



Tofacitinib Kullanımı Sonrası Gelişen İyatrojenik Kaposi Sarkomu Olgusu

Ezgi Sanlı ^{ID}¹, Hasan Fidan ^{ID}¹, Mehmet Çağlayan ^{ID}², Selver Özşener Özekinci ^{ID}³, Derya Uçmak ^{ID}¹

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ftr Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 18.08.2022; Revizyon: 17.04.2023; Kabul Tarihi: 25.04.2023

Öz

Kaposi sarkomu anjioproliferatif bir hastalık olup, dört klinik subtipi vardır: Kaposi sarkomunun; klasik, endemik (Afrika tipi), epidemik (AIDS ilişkili) ve iyatrojenik tip olmak üzere. İyatrojenik Kaposi sarkomu organ transplantasyonu yapılan hastalarda ilk olarak tanımlanmıştır. Daha az sıklıkla romatolojik, hematolojik ve pulmoner hastalık için immünsüpresif tedavi alımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sistemik steroid, azatioprin, siklosporin, siklofosamid, mikofenolat mofetil, leflunomid, metotreksat ve diğer oral immunsüpresif ilaçların kullanımı ile bildirilen iyatrojenik Kaposi sarkomu olguları mevcuttur. İmmunsüpresif tedavi alan tüm hastalarda Kaposi sarkomunun olabileceği göz önüne alınmalıdır. Tofacitinib romatoid artrit tedavisi için kullanılan oral janus kinaz inhibitörüdür. Spesifik olarak JAK'lara karşı geliştirildiği için hedefe yönelik sentetik "hastalık modifiye edici ilaç" olarak adlandırılır. Hastamız romatoid artrit tedavisi için tofacitinib kullanımı sonrası gelişen iyatrojenik Kaposi olgusudur. Tofacitinib ile malignitenin potansiyel riskinin olduğu bilincine varılarak hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tofacitinib, İyatrojenik, Kaposi

A Case of Iatrogenic Kaposi's Sarcoma Developed After Tofacitinib Use

Abstract

Kaposi's sarcoma is an angioproliferative disorder, with four subtypes: classic, epidemic (AIDS related), endemic (African), and iatrogenic. Iatrogenic Kaposi's sarcoma was first described among organ transplant recipients. It has been reported less frequently during immunosuppressive therapy for a variety of clinical disorders such as rheumatologic disease, hematologic disease and pulmonary disease. It has been reported with use of systemic corticosteroids, azathioprine, cyclosporin, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, leflunomide, and methotrexate and other oral immunosuppressive agents. KS must be taken into account for all cases of patients undergoing immunosuppressive therapy. Tofacitinib is an oral Janus Kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Specifically for development targeted against JAKs, it is called as synthetic "disease modifying drug". The patient who we will present is a case of iatrogenic Kaposi's sarcoma that developed after the use of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Patients should be closely with the understanding of potential malignancy risks associated with tofacitinib.

Keywords: Tofacitinib, Iatrogenic, Kaposi

DOI: 10.5798/dicletip.1313431

Correspondence / Yazışma Adresi: Ezgi Sanlı, Dicle Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Diyarbakır, Türkiye e-mail: ezgisanli2102@gmail.com

GİRİŞ

Kaposi sarkomu, genellikle deriyi tutan multisentrik anjioproliferatif hastalık olup, 1872 yılında ilk defa Moritz Kaposi tarafından tanımlanmıştır¹. Kaposi sarkomunun tanımlanmış 4 klinik tipi bulunmaktadır. Bunlar; klasik, endemik (Afrika tipi), epidemik (AIDS ilişkili), iyatrojenik (transplantasyon ilişkili) Kaposi sarkomu şeklidir. İyatrojenik Kaposi sarkomu ilk kez organ transplantasyonu yapılan hastalarda tanımlanmışken daha az sıklıkla romatolojik, hematolojik ve pulmoner hastalık için immünsüpresif tedavi alımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır². Literatürde birçok hastalık için steroidlerin tek başına uzun süreli kullanımı veya azatioprin, siklosporin, mikofenolat mofetil, leflunomid, metotreksat gibi ilaçlarla kombine kullanımına bağlı gelişen vakalar mevcuttur^{3,4}. Yaptığımız literatür taramalarında dermatolojide biyolojik ilaç kullanımı sonrası gelişen 12 adet kaposi sarkomu bildirilirken, tofacitinib kullanımına bağlı uluslararası bildirilen tek olguya rastladık⁵. Burada sunduğumuz olgumuz romatoid artrit için tofacitinib kullanımına bağlı olduğunu düşündüğümüz yurt içinden bildirilen ilk olgudur.

