

获得性免疫缺陷综合征相关型 卡波西肉瘤口腔病损的临床特点

付茜¹ 肖江² 周新刚³ 赵红心² 王凌航²

【摘要】目的 总结获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关型卡波西肉瘤口腔病损的临床及治疗转归。**方法** 选取首都医科大学附属北京地坛医院感染科2014年3月至2015年12月收治的7例AIDS合并卡波西肉瘤的患者资料,对其临床特征、治疗及转归进行回顾性分析。**结果** 7例患者均为男性、汉族,平均年龄为(37±14)岁,CD4⁺T细胞计数范围为10~111个/μl。7例患者均有口腔病损,其中3例仅有口腔病损,4例同时伴皮肤病损,2例合并肺部受累。口腔损害部位仅1处患者3例,多处损害者4例,累及腭部者7例,累及牙龈者2例,累及舌者1例,累及唇者1例。7例患者中3例病情好转,其中2例单用高效抗逆转录病毒(HAART)治疗,1例患者应用HAART联合全身化疗,1例患者放弃化疗,自行出院。3例患者因卡波西肉瘤(KS)播散至肺部或合并有多发的机会性感染死亡。**结论** AIDS相关型卡波西肉瘤临床多见于中青年男性,口腔病损可为首发症状,常伴皮肤损害或累及内脏,治疗方案根据病损范围选择高效抗逆转录病毒治疗或高效抗逆转录病毒治疗联合系统化疗为主。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;卡波西肉瘤;口腔;临床特点

Clinical characteristics of acquired immune deficiency syndrome related oral Kaposi's sarcoma
FuQian¹, Xiao Jiang², Zhou Xingang³, Zhao Hongxin², Wang Linghang². ¹Department of Stomatology,
²National Clinical Key Department of Infectious Diseases, ³Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital,
Capital Medical University, 100015 Beijing, China

Corresponding author: Zhao Hongxin, Email: 13911022130@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related oral Kaposi's sarcoma (KS). **Methods** The clinical characteristics, therapeutic responses and prognosis of 7 cases with AIDS-related oral Kaposi's sarcoma admitted in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from March 2014 to December 2015 were analyzed, retrospectively. **Results** Total of the 7 cases were male and Han nationality, with the median age was (37±14) years old, counts of CD4⁺T cell were 10-111 cells/μl. All of 7 patients had oral lesions, among whom 3 cases with only manifested oral lesions, 4 cases with skin lesions, and another 2 cases with pulmonary lesions. Three cases had only one oral lesion, 4 cases had more oral lesions, including palate (7 cases), gingival (2 cases), tongue (1 case) and lip (1 case). There were 3 patients got better prognosis after receiving treatment, among whom, 2 patients received highly active antiretroviral therapy (HAART), 1 patient received HAART combined with systemic chemotherapy. Another 4 patients got worse prognosis, among whom 1 patient was gave up chemotherapy due to unaffordable further treatment, another 3 patients died due to KS metastasis or multiple opportunistic infections. **Conclusions** AIDS-related Kaposi's sarcoma occurs usually among young man, oral lesions could be the first symptoms, often with skin lesions or involvement of internal organs, the treatment options according to the size of the damage to choose HAART or HAART combined chemotherapy.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Kaposi's sarcoma; Oral; Clinical characteristics

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.009

基金项目: 感染病科国家临床重点专科建设项目

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院口腔科¹、感染病科国家临床重点专科²、病理科³

通信作者: 赵红心, Email: 13911022130@163.com

卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma, KS) 是获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 患者最常见的机会性肿瘤之一, 主要侵犯患者的皮肤黏膜, 亦可累及内脏器官。口腔是其好发部位, 部分患者可因口腔损害首诊于口腔科^[1-2]。现将2014年3月至2015年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的7例AIDS相关型KS口腔病损患者的临床及诊治资料进行总结分析如下。

资料与方法

一、研究对象

以首都医科大学附属北京地坛医院2014年3月至2015年12月收治的7例AIDS相关型卡波西肉瘤患者为研究对象。HIV感染诊断参照2011年的《艾滋病诊疗指南》^[3], 由北京市疾病预防控制中心经过蛋白印迹法检测后确证, 卡波西肉瘤的诊断基于组织病理活检确诊。

