

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ САРКОМЕ КАПОШИ

М.И. Курдина

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, г. Москва

Ключевые слова: саркома Капоши, амилоидоз, комбинированная терапия, гемодиализ

Описан больной диссеминированной идиопатической саркомой Капоши и вторичным системным амилоидозом, осложнившимся развитием почечной недостаточности. Комбинированное лечение, выполненное на фоне гемодиализа, привело к регрессу опухоли.

Саркома Капоши (СК) — многофокусная злокачественная опухоль кровеносных и лимфатических сосудов — была описана венгерским дерматологом Морисом Капоши в 1872 г. под названием «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи». Впоследствии выяснилось, что патогномоничные морфологические признаки СК — беспорядочное новообразование сосудов и пролифераты веретенообразных клеток — лишь напоминают саркому, но опухоль таковой не является. Между тем название осталось и используется по сей день.

В этиологии СК важную роль играет вирус герпеса человека VIII типа (ВГЧ VIII) [1–3]. В англоязычной литературе его называют также «Kaposhi sarcoma herpes virus» — «вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши». ВГЧ VIII является необходимым, но не достаточным фактором инициирования СК, т. е. у человека, инфицированного ВГЧ VIII, не обязательно разовьется СК. Патологический процесс реализуется лишь в случае стойкого снижения иммунитета (СПИД, иммунодепрессивная терапия) [4]. Chang Y. et al. (1994) [1] показали, что у больных СПИДом инфицирование ВГЧ VIII предшествует появлению СК. Таким образом, в настоящее время СК принято расценивать как оппортунистическое злокачественное новообразование у иммунокомпрометированных больных. У людей с нормальным иммунитетом ВГЧ VIII не влияет на состояние здоровья и никак себя не проявляет.

В группы риска развития СК входят аборигены Экваториальной Африки [5, 6]; лица, получающие

иммуносупрессивную терапию [7]; ВИЧ-инфицированные гомосексуалы; пожилые мужчины, особенно евреи [8] и жители Средиземноморья.

Субстрат возникновения СК — эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов [9] преимущественно дермы. Патоморфологическая структура опухоли характеризуется множественными периваскулярными пролифератами в сетчатом слое дермы из веретенообразных клеток, беспорядочным несовершенным ангиогенезом с образованием щелевидных сосудистых пространств и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками [10]. Менее характерны экстравазаты и отложения гемосидерина.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют: СК кожи, мягких тканей, нёба, лимфатических узлов, других локализаций, а также множественную СК и СК неуточненной локализации. В практической медицине чаще используется клиническая классификация, предполагающая существование четырех основных форм заболевания: эндемической, иммуносупрессивной, ВИЧ-ассоциированной и идиопатической [11].

Эндемическая (африканская) СК характерна для Экваториальной Африки, где она составляет от 10 до 46% от количества всех новообразований [5, 6]. Страдают преимущественно чернокожие дети обоего пола, а также молодые мужчины (от 20 до 40 лет). У последних течение заболевания относительно доброкачественное и напоминает таковое при идиопатической СК. У детей СК течет молниеносно, сопровождаясь обширным поражением лимфоузлов и внутренних органов, что приводит к смерти ребенка в течение 2–3 мес [12].

Адрес для корреспонденции

Курдина Мария Игоревна
E-mail: lamar2006@rambler.ru

Иммуносупрессивная (ятрогенная) форма СК развивается на фоне длительной агрессивной терапии кортикостероидами и/или цитостатиками, например, после трансплантации органов для предупреждения реакции отторжения. У реципиентов после трансплантации почки частота СК составляет от 0,4 до 5,5%, что в 150–1000 раз выше, чем в общей популяции [6, 13, 14]. Опухоль развивается не сразу, а спустя 6,5–10 лет непрерывного применения этих препаратов. Течение СК у большинства больных относительно доброкачественное и напоминает идиопатическую форму. В отличие от последней у 54,5% больных [13] возникает поражение слизистой оболочки полости рта, особенно мягкого и твердого нёба, щек, языка и губ, где появляются гладкие, резко отграниченные безболезненные синюшно-красные плоские или полушаровидные узелки от 0,1 до 1 см в диаметре. У 40% реципиентов ренальных трансплантатов СК протекает агрессивно с поражением лимфоузлов и внутренних органов [15]. Отличительной особенностью этого типа СК является прямо пропорциональная связь между клиническими проявлениями опухоли и дозой иммунодепрессантов, в частности полная самопроизвольная ремиссия СК наступает у 24–84% больных после отмены препаратов [15].

