

Саркома Капоши у больной, длительно
получавшей кортикостероидную терапию

М.В. Косинова [1], А.Д. Мозес [1], В.Б. Мордовкин [2]

**The case report of Kaposi sarcoma
after the long-term therapy with
corticosteroids**

M.V. Kosinova [1], A.D. Mozes [1], V.B. Mordovkin [2]

Summary:

We present a case report of 54 years old female patient who received long-continued treatment with corticosteroids for immune thrombocytopenia. Advanced Kaposi sarcoma was diagnosed during immunosuppressive therapy, and was the cause of death.

Keywords:

Kaposi sarcoma, immunosuppressive therapy, corticosteroid therapy

[1] Regional Clinical Hospital, Kemerovo; [2] Regional bureau of pathology, Kemerovo

РЕФЕРАТ

Приводится описание больной 54 лет, получавшей длительное время кортикостероидную терапию по поводу иммунной тромбоцитопении. На фоне иммуносупрессии развилась генерализованная саркома Капоши, которая привела к летальному исходу.

Ключевые слова

саркома Капоши, иммуносупрессивная терапия, кортикостероидная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Саркома Капоши (СК) впервые описана в 1872 г. венгерским дерматологом М.Кароши как «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи». ¹ В настоящее время СК считается многоочаговой злокачественной опухолью, развивающейся из адвентиция кровеносных и лимфатических сосудов. ²

В международной классификации болезней СК отнесена к классу новообразований мезотелиальной и мягких тканей (С. 46). ³

В последние годы высказывается мнение, что различные формы СК являются вариантами единого патологического процесса, который обусловлен человеческим герпес-вирусом 8 типа (HHV-8). ⁴⁻¹² Пути передачи данного типа вируса герпеса еще не установлены. Однако возможен половой путь передачи HHV-8, вирус может также передаваться через трансплантируемый орган. ^{9,10} В связи с высокой частотой носительства HHV-8 высказывается предположение, что клиническое проявление СК может являться следствием реактивации данного вируса под воздействием иммуносупрессивных факторов. ¹¹ На фоне снижения иммунитета, вызванного ретровирусами или другими иммуносупрессивными факторами, активируются онкогенные вирусы, персистирующие в организме, к которым относятся и вирусы группы

herpes, в том числе HHV-8. Эти процессы, очевидно, ответственны за цепной механизм нарушений регуляции межклеточных взаимодействий с активацией ангиогенеза и ингибированием апоптоза активированных эндотелиальных клеток. ⁴

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОМЫ
КАПОШИ

Выделяют четыре формы СК: ^{4,5,7,8}

- 1) классическая (идиопатическая);
- 2) эндемическая (африканская);
- 3) эпидемическая (связанная с ВИЧ-инфекцией);
- 4) иммуносупрессивная (ятрогенная).

Идиопатический тип СК встречается преимущественно у жителей Восточной Европы, включая Россию, а также у жителей Средиземноморья. Развивается чаще у лиц старше 50 лет. Мужчины болеют в 9–15 раз чаще женщин. ⁸

Заболевание протекает остро, подостро и хронически.

Острая форма отличается бурным началом и прогрессирующим течением. Выражена общая интоксикация. Температура тела повышена до высоких значений. Характерны генерализованные кожные проявления — множественные узелковые или опухолевые элементы в области конечностей и лица, а также увеличение лимфатических узлов, поражение внутренних ор-

[1] Кемеровская областная клиническая больница; [2] Кемеровское областное патологоанатомическое бюро

ганов. Продолжительность жизни при ней составляет от 2 мес до 2 лет.