二、方法

收集患者的临床信息包括患者的年龄、性别、种族、传播途径、就诊病因、临床特征, CD4⁺T细胞计数、治疗方案以及疗效转归等。在自然光或口腔牙科综合治疗台的光源下进行口腔检查, 通过口腔检查记录卡波西肉瘤的临床特点。

结 果

一、入组病例的基本特点

纳入AIDS相关型卡波西肉瘤患者7例, 全部为男性, 年龄23~59岁、平均年龄为 (37 ± 14) 岁。感染途径均为性传播, 其中男男同性传播4例、异性传播3例。均为汉族, 无家族史。CD4⁺T细胞范围为10~111个/μl, CD4⁺T细胞计数中位数为53个/μl。

二、入组病例的口腔特征

7例患者中有2例因“发现口腔肿物无痛渐进生长”首诊于口腔科, 其中1例伴有语音不清, 咀嚼不适。7例患者全部有口腔病损, 其中3例仅有口腔病损, 4例同时伴皮肤病损, 2例除皮肤黏膜病损外还合并肺部受累。口腔病损表现为口腔黏膜出现紫色或暗红色的斑片, 结节或伴溃疡, 病损约为0.5 cm × 0.8 cm~5 cm × 6 cm。口腔损害部位仅1处

患者3例, 多处患者4例, 累及腭部者7例, 累及牙龈者2例, 累及舌者1例, 累及唇者1例。

三、入组病例的全身症状

7例患者中5例因全身症状首诊, 其中1例因“咳嗽、咯痰2个月”就诊, 1例因“淋巴结肿大4个月, 发热1个月”就诊, 1例因“气短、发热20余天”就诊, 1例因“皮疹1年, 体重减轻半年”就诊, 1例因“皮疹2个月, 发热、呼吸困难1周”就诊。

四、入组病例的病理特点

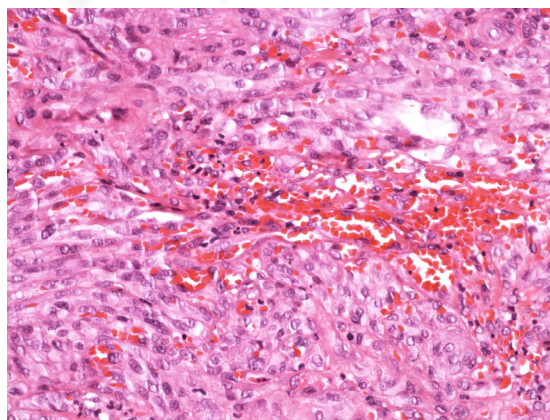
7例患者均为口腔组织病理活检确诊。口腔组织病理中5例有典型形态学特征, 表现为真皮层内大量梭形细胞增生, 局灶裂隙伴红细胞渗出 (见图1)。7例中3例病理行人疱疹病毒8型 (human herpes virus 8, HHV-8) DNA检测, 其中2例为阳性。

五、入组病例的治疗方案

7例患者中2例口腔病损较小的KS患者单纯接受HAART治疗。1例口腔损害广泛的KS患者先行HAART治疗, 续予ABV化疗2次。1例KS患者病损累及口腔, 皮肤及内脏器官先行ABV化疗6次, 续予HAART治疗。1例KS患者口腔损害广泛, 仅接受HAART治疗, 放弃化疗。1例KS患者不规律行HAART治疗, 1例KS患者未行治疗。HAART采用替诺福韦酯 (TDF) + 拉米夫定 (3TC) + 依非韦伦 (EFV) 治疗方案, 化疗采用ABV方案, 为阿霉素40 mg/m² + 博来霉素15 mg/m² + 长春新碱2 mg/m², 详见表1。

六、入组病例的预后

2例单用HAART治疗的KS患者中, 1例患者用药



注: 可见真皮层内大量梭形细胞增生, 局灶裂隙伴红细胞渗出

图1 口腔上颌增生组织活检 (HE染色、×20)

期间未出现全身不适，8个月后口腔病损完全消退，随访两年，病情无反复，继续HAART治疗；另1例患者用药后半年内患者反复因发热，淋巴结肿大住院2次，口腔病损逐渐缩小，继续HAART治疗。1例KS患者行HAART治疗1月后，口腔病损持续增大，续予化疗2周后，口腔病损基本消退，随访1年，病情稳定，继续HAART治疗（见图2）。1例KS患者经HAART治疗2个月，口腔病损增大，放弃化疗自行出院。3例KS患者死亡，死亡原因为1例患者ABV化

