

H. Friedlein<sup>1</sup>  
 M. Mittag<sup>1</sup>  
 M. Rytter<sup>1</sup>  
 U. Gütz<sup>2</sup>  
 U.-F. Hausteil<sup>1</sup>

## Klassisches Kaposi-Sarkom mit ausgedehnter Hautbeteiligung

### *Classical Kaposi's Sarcoma with Extensive Skin Lesions*

#### Zusammenfassung

Das klassische, nicht HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom ist primär ein Hauttumor, der vor allem die untere Extremität älterer Männer mediterraner Abstammung betrifft. Am Beispiel eines 77-jährigen Mannes zeigen wir eine ausgeprägte Krankheitsmanifestation und beschreiben die epidemiologischen und klinischen Merkmale der Erkrankung. Die Therapie des Kaposi-Sarkoms ist in der Regel palliativ bei allerdings langsamem Fortschreiten der Krankheit. Wir stellen lokale und systemische Behandlungsmöglichkeiten vor. **Anamnese:** 77-jähriger Mann mit der Erstdiagnose eines klassischen Kaposi-Sarkoms 1992. Vorbehandlung mit Prospidin. **Aufnahmebefund:** Ausgedehnte subkutan-kutan lokalisierte livide-rötliche Gefäßtumoren v.a. an der gesamten unteren Extremität und unteren Stamm. **Diagnostik:** HHV-8-Nachweis in Blut und Tumorgewebe; keine Beteiligung innerer Organe detektierbar. **Therapie und Verlauf:** Ablehnende Haltung des Patienten gegenüber vorgeschlagenen Therapieoptionen. **Diskussion/Folgerung:** Es wird eine multifaktorielle Ätiologie angenommen. Eine starke Assoziation mit dem HHV-8 ist nachgewiesen. Es gibt verschiedene lokale und systemische Therapieansätze, aber keine Standardtherapie für das klassische Kaposi-Sarkom. Die Therapienebenwirkungen sind gegen die -erfolge bei oft sehr langsamer Tumorprogression abzuwägen.

1872 beschrieb Moritz Kaposi bei älteren Männern jüdischer Abstammung ein idiopathisches multiples Pigmentsarkom. War es in Nordeuropa bis in die 60er Jahre eine Seltenheit, so sieht man das Kaposi-Sarkom (KS) heute deutlich häufiger in Verbindung mit AIDS und Immunsuppression.

#### Abstract

Classical HIV-negative Kaposi's sarcoma is primarily a skin disease of the lower extremities affecting predominantly elderly men of Mediterranean origin. We report a case of a 77 year old man with an extensive manifestation of disease, and we describe the clinical and epidemiological characteristics. Therapy of classical Kaposi's sarcoma is always palliative, however, there is slow progress of disease. We present ways of local and systemical treatment. **History:** A 77 year old patient being diagnosed for classical Kaposi's sarcoma in 1992. Previous treatment with Prospidine. **Physical Examination:** Extensive subcutaneous-cutaneous localized livid vascular tumors which predominantly infiltrate the lower extremities and lower trunk. **Diagnostics:** Paraclicin not remarkable. Human Herpes-Virus-8 is detectable both in tumor tissue and blood. **Therapy/progress:** Patient did not wish any treatment. **Discussion:** Etiology is still unclear. A strong association with HHV-8-infection has been established. There is no standard treatment for CKS, so various possibilities of topical and systemic treatment have been described. Side-effects and benefits of any treatment are to be evaluated for it's a slow growing tumor.

Das Kaposi-Sarkom stellt einen multifokalen Gefäßtumor dar, der sich vorwiegend in der Haut mit rötlich-lividen bis braunschwarzen Maculae, Papeln, Noduli und Plaques manifestiert. Auch ein Befall der inneren Organen (bei ca. 10%) ist möglich.