При подострой форме клинические проявления менее выражены, процесс прогрессирует медленнее. Наиболее частая — хроническая — форма СК характеризуется относительно доброкачественным течением, ей присущи ограниченный характер поражения и длительное течение (в среднем 6–10 лет, а иногда и до 15–20 лет).⁴

Эндемический тип СК встречается у жителей Центральной Африки. На сегодняшний день наряду со СПИД-ассоциированным типом является самым частым злокачественным новообразованием в Африке. Хотя в основном эндемический тип СК встречается у взрослых, им нередко страдают дети. Вне зависимости от возраста этот тип СК чаще возникает у мужчин.⁸

Эпидемический тип СК развивается в более молодом (в среднем в 37,7 года) возрасте, чем идиопатическая СК, и в 95% случаев сопровождается кожными проявлениями. Частота СПИД-ассоциированного типа СК нарастает по мере увеличения количества ВИЧ-инфицированных.⁹

Иммуносупрессивный тип СК обусловлен длительным воздействием цитостатиков и/или кортикостероидов (КС), используемых для предотвращения отторжения трансплантатов или при лечении лимфопролиферативных и системных аутоиммунных заболеваний.^{4,6,8} Описаны случаи развития СК у больных с апластической анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), множественной миеломой, бронхиальной астмой, нефротическим синдромом и др.^{6,7,13} Частота иммуносупрессивного типа СК в группах пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, составляет 0,4–5,3%. Иммуносупрессивный тип СК при применении КС для предотвращения реакции отторжения развивается в среднем через 12,5 мес после проведенной трансплантации.⁹ В последнее время регистрируется резкое возрастание количества случаев ятрогенной СК, возникшей на фоне иммуносупрессии, в том числе после трансплантации органов. По некоторым данным, около 30% реципиентов почек погибают от генерализованной СК.¹⁴ Средний возраст пациентов с иммуносупрессивной СК — 43 года, а соотношение мужчин и женщин составляет 2:1.^{5,8} Течение заболевания при этом типе СК бывает хроническим, но более агрессивным, чем при классическом типе. Кожные поражения, вначале довольно ограниченные, в дальнейшем могут принять распространенный характер с поражением внутренних органов, что приводит к летальному исходу. Поражение внутренних органов обычно протекает бессимптомно и обнаруживается только на секции. Вероятность вовлечения внутренних органов составляет 40%.⁵

Типичным клиническим проявлением СК является характерный кожный синдром. Выделяют пятнистую, папулезную и опухолевую стадии СК.⁸ В начале появляются симметричные высыпания на коже стоп и голеней в виде ангиоматозных пятен неправильной формы красно-фиолетового и красно-коричневого цвета, а также папул, которые превращаются в бляшки и узлы. На поверхности очагов могут быть телеангиэктазии, геморрагии, изъязвления, гиперкератозы, участки пигментации или рубцовой атрофии. Кожа в области очагов уплотнена, отечна, синюшна. В терминальной стадии в процесс вовлекаются лимфоузлы, отмечается поражение слизистых оболочек и внутренних органов. А.А. Каламкарян и соавт.¹⁵ на основании длительных клинических наблюдений выделили особый висцеральный тип СК, для которого характерно поражение внутренних органов при отсутствии или минимальных проявлениях на коже. Первое упоминание о висцеральных поражениях при СК относится к 1872 г. и принадлежит самому М. Капоши. У одного из умерших на аутоп-

сии признаки заболевания были обнаружены не только на коже, но и в гортани, печени, пилорическом отделе желудка, тонкой кишке, в лимфатических узлах. Вопрос о частоте поражения внутренних органов при СК остается до настоящего времени открытым, хотя считается, что эта частота составляет около 10%. Чаще всего очаги СК возникают в пищеварительном тракте, дыхательных путях, поверхностных и глубоких лимфатических узлах, особенно ретроперитонеальных и мезентериальных. Значительно реже обнаруживаются поражения почек, печени, надпочечников, яичек, головного и спинного мозга, еще реже — сердца и эндокринных желез. Примерно в половине случаев узлы СК могут изъязвляться, что бывает причиной желудочного или кишечного кровотечения. В клинической практике висцеральные очаги СК обычно выявляются только посмертно.¹⁵ В литературе имеются единичные описания случаев СК с висцеральными поражениями без кожных проявлений. Л.В. Кузнецова и Б.Ф. Шмагин¹⁶ сообщили о больном, погибшем при явлениях легочной недостаточности, кровохарканья и коллапса. На аутопсии в печени, легких, сердце, головном мозге были обнаружены опухолевые узлы, гистологически — типичная картина СК.

