

Саркома Капоши после трансплантации легких

А.Л.Черняев¹, И.А.Казанцева², С.Н.Авдеев¹, М.В.Самсонова¹, Е.А.Тарабрин³, Н.А.Карчевская², М.Ш.Хубутия³, А.Г.Чучалин¹

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского": 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2;

3 – ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения города Москвы: 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

Резюме

Приводится клиническое наблюдение пациента 45 лет, страдающего первичной эмфиземой легких. В связи с тяжестью состояния ему была выполнена двусторонняя трансплантация легких. Через 1 год после трансплантации у пациента вновь появилась одышка при физической нагрузке. При проведении компьютерно-томографического исследования в легких были выявлены множественные округлые образования мягкотканой плотности. С помощью торакоскопической биопсии с последующим гистологическим исследованием доказано развитие у пациента саркомы Капоши. Настоящее наблюдение представляет интерес в связи с крайне редкой встречаемостью развития саркомы Капоши в аллогенном легком после трансплантации.

Ключевые слова: саркома Капоши, трансплантация легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504

Kaposi's sarcoma in a patient underwent lung transplantation

A.L.Chernyaev¹, I.A.Kazantseva², S.N.Avdeev¹, M.V.Samsonova¹, E.A.Tarabrin³, N.A.Karчевskaya², M.Sh.Khubutiya³, A.G.Chuchalin¹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: 61 / 2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia;

3 – N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: 3, Bol. Sukharevskaya sq., Moscow, 129010, Russia

Summary

This article is a case report of a 45-year old male with severe primary lung emphysema. He underwent lung transplantation. In a year after the transplantation, the patient experienced exercise dyspnea again. Multiple soft-tissue rounded foci were found in the lungs in CT scans. Thoracoscopic lung biopsy followed by histological examination of the biopsates allowed diagnosis of Kaposi's sarcoma. This case is of particular interest as Kaposi's sarcoma is extremely rarely seen in allograft.

Key words: Kaposi's sarcoma, lung transplantation.

Саркома Капоши (СК) – вариант саркомы сосудистого происхождения, описанный венгерским врачом Морисом Капоши (1972) [1]. Классическая СК развивается чаще всего локально в коже и подкожной клетчатке, наиболее типична локализация на нижних конечностях, чаще встречается у пожилых пациентов, обычно у евреев рода Ашкенази или жителей средиземноморского региона. СК является малоагрессивной опухолью, средняя продолжительность жизни пациентов колеблется от 8 до 14 лет, при этом пациенты погибают, как правило, от других заболеваний [2]. В последние годы чаще встречается т. н. герпес-ассоциированная СК, связанная с инфекцией вируса герпеса 8-го типа (HHV-8), развивающаяся у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, или у иммунокомпрометированных лиц. В отличие от классической, герпес-ассоциированная СК характеризуется агрессивным течением, мультифокальным развитием с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, солидных органов. Поражение легких встречается довольно редко – лишь у 10 % пациентов, страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита. СК опи-

сана у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов [3].

Представлено собственное клиническое наблюдение СК, развившейся после двусторонней трансплантации легких.

Клиническое наблюдение

У пациента 45 лет появление одышки при физической нагрузке впервые отмечено в возрасте 35 лет, тогда же при обследовании был выявлен дефицит α_1 -антитрипсина (генотип ZZ, количественный уровень А1АТ в сыворотке крови – 0,6 г / л (норма – 0,9–2,0 г / л).

Несмотря на стандартную базисную терапию, состояние пациента неуклонно ухудшалось, одышка прогрессировала, снижалась толерантность к физической нагрузке. В возрасте 42 лет отмечались выраженные обструктивные нарушения функции внешнего дыхания и, как следствие, гипоксемическая дыхательная недостаточность. В 2011 г. после обследования пациент был включен в лист ожидания трансплантации легких.

В феврале 2013 г. в условиях центральной веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации пациенту была выполнена двусторонняя трансплантация легких. Ранний послеоперационный период осложнился развитием первичной дисфункции трансплантата, внутригоспитальной пневмонией, постгипоксической и метаболической энцефалопатией.

Через 2 мес. после операции больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии без каких-либо жалоб со

стороны бронхолегочной системы и практически сразу продолжил свою профессиональную деятельность.