OLGU

72 yaşında kadın hastanın, kliniğimize başvurudan yaklaşık 1-2 ay önce sağ bacak ön yüzde diffüz yerleşim gösteren morumsu renkte kabarık geniş plak ve dağınık yerleşimli nodüller (Resim 1), sırtta çok sayıda değişik boyutlarda keskin sınırlı, mor renkli papüller tespit edildi. Ayrıca gövdede yaklaşık 3-4 ay önce başlamış olan değişik lokalizasyonlarda dağınık yerleşim gösteren çapları 10 cm'e kadar varabilen kenarları eritemli skuamlı ortası daha soluk 3-4 adet halkasal plakları mevcuttu (Resim 2). Kan biyokimyasında glukoz yüksekliği dışında rutin laboratuvar testleri normal değerlerde idi. Tam kan sayımı ve yapılan periferik yayması normaldi. HIV yönünden bakılan test

negatif saptandı. Batın ultrasonografisi, toraks ve batın tomografisi normal değerlendirildi. Hastanın anamnezinde 10 yıldır romatoid artrit hastası olduğu ve yaklaşık 4 yıldır 8 mg/gün sistemik steroid ve 10 mg/hafta metotreksat kullandığı fakat şikayetleri düzelmediği için son bir yıldır tedavisine 10 mg/gün tofacitinib oral tablet eklendiğini öğrendik. Hastamız tofacitinib tedavisinden sonra lezyonlarının oluştuğu ve tedavi devam ettikçe sayısının arttığını belirtiyor. Özgeçmişinde üç yıldır diabeti olan hastanın bunun için düzensiz ilaç kullanımı öyküsü mevcuttu. Plak lezyondan alınan 0,4 cm deri punch biyopsisinin histopatolojik incelemesinde tüm dermisi dolduran, bir kısmı yarık şeklinde, değişik büyüklükte damarlardan oluşmuş tümör izlendi (Resim 3). İmmünohistokimya çalışmada HHV8 ve CD31 pozitif boyandı ve Kaposi sarkomu tanısı aldı (Resim 4, 5). Gövdedeki halkasal lezyondan yapılan potasyum hidrosit bakısında mantar elemanları pozitif olarak saptandı. Halkasal lezyonlarına iki hafta topikal antifungal tedavi önerildi ve tamamen düzelmeye gözlemlendi. İlk planda kullandığı sistemik steroid ve metotreksat tedavisi azaltılarak kesilirken sadece tofacitinib kullanımına devam edildi. Kaposi sarkomu yönünden yapılan incelemede sistemik tutulum saptanmayan hastanın lokalize lezyonlarına günde iki kez topikal timolol solüsyon uygulandı. Hastanın lezyonlarının iki aylık takiple gerilemediğini hatta arttığını gözlemledik. Radyasyon onkolojisinden alınan görüş sonrası hastaya timolole ek olarak lokalize radyoterapi tedavisi başlandı. Hasta sağ pretibial, sağ bacak lateral, sağ bacak mediali olmak üzere 3 volüm olarak 300X10 radyoterapi almıştır. Topikal timolol ve radyoterapi kullanımına rağmen lezyonları düzelmeyen aksine artan hasta tekrar değerlendirildi. Steroid ve metotreksat tedavisi kesilen sadece tofacitinib tedavisi devam edilen hasta tofacitinib kullanımının neden olduğu

