

REPETITÓRIUM

HHV8 – spojený s Kaposiho sarkómom

Adamicová, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Úvod

Kaposiho sarkóm (KS) je spôsobený infekciou vírusom nazývaným herpesvírus spojený s Kaposiho sarkómom (KSHV), známy aj ako ľudský herpesvírus 8 (HHV8). KSHV je v rovnakej rodine ako vírus Epstein-Barrovej (EBV), vírus, ktorý spôsobuje infekčnú mononukleózu a je spojený s niekoľkými typmi humánnych malignít. V KS sú bunky, ktoré vystielajú krvné a lymfatické cievy (endotelové bunky). Tieto bunky sa môžu infikovať KSHV. Vírus vnáša do buniek gény, ktoré môžu spôsobiť, že bunky neriadene proliferujú a prežívajú dlhšie, ako je naprogramovaná norma v nenádorovom tkanive. Tie isté gény môžu spôsobiť, že endotelové bunky dediferencujú k nádorovej neoangiogenéze a môžu tiež zvýšiť produkciu enzýmov v okolitom mikroenvironmente, ktoré spôsobujú zápalu podobnú reakciu tkaniva. Tieto typy zmien ich nakoniec môžu premeniť na maligne bunky. Infekcia KSHV je oveľa bežnejšia ako KS. Väčšina ľudí infikovaných týmto vírusom nedostane KS a mnohí nikdy nevykazujú žiadne príznaky tejto infekcie. Na vyvolanie KS je potrebná infekcia KSHV, ale vo väčšine prípadov samotná infekcia KSHV nevedie ku KS. Väčšina ľudí, u ktorých sa vyvinie KS, má KSHV a tiež má oslabený imunitný systém v dôsledku infekcie HIV, transplantácie orgánov, veku alebo na základe iných faktorov. Počet ľudí infikovaných KSHV sa na rôznych miestach na svete líši. V Spojených štátoch štúdie zistili, že menej ako 10 % ľudí je infikovaných KSHV. Infekcia je bežnejšia u ľudí infikovaných HIV ako u bežnej populácie v Spojených štátoch. Infekcia KSHV je tiež bežnejšia u mužov, ktorí majú sex s mužmi ako u mužov, ktorí majú sex iba so ženami. V niektorých oblastiach Afriky až 80 % populácie vykazuje príznaky infekcie KSHV. Zdá sa, že v týchto oblastiach sa vírus šíri z matky na dieťa. KSHV sa nachádza aj v slinách, sperme a vo vaginálnej tekutine. HHV8 typ vírusu je obalená dvojvláknová DNA. Vírus HHV8 patrí teda do rodiny DNA vírusov, *Herpesviridae*. Ochorenia spojené s infekciami vírusom HHV8 zahŕňajú najmä KS, ďalej aj primárny eľuzný lymfóm (PEL) a multicentrickú Castlemanovu chorobu (MCD).

Definícia

KS je vaskulárny novotvar spôsobený ľudským herpesvírusom 8 (HHV8). Má tendenciu byť indolentný, ale môže byť lokálne agresívny.

Nevyhnutné diagnostické črty

- Ide o malígnu vaskulárny tumor intermediárneho správania.
- Vo všetkých formách a prípadoch je etiologickým agens ľudský herpesvírus 8 (HHV8).
- Histologické znaky sú podobné pre všetky známe klinické varianty KS.
- Štrbinové vaskulárne priestory tvorené vretenovitými endotelovými bunkami s minimálnou až strednou atypiou sú histopatologicky najtypickejšou črtou.
- Časté je krvácanie, ukladanie hemosiderínu a plazmatické bunky, dopĺňajú histopatologický obraz.

MKCH kód

ICD-O: 9140/3

ICD-10: C46

Epidemiológia závisí od klinického variantu KS, ktorý má známe 4 podtypy:

- **Klasický/sporadický (stredomorský)** – stredný až starší vek; M > Ž. Etnické skupiny z regiónov s vysokou prevalenciou HHV8 (Stredný východ, východná Európa a Stredozemné more) sú vystavené zvýšenému riziku.
- **Endemický (africký)** – dospelí muži a deti oboch pohlaví. Nesúvisí s HIV. Najbežnejšie sa vyskytuje v subsaharskej Afrike.
- **Iatrogénny (posttransplantačný)** – M > Ž; pacienti > 50 rokov; pacienti po transplantácii solídneho orgánu. Riziko koreluje s úrovňou imunopresie, preto je riziko vyššie pri multiorgánových transplantáciách a pri väčšom nesúlade HLA.
- **Epidemický (súvisiaci s HIV/AIDS)** – pacienti infikovaní HIV. Riziko sa zvyšuje s klesajúcim počtom buniek CD4 a znižuje sa pri včasnom použití kombinovanej antiretrovírusovej terapie (cART). KS u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez HIV infekcie je veľmi zriedkavý. MSM bez HIV infekcie, ktorí nie sú imunokompromitovaní, majú priaznivú prognózu.