Пациент находился на стандартной тройной иммуносупрессивной терапии (такролимус, метилпреднизолон, мофетиламиклофенолат), противогрибковой (вориконазол) и противовирусной (валганцикловир) терапии. В качестве профилактики остеопороза получал препараты кальция, розувастатин для профилактики гиперхолестеринемии, с целью протекции слизистой желудка — препараты из группы блокаторов протонной помпы.

В начале 2014 г. возобновилась одышка при физической нагрузке, в связи с чем больной был госпитализирован.

При объективном осмотре на коже и слизистых высыпаний не наблюдалось; лимфатические узлы не увеличены, безболезненные, при аускультации легких дыхание проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Сатурация в состоянии покоя, при дыхании атмосферным воздухом — 95 %. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 80 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании. Нарушений стула не отмечено.

Пациенту проведено компьютерно-томографическое (КТ) исследование органов грудной клетки, при котором по всем легочным полям обоих легких определялись множественные объемные образования размерами 0,5–7,0 × 6 см, округлой формы, мягкотканой плотности, сливающиеся между собой. Средостение структурно, не смещено. Трахея без особенностей. Бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Увеличение левого желудочка. Грудной отдел аорты не изменен. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Плевральные полости без особенностей. Определялись паратрахеальные, парааортальные, ретрокавалыные, аортальные лимфатические узлы размерами ≤ 0,9 см. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Для уточнения причины объемных образований в легких, в т. ч. для исключения наиболее частых заболеваний, ассоциированных с иммуносупрессией, проведено обследование.

Исследование бронхоальвеолярного лаважа на предмет грибкового поражения (галактоманнан, посев на грибы), пневмоцистной инфекции (определение *Pneumocystis jirovecii* методом непрямой иммунофлуоресценции) и туберкулезного процесса (люминесцентная микроскопия осадка, микроскопия по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетическая диагностика) — отрицательно. Исключена также активная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (анти-ЦМВ Ig M, ДНК ЦМВ в крови).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек, щитовидной железы и сердца каких-либо значимых отклонений от нормы не выявлено.

Для получения гистологического материала пациенту трижды была выполнена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией, при этом отмечена умеренная гиперемия стенки бронхов и скудное слизистое отделяемое.

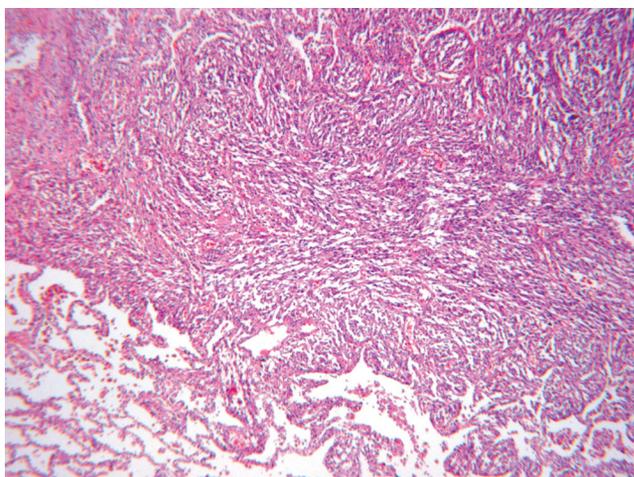


Рис. 1. Опухолевый узел, нечетко отграниченный от окружающей ткани. Окраска гематоксилином и эозином; × 40
Figure 1. Tumor focus with blurred boundaries. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40×)

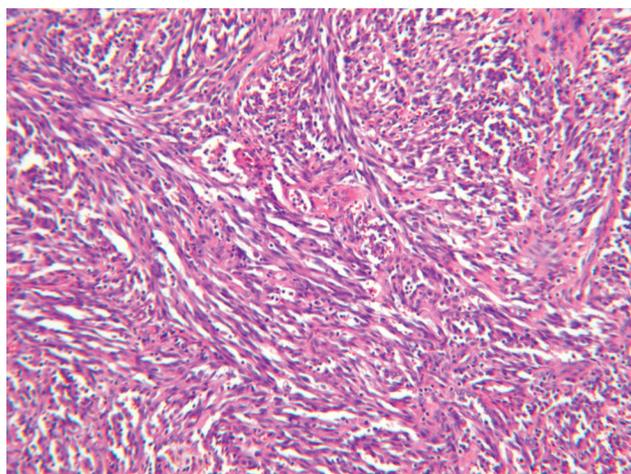


Рис. 2. Разрастания опухолевых клеток веретеновидной формы в виде разнонаправленных пучков. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Figure 2. Neoplastic spindle-shaped cell proliferation in the form of multidirectional bundles. Hematoxylin and eosin staining (magnification 200×)

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа: макрофаги — 98 %, лимфоциты — 2 %, значительное число сидерофагов, что является цитологическим признаком гемосидероза легких.