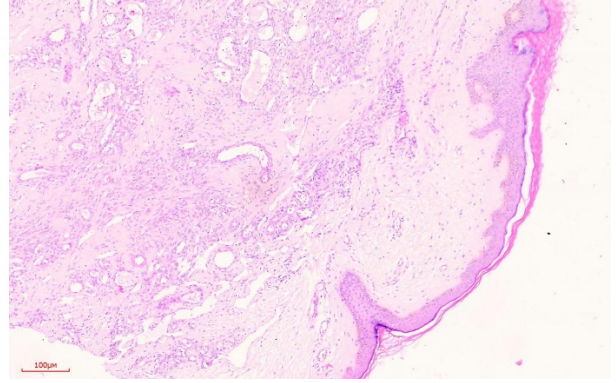
iatrojenik kaposi sarkomu olduğu düşünülerek tofacitinib tedavisi kesildi. Tofacitinib tedavisi kesildikten 1,5 ay sonra lezyon yayılımı belirgin şekilde yavaşlayan hastamızın takibi hala devam etmektedir. Sonraki takibinde romatoid artriti oldukça şiddetli seyreden hastaya yeniden 4 mg/gün prednol tedavisi yeniden başlandı. Belli aralıklarla romatoloji ve dermatolojide takibi yapılmaktadır.



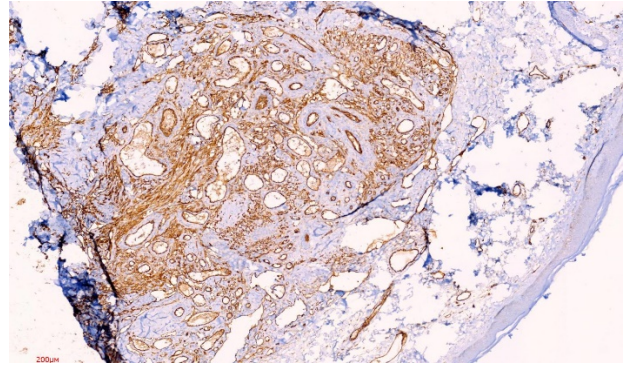
Resim 1. Sağ bacak ön yüzde diffüz yerleşim gösteren morumsu renkte plak ve dağınık yerleşimli nodüller



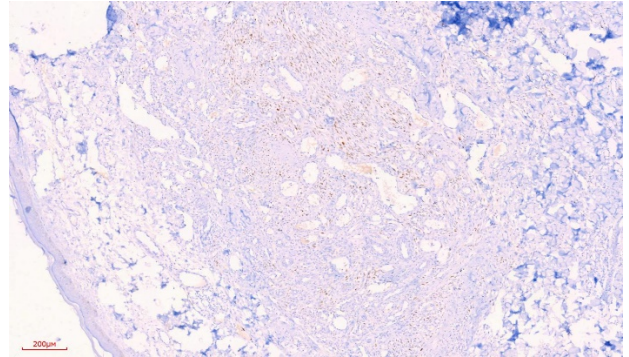
Resim 2. Sağ üst bacak lateralinde 10 cm çapında yuvarlak, kenarları daha belirgin plak



Resim 3. 100x, H&E boyama, dermiste tümör



Resim 4. 100x, İmmünohistokimya CD31, endotel hücrelerinde ve tümörde pozitif



Resim 5. 100x, İmmünohistokimya HHv8, tümör hücre çekirdeklerinde pozitif

TARTIŞMA

Kaposi sarkomu iç organ tutulumu ile seyredabilen, deri lezyonları ile prezente olan sistemik tutulumu olabilen, malign ve multifaktöriyel kökenli bir hastalıktır. Çoğunlukla lezyonlar asemptomatiktir ve lezyonların rengi değişik tonlarda karşımıza çıkabilmektedir. Lezyonlar kahverengi kırmızı olabileceği gibi

morumsu siyah renkli yama, plak ve nodüller şeklinde izlenebilmektedir².