疗联合HAART治疗后死亡，KS累及肺部病变复发，HAART治疗失败，呼吸衰竭死亡；1例患者为不规律HAART治疗，KS播散至肺部，呼吸衰竭死亡；1例患者未行治疗，为AIDS合并多发机会性感染，心功能衰竭死亡。3例病情好转患者治疗前CD4⁺T细胞计数中位数为47个/μl（43~51个/μl），治疗后CD4⁺T细胞计数中位数为138个/μl（91~161个/μl），HIV RNA病毒载量治疗前中位数为1.3 × 10⁴拷贝/ml，治疗后低于检测下限水平。

表 1 7 例 AIDS 合并 KS 患者口腔病损的临床特征

患者 编号	性别	年龄 (岁)	CD4 ⁺ T细胞计数 (个/μl)	累及 口腔	累及 皮肤	累及 内脏	HAART方案	化疗 方案	预后
1	男	28	48	上颌，牙龈	未受累	未受累	TDF + 3TC + EFV	ABV	好转
2	男	48	51	上颌	躯干、四肢	未受累	TDF + 3TC + EFV	无	好转
3	男	23	43	上颌	颜面	未受累	TDF + 3TC + EFV	无	好转
4	男	26	25	上颌、唇	颜面	肺	TDF + 3TC + EFV	ABV	死亡
5	男	49	111	上颌	未受累	未受累	无	无	死亡
6	男	59	84	上颌，舌背	未受累	未受累	TDF + 3TC + EFV	放弃	失访
7	男	28	10	上颌，牙龈	颜面、躯干、四肢	肺	TDF + 3TC + EFV；不规律 用药	无	死亡



注：A：KS患者初诊时口腔上腭病损；B：牙龈病损；C：治疗后1年口腔上腭病损基本消退；D：牙龈病损完全消退

图2 某例患者口腔KS治疗前后病损的改变

讨 论

KS是一种血管源性的肿瘤,临床上分为经典型、非洲型、AIDS相关型和免疫抑制相关型,AIDS相关型KS与HIV感染有关。本研究中的AIDS相关型KS患者全部为男性中青年,来自新疆维吾尔自治区的一项回顾性调查同样显示^[4],与经典型KS好发于老年患者不同,AIDS相关型KS好发于30岁的年轻患者,而且病变更广泛。在我国以往的报道中该病多发生在新疆地区的少数民族,随着AIDS在我国的流行,在汉族人群中的报道在逐渐增多^[5]。

AIDS相关型KS最易侵害的身体部位是皮肤黏膜。来自尼日利亚的一项长达14年的回顾性临床病理研究显示^[6],182例AIDS相关型KS患者中164例(90.1%)患者仅有皮肤黏膜病损,11例(6%)患者同时有皮肤黏膜及内脏病损,7例(3.9%)患者仅有内脏病损。口腔是常见的黏膜病损部位,约20% HIV感染者的KS始发于口腔,约70%的HIV感染者KS可侵犯口腔^[7-8]。Khammissa等^[9]研究显示,37例AIDS相关型KS的患者中,21例(57%)患者首发症状在口腔。本研究发现,7例AIDS相关型KS患者中仅2例因口腔肿物首诊,临床医生如果不熟悉KS的口腔临床表现,会出现误诊或漏诊,从而耽误病情^[9]。

文献报告显示^[10-12],AIDS相关的口腔病损好发于CD4⁺ T细胞计数<200个/ μ l的患者,此时患者已并发多种机会性感染。本组资料中,患者CD4⁺ T细胞计数范围10~111个/ μ l,CD4⁺ T细胞计数中位数为53个/ μ l,4例AIDS相关型KS患者有口腔和皮肤的共同损害,5例伴有全身症状,提示AIDS相关型KS好发于AIDS晚期的患者,此时患者免疫力低下,临床表现多样,口腔症状与全身症状往往同时存在,临床医生需要详细询问病情,认真检查。