Результаты гистологических исследований, полученные методом трансbronхиальной биопсии:

17.03.14. Очаговая бокаловидноклеточная гиперплазия эпителия, небольшое число лимфоцитов в стенке бронха, сидерофаги в стенках альвеол и их просветах, межальвеолярные перегородки тонкие. Катаральный бронхит, вторичный слабовыраженный гемосидероз, признаков отторжения не обнаружено.

24.03.14. Очаговый фиброз с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и отложением сидерофагов, межальвеолярные перегородки тонкие, в просветах альвеол — массивное скопление сидерофагов, в части из них — эритроциты и фибрин.

03.04.14. В просветах части перибронхиальных альвеол — сидерофаги, единичные макрофаги, стенки альвеол тонкие, капилляры полнокровные, очаговые отложения угольного пигмента в стенках альвеол. Эпителий бронха частично сохранен, базальная мембрана тонкая, единичные лимфоциты в стенке. В одном из кусочков — густоклеточный инфильтрат с веретеноподобными клетками, что весьма подозрительно на наличие злокачественной опухоли.

Учитывая низкую информативность предыдущих исследований, **21.04.14** пациенту выполнена мини-торакотомия слева. При ревизии плевральной полости выявлен выраженный спаечный процесс. После частичного пневмолиза в верхней доле обнаружено новообразование около 2,5 см в диаметре. Выполнена атипичная резекция верхней доли с новообразованием с целью биопсии.

Гистологическое исследование: в ткани легкого определяется узел, нечетко отграниченный от окружающей ткани (рис. 1), состоящий из разрастаний опухолевых клеток веретеновидной формы в виде разнонаправленных пучков (рис. 2). В некоторых участках опухолевые клетки определяются в стенках сосудов. В ткани опухоли множество капиллярных щелей (подтверждено окраской с антителами против CD31, CD34) (рис. 3, 4). Встречаются единичные митозы. В ядрах опухолевых клеток выявлена экспрессия вируса HHV-8 (рис. 5). Заключение: гистологическая картина соответствует СК. Препараты консультированы профессором *И.А.Казанцевой*; иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено в ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского".

Произведена коррекция иммуносупрессивной терапии: редуцирована доза мофетиламиклофенолата (селлсепт).

При контрольном КТ-исследовании, выполненном через 2 мес., отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объемных образований. Положительная динамика сохранялась и при повторной КТ органов грудной клетки, выполненной через 7 мес. (рис. 6).

Частота встречаемости СК у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов, составляет 6 % среди всех новообразований [4].

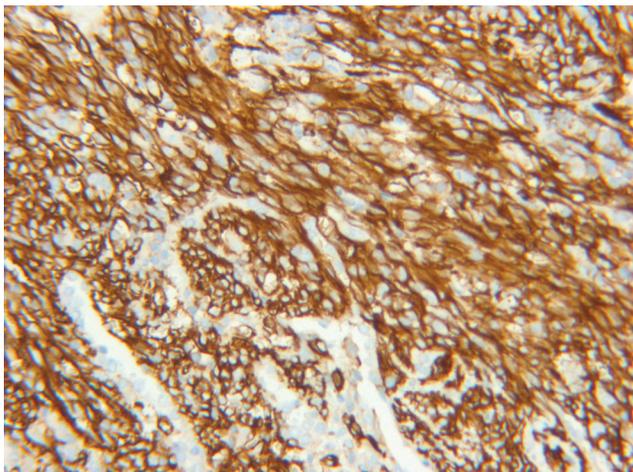


Рис. 3. Капиллярная сеть в опухолевой ткани. ИГХ-окрашивание с антителами против CD31; $\times 200$
Figure 3. Capillary network in tumor tissue. Immunohistochemical staining with anti-CD31 antibodies (magnification 200 \times)