Literatürde sistemik steroid, siklosporin ve oral immunsupresif ile bildirilen çok sayıda vaka bildirimleri mevcuttur³. Romatoid artritli hastada immunsupresyon, steroid ve anti-TNF tedavinin kombinasyonuna bağlı vaka bildirimi de mevcuttur². Sunduğumuz olgu steroid, metotreksat ve tofacitinib kullanımı sonucu gelişen ancak steroid ve metotreksat kesilmesine rağmen gerilemeyen, sadece tofacitinib kullanımı sonucu iatrojenik Kaposi sarkomu gelişen yurtiçinden bildirilen ilk olgudur. İnfliksımab kullanımı sonrası beş olgu, adalimumab üç, golimumab bir, vedolizumab iki, sertolizumaba bağlı bir adet olgu bildirilmiştir⁶⁻⁸. Ayrıca diabetes mellitus, immunsupresyon ve steroid kullanımı sonucu dermatofit enfeksiyonlarının daha yaygın ve şiddetli seyretmesine neden olmaktadır⁹. Dermatofit prevalansı, bağışıklığı baskılanmış bireylerde yüksektir¹⁰. Mikrosirkülasyon üzerindeki etkileri nedeniyle diyabet, onikomikotik dermatofit riskini artırır¹¹. Hastamızda da hem diabetes hem de immunsupresyona bağlı mikotik enfeksiyon tablosu mevcuttu. Hastamıza uygulanan antimikotik tedavi sonrasında lezyonları geriledi.

Kaposi sarkomunda tedavinin amacı semptomların şiddetini azaltmaktır, tümörlerin küçülmesini sağlamaktır ve hastalığın ilerlemesini önlemektir. Bununla birlikte bu amaçları tek başına sağlayabilmek çok zordur. Klasik Kaposi sarkomunda lokal ve sistemik tedaviler tek başına veya birlikte kullanılabilir¹². Kaposi sarkomunun tedavisinde cerrahi, radyoterapi, elektron demet tedavisi, kemoterapi ve intralezyoner interferon alfa veya vinblastin kullanılmaktadır¹³. Hastalığın tedavisinde uygulanan lokal tedavi yöntemleri şunlardır. Cerrahi, radyoterapi, intralezyoner tedaviler, kriyoterapi ve lazer şeklindedir. Bununla birlikte topikal olarak alitretinoin, imiquimod, rapamisin, timolol, propranolol, gümüş nitrat

uygulanabilir¹⁴. KS tedavisinde topikal tedavi ajanları da tercih edilebilir, ancak bu tedaviler hakkındaki yayınlar kısıtlıdır. Topikal yöntemler için ideal hastalar, az sayıda lezyonu olan ya da küçük alana sınırlı olduğu hastalardır. Ayrıca kemoterapi/radyoterapinin yan etkilerinin istenmediği veya yan etkileri tolere edemeyecek olan hastalara uygulanabilir¹⁵.

İmmunsupresiflerin indüklediği Kaposi sarkomunun prognozu öngörülemezdir. Vakaların yarısında tedavi kesilince lezyonlar gerilerken, yarısında progresse olabilmektedir^{2,3}. Bazen immunsupresifin azaltılması ya da kesilmesi lezyonların gerilemesine yardımcı olmamaktadır. Bu durumda topikal timolol etkili, ağrısız, basit ve ucuz bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde şimdiye kadar on vakaya denenmiş olup remisyon süreleri 4-24 ay arasında değişmekteydi. Hastalar 45-75 yaş aralığındaydı. Lezyonlar hastalarda vücudun farklı bölgelerinde plak veya nodül şeklinde izlenmekteydi³. Biz de hastamızda immunsupresyon olması ve sınırlı lezyonları olması nedeniyle ilk planda yan etkisi az olan timolol tedavisi başladık. Romatoloji konsültasyonu önerisiyle sistemik steroid ve metotreksat tedavini kesilen hastanın, romatoid artrit kontrolü için tek başına tofacitinib tedavisi ile devam edilirken lezyonları gittikçe artınca, tofacitinibe bağlı Kaposi sarkomu düşündük ve tofacitinib kesilerek takip ettik. Hastada belirgin düzelme saptadık.