Histologisch finden sich in frühen Läsionen bizarr geformte, teils abortive Gefäßschlitze und Extravasate von Erythrozyten. Später

#### Institutsangaben

<sup>1</sup>Universitätshautklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. U.-F. Hausteil)

<sup>2</sup>Institut für Pathologie der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. C. Wittekind)

#### Korrespondenzadresse

H. Friedlein · Universitätshautklinik Leipzig · Stefanstr. 11 · 04103 Leipzig

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2001; 27: 368–371 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541



Abb. 1 Ausgedehnte, flächige, livid-rötliche Gefäßtumoren an der unteren Extremität.

überwiegen dicht gepackte Aggregate spindelförmiger Tumorzellen, die vermutlich von lymphatischen Endothelzellen abstammen.

Üblicherweise wird die Erkrankung in vier Subtypen eingeteilt, die Verschiedenheiten in der Epidemiologie, Prognose und im klinischen Verlauf erwarten lassen: 1) das klassische KS, 2) das endemische zentralafrikanische KS, 3) das iatrogene, immunsuppressions- und medikamentenassoziierte KS und schließlich 4) das HIV-assoziierte KS.

Die letzteren drei Untergruppen kennzeichnet ein aggressiver Krankheitsverlauf. Histologisch lassen sich die vier Typen jedoch nicht unterscheiden.

Das klassische KS findet man vor allem bei Männern über 60 Jahre, die im Mittelmeerraum oder in Osteuropa leben bzw. von dort stammen. Auffallend ist der hohe Anteil von Juden. Allgemein sind die Gefäßtumoren besonders an den unteren Extremitäten lokalisiert. Einzelfallbeschreibungen bei jungen, gesunden und HIV-negativen Erwachsenen liegen vor [3,9].

## Kasuistik

### Anamnese

Wir berichten über einen 77 Jahre alten Mann jüdischer Abstammung aus Litauen. 1992 bemerkte er das Auftreten von livide-rötlichen Hauterscheinungen an beiden Unterschenkeln. Drei Jahre später wurde die Diagnose eines klassischen Kaposi-Sarkoms histologisch im Republikanischen Onkologischen Klinikum Riga gestellt. Seither hatte der Patient mehrere Zyklen Chemotherapie erhalten, zuletzt im Oktober 1999. Verwendet wurde das Präparat Prospidinum lyophilisatum in einer Gesamtdosis von 4,0 g. Darunter wurde nur eine partielle Tumoregression beobachtet. Bei der Vorstellung in unserer Klinik wurden vor allem Klagen über plantar lokalisierte Schmerzen aufgrund einer ausgedehnten Tumorausbreitung vorgebracht. An Nebendiagnosen lagen vor: nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II, koronare Herzkrankheit Stadium II (nach Einteilung der New York Heart Association) und eine allgemeine Arteriosklerose so-

wie ein Zustand nach Nephrektomie links und Prostatektomie (beides 1986).

### Erst-/Aufnahmebefund

77-jähriger, leicht adipöser Patient in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Blutdruck 120/70 mm Hg, Puls 72/min., inguinal beidseits bohnenkerngroße Lymphknoten tastbar; Fußpulse nicht palpabel, sonstige orientierende internistische Untersuchung unauffällig.

### Hautbefund

An der unteren Extremität fanden sich distal ausgedehnte flächig-konfluierende, proximal hingegen eher einzelstehende livide-rötliche, sowohl infiltrativ plaqueartige als auch makulöse, vorwiegend kutan-subkutan lokalisierte Gefäßtumoren. Zum Teil waren sie entlang der Hautspaltlinien angeordnet (Abb. 1 und 2). Beide Füße waren lila-livide verfärbt und kalt. Rechts plantar wurde ein deutlicher Druckschmerz angegeben.

Auch an der Bauchwand fanden sich zwei solitäre, rötliche ca. 1,5 cm große Infiltrate. Ähnliche Veränderungen ließen sich auch beugeseitig am linken Unterarm und am rechten Handrücken nachweisen. Allerdings war ihr Durchmesser mit ca. 6 cm bzw. 5 cm deutlich größer. Das übrige Integument ist erscheinungsfrei.

