

Klasik Kaposi Sarkomu: Klinik ve İmmünohistokimyasal Özellikler

CLASSIC KAPOSİ'S SARCOMA: CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES

Dr. Banu DOĞAN GÜN,^a Dr. Burak BAHADIR,^a Dr. Tulu Emre EKEM,^a Dr. Gamze NUMANOĞLU,^a
Dr. Mustafa Özkan GÜN,^b Dr. Erdoğan GÖNÜLAL,^b Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR^a

^aPatoloji AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^bPatoloji Bölümü, Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, ZONGULDAK

Özet

Amaç: Kaposi sarkomu az rastlanan, multifokal ve simetrik dağılım gösterme eğiliminde olan, düşük dereceli vasküler bir tümördür. Bu çalışmada 24 klasik Kaposi sarkomu olgusunun klinik, patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Klinik ve histopatolojik olarak Kaposi sarkomu tanısı alan 18 hastaya ait 24 adet lezyonun klinik ve histopatolojik özellikleri ve bunlardan 15 lezyonun immünohistokimyasal olarak CD31, CD34 ve Faktör VIII-“Related Antigen” ekspresyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların yaş aralığı 37-88 yıl (ortalama 67.9) arasında değişirken, kadın: erkek oranı 5/13 olarak saptanmıştır. Lezyonlar, daha çok alt ekstremitede (12/24) yerleşim göstermekte, bunu sırasıyla üst ekstremitede (9/24) ve baş-boyun bölgesi (3/24) takip etmektedir. Olgulardan 3'ünün Kaposi sarkomunun erken dönemini yansıtan yama ve plak evresinde olduğu izlenirken, 21 olgunun nodüler evrede olduğu gözlemlendi. İmmünohistokimyasal çalışma yapılan 15 olguda CD31 ve CD34 ile spindle hücrelerde immünreaksiyon gözlemlendi. Faktör VIII-“Related Antigen” ekspresyonu aradaki yarık benzeri damarlarda -dolayısıyla fokal olarak- izlendi.

Sonuç: Malign vasküler tümörlerde değişken bir yelpaze gösteren ekspresyonu ve hiç de nadir olmayarak difüzyon artefaktına yol açtığı yorum çeşitliliği düşünüldüğünde, FVIII-“Related Antigen” bazı olgularda Kaposi sarkomunun belirlenmesinde yetersiz kalabilir; bu durumlarda CD31 ve CD34 ile beraber değerlendirilmesi daha güvenilir olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sarkom, kaposi; immünohistokimya; patoloji

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:21-25

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 19.10.2006

Bu çalışma 7-11 Mayıs 2006 tarihinde Çeşme-Altinyunus'ta düzenlenen 18. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Banu DOĞAN GÜN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, 67600, Kozlu, ZONGULDAK
banudogangun@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17

Abstract

Objective: Kaposi's sarcoma is a rarely seen low-grade vascular tumor, which tends to have a multifocal and symmetric distribution. In this study, it was aimed to evaluate the clinical, pathological and immunohistochemical features of 24 classic Kaposi's sarcoma by means of the literature.

Material and Methods: Twenty-four cases of Kaposi's sarcoma belonging to 18 patients were evaluated clinically and histopathologically; also the immunohistochemical staining pattern for CD31, CD34 and Factor VIII-Related Antigen were assessed in 15 lesions.

Results: The age of the patients ranged from 37 to 88 (mean 67.9) years and the male to female ratio was 5/13. While the lesions occurred more commonly in the lower extremity (12/24), upper extremity (9/24), head and neck (3/24) were the other subsequent settings. Three biopsy specimens were in the patch or plaque stage that reflects the early stage of Kaposi's sarcoma and 21 were in nodular stage. Immunoreactivity for CD31 and CD34 was demonstrated in the spindle cells of 15 cases. Factor VIII-Related Antigen expression was seen in the slit-like vessels -in consequence focally.

Conclusion: Considering its highly variable expression in malignant vascular tumors and not uncommonly a great variety of interpretations due to diffusion artifacts, FVIII-Related Antigen may be ineffective in the diagnosis of Kaposi's sarcoma, in some cases; in these circumstances, an additional combination of CD31 and CD34 may be more reliable.