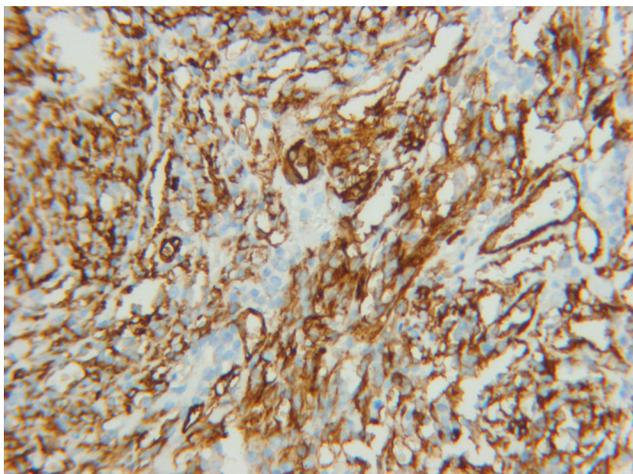


Рис. 4. Множество капиллярных щелей в опухолевой ткани. ИГХ-окрашивание с антителами против CD34; $\times 200$
Figure 4. Multiple fissured capillaries in tumor tissue. Immunohistochemical staining with anti-CD34 antibodies (magnification 200 \times)

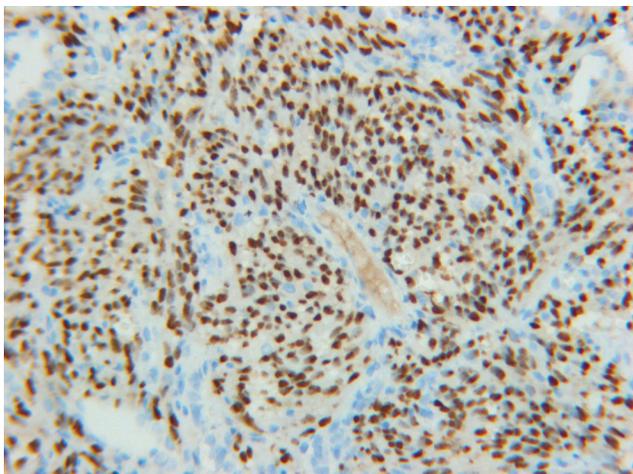


Рис. 5. Экспрессия HHV-8 в ядрах опухолевых клеток. ИГХ-окрашивание с антителами против HHV-8; $\times 200$
Figure 5. Herpes virus type 8 expression in tumor cell nuclei. Immunohistochemical staining with anti-HHV-8 antibodies (magnification 200 \times)

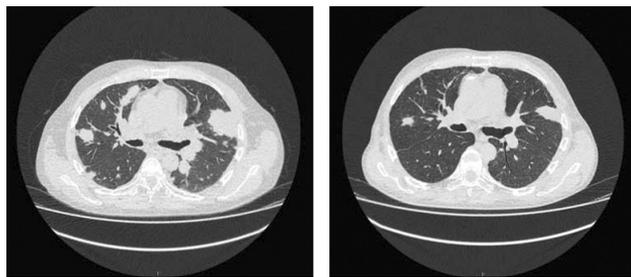


Рис. 6. КТ органов грудной клетки: А – от 11.03.14; В – от 07.10.14
Figure 6. Lung CT scans of March 11, 2014 (A) and October 07, 2014 (B)

При проведении итальянскими учеными многоцентрового исследования по изучению частоты развития СК после трансплантации солидных органов выявлено, что СК развилась у 73 из 4 767 реципиентов, 7 из них выполнена трансплантация легких. Показано, что риск развития СК после трансплантации легких несколько выше, чем после трансплантации других органов, однако достоверно снижается в более поздние сроки после операции. Так, через 18 мес. после трансплантации риск развития СК снижается в 5 раз [5].

Многие исследования посвящены изучению инфекционного статуса у пациентов с СК. При анализе наблюдений СК у лиц ($n = 20$) после трансплантации у 30 % из них выявлено поражение HHV-8 до развития опухоли [6]. В одном из исследований была проанализирована частота встречаемости антител к HHV-8 у лиц ($n = 400$), перенесших трансплантацию почек. Антитела к HHV-8 были выявлены до проведения пересадки ($n = 32$), у 28 % из этих пациентов СК развилась в течение 3 лет после операции. При этом ни у одного из пациентов, у которых на момент трансплантации не выявлено антител к вирусу, СК не обнаружено. [7]. Опубликовано исследование, в котором была проанализирована частота возникновения серопозитивных показателей в посттрансплантационный период. В этой работе показано, что ни в одном из доступных образцов крови доноров не выявлены антитела против вируса герпеса [8]. Возможно, высокая частота выявления антител против вируса герпеса у реципиентов связана с трансфузией или интимными контактами.