### Befunde diagnostischer Untersuchungen

#### Labordiagnostik

Routinelaborparameter bis auf eine leichte Leukozytose von  $12,1 \times 10^9/l$  normwertig.

#### Serologie HIV 1 und 2

Negativ. Untersuchung der *Lymphozytensubpopulation*: CD4/CD8-Ratio 2,5 (erhöht), T-Helferzellzahl 1440/ $\mu l$ , aktivierte T-Zellen 12,8%.

#### Serologie Humanes Herpes Virus-8

Seropositivität im Anti-HHV 8 IgG-ELISA, Nichtvorhandensein von HHV 8-DNA in peripheren Blutzellen bei gleichzeitigem Nachweis von HHV 8-DNA im Tumorgewebe.

#### Apparative Diagnostik

Thorax-Röntgenaufnahme, Ultraschalluntersuchung des Abdomens und der Lymphknoten, Rekt- und Ösophago-Gastro-Duodenoskopie: kein Nachweis von Kaposi-Sarkomen in inneren Organen.

#### Histologische Untersuchung

Von Hautbiopsat aus Tumor am rechten Oberschenkel (1041/00 Universitätshautklinik Leipzig, H 05794 – 00 Pathologisches Institut Universität Leipzig): Exzísat mit atropher Epidermis. Die oberen und mittleren Anteile des Stratum reticulare und des Bindegewebes werden durchsetzt von fokal gezackt erscheinenden und die kollagenen Fasern dissezierenden vaskulären Proliferaten, die locker und unregelmäßig von Kollagenbündeln umgeben sind. Perivaskulär lockere lymphozytäre und teils auch plasmazelluläre Infiltration. Ab und an findet man dilatierte lymphgefäßähnliche Räume; Adnexstrukturen werden von den neoplastischen Gefäßen umgriffen. Es ist eine Ablagerung von hyalinen Globuli in der PAS-Färbung sowie von Hämosiderin nachweisbar.



Abb. 2 Teils plaqueartige, teils makulöse Läsionen entlang der Hautspaltlinien.

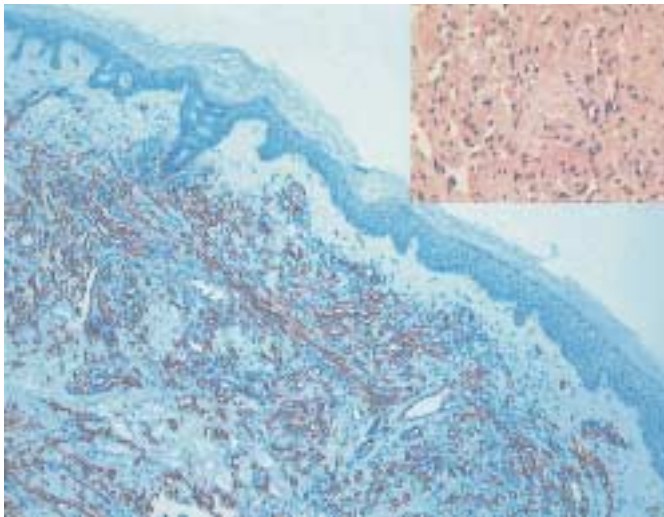


Abb. 3 Dermales Proliferat atypischer kapillärer Gefäße (CD 34, Objektiv 10×). Inset oben rechts: irreguläre kapilläre Gefäßspalten, die von mäßig polymorphen, hyperchromatischen Endothelien ausgekleidet werden (HE, 63×).

Die Immunreaktion mit CD 34 ergibt eine stark positive Reaktion der neoplastischen und der originären Gefäße.

### Beurteilung

Klassisches Kaposi-Sarkom vom Patch- und Plaquestadium (Abb. 3).