Как о наиболее интересных, следует упомянуть о СК, протекавшей под маской неспецифического язвенного колита,¹⁷ а также два случая наблюдения СК легких.¹⁸

ДИАГНОСТИКА САРКОМЫ КАПОШИ

Ранняя диагностика СК довольно трудна. Верификация диагноза СК основана только на результатах гистологического исследования.^{4,8} Патоморфология СК при всех клинических вариантах однотипна и основана на сочетании трех кардинальных признаков:⁸

- 1) хаотичный незавершенный ангиогенез;
- 2) пролиферация веретенообразных клеток с маркерными признаками эндотелия;
- 3) иммуноклеточная мононуклеарная инфильтрация кровеносных и лимфатических сосудов.

Длительная иммуносупрессивная терапия связана с высоким риском развития злокачественной опухоли, в том числе СК. В литературе имеются немногочисленные описания случаев развития СК у больных, длительно получающих терапию КС.^{13,19,20} Приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Л., 1952 года рождения, еврейка, заболела в июне 2000 г., когда появился рецидивирующий кожный геморрагический синдром (синяки, петехии), в анализах крови стало отмечаться снижение числа тромбоцитов до $38,0 \times 10^9/\text{л}$. В феврале 2003 г. впервые обратилась к гематологу КОКБ (г. Кемерово), был выставлен диагноз: ИТП, хроническая форма. В костномозговом пунктате — мегакарициты со слабой отшнуровкой тромбоцитов, уровень антитромбоцитарных антител (АТ) не исследовался. Анализ крови на ВИЧ отрицательный, маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. АТ к ДНК, криоглобулины и волчаночный антикоагулянт не выявлены, проба Кумбса отрицательная. АТ (Ig G) к ЦМВ 1: 200, АТ (Ig M) к ЦМВ отрицательные.

С 25.03.03 была начата КСТ, получала преднизолон в суточной дозе 80 мг в течение 2 мес. На фоне лечения уменьшились проявления геморрагического синдрома, но сохранялась глубокая тромбоцитопения (таблица). Появились осложнения: синдром Кушинга, артериальная гипертензия и нарушение толерантности к углеводам. Повторный курс терапии КС с августа по октябрь 2003 г. Ввиду резистентности к КС 16.09.03 больной была выполнена лапароскопическая спленэктомия. Гистологическое исследование селезенки: склеротические изменения в исследуемых фрагментах, редукция фолликулов, синусы красной пульпы расширены, заполнены эритроцитами. После спленэктомии сохранялся незначительный кожный

Динамика показателей общего клинического анализа крови в течение заболевания

Показатель	25.03.03	06.05.03	15.09.03	24.12.03	04.08.05	17.01.06	16.02.06
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,46	3,17	3,5	4,3	3,09	1,56	1,77
Гемоглобин, г/л	122	90	91	131	96	52	60
Ретикулоциты, %/00	26	20	20	24	73	92	79
Тромбоциты, $10^9/л$	8,6	3,17	21,0	51,6	8,0	64,0	12,0
Лейкоциты, $10^9/л$	3,5	4,1	8,6	5,2	7,2	11,7	18,4
Базофилы, %				1			
Эозинофилы, %	1		1				
Нейтрофилы:							
Миелоциты, %			1			3	
Юные, %					2		1
Палочкоядерные, %	2	6	7	5	11	8	11
Сегментоядерные, %	57	46	56	37	28	34	26
Бластные клетки					3 (?)		
Лимфоциты, %	37	46	33	45	44	41	45
Моноциты, %	3	2	2	12	12	14	18
СОЭ, мм/ч	7	1	5	6	36	5	15

