

## Kaposi Sarkomunun Eşlik Ettiği Bir Behçet Hastalığı Olgusu

### A Case of Behçet's Disease Concomitant with Kaposi's Sarcoma

Hatice Erdem<sup>1</sup>, Şenay Yıldız Hacıoğlu<sup>1</sup>, Hayriye Sarıcaoğlu<sup>1</sup>, Kamil Dilek<sup>2</sup>, Şaduman Balaban Adım<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji-Romatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

#### Özet

İyatrojenik (KS) organ nakli alıcılarında ve başka nedenlerle immunsupresif tedavi alan hastalarda görülen vasküler malin bir tümör olan Kaposi sarkomunun alt tipidir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit, dermatomiyozit, polimiyaljiya romatika ve genellikle oküler tutulumlu Behçet hastalığında kortikosteroid ve/veya immunsupresif ilaç kullanımı sonrası iyatrojenik KS gelişebilmektedir. Olgumuz kırk dört yaşında, Behçet hastalığı tanısı alan erkek hasta idi. Mukokutanöz bulgular ve poliartrit nedeniyle kolşisin ve prednizolon tedavisi başlanan hastada yedinci ayda sol ayak iç yüzde dört adet simetrik, kahverengi-kırmızı renkli, asemptomatik maküller gelişti. Olgunun deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; CD34 ile boyanan iğsi şekilli, şişkin nükleuslu demetler ve eritrositle dolu kanallar yapmış atipik hücreler görüldü ve histopatolojik olarak KS tanısı konuldu. Klinik olarak da KS düşünülen hastada, PCR yöntemi ile HHV-8 DNA'sı saptandı. Steroid tedavisi sonlandırıldığında lezyonlarda gerileme görüldü. Bu olgu kortikosteroid ve/veya immunsupresif tedaviler alan diğer Behçet hastalarımız gözden geçirildiğinde iyatrojenik Kaposi sarkomu gelişen tek olgu olması nedeniyle sunulmaktadır.

(*Turk J Dermatol* 2010; 4: 44-7)

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, iyatrojenik Kaposi sarkomu

**Geliş Tarihi:** 24. 04. 2009

**Kabul Tarihi:** 28. 01. 2010

#### Abstract

Iatrogenic Kaposi's sarcoma is a subtype of Kaposi's sarcoma (KS), which is a vascular malignant tumor and is seen in organ transplant recipients and in patients receiving immunosuppressive therapy due to other reasons. Iatrogenic KS can develop after corticosteroid or immunosuppressive drug therapy due to systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, dermatomyositis, polymyalgia rheumatica and Behçet's disease, generally with ocular involvement. Our case was a 44-year old male patient. Colchicine and prednisolone were administered for his mucocutaneous findings and polyarthrit. In the seventh month of the therapy, four symmetric, brown-red coloured, asymptomatic macules developed on the inner surface of his left foot. In histopathologic specimens; CD34 positive, atypical spindle cells with swollen nuclei formed bundles and vascular spaces filled with erythrocytes. The patient was diagnosed as KS histopathologically and clinically. HHV-8 DNA was positive with PCR. Regression was observed in the lesions after the cessation of corticosteroid treatment. This case is presented because he was the only case with iatrogenic Kaposi's sarcoma among our Behçet's disease patients receiving corticosteroids or immunosuppressive therapies. (*Turk J Dermatol* 2010; 4: 44-7)

**Key words:** Behçet disease, iatrogenic Kaposi sarcoma

**Received:** 24. 04. 2009

**Accepted:** 28. 01. 2010

## Giriş

Kaposi Sarkomu (KS) histolojik ve klinik özellikleri aynı, ancak farklı popülasyonları etkileyen dört alt tipi olan vasküler malin bir tümördür. İyatrojenik KS organ nakli alıcıları ve başka nedenle immunsupresif tedavi alan hastalarda görülen Kaposi sarkomunun alt tipidir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit, dermatomyozit, polimiyaljiya romatika ve genellikle oküler tutulumlu Behçet hastalığında kortikosteroid ve/veya immunsupresif ilaç kullanımı sonrası İyatrojenik KS gelişebilmektedir. Bu olgu, dermatoloji alanında sık kullanılan kortikosteroid ve immunsupresif tedaviler sonrası Human Herpes Virus 8 (HHV-8)'in aktivasyonu ile iyatrojenik KS gelişebileceğini ve bu tedaviler sonlandırıldığında klinik tabloda gerileme görülebileceğini vurgulamak amacıyla sunuldu. Literatürde Behçet hastalığı ve KS birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir. Burada mukokutanöz ve eklem tutulumu olan Behçet hastalığı olgularında, kortikosteroid tedavisine bağlı Kaposi sarkomunun gelişebileceği literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

