 11% makrofagów i 4% granulocytów. Nie stwierdzono zmian w badaniach endoskopowych, a w badaniu USG jamy brzusznej wykazano powiększenie wątroby.

Po otrzymaniu wyniku badania wycinka skóry, który potwierdził rozpoznanie MK, odstawiono cyklosporynę i azatioprynę, a do leczenia włączono sirolimus w dawce 1 mg/dobę. Chory był konsultowany przez onkologa, który zalecił chemioterapię antracyklinami, ale jej nie zastosowano. Wdrożenie zalecanej che-

mioteraapii miało być rozważone dopiero w przypadku braku poprawy po zastosowanym postępowaniu. Już miesiąc po wdrożeniu leczenia poprawiło się samopoczucie chorego, została zahamowana progresja zmian płucnych i skórnych, a po następnych 4 tygodniach stwierdzono częściową regresję zmian radiologicznych w płucach. Pełną regresję zmian w płucach stwierdzono w 5. miesiącu leczenia. Równocześnie rozsiane drobne guzki skórne ulegały zanikowi. Najdłużej utrzymywały się guzowate zmiany na skórze podudzi, które były widoczne jeszcze 2 lata po rozpoczęciu leczenia. Obecnie, 6 lat po wystąpieniu objawów mięsaka, pacjent nie ma objawów choroby nowotworowej, jego stan ogólny jest dobry, czynność przeszczepionej nerki pozostaje stabilna, stężenie kreatyniny wynosi 1,5 mg/dl. Nadal otrzymuje sirolimus w dawce 1 mg, co pozwala utrzymać stężenie około 6 ng/ml.

OMÓWIENIE

U przedstawionych chorych wystąpiła jatrogena postać MK, związana z leczeniem immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki. Czas wystąpienia, czynniki predysponujące, obraz kliniczny, przebieg i odpowiedź na leczenie w obu przypadkach były typowe dla tej postaci klinicznej mięsaka.

Mięsak Kaposiego częściej występuje w pierwszym roku po przeszczepieniu w porównaniu z 2. i 3. rokiem [8]. Przed erą cyklosporyny czas od przeszczepienia do wystąpienia choroby był dłuższy i wynosił średnio 21 miesięcy [3]. Leczenie cyklosporyną przyspieszyło rozwój mięsaka, w wyniku jej działania angiogennego poprzez zwiększenie ekspresji VEGF oraz zwiększenie inwazyjności komórek nowotworowych przez mechanizmy zależne od TGF- β . Niemniej jednak istotnym mechanizmem wpływającym na rozwój MK jest zahamowanie odpowiedzi limfocytów T skierowanej przeciw antygenom HHV-8. Onkogeny wirus HHV-8, jak już wcześniej wspomniano, indukuje angioproliferację komórek nowotworowych przez sekrecję VEGF. Odstawienie cyklosporyny może się przyczynić do regresji mięsaka. Takie zjawisko opisano u 27–53% pacjentów w zależności od stopnia ciężkości choroby [3].

Choroba 3-krotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, częściej u pacjentów z niskim BMI i — podobnie jak w innych nowotworach — po 50. roku życia [8]. Obydwaj chorzy wykazywali cechy umiarkowanego niedo-

żywienia, co mogło sprzyjać rozwojowi infekcji HHV-8. U obydwu występowały niejasne stany gorączkowe, które mogły wskazywać na pierwotną infekcję HHV-8 przeniesioną z przeszczepionym narządem, transfuzją krwi w okresie zabiegu operacyjnego lub też na reaktywację wcześniejszego zakażenia w wyniku leczenia immunosupresyjnego. Badaniem potwierdzającym przeniesienie infekcji z przeszczepionym narządem jest stwierdzenie komórek progenitorowych dawcy w tkankach guza. Chory opisany jako przypadek 1., oprócz gorączki, powiększenia węzłów chłonnych, osłabienia i niedokrwistości, wykazywał objawy znacznej depresji odporności komórkowej i humoralnej, czego konsekwencją były nawracające infekcje wirusowe, grzybicze i bakteryjne. Stwierdzona depresja odporności mogła być spowodowana nie tylko leczeniem immunosupresyjnym, ale także uszkodzeniem odpowiedzi immunologicznej przez zakażenie HHV-8 [5]. W badaniach doświadczalnych dowiedziono, że wirusowe białka hamują odpowiedź limfocytów Th1 i monocytów, a interferony produkowane przez HHV-8 hamują produkcję interferonów α i β przez komórki gospodarza. Interferony pełnią istotną rolę w odpowiedzi przeciwniekcyjnej i przeciwnowotworowej.

Nieznany był status serologiczny dawców i biorców przed przeszczepieniem nerki. Stwierdzenie przeciwciał anti-HHV-8 u dawcy lub biorcy i/lub wykrycie DNA wirusa we krwi obwodowej metodą polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) wskazuje na infekcję. U tych biorców przeszczepu można podać leki hamujące replikację HHV-8 w fazie litycznej. Do takich leków należą gancyklowir, walgancyklowir, cidofowir, adefowir i foscarnet. W przypadku 1. 2-krotnie (w 7. i 11. tygodniu po przeszczepieniu) zastosowano 2-tygodniowe cykle leczenia gancyklowirem z powodu choroby cytomegalicznej, a mimo to nie wyeliminowano HHV-8, ponieważ doszło do zachorowania na MK. Na podstawie tej obserwacji należałoby sądzić, po pierwsze, że leczenie gancyklowirem może nie być skuteczne w profilaktyce MK, a po drugie, że nie zostało zastosowane w odpowiednim czasie lub lek był zbyt krótko podawany. Z obserwacji innych autorów wynika, że leki przeciwwirusowe są nieaktywne w okresie latentnym, a ponadto, że już we wczesnym okresie po przeszczepieniu dochodzi do integracji materiału genetycznego HHV-8 z genomem komórek gospodarza. Do tej pory nie ma badań dotyczących skuteczności leków

►► Choroba 3-krotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, częściej u pacjentów z niskim BMI i — podobnie jak w innych nowotworach — po 50. roku życia ◀◀

►► Szybka diagnoza MK
we wczesnym stadium
choroby zapobiega
uogólnianiu się zmian
i zapewnia lepsze
wyniki leczenia ◀◀

przeciwwirusowych w profilaktyce MK. Niemniej jednak, w celu dokonania oceny ryzyka rozwoju MK wykonywane są badania przeciwciał anty-HHV-8 u dawcy i biorcy oraz oznaczane są geny wirusa w leukocytach, szpiku kostnym i osoczu. Częstość występowania potransplantacyjnego MK (w pierwszym roku po przeszczepieniu) ocenia się na 0,08%, czyli znacznie rzadziej niż występowanie zakażenia HHV-8, stąd też sugerowano predyspozycję genetyczną w rozwoju guza [3, 8]. U chorych z mięśniakiem obserwowano zwiększenie częstości występowania pewnych antygenów HLA: A19, A23, B49, B18 i DR5 [3]. U przedstawionych chorych stwierdzono antygen HLA — DR3, który był także obecny u dawców nerek.

Szybka diagnoza MK we wczesnym stadium choroby zapobiega uogólnianiu się zmian i zapewnia lepsze wyniki leczenia. Początkowo u obu chorych wystąpiło zajęcie skóry i śluzówek. Pacjent opisany jako przypadek 1. był szybko zdiagnozowany i leczony, natomiast 2. został rozpoznany z kilkumiesięcznym opóźnieniem, dopiero po zajęciu płuc.

Podstawowym warunkiem rozpoznania jest skrupulatne badanie chorego (jama ustna, nos, gardło, skóra, narządy płciowe zewnętrzne, węzły chłonne) oraz „gotowość” diagnostyczna. Wystąpienie obrzęku limfatycznego kończyn, ale bez charakterystycznych fioletowych plam i guzków na skórze, utrudnia rozpoznanie mięśniaka. U około 50% (44–62%) chorych równocześnie ze zmianami skórnymi dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego. Trudności diagnostyczne występują w przypadku izolowanych zmian w narządach wewnętrznych, gdy pierwszym objawem choroby są krwotoki z tych narządów. Badania endoskopowe, tomografia klatki piersiowej i wycinki ze zmian stanowią podstawę rozpoznania postaci trzewnej. Przebieg choroby jest znacznie cięższy w ogniskach endemicznych choroby (rejon Morza Śródziemnego, Sahara).

W obu prezentowanych przypadkach, mimo ciężkiego stanu pacjenta z zajęciem płuc, zastosowano taki sam schemat postępowania. Odstawiono inhibitor kalcyneuryny oraz inhibitory syntezy nukleotydów purynowych i rozpoczęto leczenie małymi dawkami sirolimusu 1–2 mg/dobę, tak aby stężenie leku nie przekraczało 8 ng/ml. Takie leczenie spowodowało ustąpienie procesu nowotworowego i utrzymanie czynności przeszczepionej nerki w czasie 6-letniej obserwacji.

