

## Böbrek Transplantasyonu Sonrası Gelişen Kaposi Sarkomu: Olgu Sunumu

A. Metin Sarıkaya\*, Fehmi Ateş\*, H. İbrahim Varan\*\*, Gültekin Süleymanlar\*\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, MALATYA

\*\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ANTALYA

Kaposi sarkomu vasküler ve lenfatik endotel hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen bir kanserdir. Görülme sıklığı yoğun immüno-supresyon ve özellikle siklosporin alımı ile artmaktadır. Bu sunumda, posttransplant 16.ayında kaposi sarkomu gelişen, hızlı progresyon gösteren ve pulmoner hemoraji ile kaybedilen bir olgu tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek Transplantasyonu, Kaposi Sarkomu, Siklosporin

**Kaposi Sarcoma Developing After Renal Transplantation: A Case Report**

Kaposi sarcoma is a rarely seen cancer originating from vascular and lymphatic endothelial cells. Its frequency is increased in patients using immunosuppressive drugs, especially with cyclosporine. In this case report, we presented a post-renal transplantation patient who developed Kaposi sarcoma 16 months later. Because the disease was rapidly progressive the patient deceased due to pulmonary hemorrhage.

**Key words:** Renal Transplantation, Kaposi Sarcoma, Cyclosporine

Kaposi sarkomu, damarların endotel hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen bir kanserdir <sup>1</sup>. İmmüno-supresyonun söz konusu olduğu, AIDS ile birlikte veya organ transplantasyonlarından sonra sık belirlenir. Klinik olarak, çoğunlukla deriyi ve daha az oranda iç organları tutan multifokal vasküler lezyonlarla görülür. Semptom vermeyen deri lezyonlarından, fulminant yaygın visseral tutulumu kadar değişik klinik tablolar görülebilir. Kaposi sarkomu, renal transplantasyon yapılan hastalarda sık görülmektedir. Özellikle bu hasta grubunda immüno-supresiflerin kesilmesi ile Kaposi sarkomu regresyon gösterebildiği gibi, mortalite oranı %34'e varan agresif seyir de gösterebilmektedir. Görülme sıklığı, yoğun immüno-supresyon ve özellikle siklosporin alımı ile artmaktadır <sup>2</sup>.

Bu sunumda; siklosporini de içeren üçlü tedavi kullanan, posttransplant 16.ayında kaposi sarkomu gelişen, deri, dişeti ve akciğer tutulumu ile karakterize, hızlı progresyon sonucu pulmoner hemoraji ile kaybedilen bir olgu tartışılmıştır.

### OLGU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, kliniğimize bulantı, kusma, bacaklarda şişlik ve tansiyon yüksekliği yakınmaları ile başvurdu. Öyküde tansiyon yüksekliğinin 8 aydır olduğu, diğer şikayetlerinin ise 3 ay önce başlayıp, giderek arttığı saptandı. Özgeçmişinde 8 yıl önce de bacaklarında ve yüzünde şişlik olduğu, glomerülo-nefrit tanısı ile tedavi edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde: TA: 160/120 mm/Hg, konjunktivalar soluk ve bilateral pretibial ödem saptandı. Yapılan ilk laboratuvar değerlendirmesinde; BUN: 107mg/dl, Kreatinin: 9.45mg/dl, Ürik asit: 13.3mg/dl, T.protein: 7.8g/dl, Albümin: 4.6g/dl, ALT: 11u/l, AST: 7u/l, T.kolesterol: 144mg/dl, Trigliserit: 136mg/dl, Na: 146mmol/l, K: 6mmol/l, Ca: 9.28mg/dl, P: 6.5mmol/l, Hb:9.1g/dl, Htc: %26.6, Lökosit: 8.700, Plt: 297 000, İdrar dansitesi: 1010, pH: 5, idrar mikroskopisinde 3-4 lökosit, 9-10 eritrosit saptandı. Renal ultrasonografide böbrekler bilateral olarak 80 mm uzunluğunda, parankim kalınlığı azalmış ve kronik böbrek yetmezliği ile uyumlu bulundu. Bu bulgularla hastaya son dönem böbrek yetmezliği tanısı konularak, sürekli ayaktan periton dializi (SAPD) uygulamasına başlandı.