Key Words: Sarcoma, kaposi; immunohistochemistry; pathology

Kaposi sarkomu, ilk olarak 1872'de Moritz Kaposi tarafından 5 olguda alt ekstremitede derisinde multifokal ve simetrik yerleşim gösteren “derinin idiyopatik multipl pigmente sarkomu” olarak tanımlanmıştır.¹ Tanımlanmasından bugüne kadar patogenezi ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte, artık günümüzde Kaposi sarkomunun virus ilişkili ya da virüsün

indüklediği lezyonlar olduğu yönünde genel görüş birliği vardır. Kaposi sarkomuna yol açan potansiyel etken viral ajanlar arasında human immunodeficiency virus-1 (HIV-1), sitomegalovirüs, papillomavirus yanı sıra son zamanlarda Kaposi sarkomu ilişkili herpes virus olarak da bilinen human herpesvirus-8 (HHV-8) yer almaktadır. Dokuda HHV-8 varlığının immünohistokimyasal yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu ve diğer metodlar ile gösterildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur.²⁻⁶ HHV-8'in varlığının gösterilmesinin, Kaposi sarkomu tanısında ve dolayısıyla bunu taklit eden vasküler tümörlerin ayırıcı tanısında büyük oranda sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bilinmektedir.

Kaposi sarkomunun klasik (kronik), lenfadenopatik, transplantasyon ilişkili ve AIDS ilişkili olmak üzere bilinen 4 temel klinik formu vardır.^{1,7,8} Hastalığın klasik (kronik) formu, başlıca Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde yaşlı bireylerde gözlenirken, bunların bilinen bir immün yetmezlikle ilişkisi saptanmamıştır.¹

Bu çalışmada 18 olguya ait 24 klasik tip Kaposi sarkomu lezyonunun klinik, patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

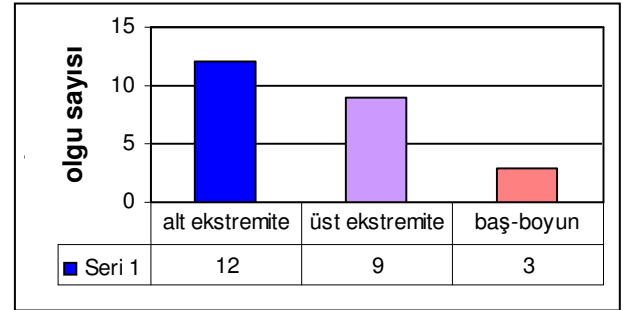
Bu çalışmada histopatolojik olarak Kaposi sarkomu tanısı alan 18 hastaya ait 24 adet lezyonun klinik, makroskopik ve histopatolojik özelliklerinin yanı sıra bunlardan 15 lezyonun immünohistokimyasal olarak CD31, CD34 ve Faktör VIII-“Related Antigen” ekspresyonları değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirinde immünsüpresif ilaç kullanımı hikayesi, transplantasyon varlığı ya da HIV-1 enfeksiyonu mevcut değildi. Retrospektif olarak olgulara ait hematoksilen-eozin kesitler değerlendirildi; parafin bloklardan elde edilen kesitler PAS ile boyandı. Histopatolojik değerlendirmede klasik form olarak sınıflandırılan olguların her birinde 10 büyük büyütme alanındaki en yüksek mitoz sayısı dikkate alındı. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal antikorların özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Avidin-biotin kompleks tekniği ile gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmada ön aşamada tripsini takiben CD31, CD34 ve Faktör VIII-“Related Antigen” primer antikorları uygulanmıştır.

Tablo 1. İmmünohistokimyasal olarak kullanılan antikorlar.

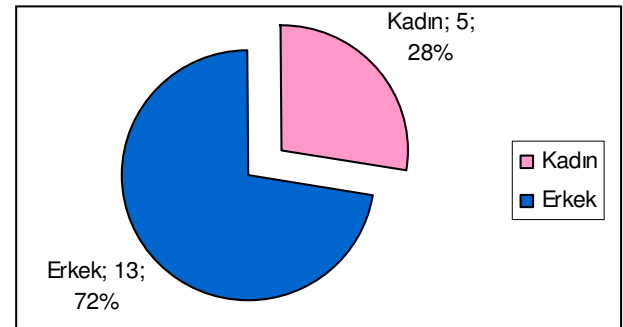
Antikor	Marka	Dilüsyon
CD31	Neomarkers	1:50
CD34	Neomarkers	1:100
F VIII	Neomarkers, Fremont, CA, USA	1:100

Bulgular

Olguların yaş aralığı 37 ile 88 yıl arasında değişirken, ortalama yaş 67.9 ± 12.3 yıl olup, kadın/erkek oranı 5/13 olarak saptanmıştır. Lezyonlar, daha çok alt ekstremitelerde (12/24) yerleşim göstermekte, bunu sırasıyla üst ekstremitelerde (9/24) ve baş-boyun bölgesi (3/24) takip etmektedir (Şekil 1-2). Lezyonların ortalama çapı 0.7 ± 0.3 cm olarak gözlenmiştir. Olgulardan 3’ünün Kaposi sarkomunun erken dönemini yansıtan yama ve plak evresinde olduğu izlenirken, 21 olgunun nodüler evrede olduğu gözlemlendi. Histopatolojik olarak nodüler olguların



Şekil 1. Kaposi sarkomu olgularının lokalizasyonlarına göre dağılımı.



Şekil 2. Kaposi sarkomu olgularının cinsiyete göre dağılımı.

tamamı eritrosit içeren yarıklanmalar gösteren iğsi hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 1). Yama ve plak evresindeki erken lezyonlarda ise papiller dermiste ince duvarlı düzensiz şekilli, şişkin endotelle döşeli vasküler yapıların proliferasyonu izlendi (Resim 2). Yirmi iki olguda orta derecede hücre atipi ve 2 olguda ise belirgin hücre atipi dikkati çekti. Olguların 16'sında 10 büyük büyütme alanında 0-4, yedisinde 5-9 ve 1'inde ise ≥ 10 mitoz gözlemlendi. Periodic acid-Schiff (PAS) ile pozitif reaksiyon veren intrasitoplazmik ve ekstrasellüler hiyalen globüller %50 olguda gösterildi. Hemosiderin yüklü makrofajlar 15 olguda ve kronik inflamatuvar hücre reaksiyonu 21 olguda izlendi. İmmünohistokimyasal çalışma yapılan 15 olguda CD31 ve CD34 ile spindil hücrelerde immünreaksiyon gözlemlendi (Resim 3). Faktör VIII-“Related Antigen” ekspresyonu aradaki yarı benzeri damarlarda izlendi (Resim 4).

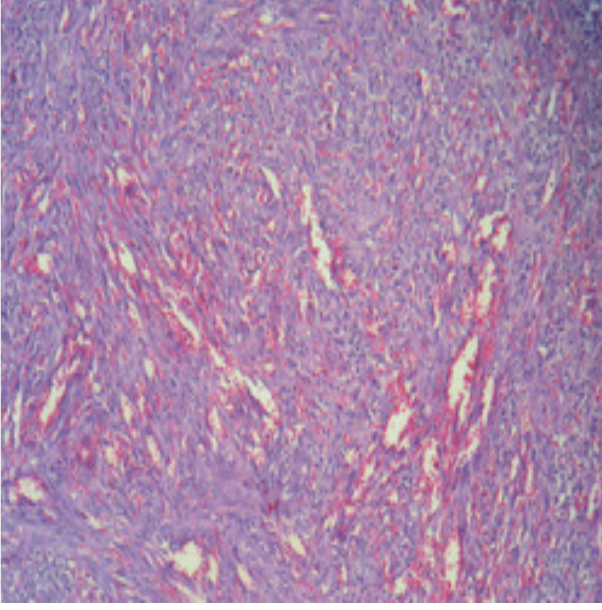
Tartışma

Kaposi sarkomu (klasik form), başlıca erkeklerde ve 6.-7. dekatta özellikle alt ekstremitelerde distal kısımlarında multipl kutaneöz lezyonlar şeklinde gözlenme eğilimindedir. Daha az sıklıkta üst ekstremitelerde ve nadiren de deri tutulumu olmadan visseral organ tutulumu şeklinde belirtirebilir.^{1,9,10} Bu çalışmada da literatür bulguları ile uyumlu olarak olguların çoğu erkeklerde gözlenmekteydi ve yaş ortalaması 67.9 olarak tespit edildi. Lezyonlar büyük oranda alt ekstremitelerde yerleşimli (12/24) olup, bunu üst ekstremitelerde yerleşim gösteren olgular (9/24) takip etmekteydi; bununla birlikte 3 olgu nadir gözlenen bir lokalizasyon olan baş-boyun bölgesinde (2 olgu kulak tragusunda, 1 olgu çenede) yerleşim göstermekteydi.