Особенно активно СК стали изучать инфекционисты, онкологи, дерматологи всего мира после вспышки заболевания, отличающегося необычно злокачественным течением, у молодых мужчин-гомосексуалистов в Нью-Йорке в 1981 г. Оно получило название «ВИЧ-ассоциированная СК» и стало индикатором ВИЧ-инфекции. Согласно рекомендациям ВОЗ, внезапное появление подозрительных в отношении СК высыпаний у человека, относящегося к группе риска, является основанием для обследования на ВИЧ-инфекцию. СК встречается в любом периоде инфекции у 20–40% больных СПИДом и отличается у них рядом особенностей. К их числу относят прежде всего необычно агрессивное течение, приводящее больного к гибели через 1–2 года, и множественность поражения. Страдают преимущественно мужчины-гомосексуалисты относительно молодого (в среднем 37,7 года) возраста. Их удельный вес составляет 46% от общего количества всех больных ВИЧ-ассоциированной СК. Преобладают высыпания на верхней половине туловища, шее, голове (слизистых оболочках полости рта, носоглотки, коже лица, ушных раковин) с последующей быстрой диссеминацией и генерализацией опухоли [16]. Поражение кожи у ряда больных сопровождается лимфаденопатией. Лимфоузлы увеличены до 1–2 см в диаметре, подвижные, безболезненные, плотноэластической консистенции. Среди висцеральных органов наиболее часто поражаются легкие, желудочно-кишечный тракт. У 15% больных СПИДом СК сопровождается

легочным пневмоцистозом, у 10% — поражениями желудочно-кишечного тракта. Летальность от СК на фоне СПИДа (по истечении года с момента выявления) достигает 25%, а при сочетании ее с оппортунистическими инфекциями превышает 65% [17]. У лиц, инфицированных ВИЧ при гемотрансфузиях, СК практически не встречается.

Идиопатическая («классическая», спорадическая) СК у большинства больных характеризуется хроническим течением, медленным прогрессированием и умеренной злокачественностью. Заболеваемость ею в Европе и Северной Америке составляет 0,01–0,06 на 100 000 населения. Удельный вес СК в общей структуре онкопатологии равняется 0,02%. Мужчины болеют в 3–10 раз чаще, чем женщины. Возраст больных обычно превышает 55 лет. В анамнезе у многих — различные заболевания сосудов нижних конечностей: васкулит, тромбофлебит, тромбоз, варикозная болезнь, лимфо-венозная недостаточность, лимфостаз. Первые клинические проявления в виде синюшно-красных или буроватых пигментированных гладких пятен и узелков, нередко с геморрагическим компонентом, возникают обычно симметрично на стопах и нижней трети голей. Высыпания чрезвычайно медленно на протяжении ряда лет растут по периферии. Появляются новые эффоресценции, которые, сливаясь с имевшимися ранее, формируют обширные инфильтраты с бугристой поверхностью, верукозными и папилломатозными вегетациями, иногда — эрозиями и язвами [11]. Имевшийся ранее за счет сосудистой патологии отек нижних конечностей усиливается, развивается элевантиаз. Появляются элементы на бедрах, затем — на туловище и верхних конечностях и, в последнюю очередь, на голове. В целом СК характеризуется относительно благоприятным течением на протяжении десятков лет, длительными ремиссиями и довольно редким метастазированием. Висцеральные поражения довольно редки, длительное время бессимптомны или их симптомы неспецифичны. Наиболее часто отмечают вовлечение лимфоузлов, легких, желудочно-кишечного тракта, печени, сердца. Гибель у большинства больных наступает более чем через 10–20 лет от начала заболевания.

Приводим наблюдение пациента с генерализованной идиопатической СК и генерализованным амилоидозом.

Больной К., 75 лет, заметил появление первых кожных высыпаний на тыле правой стопы 17 лет назад (т. е. в 1980 г.). Дерматологами и онкологами неоднократно обсуждался диагноз СК, однако больной категорически отказывался от биопсии и лечения. Кожный процесс неуклонно прогрессировал и в последнее время принял универсальный характер.