Hasta SAPD tedavisinin 3 ayında iken, kadavra donörlü böbrek bulunması üzerine renal transplantasyon uygulandı. Hastanın kan grubu 0 Rh(+), doku grubu antijenleri: A11, A9(24), B40 DR1 DR5(11), kadavra kan grubu: 0 Rh(+), doku grubu antijenleri: A2, A9 (24), B5(51), B13, DR5(11), DR7 idi. Hastaya posttransplant dönemde azotiopürin (AZA) 3mg/kg, prednizolon 1mg/kg, siklosporin-A (CsA) 8 mg/kg ve 10 gün anti timosit globulin (ATG) tedavisi uygulandı. Bu dönemde BUN:23mg/dl, Cre: 1.7mg/dl ve renal sintigrafide GFR: 60.8 ml/dk idi.

Posttransplant 2. ayında sitomegalovirüs(CMV) antijenemisi +3 olan hasta, hospitalize edildi. Bu dönemde karaciğer fonksiyon testleri normal, P/A akciğer grafisi normal ve göz dibi incelenmesi CMV koryoretinitisi açısından normal bulundu. Hastaya gancyclovir 10 mg/kg/gün, 10 gün uygulandı. Tedavi sonrası sitomegalovirüs antijenemisi (-) bulundu.

Transplant polikliniği takiplerinde hastada, posttransplant 14.ayda gingival hiperplazi (Resim 1) ve deride çok sayıda, kırmızı-mor renkli, deriden kabarık, 0.5-1 cm çaplarında, özellikle sırt ve göğüs ön yüzünde belirgin olan deri lezyonları saptandı (Resim 2, 3). Hasta bu lezyonların son 2 aydır ortaya çıktığını ve aynı zamanda 3 haftadır kuru öksürük yakınmasının olduğunu belirtiyordu. Deri lezyonları Kaposi sarkomu ile uyumlu olarak değerlendirilen hastadan deri ve gingiva biopsileri alındı. Kuru öksürük yakınıması nedeniyle çekilen P/A akciğer grafisinde bilateral, özellikle bazal ve orta zonları tutan infiltrasyon saptandı (Resim 4). Hastaya bronkoskopi uygulandı. Bronkoskopide endobronşiyal yaygın kanamalı lezyonlar tespit edilerek, biopsiler alındı. Patolojik değerlendirmelerde deri, gingiva ve akciğerdeki lezyonların Kaposi sarkomu ile uyumlu olduğu saptandı.

Bu dönemde hasta, CsA 225 mg/gün(3.5 mg/kg), azathioprin 100 mg/gün ve steroid 10 mg/gün alıyordu. CsA düzeyi 314 ng/ml idi. Hastanın kullanmakta olduğu CsA ve AZA tedavileri kesildi. Bu dönemde yapılan batın ultrasonografide, karaciğer büyüğü (162 mm), diffüz heterojen, sınırları net izlenemeyen hiperekoik infiltrasyonlar saptandı.

İmmünoşpresif tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra deri ve akciğer lezyonlarında gerileme olmayan hastanın, renal fonksiyonlarda bozulma tespit edildi. BUN: 23mg/dl'den 33mg/dl'e, kreatinin ise 1.7mg/dl'den 2.3mg/dl'e yükseldi.



**Resim 1.** Böbrek transplantasyonu sonrası Kaposi sarkomu gelişen hastada, posttransplant 14. ayda belirlenen gingival hiperplazi.