## Olgu

Olgumuz kırk dört yaşında erkek hasta olup, ilk olarak Mayıs 2007'de tekrarlayan oral aftları ve eklem ağrısı nedeniyle Behçet Merkezi'ne başvurdu. Hastaya; tekrarlayan oral aft, paterji pozitifliği, poliartrit, ekstremit ve gövde yerleşimli çok sayıda papülopüstül bulguları ve eritema nodosum anamnezi nedeniyle Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konuldu. Hastanın rutin takipleri sırasında sol ayak iç yüzde dört adet 2x2 cm boyutlarında, simetrik, kahverengi- kırmızı renkli, asemptomatik maküller gelişti (Şekil 1). Daha önce şiddetli ağrılı artrit atakları nedeniyle iki ay 15 mg/gün, 5 ay 10 mg/gün prednizolon uygulanmış olan hastaya takiplerimiz sırasında kolşisin 3x1 başlandı. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde anormal bulgu yoktu. Hepatit belirteçleri ve Anti HIV negatifti.

Deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde, üst dermise nodüler tarzda gelişim gösteren tümöral dokuda, CD34 ile boyanan içsi şekilli, şişkin nükleuslu demetler ve

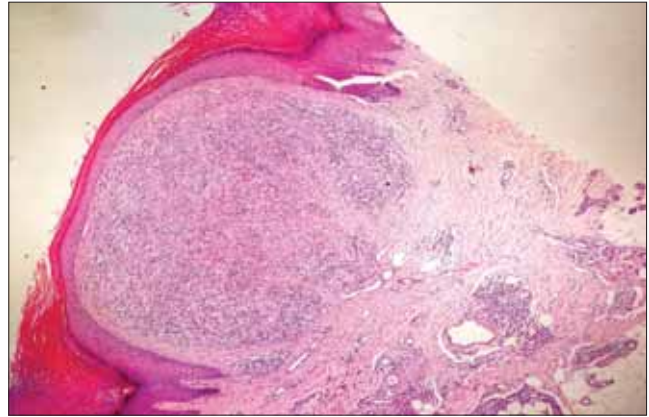


Şekil 1. Sol ayak iç yüzde KS lezyonları

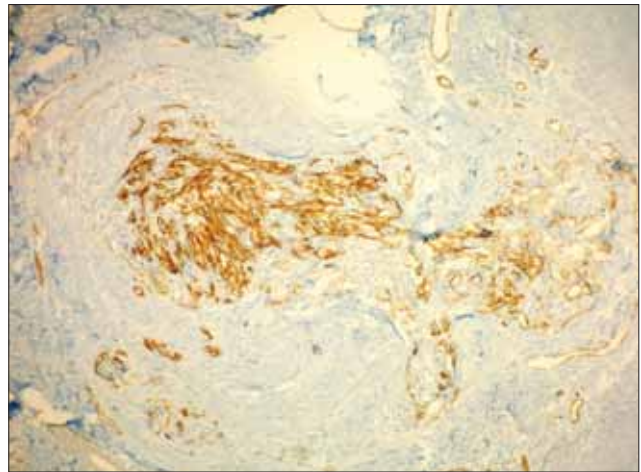
eritrositle dolu kanallar yapmış atipik hücreler görüldü ve histopatolojik olarak KS tanısı konuldu (Şekil 2 ve 3). Klinik olarak da KS düşünülen hastada HHV-8 IgG testi negatif idi. PCR yöntemi ile bakıldığında HHV-8 DNA'sı saptandı. Steroid tedavisi 5mg/gün dozunda kesildikten sonra lezyonlarda gerileme gözlemlendi. Hastaya interferon alfa 2a, 9 milyon ünite/hafta tedavisi başlandı.