геморрагический синдром, периодические скудные носовые кровотечения, уровень тромбоцитов колебался от 24,0 до $83,0 \times 10^9/л$, иммуносупрессивная терапия не проводилась. В августе 2005 г. состояние больной ухудшилось: рецидивировали носовые кровотечения, число тромбоцитов снизилось до $8,0 \times 10^9/л$, появились анемия с ретикулоцитозом, гипербилирубинемия ($38,0$ мкмоль/л) за счет непрямого (26,0). Большой проведено два курса пульс-терапии дексаметазоном с умеренным клиническим эффектом. С октября 2005 г. получала преднизолон по 60 мг/сут.

При проведении повторного исследования костного мозга в миелограмме от ноября 2005 г.: костномозговой пунктат умеренноклеточный, среди элементов нейтрофильного ряда отмечается преобладание менее зрелых форм, эритроидный росток гиперплазирован за счет полихроматофильных и оксифильных нормоцитов, тип кроветворения нормобластический, мегакариоциты не найдены. С учетом состояния диагностической базы нашей клиники проведение иммунофенотипирования костного мозга не представлялось возможным.

В ноябре 2005 года появилась возможность проведения дообследования на предмет наличия антитромбоцитарных и антиэритроцитарных АТ: АТ не выявлены.

С учетом ведущего и прогрессирующего геморрагического синдрома, анемии с ретикулоцитозом и гиперплазией эритроидного ростка, гипербилирубинемии, несмотря на отсутствие антител, больной был установлен диагноз: двухростковая аутоиммунная цитопения (синдром Evans—Fisher), и продолжено лечение преднизолоном со снижением по стандартной схеме до полной отмены.

В связи с прогрессированием геморрагического синдрома 16.01.06 больная была госпитализирована в отделение гематологии КОКБ.

При поступлении состояние больной было тяжелым. Кожные покровы бледные, множественные петехии, экхимозы и синяки на коже, подкожные сливные гематомы на предплечьях и голенях багрово-синюшного цвета. Склеры субиктеричны. Пальпируются шейные и подмышечные лимфоузлы размерами до 0,5 см в диаметре. Стопы и голени отечны. В легких выслушивается везикулярное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, тахикардия до 127 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

Багрово-синюшные очаги на коже верхних и нижних конечностей были расценены как подкожные гематомы на фоне геморрагического синдрома при тромбоцитопении, по этой причине не была проведена биопсия кожи.

Ввиду нарастающей анемии, выраженного геморрагического синдрома проводилась сопроводительная терапия компонентами крови (эритроциты и тромбоциты, свежемороженая плазма). На фоне лечения отмечалось усугубление геморрагического синдрома, появление множественных свежих геморрагических высыпаний на коже и слизистых, десневых и носовых кровотечений. С 15.02.06 отмечались появление и нарастание одышки, повышение температуры тела до субфебрильных значений, ослабление дыхания в нижних отделах легких с двух сторон, снижение АД до 80/40 мм рт. ст. Назначена антибактериальная терапия, продолжена заместительная гемокомпонентная и симптоматическая тера-

пия. На рентгенограмме органов грудной клетки от 18.02.06 выявлен двусторонний плеврит, жидкость на уровне пятого ребра слева, третьего ребра справа.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастал геморрагический синдром, 19.02.06 развилась мозговая кома. 20.02.06 констатирована смерть.