**Resim 2.** Hastada posttransplant 14. ayda özellikle göğüs ön yüzünde görülen yaygın deri lezyonları.



**Resim 3.** Hastada posttransplant 14. ayda sırtta görülen yaygın deri lezyonları.



**Resim 4.** Hastanın P/A akciğer grafisindeki, bilateral özellikle bazal ve orta zonları tutan infiltratif görünüm.

Hastanın klinik izleminde, solunum sıkıntısı progresif olarak arttı. P/A akciğer grafisindeki infiltratif görünüm her iki akciğer alanlarını tamamen kapladı ve nodüler görünüm belirginleşti. Yapılan onkoloji konsültasyonu sonrası Kaposi sarkomu multipl organ tutulumu tanısı konması nedeniyle, vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup> başlandı. Takiplerinde dispnesi giderek artan, ortopne ve paroksizmal nokturnal dispnesi gelişen, takiben masif hemoptizi görülerek hipoksemisi aniden derinleşen hastada, kaposi akciğer tutulumuna bağlı pulmoner hemoraji düşünüldü. Hasta, yatışının 30. gününde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi

## TARTIŞMA

1980 yılına kadar organ transplantasyonu yapılan olgularda Kaposi sarkomu sadece birkaç vakada bildirilmesine rağmen, son 15 yılda potent immüno-supresif ajanların kullanıma girmesi ile sıklığı hızla artmıştır<sup>3</sup>. Organ transplant alıcılarında Kaposi sarkomu, de novo kanserlerin %0.5-1'ini oluşturmaktadır ve siklosporin kullanan hastalarda daha sık görülmektedir<sup>4</sup>. Transplantasyondan sonra tümörün ortaya çıkma zamanı siklosporin-A alanlarda 12 ay kadar kısa iken (2-33 ay), azathiopürin ve steroid alanlarda 25 ay (2-220 ay) kadardır. Hastamız da siklosporini de içeren üçlü tedavi kullanmakta idi ve tümörün post-transplant 16. ayda geliştiği görüldü. Siklosporin supresör T hücreleri etkin olarak baskılamakta ve bu hücrelere bağlı tümör immüno-surveillansını etkileyerek diğer immüno-supresiflere oranla kanser gelişim riskini daha çok artırmaktadır<sup>4</sup>.

Kaposi sarkomu tedavisinde oldukça farklı bir yaklaşım da, spesifik antiviral ajanların kullanımıdır.

Klinik ve epidemiyolojik gözlemler, Kaposi sarkomunda infeksiyöz bir etyolojinin varlığını desteklemektedir. Şüphelenilen başlıca infeksiyöz ajanlar; Hepatit B, HIV, EBV, Mycoplasma penetrans, Human papilloma virüs-16'dır<sup>5</sup>. Son zamanlarda sitomegalovirüs infeksiyonlarının veya reinfeksiyonlarının T hücre fonksiyonunu inhibe ederek, Kaposi sarkomu gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir<sup>5</sup>. Hastamızda Kaposi sarkomunun ortaya çıkmasından yaklaşık bir yıl önce CMV antijen misisi pozitif bulunmuş ve gancyclovir tedavisi ile negatifleşmiştir. Yine son yayınlarda Kaposi sarkomlu olgularda in situ hibridizasyon ile human herpes virüs-8 (HHV-8) RNA ekspresyonunun, endotelial hücrelerde ve perivasküler hücrelerde varlığı gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Kaposi sarkomu çoğunlukla (%60 olguda) multiple deri lezyonları (plaklar, nodüller ve tümörler) ile ortaya çıkar. Lezyonlar kırmızı veya mor görünümdedir. % 40 olguda görülen iç organ tutulumu, deri tutulumu olmaksızın da görülebilir ve ciddi olgularda internal hemorajilere yol açabilir<sup>7</sup>. Nitekim olgumuzda, yaygın akciğer tutulumu ve takiben gelişen masif hemoptizi ve solunum yetmezliği, internal hemorajiye bağlı ölümü düşündürmektedir. Olgumuzda deride özellikle sırtta ve göğüste yaygın tutulum, akciğerde yaygın infiltrasyon ve dişeti tutulumu saptanmıştır.