KS的确诊以组织形态学和免疫组织化学特征为金标准,典型形态学特征以梭形细胞增生,血管裂隙,红细胞外渗为主,通过免疫组织化学分析,病理检查中需进一步与血管瘤,血管肉瘤等鉴别^[13]。本次研究中3例病理做了HHV-8型DNA检测,阳性的有2例。HHV-8型又称KS相关病毒,Machado等^[14]报道HHV-8型在AIDS相关型KS患者血浆中的检出率显著高于无KS的患者,Broccolo等研究显示^[15],AIDS患者血浆中HHV-8型DNA的病毒载量与AIDS

相关型KS的临床进展密切相关,本研究认为患者血浆中HHV-8型DNA检出率及载量对评估AIDS相关型KS的疾病进展及抗病毒治疗疗效有参考价值。

HAART治疗是AIDS相关型KS的首选治疗,其能最大限度和持久地降低HIV病毒载量,使患者获得免疫功能重建,降低AIDS相关KS的发病率和病死率^[16-17]。本研究中同样发现,经HAART治疗后,病情好转的患者CD4⁺ T细胞计数水平自治疗前47个/ μ l(43~51个/ μ l)上升至治疗后138个/ μ l,HIV RNA病毒载量自治疗前 1.3×10^4 拷贝/ml下降至治疗后低于检测下限水平,口腔病损也随之完全或基本消退。本组资料中HAART治疗方案均为替诺福韦酯+拉米夫定+依非韦伦,此方案以其耐受性好、服用简单等优势而被WHO推荐为一线用药^[18]。本组资料中有1例患者因依从性差,不规律HAART治疗,导致KS播散至内脏死亡。来自肯尼亚的一项回顾性巢式病例对照研究显示^[19],HIV阳性患者在HAART治疗期间,依从性差的患者和CD4低于350个/ μ l的患者发生KS的风险比对照组分别高20倍和7倍。免疫重建炎症综合征是HIV感染者在接受HAART之后,在免疫系统恢复的过程中,临床表现出现恶化的现象。与免疫重建炎症综合征相关的KS临床早有报道^[20-21]。本组资料中发现2例患者在使用HAART后1个月内,口腔病损并未缩小反而快速进展,认为可能与免疫重建有关。

当患者口腔KS对HAART治疗无效,体积较大伴有溃疡、疼痛等症状,或累及内脏损伤,或出现免疫重建炎症综合征相关的KS等情形时,需及时有效的系统化疗^[22]。本组资料中有2例患者选择了HAART联合化疗的治疗方案,其中1例患者因为HAART治疗后口腔病损持续增大,影响发音和进食,另1例患者因为KS累及内脏。Mosam等^[23]进行了一项随机对照试验,结果显示,KS治疗1年后比较,HAART联合系统化疗组缓解率为66%,而HAART治疗组为39%。Yang等^[24]回顾性分析了80例AIDS相关型KS的临床特征,发现HAART联合系统化疗组患者的有效率为100%,HAART组为85%,HAART组中45.5%的患者出现了免疫重建炎症综合征,认为HAART联合系统化疗治疗有效率高,减少了免疫重建炎症综合征相关的KS的发病率和病死率。本组资料中化疗方案选用的是阿霉素,博来霉素及长春新碱联合使用的传统ABV疗法。朱晋峰等^[25]临床研究证明,以阿霉素、博来霉

素、长春碱类的单药或者联合化疗方案仍是治疗KS的有效方案,有满意的疗效。

综上,AIDS相关型卡波西肉瘤临床多见于中青年男性,口腔病损可为首发症状,常伴皮肤损害或累及内脏,治疗方案根据病损的大小范围选择高效抗逆转录病毒治疗或高效抗逆转录病毒治疗联合系统化疗为主。