Ograniczenie lub zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego były standardowym po-

stępowaniem w leczeniu potransplantacyjnego MK i pozwalały na osiągnięcie remisji u 60–100% chorych [3]. Często jednak dochodziło do odrzucania przeszczepu. Przywrócenie leczenia immunosupresyjnego powodowało nawrót mięśniaka, podobnie jak wykonanie retransplantacji. Konwersja do sirolimusu lub innego inhibitora sygnału proliferacji (ewerolimusu) zapobiega odrzucaniu przeszczepu i równocześnie uwalnia chorego od procesu nowotworowego [9–12]. Przeciwnowotworowe działanie sirolimusu wynika z zahamowania białka mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — kinazy odpowiedzialnej za wzrost i proliferację komórek. Białko mTOR jest aktywowane przez AKT-kinazę, której aktywność wzrasta w transformowanych komórkach MK. Kolejnym mechanizmem działania sirolimusu jest zahamowanie produkcji VEGF, który stymuluje komórki śródbłonna do proliferacji. W komórkach mięśniaka obserwowano zwiększoną ekspresję VEGF i jego receptorów oraz kinazy białkowej p70S6, która odgrywa istotną rolę w procesie angiogenezy [10]. Sirolimus przywraca swoistą odpowiedź limfocytów T, która jest niezbędna do osiągnięcia remisji MK. W badaniach Barozzi i wsp. [13] wykazano, że już miesiąc po konwersji do sirolimusu pojawiają się swoiste limfocyty T skierowane przeciw antygenom litycznym i latentnym HHV-8. Limfocyty T, CD4 i CD8 są w pełni funkcjonalne i uczestniczą w regresji potransplantacyjnego MK.

Sirolimus jest makrolidowym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym w profilaktyce odrzucania przeszczepu. Jego mechanizm działania polega na wiązaniu kinazy mTOR i w konsekwencji — zahamowaniu cyklu komórkowego. Zablockowana zostaje aktywacja limfocytów w odpowiedzi na IL-2 i inne czynniki wzrostu. Sirolimus wykazuje silne działanie antyproliferacyjne na wiele rodzajów komórek, między innymi: komórki śródbłonna, nabłonna, mięśni gładkich, fibroblasty.

W badaniach klinicznych dowiedziono, że sirolimus nie zapobiegał rozwojowi nowotworów, chociaż częstość ich występowania była niższa w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi [14]. Z doświadczenia autorów wynika, że dawkowanie sirolimusu jest decydujące w utrzymaniu równowagi między przeciwnowotworowym a immunosupresyjnym działaniem leku. W największej, 15-osobowej grupie chorych z MK, opisaną przez Stallone i wsp. [10], utrzymywano stężenia sirolimusu w granicach 6–10 ng/ml, uzyskując pełną remi-

sję choroby i równocześnie funkcję przeszczepionego narządu.

W 2007 roku zespół ekspertów z Europy i Australii zaakceptował konwersję leczenia immunosupresyjnego z inhibitora kalcyneuryny do inhibitora sygnału proliferacji (sirolimusu lub ewerolimusu) jako standardowe postę-

powanie w leczeniu chorych z poprzeczypięnnym MK [9]. Izolowane zmiany skórne można leczyć miejscowo. Stosuje się radioterapię z użyciem wiązki elektronów, aplikuje żele z pochodnymi witaminy A. Pojedyncze guzki skórne mogą być usuwane chirurgicznie, laserem lub poddane krioterapii.

Piśmiennictwo

1. Barozzi P., Luppi M., Facchetti F. i wsp. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat. Med.* 2003; 9: 554–561.
2. Zmonarski S., Boratyńska M., Puziewicz-Zmonarska A., Kazimierczak K., Klinger M. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann. Transplant.* 2005; 10: 59–65.
3. Penn I. Kaposi sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669–673.
4. Frances C., Mouquet C., Marcelin A.G. i wsp. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpes virus-8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776–1779.
5. Montaner S. Akt/TSC/mTOR activation by the KSHV G protein-coupled receptor emerging insights into the molecular oncogenesis and treatment of Kaposi's sarcoma. *Cell Cycle* 2007; 6: 438–443.
6. Laney A.S., De Marco T., Peters J.S. i wsp. Kaposi sarcoma-associated herpes virus and primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 762–771.
7. Aseni P., Vertemati M., Minola E. i wsp. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: morphological and clinical description. *Liver Transpl.* 2001; 7: 816–820.
8. Kasiske B.L., Snyder J.S., Gilbertson D.T. i wsp. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 905–913.
9. Campistol J.M., Albanell J., Arns W. i wsp. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies — clinical guidance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i36–i41.
10. Stallone G., Schena A., Infante B. i wsp. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1317–1321.
11. Campistol J., Gutierrez-Dalmau A., Torregrosa J.V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760–765.
12. Zmonarski S., Boratynska M., Rabczynski J. i wsp. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 964–966.
13. Barozzi P., Bonini C., Potenza L. i wsp. Changes in the immune responses against human herpesvirus-8 in the disease course of posttransplant Kaposi sarcoma. *Transplantation* 2008; 86: 738–744.
14. Kahan B.D., Yakupoglu Y.K., Schoenberg L. i wsp. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 749–756.