Результаты патологоанатомического исследования

Женщина повышенного питания, лунообразное лицо, на коже туловища и конечностей мелко- и крупнопятнистые, местами сливающиеся в обширные поля кровонизлияния ярко-красного цвета (кожа на гистологическое исследование не взята). В плевральной полости справа 1500 мл красной жидкости без свертывания. В легких — отек, крупноочаговые кровонизлияния темно-красного, почти чёрного цвета. Клетчатка переднего средостения имbibирована кровью. В желудке детгеобразная жидкость (150 мл), на слизистой во всех отделах многочисленные мелкие (0,3 см) поверхностные дефекты, дно их черного цвета, на слизистой кардиального отдела лентовидные кровонизлияния. В тонкой и толстой кишке содержимое сегментарно окрашено кровью. Лимфатические узлы по ходу абдоминальной аорты множественные единичные и группами, самый крупный до 2 см, на разрезе мясистые светло-вишнёвые. Костный мозг грудины на распиле красный мажущийся, костный мозг бедра желеобразный ярко-красный. В правом полушарии мозжечка лентовидное кровонизлияние.

Гистологическое исследование

В легких на фоне отека и застойного полнокровия имеется гемосидероз. Сосуды многочисленные, преимущественно венозного типа, резко расширены, содержат кровь. Часть сосудов неправильной формы, анастомозируют между собой. В части сосудов тромбы, в части — облитерация просвета. На периферии отдельных бронхов встречаются образования округлой формы из мелких сосудов капиллярного типа, сформированных вытянутыми веретенообразными клетками, складывающимися в пучки, строма образования из рыхловолокнистой соединительной тканию, по периферии образования — узкие полоски лимфоцитов, глыбки угольного пигмента (рис. 1 и 2). В печени на фоне сохраненной структуры по ходу нормальных трактов встречаются мелкие округлые опухолевые образования из мелких сосудов капиллярного типа, построенных из мелких вытянутых клеток (рис. 3). Лимфатические узлы — большая часть ткани замещена пролиферирующей ангиоматозной тканью из сосудов капиллярного типа, в очагах пролиферации — отложения гемосидерина (рис. 4). Костный мозг бедра, грудины — резорбция костной ткани, диффузно-очаговая пролиферация клеточной массы из относительно мономорфных клеток с узким ободком зоны цитоплазмы с округлым ядром, незначительная примесь эритроцитов (рис. 5).

Патологоанатомический диагноз

Основной. Генерализованная иммуносупрессивная форма саркомы Капоши с поражением легких, печени, желудка, периферических, парааортальных лимфоузлов.

Осложнения. Геморрагический синдром тяжелой степени. Подкожные кровоизлияния на туловище и конечностях. Кровоизлияние в паренхиму лёгких. Гемоторакс справа. Эрозивно-язвенный гастрит, кровь в просвете желудка, кишечника. Субарахноидальное кровоизлияние в правом полушарии мозжечка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркома Капоши — злокачественная опухоль, исходящая из кровеносных и лимфатических сосудов, является типичным проявлением вторичного иммунодефицита. Приведенный нами клинический случай относится к иммуносупрессивному типу СК.

Особенностью наблюдения является развитие генерализованной СК у пациентки с отрицательным анализом крови на ВИЧ, длительно получавшей терапию КС.

Ретроспективно анализируя данный клинический случай, необходимо отметить, что, невзирая на редкость патологии, нами был допущен ряд ошибок в ходе диагностического поиска. Во-первых, мы пренебрегли данными иммунологического исследования. Отсутствие антиэритроцитарных и антитромбоцитарных АТ должно было направить нас на поиск других причин цитопении и проведение трепанобиопсии подвздошной кости с иммуногистохимическим исследованием. Отсутствие этих данных не позволяет нам однозначно трактовать изменения в костном мозге.

Во-вторых, не была взята биопсия кожи. Вероятнее всего, кожный синдром в виде ангиоматозных пятен красно-фиолетового цвета был обусловлен не столько глубокой тромбоцитопенией, сколько специфическим саркомным поражением.

Таким образом, своеобразие и редкость формы заболевания и недоучет данных лабораторных исследований не позволили нам поставить правильный диагноз при жизни.

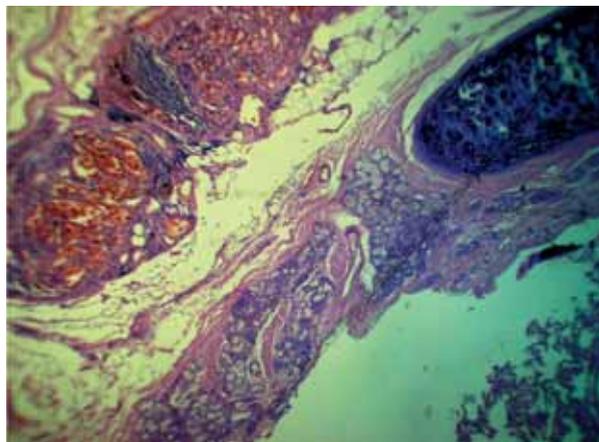


Рисунок 1. Опухолевые узелки в легочной ткани

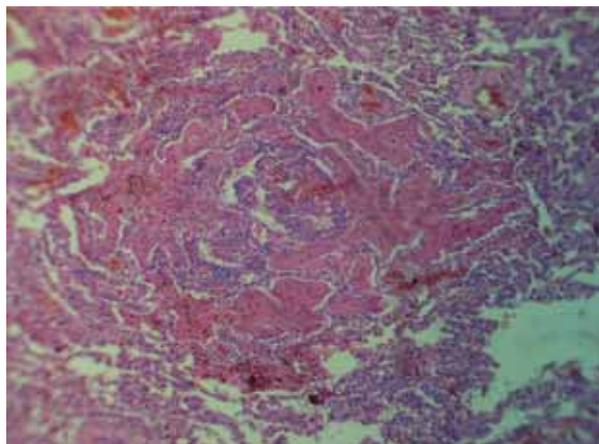


Рисунок 2. Ангиоматозный очаг в легком

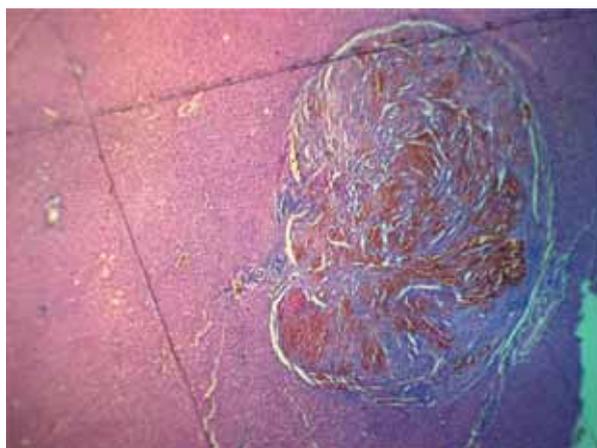


Рисунок 3. Метастатический очаг СК в печеночном портальном тракте

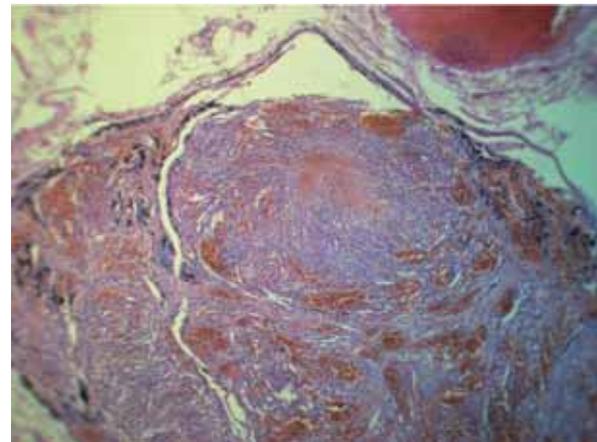


Рисунок 4. Опухолевый процесс в перибронхиальном лимфатическом узле

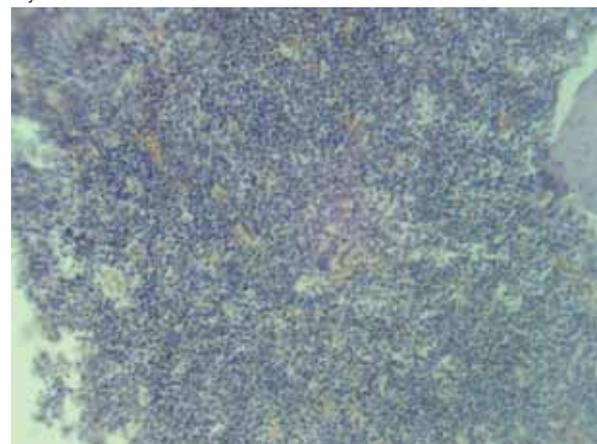


Рисунок 5. Картина костного мозга грудины

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarcom der haut. Arch Dermatol Syph. 1872; 4:265–73.
2. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология: атлас-справочник. Пер.с англ. М., Практика; 1999.с. 1088.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Т. 1. Женева, ВОЗ; 1995. с. 200.
4. Молочков А.В., Гурцевич В.Э., Сергеев Ю.В., Молочков В.А. Новый взгляд на подходы к диагностике и лечению саркомы Капоши. Вестн РАМН 2005; (5):43–7.
5. Юцковский А.Д., Фёдорова Е.Б., Пенкин Е.Г., Богуславская О.В. Ятрогенная саркома Капоши. Клин дерматол и венерол. 2004; (1):50–2.
6. Якубович А.И., Злобина Т.И., Калягин А.Н. и др. Случай развития иммуносупрессивной саркомы Капоши у больного гранулематозом Вегенера. Клин дерматол и венерол. 2005; (1):11–4.
7. Молочков А.В., Чернова В.А., Ватазин А.В. и др. Серопозитивность к HHV-8-фактор риска развития саркомы Капоши у реципиентов почечного трансплантата. Рос журн кож и вен бол. 2002; (6):4–7.
8. Молочков А.В., Карташова М.Г., Шаталова О.А. Саркома Капоши: современные подходы к диагностике и лечению. Consilium medicum 2005; Приложение (Дерматология):3–7.