Bir çok yazar posttransplant Kaposi sarkomu tedavisinde ilk yaklaşım olarak, antirejeksiyon tedavinin progresif olarak azaltılıp kesilmesini önermektedir. "Cincinnati Transplant Tumor Registry" verilerine göre, immüno-supresiflerin azaltılması veya eliminasyonu ile %30 olguda komplet remisyon elde edilmektedir. Ancak %50'den fazla olguda greft kaybı görülmektedir<sup>8</sup>. Antirejeksiyon tedavinin kesilmesi kararı genellikle zordur. Bu karar deri lezyonlarının yaygınlığı ve viseral tutulumun varlığına göre verilmelidir<sup>8</sup>. İmmüno-supresiflerin kesilmesine rağmen gerileme olmayan yaygın lezyonlarda, radyoterapi ve kemoterapi (örn: vincristine, vinblastine ve bleomycine tek veya kombine) kullanılabilir<sup>9</sup>. Ancak bu tedavilerin sonuçlarına ait yeterli sayıda kontrollü çalışma henüz yoktur. Olgumuzda tanıdan itibaren lezyonların yaygınlığı dikkate alınarak, immüno-supresifler kesilmiş ve vinblastin tedavisi başlanmıştır. Ancak kısa sürede hasta kaybedildiğinden kemoterapiye yanıtı, tam olarak değerlendirilememiştir. Kemoterapi sırasında oportünistik enfeksiyon riski arttığından dolayı, çok ilaçlı protokoller sırasında, nistatin veya amfoterisine ek olarak Pnömosistis carinii profilaksisi de verilmelidir<sup>9</sup>.

Kaposi sarkomlu organ tutulumu olan hastalarda, herpes ve retrovirüslere etkili olduğu bildirilen

foskarnet ile tedavinin de başarılı olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır<sup>10,11</sup>.

Sonuç olarak, cilt, gingiva ve pulmoner tutulumlu multifokal Kaposi sarkomu olan bu olgu, pulmoner hemorajinin nadir görülmesi ve immünoşpresif tedavinin kesilmesine rağmen fatal seyretmesi nedeni ile sunulmuştur. Bu konuda, daha erken tanı yöntemleri ve daha etkili tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Fenig, E, Brenner, B, Rakowsky, E, et al. Classic Kaposi sarcoma: Experience at Rabin Medical Center in Israel. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:498.
2. Sheil, AG, Disney, AP, Mathew, TH, et al. Cancer development in cadaveric donor renal allograft recipients treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CYA) or AZA/CYA. *Transplant Proc* 1991; 23:1111.
3. Doublet, JD, Peraldi, MN, Gattegno, B, et al. Renal cell carcinoma of native kidneys: Prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997; 158:42.
4. Frances, C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2768.
5. Atula T, Grenman R, Klemi P, Syrjänen. Human papillomavirus, Epstein -Barr virus, human herpesvirus 8 and human cytomegalovirus involvement in salivary gland tumours. *Oral Oncol* 1998 Sep;34(5):391 -5
6. Qunibi, W, Al-Furayh, O, Almeshari, K, et al. Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998; 65:583.
7. Garay, SM, Belenko, M, Fazzini, E, et al. Pulmonary manifestations of Kaposi's sarcoma. *Chest* 1987; 91:39.
8. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000 Apr;7(2):147-56.
9. Northfelt, DW, Dezube, BJ, Thommes, JA, et al. Pegylated -liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS -related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized Phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:2445.
10. Aboulafia, DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome -related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:439.
11. Arican A, Karayakali H, Bilgin N, Haberal M. Results of treatment in renal transplant patients with Kaposi sarcoma: one -center experience. *Transplant Proc*.2000 May;32(3):626 -8.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Fehmi Ateş  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç  
Hastahaneleri AD  
44300, MALATYA  
Tel: 422 341 06 60 -70  
Fax: 422 341 07 28-29