Из анамнеза: в 1978 г. больной перенес острый тромбофлебит вен левой голени. С 1987 г. — пов-

торные тромбоэмболии в системе легочной артерии (ТЭЛА). В 1989 г. больному проведена имплантация кава-фильтра. С 1991 г. в анализах мочи отмечается выраженная протеинурия, в связи с чем проводилось комплексное обследование больного, в т. ч. и колоноскопия с биопсией слизистой прямой кишки, при гистологическом исследовании которой выявлен амилоид. Диагностирован вторичный амилоидоз с поражением кишечника и почек. Функция последних сохранена.

Летом 1995 г. пациент перенес ретромбоз вен правой ноги, тромбоз кава-фильтра на фоне амилоидоза с преимущественным поражением почек с явлениями хронической почечной недостаточности (ХПН) и эпизодом острой почечной недостаточности, преимущественно гемодинамической природы. С конца 1996 г. у больного стала прогрессировать ХПН, анемия без явных признаков внутреннего кровотечения.

Поступил в стационар 29.04.97. Общее состояние тяжелое. На слизистой оболочке полости рта и гениталий, коже головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей располагаются множественные пятна и папулы синюшно-красного цвета, местами сливающиеся в крупные бляшки, часть которых — с геморрагическим компонентом (рис. 1). Кожа голеней и стоп поражена полностью, индуративно уплотнена. На стопах — выраженная лимфоррея. Индуративный отек нижней трети голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС = 72 уд/мин. АД 105/65 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень несколько увеличена, плотная, безболезненная. Селезенка не увеличена. Почки не пальпировались. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

В общем анализе крови гемоглобин 24 г/л, эритроциты — 1 млн/мм². При ЭХО-КГ и рентгенологическом исследовании органов грудной клетки — умеренное количество жидкости в полости перикарда и плевральных полостях. Гистологическое исследование кожи выявило множественные тонкостенные сосуды капиллярного типа и связанные с ними пучки веретенообразных клеток, гемосидероз, что соответствует диагнозу СК (рис. 2).

Тяжесть состояния при поступлении обусловлена анемией, отеком синдромом, быстро прогрессирующей ХПН. В связи с нарастанием уровня азотистых шлаков крови (креатинин 500 мкмоль/л, калий 8 ммоль/л), неэффективностью терапии мочегонными средствами, сохраняющимся отеком синдромом и возникшим на этом фоне эпизодом отека легких больному начато лечение программным диализом в сочетании с ультрафильтрацией. Из-за выраженной анемии пациент многократно получал трансфузии эритромассы, препараты железа парен-



Рис. 1. Больной К., 75 лет.
А. Диссеминированные высыпания
Б. Поражение гениталий и кожи кистей

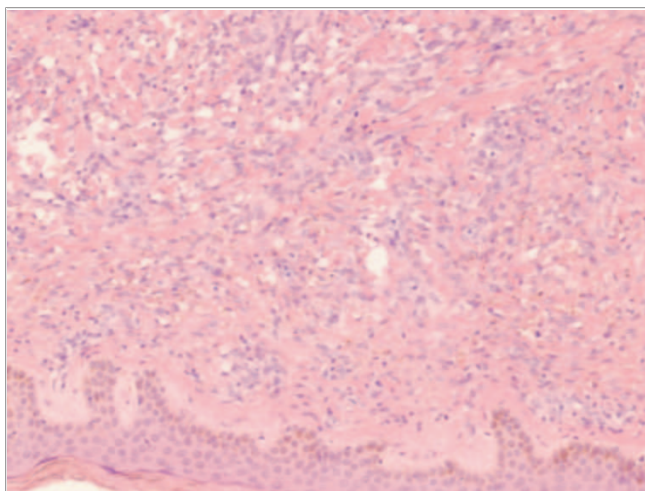


Рис. 2. Гистологическая картина кожи, характерная для саркомы Капоши.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 200$

терально, рекормон. На этом фоне отмечалось улучшение общего состояния, значительное уменьшение одышки и отеков, однако сохранялась выраженная лимфоррея стоп. Жидкость в полости перикарда и плевральных полостях исчезла, «красная» кровь восстановилась, гемодинамические показатели стабилизировались.