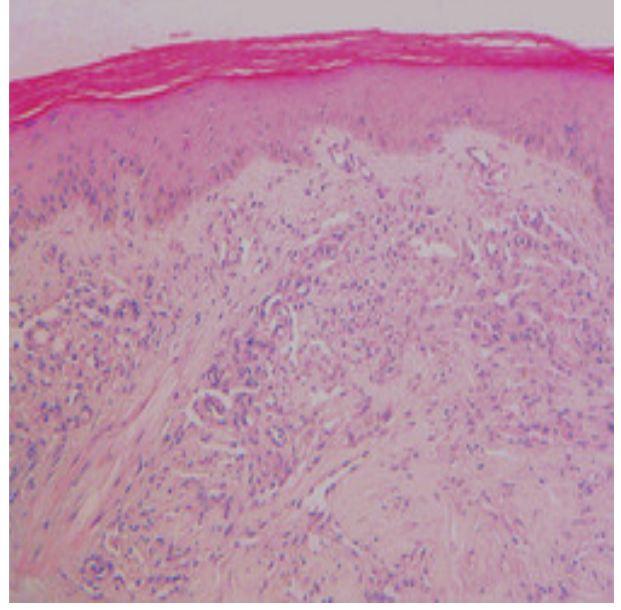
Kaposi sarkomlarında gözlenen PAS pozitif hiyalen globüllerin, eritrositlerin sindirilmesi ve dejenerasyonunu temsil ettiği ileri sürülmektedir ve bu globüller Kaposi sarkomu için tanısal öneme sahip olmakla birlikte, spesifik değildirler.¹ Bu çalışmada da proliferen hücre sitoplazmalarında ve ekstrasellüler mesafede olguların %50'sinde PAS pozitif hiyalen globüller gösterildi.

Vasküler tümörlerde immünohistokimya uygulananmasının temel hedefi endotel hücre diferansiyasyonu göstermek iken, ikincil hedef rutin histopatolojik tanıya yardımcıdır. Bu amaçlarla CD31, CD34, FVIII-“Related Antigen”, anjiyotensin-dönüştürücü enzim, trombomodulin ve diğer endotel belirleyicilerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, olguların en azından bazılarında immün boyanmalar olduğu gösterilmiştir.^{1,11,12,13} FVIII-“Related Antigen” endotel hücreleri tarafından sentez edilen bir protein olup, endotel hücre diferansiyasyonunun çok iyi bir göstergesidir. CD31 ve CD34 ise endotel hücrelerine spesifik olmayıp, vasküler endotelde özellikle patolojik durumlarda kuvvetli olarak ekspresyon edilmektedir.¹