参 考 文 献

- [1] 付茜,刘彦春,周新刚,等. 获得性免疫缺陷综合征相关卡波西肉瘤口腔科首诊一例[J]. 中华口腔医学杂志,2015,50(4):255-256.
- [2] 曹代娣,柳志文. AIDS伴卡波西肉瘤1例[J]. 临床口腔医学杂志,2015,31(8):484-485.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组制订. 艾滋病诊疗指南[C]. 中华医学会第五次全国艾滋病,病毒性丙型肝炎暨全国热带病学术会议论文汇编,2011:43-64.
- [4] Wu XJ, Pu XM, Kang XJ, et al. One hundred and five Kaposi sarcoma patients: a clinical study in Xinjiang, Northwest of China[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2014,28(11):1545-1552.
- [5] 柯迎春,蔡卫平,陈谐捷,等. 11例汉族艾滋病相关性卡波西肉瘤病人的临床特点[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(10):720-722.
- [6] Akinde O, Obadofin O, Adeyemo T, et al. Kaposi Sarcoma among HIV infected patients in Lagos University Teaching Hospital, Nigeria: a 14-year retrospective clinicopathological study[J]. J Skin Cancer,2016,2016(1):9368023.
- [7] Pantanowitz L, Khammissa RA, Lemmer J, et al. Oral HIV-associated Kaposi sarcoma[J]. J Oral Pathol Med,2013,42(3):201-207.
- [8] Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update[J]. Int J Dermatol,2013,52(6):666-672.
- [9] Khammissa RA, Pantanowitz L, Feller L. Oral HIV-associated Kaposi Sarcoma: a clinical study from the Ga-Rankuwa Area, South Africa[J]. AIDS Res Treat,2012,2012:873171.
- [10] 付茜,肖江,林端娴,等. HIV/AIDS患者口腔病损的临床特点分析[J]. 北京口腔医学,2014,2(5):276-280.
- [11] Altuntas Aydin O, Kumbasar Karaosmanoglu H, Korkusuz R, et al. Mucocutaneous manifestations and the relationship to CD4 lymphocyte counts among Turkish HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey[J]. Turk J Med Sci,2015,45(1):89-92.
- [12] 付茜,梁宏远,刘楠,等. HIV/AIDS患者口腔行为及病损的调查和分
- 析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,5(3):324-328.
- [13] 周新刚,刀文斌,张亮,等. 全身播散型艾滋病相关型卡波西肉瘤一例[J]. 中国艾滋病性病,2010,16(6):613-615.
- [14] Machado PR, Farias KJ, Pereira MG, et al. Human herpesvirus 8 (HHV-8) detected by nested polymerase chain reaction (PCR) in HIV patients with or without Kaposi's sarcoma. An analytic cross-sectional study[J]. Sao Paulo Med J,2015,134(3):187-192.
- [15] Broccolo F, Tassan Din C, Viqano MG, et al. HHV-8 DNA replication correlates with the clinical status in AIDS-related Kaposi's sarcoma[J]. J Clin Virol,2016,78(1):47-52.
- [16] Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges[J]. AIDS,2014,28(4):453-465.
- [17] Bohlius J, Valeri F, Maskew F, et al. Kaposi's Sarcoma in HIV-infected patients in South Africa: multi-cohort study in the antiretroviral therapy era[J]. Int J Cancer,2014,135(11):2644-2652.
- [18] 沈银忠,卢洪洲. 艾滋病抗病毒治疗的新进展[J]. 上海医药,2014,35(21):9-19.
- [19] Lupia R, Wabuyia PB, Otieno P. Risk factors for Kaposi's sarcoma in human immunodeficiency virus patients after initiation of antiretroviral therapy: A nested case-control study in Kenya[J]. J Microbiol Immunol Infect,2015,12(2):S1684-1182.
- [20] 李承文,吴凡,段开文. HAART后HIV感染者免疫重建炎症综合征的口腔表征[J]. 中国艾滋病性病,2011,17(6):705-707.
- [21] Haddow LJ, Moosa MY, Mosam A, et al. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa[J]. PLoS One,2012,7(11):e40623.
- [22] 索小英,刘昕超,汪雯,等. 7例艾滋病相关型卡波西肉瘤临床文献分析[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(10):843-845.
- [23] Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of HAART versus HAART and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2012,60(2):150-157.
- [24] Yang T, He L, Wan X, et al. The clinical characteristics of 80 cases of acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma in Xinjiang Autonomous Region and the effect of different treatments on the prognosis[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(10):18697-18704.
- [25] 朱晋峰, Saurabha K, Kablay N, 等. 艾滋病相关卡波西肉瘤104例临床表现,治疗及疗效分析[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(9):2199-2203.

(收稿日期: 2016-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

付茜,肖江,周新刚,等. 获得性免疫缺陷综合征相关型卡波西肉瘤口腔病损的临床特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):359-363.