По поводу СК больной получал комбинированное лечение: полихимиотерапию (ПХТ): навобан 5 мг, адреабластин 70 мг, блеомицин 30 мг, винбластин 10 мг, кардиоксан 1000 мг в сочетании с лучевой терапией. Последняя проведена электронным излучением медицинского ускорителя энергий 10 МэВ, которое позволяет проводить селективное облучение кожи и подлежащих тканей на глубину до 3 см. Размеры полей облучения составили от 8×10 см до 20 см в диаметре. Расположение полей: стопы, голени, бедра, живот, боковые поверхности туловища. Разовая очаговая доза — 2 Гр при ритме 5 фракций в неделю. Суммарная очаговая доза — от 24 до 40 Гр. Одновременно облучали до 4 полей.

Через 10 дней после ПХТ больной отметил ухудшение общего состояния, увеличение общей слабости, появились интенсивные боли в стопах, боли в полости рта при приеме воды и пищи. Температура тела повысилась до 39°C , при аускультации в нижней доле левого легкого появились крепитирующие хрипы. При исследовании крови выявлена лейкопения до 900, нейтрофилы — 20%, тромбоцитопения 56 тыс., анемия. Падение АД до 65/40 мм рт. ст. делало проведение процедур гемодиализа крайне опасным, и они были временно прекращены. В связи с развитием пневмонии на фоне агранулоцитоза проводили лечение аугментином в сочетании с сумамедом, гипотонию корректировали дексазоном. Больной получал также симптоматическую терапию.

В результате лечения состояние пациента заметно улучшилось. Пневмония купирована, показатели периферической крови нормализовались, АД стабилизировалось на уровне 105–110/70 мм рт. ст., что позволило продолжить лечение программным гемодиализом. Очаги СК на коже и слизистых оболочках регрессировали полностью, оставив после себя вторичные пигментные пятна, местами — с атрофией. Больной выписан из стационара в общем удовлетворительном состоянии.

Спустя три месяца у больного возник острый флегмонозный аппендицит. Смерть наступила от остановки сердца во время оперативного вмешательства.

На аутопсии при гистологическом исследовании органов в почках (рис. 3), селезенке и надпочечни-

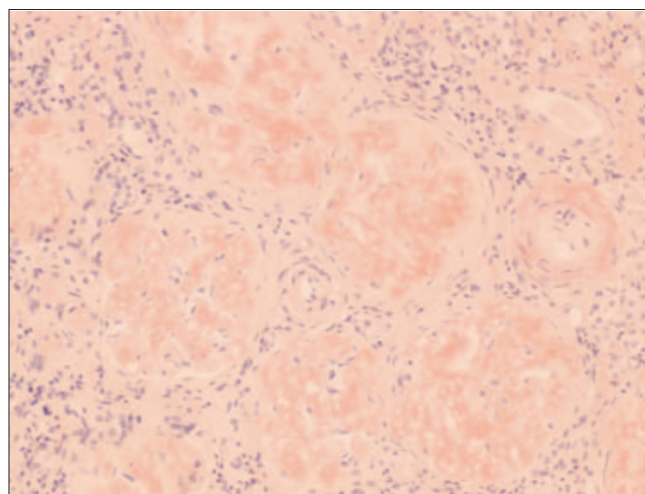


Рис. 3. Гистологическая картина почки, характерная для амилоидоза.

Окраска конго красный. Увеличение $\times 200$

ках, на стенках мелких сосудов желудка и кишечника, легких, строме и сосудах щитовидной и поджелудочной желез обнаружены отложения амилоида.

В мировой литературе нам встретилось всего одно наблюдение больного, страдавшего одновременно СК и первичным амилоидозом [18], причем Raje N. et al. (2000) выявлена последовательность генов ВГЧ VIII в биоптатах костного мозга больных первичным амилоидозом, что доказывает роль ВГЧ VIII в патогенезе первичного амилоидоза [19].