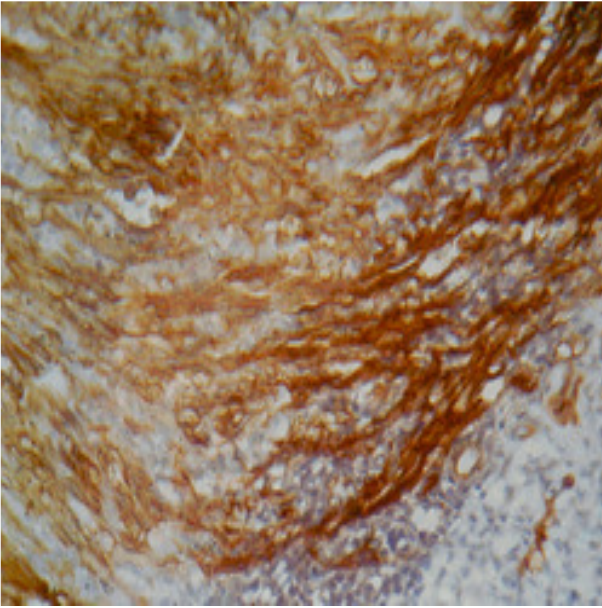
Bu çalışmada da immünohistokimyasal çalışma uygulanan 15 olgunun tümünde CD31, CD34 ve FVIII-“Related Antigen” ile reaksiyon tespit edilmiş olup; FVIII-“Related Antigen” ekspresyonu genellikle aradaki yarı benzeri damarlarda dolayısıyla fokal olarak gözlenirken, CD31 ve CD34 ile spindil hücrelerde immünboyanma izlendi. El-Sayed ve Ramadan ile Russel Jones ve ark.nın Kaposi sarkomlarında yaptığı çalışmalarda da, benzer şekilde FVIII-“Related Antigen” ile immünboyanmanın daha çok aradaki yarı benzeri damarlarda olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Bunun tersine, Kaposi sarkomlarında immünohistokimyasal olarak CD31 ve CD34'ün iyi gelişmiş damarlar yanı sıra özellikle spindil hücrelerde ekspresyon olduğuna dair çeşitli çalışmalar bildirilmiştir.^{1,11-13} Bu açıdan bakılırsa, malign vasküler tümörlerde ekspresyonu geniş bir yelpaze gösteren ve hiç de nadir olmayarak difüzyon artefaktına yol açabilmeleri nedeniyle yorum farklılıklarına neden olabilen FVIII-“Related Antigen”in bazı olgularda Kaposi sarkomunun belirlenmesinde yetersiz kalabileceği ve böyle durumlarda CD31 ve CD34 ile beraber değerlendirilmesinin daha güvenilir olabileceği sonucuna varılabilir.^{1,11} Özellikle sitolojik atipinin göreceli olduğu, tanıyı destekleyen ancak her zaman izlenemeyen dermiste büyük damarlar ve deri ekleri etrafında yerleşim gösteren ince duvarlı düzensiz



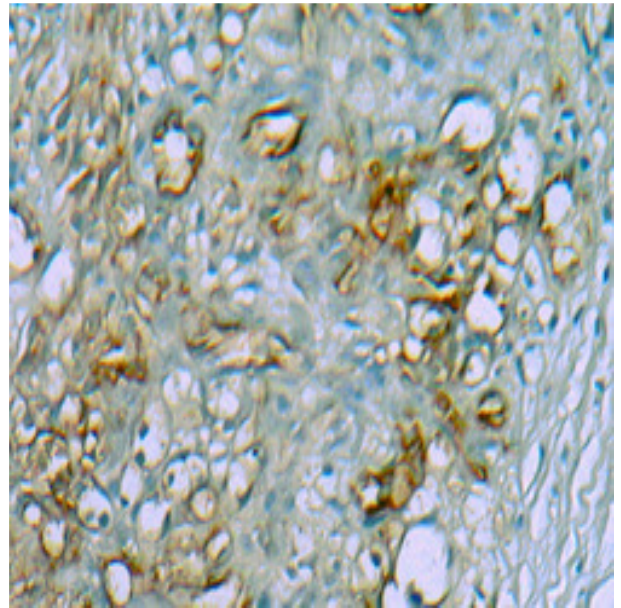
Resim 1. Eritrosit içeren yarıklanmalar oluşturan iğsi hücrelerden oluşan nodüler evre (Hematoksilen&eoizin, x200).



Resim 2. Papiller dermiste ince duvarlı düzensiz şekilli, şişkin endotelle döşeli vasküler yapıların proliferasyonu ile karakterize yama evre lezyonu (Hematoksilen&eoizin, x200).



Resim 3. CD34 ile spindil hücrelerde immünreaksiyon (B-SA peroksidaz, DAB, x200).



Resim 4. FVIII-“Related Antigen” ile aradaki yarık benzeri damarlarda immünreaksiyon (B-SA peroksidaz, DAB, x400).

şekilli, şişkin endotelle döşeli vasküler yapıların proliferasyonu ile karakterize¹ yama -olgu- larımızın 3'ü- ve plak dönemi tümörleri göz önü- ne alındığında bu 3 belirtecin beraber kullanılması daha da yararlı olabilir.