## Tartışma

Kaposi sarkomunun epidemiyolojik ve klinik özelliklerine göre tanımlanmış dört klinik tipi bulunmaktadır; klasik, endemik (Afrika tipi), epidemik (AIDS ile ilişkili), iyatrojenik (organ nakli ile ilişkili) KS (1,2). İyatrojenik KS organ nakli alıcıları ve başka nedenlerle immunsupresif tedavi alan hastalarda ortaya çıkan, çoğunlukla asemptomatik olan kahverimsi, mor veya siyah renkli yama, plak ve nodüllerle karakterizedir (3). Hastalığın kliniği değişkendir, sadece deriye sınırlı olabileceği gibi endemik ve epidemik KS'de olduğu gibi ilerleyici ve yaygın da seyredebilir. Böbrek nakli yapılan hastalarda KS insidansı %0.52 olarak raporlanmış ve genel popülasyona göre 150-500 kat artmış risk bildiril-



Şekil 2. Üst dermiste nodüler yapıda tümöral dokuda eritrositle dolu kanallar yapmış içsi şekilli hücreler (HE X40)



Şekil 3. CD34 immünohistokimyasal boyama ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma (x100)

miştir (1,4). İkinci gurup, immünoşüpresif tedavi uygulanan romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozis, polimiyozit / dermatomiyozit, vaskülitler, polimiyaljiya romatika, Behçet hastalığı, lösemi, lenfoma, hemolitik anemi, astım ve ülseratif kolit gibi diğer hastalıklardan oluşmaktadır (5). İyatrojenik KS'de immünoşüpresif tedavinin azaltılması ya da kesilmesi ile lezyonlar gerileyebilmektedir.

Bu dört tipten epidemik ve endemik tipte visseral tutulum ve lenf nodlarına yayılım gözlenir. Epidemik tipte lezyonlar özellikle baş, boyun ve gövdenin üst kısımlarında bulunurken klasik ve iyatrojenik KS'de daha çok alt ekstremitelerde yerleşimi görülür. Epidemiyolojik verilerin ışığında yapılan çalışmalarda etiolojide viral patojenler suçlanmış olup 1994 yılında AIDS'li bir hastanın Kaposi sarkomuna ait lezyonundan herpes virüse ait DNA dizinlerinin izole edilmesi ile günümüzde HHV-8 olarak bilinen virüsün patogenezdaki rolü kesinlik kazanmıştır (6). HHV-8 enfeksiyonu yaygın değildir ve genellikle asemptomatiktir. Enfekte kişilerin ancak %50'sinin kanında HHV-8 DNA'sı saptanabilmektedir, bu da belirgin bir vireminin olmadığına işaret eder. Konağın immün durumu HHV-8 enfeksiyonunun seyriinde önemli rol oynar. Sağlıklı kişilerde bağışıklık sistemi enfeksiyonun kontrol altında tutulmasını sağlarken, AIDS gibi immünyetmezlik durumlarında ve immünoşüpresif tedaviler sırasında latent HHV-8'in viral replikasyonu ve reaktivasyonu olur. HHV-8 tümör hücrelerinde, vasküler alanları kaplayan lenfatik endotelial hücrelerde yerleşir. Kanda, özellikle dolaşan B lenfositlerinde bulunur. Dolaşan lenfositlerde virüsün latent dönemden reaktif olması virüsün dermal lenfatikler boyunca yayılması patogenezdaki mekanizmalardan biridir (7). HHV-8'in aktivasyonunu ve KS gelişmesini düzenleyen diğer faktörler seks hormonları, yaş, genetik, HIV enfeksiyonunun varlığı, postinflamatuar anjiyojenik sitokinler ve hipoksemidir (7,8)

Literatürde romatolojik hastalıklarda, farklı doz ve sürelerde kortikosteroid ve immünoşüpresif ilaç tedavileri sırasında görülen iyatrojenik KS olguları bildirilmiştir (5). Bu olgular vesilesi ile romatolojik hastalıklarda KS gelişmesinde en önemli faktörün kortikosteroidler olduğu düşünülmektedir. KS'de glukokortikoid reseptörlerinin sayısı hem sitoplazma hem de nükleusta artmaktadır. Dahası, kortikosteroidler HHV-8'in in vitro litik döngüsünün replikasyonu ve aktivasyonunu tetikleme yeteneğine sahiptirler. Bu bulgular kortikosteroidler ile tedavi edilen hastaların HHV-8'i aktive ettiği görüşünü desteklemektedir (9). Pek çok iyatrojenik KS olgusu sadece kortikosteroid alan hasta grubunda görülmüş, birkaç hastada kortikosteroid dozunun düşülmesi veya kesilmesi ile KS lezyonlarında kısmi veya tam remisyon gözlenmiştir. Dahası, bazı KS olgularında düşük doz siklofosfamid devam edilmesine rağmen steroidin kesilmesi veya dozunun azaltılması ile KS lezyonlarının gerilediği görülmüştür (10). Klasik KS olgularını genel popülasyon ile kıyaslayan vaka kontrollü bir çalışmada herhangi bir kortikosteroid tedavinin kullanılması ile KS için küçük fakat anlamlı bir risk artışı tespit edilmiş, başka bir çalışmada kortikosteroid dozu ile iyatroje-

nik KS gelişme riski arasında (düşük doz tedavide KS gelişme riski:1.48, yüksek doz tedavide KS gelişme riski 2.05) anlamlı bir ilişki saptanmıştır (11,12). Yine başka bir çalışmada ekzojen glukokortikoidin HIV+ hastalarda KS tümör hücrelerinin çoğalmasını arttırdığı gösterilmiştir (13).