### Therapie und Verlauf

Bei ausschließlich kutaner Tumorausbreitung schlugen wir dem Patienten in Zusammenarbeit mit der Strahlentherapeutischen Abteilung der Universität Leipzig eine großflächige lokale radiologische Behandlung mit schnellen Elektronen (geplante Gesamtdosis 30 Gy) vor. Alternativ wurden eine systemische Therapie mit Vinblastin, Low-dose-Interferon oder liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) diskutiert.

Nach erbetener Bedenkzeit über das weitere Prozedere entzog sich der Patient bisher jeglicher Therapie.

### Diskussion

Die Pathogenese des KS wird trotz neuer Forschungsergebnisse kontrovers diskutiert: Es werden genetische Disposition, Umwelteinflüsse und Infektionen hier berücksichtigt.

Die genetischen Faktoren umfassen die ethnische Zugehörigkeit und das Vorliegen bestimmter Histokompatibilitätsantigene, vor allem HLA-DR 5 [12]; wir haben unseren Patienten nicht daraufhin untersucht. Typisch ist jedoch die Herkunft vieler Patienten (jüdische Abstammung, Osteuropa). Diese kann aufgrund niedriger Hygienestandards ein erhöhtes Risiko für Infektionen und damit Immundysregulationen [5] bedingen.

1994 identifizierten Chang et al. [13] herpesvirusähnliche DNA-Sequenzen in den KS-Läsionen HIV-positiver Patienten. Inzwischen wird dieses Virus als Herpesvirus Typ 8 (HHV 8) oder KS-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) bezeichnet. HHV 8 scheint im Gegensatz zu den anderen humanen Herpesviren nicht ubiquitär vorzukommen. Auffallend sind starke regionale Unterschiede [10].

Obwohl bisher kein Beweis erbracht werden konnte, spricht doch die sehr starke Assoziation dieses Virus mit dem KS für dessen ursächliche Bedeutung bei der Tumorgenese. In einer italienischen Studie [11] wurde HHV 8-DNA bei allen KS-Patienten (n = 33) intra- und periläsional, aber nur bei 33% in gesunder Haut detektiert. Im Blut waren in 69,6% DNA-Sequenzen nachweisbar im Gegensatz zu 23,8% in der gesunden Kontrollgruppe. In letzterer konnte in der Haut sogar überhaupt kein HHV 8 gefunden werden.

Auch bei unserem Patienten ließen sich im Blut anti-HHV 8-IgG Antikörper identifizieren und intraläsional, d. h. im Tumorgewebe, Virus-DNA nachweisen.

Bis heute gibt es keine Heilung für Patienten mit klassischem Kaposi-Sarkom. Alle Therapien sind palliativ und zeigen nur temporäre Effekte.

Beim klassischen KS wird eine fraktionierte Radiatio von insgesamt 10 bis 40 Gy Gesamtdosis z. B. mit weicher Photonenbestrahlung oder Röntgenstrahlen favorisiert. Sie vermag das Tumorstadium zu verlangsamen oder auf Zeit zu stoppen. Bei großflächigem Befund ist die Therapie allerdings aus physikalischen Gründen nur schwer durchzuführen (großer Abstand Strahlenquelle – Patient). Therapiebedingte Blutbildungsstörungen sind beim alten Menschen nicht zu erwarten, da die Hämatopoese in deren Röhrenknochen nur noch minimal ist. Ansprechraten bis zu 92% wurden beschrieben [1,5,13], zu einer Beschwerdelinderung kam es bei allen Patienten [1].

Die Kryotherapie bietet eine komplikationsarme und einfache Behandlungsoption für kleinere Herde. Einzeltumoren können auch operativ oder mit dem Laser (z. B. Nd:YAG-Laser oder Farbstofflaser) entfernt werden.

In Einzelfällen wurden die Läsionen erfolgreich mit Virustatika wie Cidofovir (VISTIDE®) oder Zytostatika wie Vinblastin (Cellblastin®) [3] unterspritzt.