Histopatolojik olarak nodüler olguların tamamı eritrosit içeren yarıklanmalar gösteren iğsi hücrelerden oluşur ve bu lezyonların ayırıcı tanısında özellikle fibrosarkom ve benign fibröz histiyositomanın vasküler ve hemorajik formları yer alır.

Ancak ayırıcı tanıda yer alan bu her 2 lezyon da periferde ektatik damarların ve inflamatuvar hücrelerin olmaması, yarık benzeri damarlar ve hiyalen globüller içermemesi ve immünohistokimyasal olarak endotel yönünde diferansiyasyonun saptanmamış olmasıyla Kaposi sarkomundan ayırt edilebilirler.¹

Kaposi sarkomlarında özellikle nodüler lezyonlarda immünohistokimyasal olarak CD31, CD34 ve FVIII-“Related Antigen” gibi belirleyicilerle endotelial natürün gözlenmesi vasküler olmayan lezyonlardan ayırt edilmesinde değerli olmasının ötesinde, bu belirleyicilerle ortaya çıkan boyanma paternlerinin diğer damar kökenli tümörlerden ayırıcı tanısında yararlı olabileceği de öne sürülmüştür.¹¹ Ancak, yine de Kaposi sarkomunun ayırıcı tanısında yer alan vasküler tümörlerde öncelikle anjiyosarkom, spindle hücreli hemanjiyom ve hemanjiyoendotelomalar- klinik bulgular ve geleneksel histopatolojik inceleme üstünlüğünü sürdürmektedir.

Sonuç

Sonuçta Kaposi sarkomu tanısında, -rutin morfolojik incelemeye yardımcı olarak- geleneksel bir damar belirleyicisi olan FVIII-“Related Antigen”e göre CD31 ve CD34’ün daha güvenilir olduğu, FVIII-“Related Antigen”in bu 2 belirleyiciden en az biriyle beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünülebilir. Bununla birlikte, ayırıcı tanıda yer alan diğer vasküler tümörleri de içeren kapsamlı immünohistokimyasal çalışmaların ötesinde, belki de daha özgün yeni belirleyicilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss’s Soft Tissue Tumors. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001. p.917-54.
2. Hbid O, Belloul L, Fajali N, et al. Kaposi’s sarcoma in Morocco: A pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. Pathology 2005;37: 288-95.
3. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. Am J Clin Pathol 2004;121:335-42.
4. Robin YM, Guillou L, Michels JJ, Coindre JM. Human herpesvirus-8 immunostaining: A sensitive and specific method for diagnosing Kaposi sarcoma in paraffin embedded sections. Am J Clin Pathol 2004;121: 330-4.
5. Patel RM, Goldblum JR, His ED. Immunohistochemical detection of human herpesvirus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. Mod Pathol 2004;17:456-60.
6. Şentürk N, Şahin S, Erciş S, Kocagöz T, Atakan N. Human Herpesvirus-8 (HHV-8) in non-HIV associated forms of Kaposi’s sarcoma from Turkey. Turk J Med Sci 2001;31:503-8.
7. Tekin SB, Erdem F, Gürsan N. Iatrogenic Kaposi’s sarcoma. Turk J Haematol 2003;20:47-9.
8. Sarıkaya AM, Ateş F, Varan HI, Süleymanlar G. Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen Kaposi sarkomu: olgu sunumu. İnönü Üniv Tıp Fak Dergisi 2001;8:229-32.
9. Babuccu O, Kargı E, Hosnuter M, Gun Dogan B. Atypical presentation of Kaposi’s sarcoma in the external ear. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2003;11:17-20.
10. Selçuk H, Gür G, Bilezikçi B, Gürsoy M, Arıcan A, Boyacıoğlu S. Kaposi’s sarcoma of the stomach. The Turkish J Gastroenterol 2001;12:241-4.
11. El-Sayed M, Ramadan H. Immunohistochemical study of some rare vascular tumors. J Egyptian Nat Cancer Inst 2004; 16:123-9.
12. Russel Jones R, Orchard G, Zelger E, Wilson J. Immunostaining for CD31 and CD34 in Kaposi sarcoma. J Clin Pathol 1995; 48:1011-6.
13. Gessain A, Duprez R. Spindle cells and their role in Kaposi sarcoma. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:2457-65.