Lokalizácia

Koža je najčastejšou lokalizáciou. **Viscerálne** postihnutie sa vyskytuje v lymfatických uzlinách, pľúcach, v gastrointestinálnom systéme a iných orgánoch; respiračné postihnutie môže byť fatálne.

Podľa podtypu:

Klasické/sporadické (stredomorské) – zvyčajne niekoľko lézií obmedzených na dolné končatiny. Postihnutie vnútorných orgánov a slizníc je menej časté.

Endemické (africké) – vyvinie sa viscerálne postihnutie vrátane lymfatických uzlín. Postihnutie kože u detí nie je typické. U dospelých sa objavia kožné lézie podobné klasickému KS, môže byť niekedy lokálne agresívny. U dospelých sa môžu prejaviť lymfedémom dolných končatín. U niektorých dospelých pacientov sa môže vyskytnúť aj viscerálne postihnutie.

Iatrogénne (súvisiace s transplantáciou) – typicky postihuje dolné končatiny. Relatívne časté je slizničné a viscerálne postihnutie. Etiopatogenéza súvisí s HIV/AIDS. Kožné lézie sa vyskytujú na končatinách, trupe a tvári; lézie môžu byť lokalizované alebo diseminované. Slizničné a viscerálne lézie sú bežnejšie u pacientov s nízkym počtom CD4 a s vysokou vírusovou záťažou.

Epidemické – KS u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez HIV infekcie. Málo kožných lézií na akomkoľvek mieste; viscerálne a slizničné postihnutie je zriedkavé.

Patofyziologická poznámka: endotelové bunky infikované HHV8 podliehajú zmenenej lymfatickej diferenciacii a produkujú cytokíny, čím vytvárajú priaznivé prostredie pre neoangiogézu.

Klinické znaky

Progresívne sa zväčšujúce červené až fialové kožné lézie.

Štádium flakov – červené alebo fialové makuly alebo škvrny.

Štádium ložísk – zhrubnuté červené, fialové alebo hnedé ložiská.

Štádium nádoru – tvorba tumorov, kožné lézie môžu byť bolestivé s pridruženým lymfedémom a so sekundárnou infekciou. Opísané štádia môžu vykazovať všetky klinické podtypy Kaposiho sarkómu, ale aj viaceru rôznych štádií môže byť prítomných súčasne u jedného pacienta.

Klinický priebeh podtypov Kaposiho sarkómu

Klasický/sporadický (stredomorský) je zvyčajne indolentný, zriedkavo agresívny a diseminovaný.

Endemický (africký) je zvyčajne indolentný až lokálne invazívny u dospelých. Občasná je aj rýchla progresia s viscerálnym ochorením u dospelých. Táto forma je agresívna u detí.

Iatrogénny (súvisiaci s transplantáciou) môže ustúpiť úpravou imuno-supresie. Môže mať agresívne správanie.

Epidemický (súvisiaci s HIV/AIDS) býva indolentný alebo agresívny, ale môže ustúpiť pri účinnej liečbe HIV.

Kaposiho sarkóm u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez infekcie HIV, je zvyčajne indolentný, hoci bolo popísané aj diseminované ochorenie.

Diagnostika je relevantná vyšetrením bioptickej vzorky s laboratórne, imunohistochemicky dokázanou pozitivitou HHV8, LANA1 (*latency associated nuclear antigen*). Lezionálne bunky tiež exprimujú ERG, CD34, CD31, factor VIII, D2-40.

Histologický obraz KS

Štádium flakov – typické sú dilatované cievne kanály infiltrujúce dermálny kolagén. Cievne štrbiny nádoru obklopujú a zachytávajú natívne cievy (klasický, ale nezvyčajný znak). V skorých léziách môže byť táto črta minimálna.

Štádium ložiska – rozsiahlejšie, stlačené, štrbinovité cievne kanály infiltrujúce hlbšiu dermu. Infiltratívna proliferácia vretenovitých endotelových buniek (môžu pripomínať fibroblasty). Veľmi charakteristické sú vretenovité bunky infiltrujúce a deštruujúce ekrinné štruktúry.

Nádorové (nodulárne) štádium – diskkrétne ložiská zložené z pretínajúcich sa zväzkov rovnomerných vretenovitých buniek. Vretenovité bunky zasahujú krvou vyplnené priestory a to vzhľadom štrbinovitých priestorov (pozdĺžny rez), alebo retiformných priestorov (prierez). Ďalej je možné vidieť intracytoplazmatické hyalínové globuly.

Všetky štádia obsahujú mitózy, ale pleomorfizmus buniek lézie je zvyčajne minimálny. Zriedkavo zle diferencované prípady môžu mať ložiská výrazného pleomorfizmu. V takých prípadoch je dôležité potvrdiť diagnózu pomocou HHV8 imunohistochemicky, aby sa vylúčil angiosarkóm, ktorý je HHV8 negatívny. Extravazované erytrocyty a depozity hemosiderínu sú bežné. Vo väčšine prípadov sú prítomné plazmocyty. Rozlíšenie štádia KS sa v bioptickom náleze nevyžaduje.

Pozitívna IHCH exprimácia buniek KS

HHV8 (LANA1) nukleárna pozitivita cca 100 % prípadov. Môže ísť iba o fokálnu pozitivitu, najmä vo včasných štádiách. Typicky ide o špecifickú granulárnu nukleárnu pozitivitu.

Ďalšie pozitívne markery: CD34, CD31, D2-40, FLI-1. V časti prípadov môže chýbať expresia CD31. (Hyalínne globuly sú PAS+, na použitie diastázy rezistentné).

Negatívna IHCH exprimácia

SMA, dezmin, cytokeratíny, S100, MelanA/MART-1, HMB45.

Diferenciálna diagnostika

Angiosarkóm – typické sú infiltratívne vaskulárne kanáliky, zvyčajne s výraznou nukleárnou atypiou. HHV8 je negatívny. Najčastejšie je lokalizovaný na hlave/krku. Vyskytuje sa u starších pacientov

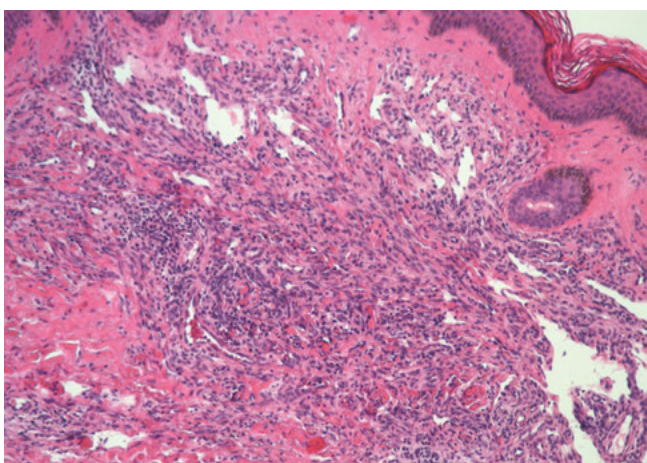
a v predtým ožiarených miestach (najčastejšie prsia). Viscerálne lézie majú nepriaznivejšiu prognózu.

Závažná vaskulárna stáza (akroangiodermatitída) – komponent fibroblastických vretenovitých buniek prevláda nad endoteliálnym komponentom. Negatívna je reakcia pri použití vaskulárnych markerov. HHV8 je negatívny.

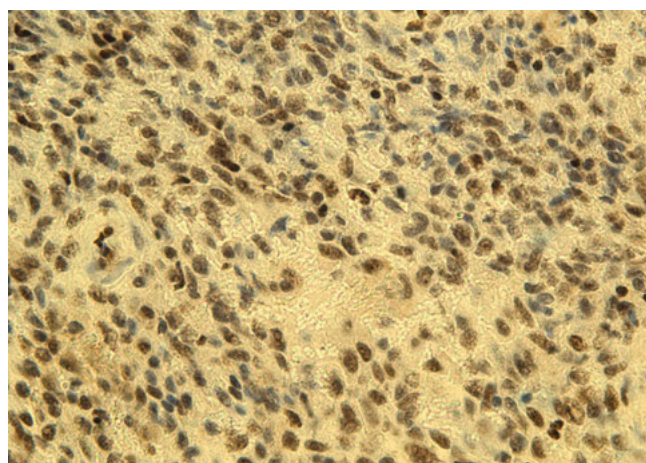
„Hobnail“ hemangióm (hemosiderotický hemangióm) – prítomné štrbinovité vaskulárne kanály, ale žiadna proliferácia vretenovitých buniek. HHV8 negatívny.

Hemangióm z vretenovitých buniek – vretenovité endotelové bunky so štrbinovitými kanálikmi, ale má aj epitelioidné bunky. V niektorých prípadoch má vzhľad bifázický: epitelioidná zóna a zóna dilatovaných kavernózných ciev. Zvyčajne chýbajú plazmatické bunky a krvácanie.

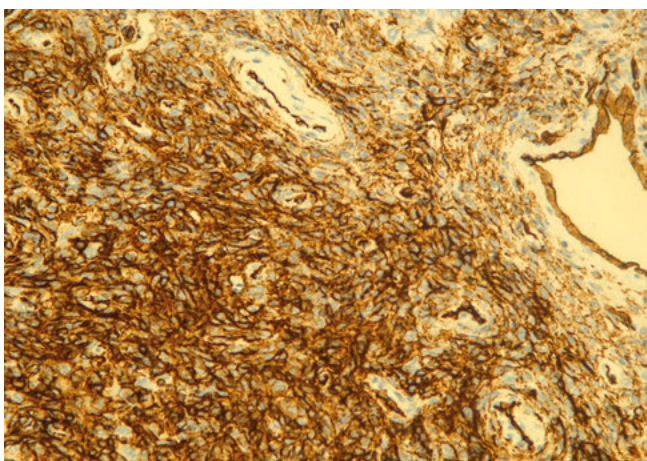
HHV8 negatívny Kaposiformný hemangioendotelióm – jedinečný špirálovitý a nodulárny obraz vretenovitých endotelových buniek. Krvácanie a plazmatické bunky vidíme menej často. Zvyčajne sa vyskytuje u malých detí alebo dojčiat. Je HHV8 negatívny a GLUT1 pozitívny.



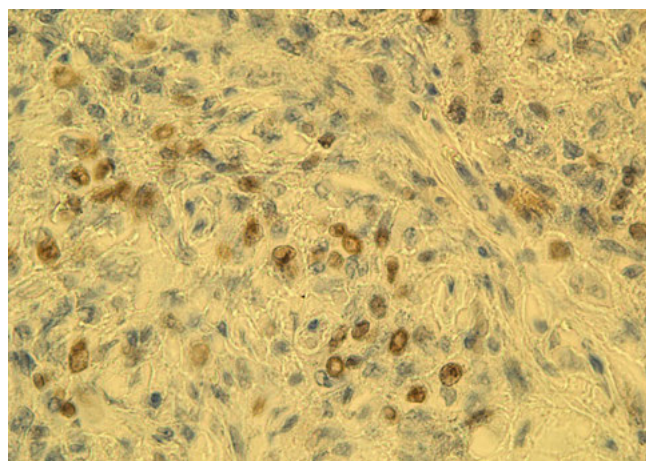
Obr. 1 • Kaposiho sarkóm kože s nepravidelnými cievnymi priestormi a s vretenobunkovou populáciou nádorových buniek (HE; obj. 10x)



Obr. 2 • Nukleárna pozitivita FLI-1 v KS (FLI-1 Ag; obj. 40x)



Obr. 3 • Difúzna pozitivita CD34 v KS (CD34 Ag; obj. 20x)



Obr. 4 • Dôkaz nukleárnej pozitivity HHV8 v KS (HHV8 Ag; obj. 40x)

(Všetky obrázky sú z vlastného diagnostikovaného materiálu autorky)

Poznámka

Moritz Kohn (Kaposi) sa narodil 23. októbra 1837 v meste Kaposvár v Uhorsku. Podľa rodného mesta si neskôr zmenil priezvisko na Kaposi. Ako lekár – dermatológ začal pracovať vo Viedenskej nemocnici ako asistent ďalšieho vynikajúceho dermatológa Ferdinanda, rytiera von Hebru. Neskôr si vzal Hebrovu dcéru Martu za manželku. Kaposiho meno je eponymom pre cievny nádor (Kaposiho sarkóm). Bol autorom a spoluautorom viacerých učebníc a monografií dermatovenerológie. Jeho výskumný záujem sa týkal rôznych chorobných jednotiek, napr. xeroderma pigmentosum, lupus erythematosus, a ďalších. Svojou prácou prispel k povesti Viedne ako významného dermatologického centra. Presadzoval ideu porozumenia kožných chorôb v súvislostiach s celým organizmom. Zomrel vo Viedni 6. marca 1902.

Literatúra

1. Lokuhetty D, White VA, Cree IA. WHO Classification of Tumours. Soft tissue and Bone Tumours. IARC, Lyon Cedex 08, France 2020; 607.
2. Abdulameer S, Mantilla JG. Kaposi sarcoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuekaposi.html>. Accessed October 23rd, 2024.