Systemisch gibt es für das klassische KS keine Standardbehandlung. Das Ansprechen auf eine Chemotherapie ist von Fall zu Fall unterschiedlich. Bei dem zumeist verwendeten Vinblastin wurden Erfolgsraten von bis zu 90% angegeben [13, 14]. Zidan et al. verabreichten 6 mg Vinblastin alle zwei Wochen i.v. bei tolerablen Nebenwirkungen [16]. Es werden auch Kombinations-schemata wie CHOP, ABVD oder MOPP versucht.

Tur und Brenner [7] berichteten über die erfolgreiche Therapie mit Low-dose-Interferon Alpha beim ausgedehnten KS (3-mal 2–3 MIU s.c. wöchentlich). Wichtig erscheint, dass im Gegensatz zum HIV-assoziierten KS keine kontinuierliche Behandlung notwendig ist. Rezidive sprachen auf einer Wiederaufnahme der Behandlung stets gut an. Allerdings muss für eine effektive Therapie die Krankheit offenbar aktiv, d. h. progredient sein.

Vielversprechend scheint auch liposomal enkapsuliertes Doxorubicin (Caelyx®) besonders wegen der dadurch erreichten besseren Verträglichkeit.

Grundsätzlich sind beim klassischen Kaposisarkom die Nebenwirkungen einer systemischen Chemotherapie gegen den langsamen, die Lebenszeit meist nicht limitierenden Verlauf der Erkrankung abzuwägen. Brenner et al. [13] halten bei voller Immunkompetenz des Patienten die Beobachtung für ausreichend.

## Literatur

- 1 Tombolini V, Osti MF. Radiotherapy in CKS: experience of the Institute of Radiology of University „La Sapienza“ of Rome. *Anticancer Res* 1999; 19: 4539–4544
- 2 Iscovich J, Boffetta P. CKS: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88: 500–517
- 3 Erdem T, Atasoy M. A juvenile Case of CKS. *Acta Derm Venerol* 1999; 79: 492–493
- 4 Touloumi G, Hatzakis A. The role of immunosuppression and immune-activation in CKS. *Int J Cancer* 1999; 82: 817–821
- 5 Fenig E, Brenner B. CKS: experience at Rabin Medical Center in Israel. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 498–500
- 6 Pfrommer C, Tebbe B. Progressive HHV-8-positive CKS: rapid response to interferon alpha-2a but persistence of HHV-8 DNA sequences in lesional skin. *Br J Dermatol* 1998; 139: 516–519
- 7 Tur E, Brenner S. CKS: low-dose interferon alfa treatment. *Dermatology* 1998; 197: 37–42
- 8 Iscovich J, Boffetta P. CKS in Arabs living in Israel, 1970–1993: a population-based incidence study. *Int J Cancer* 1998; 77: 319–321
- 9 Potouridou I, Katsambas A. CKS in two heterosexual men. *J Europ Acad Derm Venerol* 1998; 10: 48–52
- 10 Tschachler E. Das humane Herpesvirus Typ 8. *Hautarzt* 2000; 51: 623–629
- 11 Cattani P, Capuano M. HHV 8 in Italian HIV-Seronegative Patients with KS. *Arch. Dermatol* 1998; 134: 695–699
- 12 Pollach MS, Safai B. Frequencies of HLA and Gm immunogenetic markers in KS. *Tissue Antigens* 1983; 21: 1–8
- 13 Chang Y, Cesarman E. Identification of herpesvirus-like DANN sequences in AIDS-associated KS. *Science* 1994; 266: 1865–1869
- 14 Brenner B, Rakovsky E. Tailoring Treatment for CKS. *Comprehensive Clinical Guidelines*. *Int J Oncol* 1999; 14: 1097–1102
- 15 Richman SP, Vogel CL. Kaposi's sarcoma. In: Brain MC, Carbone PP (eds). *Current Therapy in Hematology-Oncology*. Current Therapy Series. Toronto: Decker, 1988; 3: 353–355
- 16 Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Taman S. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated disease. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 251–253