9. Молочков А.В., Кадырова Е.Л., Карташова М.Г. и др. К обнаружению вируса герпеса человека 8-го типа в тканях урогенитального тракта при идиопатической саркоме Капоши. Рос журн кож и вен бол. 2001; (6):7–10.
10. Penn I. De novo cancers in organ allograft recipients. Curr Opin Organ Transplantant. 1998; (3):188–96.
11. Regamey N., Tamm M., Wernli M. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplantant donors to recipients. N Engl J Med. 1998; 339:1358–63.
12. Новикова Н.В., Чистякова И.А., Резайкина А.В. Саркома Капоши: современные данные о патогенезе, клинике и терапии. Вестн дерматол и венерол. 2002; (3):44–6.
13. Шаталова О.А., Молочков А.В. Сопутствующие заболевания у пациентов с иммуносупрессивным типом саркомы Капоши. 1-й Рос. конгресс дерматовенерологов. С.-Пб., 2003; 1:140–1.
14. Newstead C. Assessment of risk of cancer after transplantation. Lancet 1998; 351:610–1.
15. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск, 1986.
16. Кузнецова Л.В., Шмагин Б.Ф. Случай СК. В кн.: Сборник работ научно-практической конференции терапевтов. М., 1965. с.34–5.
17. Блохин А.В. Саркома Капоши толстой кишки, протекавшая под маской неспецифического язвенного колита. Клин мед. 1990; (9):100–2.
18. Когосов Ю.А., Радионов Б.В., Коновалова Е.П. и др. Клин хир. 1990; (10):58–9.
19. Hudhall S, Rady P, Tyring S, Fish J. Hydrocortisone activation of human herpesvirus 8 viral DNA replication and gene expression *in vitro*. Transplantation 1999; 67:648–52.
20. Vincent T, Moss K, Colaco B, Venables P. Kaposi sarcoma in two patients following low-dose corticosteroid treatment for rheumatological disease. Rheumatology 2000; 39:1294–6.