Развитие генерализованного вторичного амилоидоза у описанного выше больного, возможно, связано с прогрессированием СК, что свидетельствует о его паранеопластической природе. Паранеоплазии — клинические состояния у больных со злокачественными новообразованиями, которые нельзя объяснить прямым воздействием опухоли и/или ее метастазов, — ранее при идиопатической СК не описаны. Известно, что предрасполагают к развитию амилоидоза хронические гнойно-деструк-

тивные процессы либо аутоиммунные заболевания. У наблюдаемого нами пациента развитие генерализованного амилоидоза, вероятно, индуцировано провоспалительными цитокинами, вырабатываемыми клетками СК (интерлейкины-1, -6, -8, фактор некроза опухоли α , фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор и т. д.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpes-like DNA sequence in AIDS-Kaposi sarcoma. *Science*. 1994, v. 206, p. 1865-1869.
2. Moore P.S., Chang Y. Detection of herpes-like DNA sequence in Kaposi's sarcoma patients with or without HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1995, v. 332, p. 1181-1185.
3. Zhang H., Yang X., Hong T. et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus type 8) – associated extracavitary lymphoma: report of a case in an HIV-positive patient with simultaneous kaposi sarcoma and a review of the literature. *Acta. Haematol.* 2010, v. 123, No. 4, p. 237-241.
4. Choi K., Byun J., Lee J. et al. Kaposi sarcoma after corticosteroid therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Dermatol.* 2009, v. 21, No. 3, p. 297-299.
5. Matondo P. Clinical classification of African Kaposi's sarcoma: time for reappraisal. *Int. J. Dermatol.* 1995, v. 34, No. 3, p. 166-167.
6. Saka B., Souley Z., Kombaté K. et al. Skin cancers in Togo: a 223-case series. *Med. Trop (Mars)*. 2010, v.70, No. 2, p. 169-171.
7. Szende B., Troth A., Perner F. et al. Clinicopathologic aspects of 8 Kaposi's sarcoma among 1009 renal transplant patients. *Gen.-Diagn.-Pathol.* 1997, v. 143, No. 4, p. 209-213.
8. Shimizu S., Chen K.R., Tagami H. et al. Seroepidemiology and molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus among Jewish population groups in Israel. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, v. 93, No. 3, p. 194-202.
9. Nickoloff B.J., Foreman K.E. Charting a new course through the chaos of KS (Kaposi's sarcoma). *Am. J. Pathol.* 1996, v. 148, p. 1323-1329.
10. Казанцева И.А., Молочков А.В. Клинико-морфологические сопоставления при идиопатической и иммуносупрессивной формах саркомы Капоши. *Архив патол.* 2004, т. 66, № 6, с. 47-51.
11. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск, «Наука». 1986, 112 с.
12. Olweny C.L., Kaddumukasa A., Atine I. et al. Childhood Kaposi's sarcoma: clinical features and therapy. *Br. J. Cancer*. 1976, v. 33, No. 5, p. 555-560.
13. Berber I., Altaca G., Aydin C. et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients predisposing factors and prognosis. *Transplant. Proc.* 2005, v. 37, No. 2, p. 967-968.
14. Lesnoni La Parola I., Masini C., Nanni G. et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: at the Catholic University in Rome, 1988-1996. *Dermatology*. 1997, v. 194, p. 229-233.
15. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1995, v. 60, No. 12, p. 1485-1491.
16. Галлямова Ю.А., Урпин М.В. Клинический случай СПИД-ассоциированной саркомы Капоши. *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2007, № 4, с. 12-15.
17. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. и соавт. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М., «Медицина», 2003, с. 420.
18. Shimm D.S., Logue G.L., Rohlfing M.B., Gaede J.T. Primary amyloidosis, pure red cell aplasia, and Kaposi's sarcoma in a single patient. *Cancer*. 1979, v. 44, p. 1501-1503.
19. Raje N., Kica G., Chauhan D. et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene sequences are detectable at low copy number in primary amyloidosis. *Amyloid*. 2000, v. 7, No. 2, p. 126-132.

Статья поступила 02.09.2010 г., принята к печати 28.09.2010 г.
Рекомендована к публикации Г.Н. Мачаком

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS AS A PARANEOPLASTIC PHENOMENON OF GENERALIZED IDIOPATHIC KAPOSI'S SARCOMA

Kurdina M.I.

Central Clinical Hospital at the General Management Department of the President of the Russian Federation

Key words: Kaposi's sarcoma, amyloidosis, complex therapy, hemodialysis

The patient described suffers from disseminated idiopathic Kaposi's sarcoma and secondary systemic amyloidosis complicated with development of renal insufficiency. Complex therapy in combination with hemodialysis resulted in the regress of the tumor.