Tofasitinib oral Janus kinaz inhibitörüdür. Orta ya da şiddetli romatoid artrit hastalarında kullanılmaktadır. Günde iki kez 5 mg/gün şeklinde, biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç ile birlikte ya da tekli olarak kullanıldığında etkili ve güvenli olduğu birçok randomize kontrollü çalışmalarda ispatlanmıştır. Mayıs 2015 tarihinden itibaren ülkemizde itibaren romatoid artrit tedavisinde endikasyon almıştır¹⁶.

Hedefe yönelik sentetik hastalığı modifiye eden bu etkili ajan ile malignitenin potansiyel riskinin

olduğu bilincine varılarak hastalar takip edilmelidir. Bu sarkomun nadir fakat ciddi olduğu bilinerek hastalar yakın izlenmelidir. Son yıllarda dermatoloji ve romatoloji alanında sık kullanıma giren ve her geçen gün de sayısı artan bu biyolojik ve biyolojik dışı hastalık modifiye edici ajanları alan hastaların malignite yönünden takibinin daha sık yapılmasını önermekteyiz.

Onam Formu: Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalı olarak alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflict of Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Gümüşay Ö, Arslan Şen T, Alıcı Ö, et al. HIV Negatif Olguda Skrotal Kaposi Sarkomu. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;7(3):241-5.
2. Czop BB, Wcisto LB, Kolanko M. İatrojenik Kaposi's sarcoma following therapy for rheumatoid arthritis. *Adc Dermatol Allergol*. 2016; XXXIII(2):149-51.
3. Lopez BE, Barrales CC, Rodriguez LS, Villaverde RR. İatrojenik Kaposi's Sarcoma succesfully treated with topical timolol. *Actas Dermosifiliorg*. 2020;111:176-8.
4. Baykal C, Atci T, Buyukbabani N, Kutlay A. The Spectrum of Underlying Causes of İatrojenik Kaposi's Sarcoma in a Large Series: A Retrospective Study. *Indian J Dermatol*. 2019;64(5):392-9.
5. Wetwittayakhlang P, Golovics AP, Afif W, Bessissow T, Lakatos PL. Tofacitinib-Associated İatrojenik Kaposi Sarcoma in a Patient With Ulcerative Colitis. *ACG Case Rep J*. 2021;8(11):e00678.
6. Mariappan A, Desai S, Locante A, et al. İatrojenik Kaposi Sarcoma Precipitated by Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha (Anti- TNF- α) Therapy. *Cureus*. 2021;13(2):e13384.
7. Papa V, Giustiniani MC, Lopetuso LR, Papa A, Human herpesvirus 8-associated colonic Kaposi's sarcoma during vedolizumab treatment in ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:76.
8. Ajao SO, Jayasingam R, Shaaban H. İatrojenik Kaposi's sarcoma unmasked by Vedolizumab in a patient with ulcerative colitis and well-controlled human immunodeficiency virus: A case report. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2021;11:177-80.
9. Başak PY, Çetin ES, Yılmaz S, Akkaya VB. Diabetes Mellitus ve Psoriasisli Bir Olguda Microsporum audouinii'ye Bağlı Gelişen Tinea Korporis. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2009;3:47-9.
10. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol*. 2000;39:746-53.
11. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol*. 1998;139:665-71.
12. Atalay C, Yılmaz KB, Karaman N, Altınok M. Klasik Kaposi Sarkomunda Tedavi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29(2):128-31.
13. Ersoy Evans S, Şahin S. Kaposi Sarkomu. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:22.
14. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*. 1999;14:1097-02.
15. Özkoca D, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Kaposi sarcoma. *Dermatoz*. 2019;10(4):103-6.
16. Yayla ME, Şahin D, Torgutalp M, et al. Romatoid Artritli Hastalarda Tofacitinib: Tek Merkez Deneyimi Romatoid Artrit ve Tofacitinib. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2020;73(1):20-5.