Behçet hastalığı deri ve mukoza belirtilerinin yanında göz ve eklemler başta olmak çok sayıda organı tutabilen özelliği gösteren sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan bu hastalık tekrarlayan ataklarla kronik bir seyir izlemektedir. Tedavide belirtilere göre kortikosteroidler, immünoşüpresifler (azatiyoprin, siklosporin, siklofosfamid), kolşisin, analjezik, antiinflamatuar, antiagregan ilaçlar kullanılmaktadır. Literatürde KS gelişen ve kortikosteroid tedavisi alan olgularda 5-100 mg/gün ve 6 hafta ile 22 yıl gibi farklı doz ve tedavi süreleri bildirilmiştir (5,9-13). Bizim olgumuz da mukokutanöz bulgular ve poliartrit nedeniyle kolşisin ve kortikosteroid (azaltılarak 15-10-5 mg/gün dozunda toplam 7.5 ay prednizolon) tedavisi kullanılmış, steroid tedavisinin yedinci ayında sol ayak iç yüzde histopatolojik olarak da desteklenen KS lezyonları gelişmişti. Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra literatürde belirtildiği gibi lezyonlarda gerileme gözlemlendi. Bununla birlikte, kortikosteroid veya immünoşüpresif tedavi alan hastaların büyük bir kısmında KS gelişmez ve kortikosteroid ve/veya immünoşüpresif tedavi alması gereken tüm romatolojik hastalar düşünüldüğünde KS çok nadir bir komplikasyondur. Bu da, bu neoplazmin gelişmesinde genetik veya etnik faktörlerin varlığını düşündürmektedir çünkü iyatrojenik KS'nin çoğu olgusu klasik KS'ye yakın popülasyon ile çakışmaktadır (5,11)

Behçet polikliniğimizde takip edilen, özellikle göz ve vasküler tutulumu nedeniyle yüksek doz steroid ve immünoşüpresif tedaviler alan Behçet olguları içinde bu olgunun tek KS olgusu olması koincidans da olabilir. Bu olgu vesilesi ile eti-yopatogenezi halen çok iyi anlayışlamamış KS'nin, mukokutanöz ve eklem tutulumu olan Behçet hastalığında kortikosteroid tedavisi sonrası gelişebileceği göz önüne alınmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir

### Kaynaklar

1. Martin RW, Hood AF, Farmer ER. Kaposi sarcoma. *Medicine* 1993;72:245-61.
2. Martin JN, Ganem DE, Osmand DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpes virus 8 infection. *N Engl J Med* 1998;338:948-54.
3. Ersoy Evans S, Şahin S. Kaposi Sarcoma. *Türkiye Klinikleri J Int Med* 2007;3:38-43
4. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of France. *Eur J Med* 1993;2:339-43.
5. Louthrenoo W, Kasitanon N, Mahanuphab P, et al. Kaposi's sarcoma in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:326-33.

6. Chang Y, Caserman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
7. Henry M, Uthman A, Geusau A, Rieger A, Furci L, et al. Infection of circulating CD34+ cells by HHV-8 in patients with Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1999;113: 613-6.
8. Blauvelt A. Skin disease associated with human herpes virus 6, 7, 8 infection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:197-202.
9. Hudnall SD, Rady PL, Tying SK, et al. Hydrocortisone activation of human herpes virus 8 viral DNA replication and gene expression in vitro. *Transplantation* 1999;67:648-52.
10. Deschênes I, Dion L, Beauchesne C, et al. Kaposi's sarcoma following immune suppressive therapy for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003;30:622-4.
11. Mezalek TZ, Harmouche H, El Atar N, et al. Kaposi's sarcoma in association with Behcet's disease: Case report in literature review. *J. Semin Arthritis* 2007;36:328-31.
12. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1712-8.
13. Guo WX, Antakly T, Cadotte M, et al. Expression and cytokine regulation of glucocorticoid receptors in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996;148:1999-2008.