В исследовании СК у пациентов без трансплантации показано существование генетической предрасположенности к развитию этого вида опухоли: повышение частоты встречаемости СК отмечено при наличии следующих фенотипов лейкоцитарного антигена человека (HLA) – A-19, A-23, B-49 и DR-5 [9–11]. У обследуемого пациента выявлен фенотип A-19.

Заключение

При изменении режима иммуносупрессии у части пациентов отмечается полная ремиссия заболевания [12]. При КТ-исследовании в динамике у обследуемого пациента отмечено существенное снижение объема поражения.

Настоящее наблюдение представляет интерес, поскольку развитие СК в аллогенном легком после

трансплантации встречается крайне редко. В литературе обнаружено описание лишь 6 подобных наблюдений [13–16]. С целью снижения риска развития заболевания продиктована необходимость проведения скринингового серологического исследования с выявлением антител против HHV-8 среди кандидатов на трансплантацию и доноров для возможной коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

Литература / References

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1872; 4: 265–273.
2. Volberding D. Therapy of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Semin. Oncol.* 1984; 11: 60–66.
3. Aboulafia D.M. The epidemiologic, pathologic and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma. *Chest.* 2000; 117: 1128–1145.
4. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1995; 12: 1485–1490.
5. Piselli P., Busnach G., Citterio F. et al. Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970–2006. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (4): 1227–1230.
6. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation.* 1979; 27: 8–11.
7. Frances C., Mouquet C., Marcelin A.G. et al. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation.* 2000; 69: 1776–1779.
8. Jenkins F.J., Hoffman L.J., Liegey-Dougall A. Reactivation of and primary infection with human herpesvirus 8 among solid-organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2002; 185:1238–1243.
9. Brunson M.E., Balakrishnan K., Penn I. HLA and Kaposi's sarcoma in solid organ transplantation. *Hum. Immunol.* 1990; 29: 56–63.
10. Berner S., Krakowski A., Schewach-Millet M. et al. Increased frequency of HLA-Aw 19 in Kaposi's sarcoma. *Tissue Antigens.* 1982; 19: 392–396.
11. Prince H.E., Schroff R.W., Ayoub G. et al. HLA studies in acquired immune deficiency syndrome: patients with Kaposi's sarcoma. *Clin. Immunol.* 1984; 4: 1984–1986.
12. Sleiman C., Mal H., Roué C. et al. Bronchial Kaposi's sarcoma after single lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1181–1183.
13. Sachsenberg-Studer E.M., Dobrynski N., Sheldon J. et al. Human herpes-virus 8 seropositive patient with skinandgraft Kaposi'ssarcoma after lung transplantation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40 (2, Pt 2): 308–311.
14. Huang P.M., Chang Y.L., Chen J.S. et al. Human herpesvirus-8 associated Kaposi's sarcoma after lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (1): 447–9.
15. Martinez S., McAdams H.P., Youens K.E. Kaposi sarcoma after bilateral lung transplantation. *J. Thorac. Imaging.* 2008; 23 (1): 50–53.
16. Sathy S.J., Martinu T., Youens K. et al. Symptomatic pulmonary allograft Kaposi's sarcoma in two lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (9): 1951–1956.

Поступила 06.04.15

УДК 616.24-006.3-06:616.24-089.844

Received April 06, 2015

UDC 616.24-006.3-06:616.24-089.844

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Казанцева Ирина Александровна – д. м. н., профессор, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского"; тел.: (495) 684-44-98, e-mail: moniki@monikiweb.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (916) 371-79-25; samary@mail.ru

Тарабрин Евгений Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: t. evg_a@mail.ru

Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Хубутия Могели Шалвович – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Authors information

Chernyaev Andrey L'vovich, MD, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Kazantseva Irina Aleksandrovna, Head of Department of Pathology, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 684-44-98; e-mail: moniki@monikiweb.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Samsonova Mariya Viktorovna, MD, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Tarabrin Evgeniy Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 439-30-21; e-mail: Drtarabrin@ya.ru

Karchevskaya Nataliya Anatol'evna, Researcher at Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Khubutiya Mogeli Shalvovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Medical Science, Director of N.V. Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklifos@inbox.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru