

SARCOMA DE KAPOSI - REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Cristina Resende¹, T. Azevedo², A. Henriques³, Z. Calima³, P. Oliveira⁴, E. Vale⁵, I. Viana^{5,6}

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Doenças Infecciosas/Resident Infectious Diseases, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

³Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital de Maputo, Moçambique

⁴Bioestatístico/Biostatistic, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

⁵Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Department of Dermatology and Venereology, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

⁶Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma afecção sistémica, cuja natureza neoplásica ou reactiva é controversa, que parece ter como origem a célula endotelial linfática e tem como agente etiológico o vírus herpes humano tipo 8 (HHV8). Existem 4 subtipos clínicos: clássico, epidémico, endémico e iatrogénico. **Objectivos, material e métodos:** Revisão retrospectiva dos processos clínicos e preparações histológicas dos casos de SK diagnosticados entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2013, nos departamentos de Dermatopatologia do Hospital Egas Moniz e Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa e avaliar diferenças entre os vários tipos. **Resultados:** Incluiu-se um total de 91 doentes, dos quais 67,0% correspondiam a SK clássico; 30,8% a SK epidémico; 1,1% a SK endémico e 1,1% a SK iatrogénico. Verificou-se que 85,7% dos doentes eram do sexo masculino e 14,3% do sexo feminino, sendo que este predomínio ocorreu em todas as variantes. A média de idades dos doentes com SK epidémico foi inferior ao SK clássico (37,3 vs 70,0 anos, $p < 0.001$). Os membros inferiores foram a localização preferencial de todas as variantes (74,2%). Histologicamente, nos doentes com SK clássico, verificou-se um predomínio do estágio nódulo (62,3%), enquanto no SK epidémico o estágio mais comum foi placa (46,4%), sendo esta diferença quase estatisticamente significativa ($p = 0,057$). Não se observaram diferenças nos vários estádios histológicos nos diferentes subtipos clínicos. **Conclusões:** As diferenças observadas no SK epidémico parecem relacionar-se mais com alterações subtis, inerentes a lesões precoces, em vez de diferenças únicas desta variante, o que está de acordo com a literatura.

PALAVRAS-CHAVE – Sarcoma de Kaposi, classificação; Sarcoma de Kaposi, histologia.

KAPOSI'S SARCOMA - A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

ABSTRACT – Introduction: Kaposi's sarcoma (KS) is a systemic disease, whose neoplastic or reactive nature is controversial and its etiologic agent is human herpes virus type 8 (HHV-8). There are 4 clinical subtypes: classical, epidemic, endemic and iatrogenic. **Material and methods:** A retrospective review of clinical records and histological preparations of KS cases, diagnosed between January 2001 and December 2013 at the Dermatopathology Department of Hospital Egas Moniz and Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa was made and we assessed differences between the various types. **Results:** Ninety-one cases were diagnosed, 67.0% of classic KS, 30.8% of epidemic KS; 1.1% of endemic KS and 1.1% of iatrogenic KS. It was found that 85.7% of patients were male and 14.3% were female, and this dominance occurred in all variants. The average age of patients with epidemic KS was lower than the classic variant (37.3 vs 70.0 years, $p < 0.001$). The lower limbs were the preferred location for all variants (74.2%). Histologically, in patients with classic KS, there was a predominance of the nodule stage (62.3%), while in epidemic KS, plaque was the most common stage

Artigo Original

(46.4 %) and this difference being almost statistically significant ($p = 0.057$). No differences were observed in the various histological stages between classic and epidemic SK. **Conclusions:** The observed differences in epidemic KS seem to relate more with subtle changes inherent to early lesions rather than only differences of this variant, which is in agreement with the literature.

KEY-WORDS – Sarcoma, Kaposi, classification; Sarcoma, Kaposi, anatomy and histology.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

Correspondência:

Dr^a. Cristina Resende

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes - São Victor

4710-243 Braga, Portugal

INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma afecção multifocal, sistémica, localizada preferencialmente na pele, com baixo grau de malignidade, cuja natureza neoplásica ou reativa é ainda controversa, que parece ter como origem a célula endotelial linfática^{1,2}. Foi descrito inicialmente em 1872 por *Moritz Kaposi*. Existem 4 subtipos clínicos: clássico, epidémico, endémico e iatrogénico e todos têm como agente etiológico o vírus herpes humano tipo 8 (HHV8)¹⁻⁴.

Na variante clássica, o SK é uma neoplasia rara, que geralmente afecta doentes com mais de 50 anos de idade, com um predomínio no sexo masculino^{1,5,6}.

Nos anos recentes, com o advento da SIDA, o SK epidémico tem emergido como uma consideração diagnóstica frequente^{6,7}. Este grupo de doentes está em risco de uma forma agressiva, frequentemente letal de SK e ocorre sobretudo no sexo masculino, frequentemente em adultos jovens⁶⁻⁸. Em contraste com o SK clássico, as lesões são frequentemente distribuídas na metade superior do tronco e há frequentemente atingimento das mucosas e atingimento generalizado do tegumento cutâneo⁶. Sabe-se actualmente que a

coinfecção VIH e HHV8 determina o aparecimento de factores angiogénicos, tais como interleucinas 1 e 6, factor de estimulação dos macrófagos, factor de crescimento dos fibroblastos, oncostatina M, fator de necrose tumoral e proteína-*tat* do VIH, presumivelmente relacionados com o aparecimento da SK^{1,3,7}.

Na África equatorial, em contraste com a Europa, o SK endémico é uma neoplasia comum, existindo um predomínio no sexo masculino⁶.

A variante iatrogénica do SK ocorre em doentes que receberam agentes imunossupressores subsequentes a um transplante de órgão⁶, sendo que as lesões podem regredir com a suspensão ou redução da imunossupressão⁶. A incidência de SK nessas populações é baixa e é estimado em 0,4% nos doentes transplantados reiais⁶.

A expressão clínica da doença, nos vários tipos clínicos, revela acentuado polimorfismo e grande variabilidade clínico-evolutiva¹. As lesões cutâneas tipicamente desenvolvem-se em estádios/fases, incluindo manchas, placas ou nódulos, que correspondem às fases histológicas de mancha, placa e nódulo, respectivamente^{1,6,7}.

A fase histológica de mancha é muitas vezes de difícil diagnóstico numa fase inicial, pois as alterações

histológicas são muito subtis e podem apenas ser demonstradas depois da observação histológica de múltiplos níveis de secção⁶. É caracterizada pela presença de fendas na derme superior e pelo sinal do promontório (os anexos e os vasos pré-existentes fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados)^{2,8}. Este sinal não é patognomónico do SK, pois também tem sido descrito em outras lesões vasculares, incluindo tumores vasculares benignos e angiossarcomas^{2,8}.

A fase histológica de placa é caracterizado por uma proliferação mais celular que o estágio mancha, que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo^{4,6}.

A fase histológica de nódulo é caracterizada pela proliferação de células fusiformes na derme e extravasão abundante de eritrócitos^{2,6,8}. Os glóbulos hialinos são predominantemente presentes na variante nodular, localizando-se entre as células fusiformes ou intracelularmente, representando provavelmente eritrócitos degenerados⁸. Os glóbulos hialinos são PAS positivos e diastase resistentes⁸. Embora a presença de glóbulos hialinos represente um critério diagnóstico útil, os glóbulos hialinos não são necessários, nem suficientes para o diagnóstico, pois podem ser vistos noutros processos neoplásicos e inflamatórios, com abundante extravasão de eritrócitos, tais como nos angiossarcomas, granulomas piogénicos e tecido de granulação inflamatório⁶. A actividade mitótica e o pleomorfismo celular são mais proeminentes no estágio nódulo⁸.

Estão descritas raras variantes histológicas de SK, nomeadamente: SK linfangioma-like, SK glomerulóide, SK anaplásico, SK telangiectásico e SK equimótico^{9,10}.

OBJECTIVOS DO ESTUDO

Fazer a análise clínico-patológica dos casos de SK diagnosticados nos departamentos de Dermatopatologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa num período de 13 anos e avaliar eventuais diferenças entre os vários tipos.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão retrospectiva dos processos clínicos e preparações histológicas dos casos de SK diagnosticados entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2013, tendo em conta a apresentação clínica e achados histológicos.

A análise estatística dos dados foi realizada através do software SPSS versão 21. As relações entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

Foram estudados dados clínicos (idade, sexo, localização, diagnóstico clínico e tipo clínico) e dados histológicos (alterações da epiderme, presença de fendas, sinal do promontório, extravasão de eritrócitos, glóbulos hialinos, depósitos de hemossiderina, infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário, pleomorfismo e mitoses, imunohistoquímica, fase histológica e variante histológica).

RESULTADOS

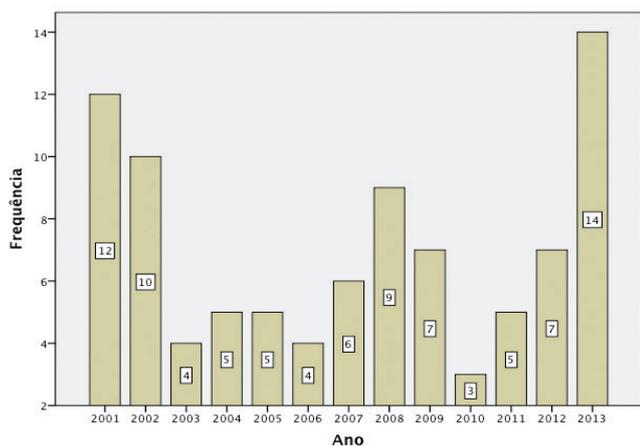
Clínica

Foram incluídos no estudo 91 doentes (85 doentes de raça caucasiana e 6 doentes de raça negra), com diagnóstico de SK, dos quais 67,0% correspondiam a SK clássico; 30,8% a SK epidémico; 1,1% a SK endémico e 1,1% a SK iatrogénico (Fig. 1). Ao longo do tempo, observaram-se pequenas oscilações no número total de casos de SK diagnosticados, sem significado estatístico, variando entre 3 a 14 casos. O número máximo de casos de SK foi observado em 2013 (Gráfico 1).



Fig 1 - Tipos clínicos de SK: A-SK clássico, fase de placa; B- SK epidémico, com atingimento da mucosa oral; C-SK epidémico, fase de mancha; D- SK endémico, fase de nódulo.

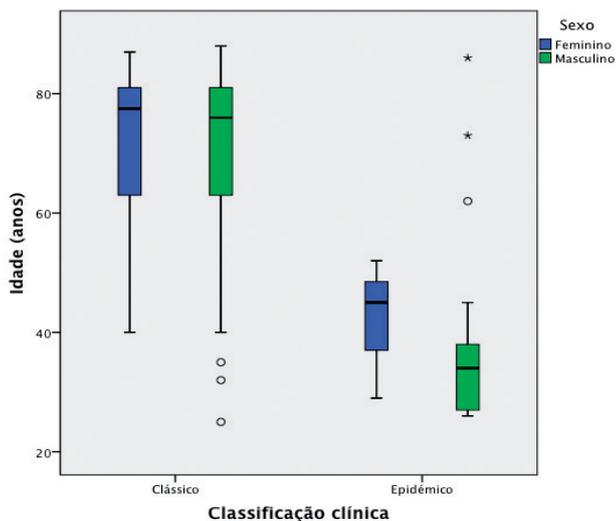
Artigo Original



Graf. 1 - Distribuição do SK ao longo dos anos.

Dos 91 doentes estudados, 78 (85,7%) pertenciam ao sexo masculino e 13 (14,3%) ao feminino. A idade média de todos os casos na data de diagnóstico foi de 59,8 anos, variando entre os 25 e os 88 anos. A idade média dos doentes com SK clássico foi de 70,0 anos e idade média dos doentes com SK epidémico foi de 37,3 anos e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Gráfico 2).

Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre a localização de SK nos doentes com SK clássico e epidémico. Os membros inferiores



Graf. 2 - Box plots mostram a distribuição de idades dos doentes do sexo feminino e masculino, em função do tipo clínico (clássico ou epidémico).

corresponderam à localização mais frequente (66 casos, correspondendo a 74,2% dos doentes) no SK clássico e epidémico.

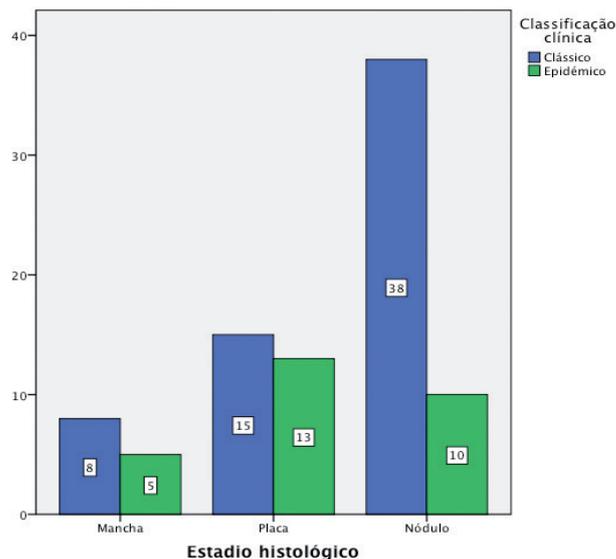
O envolvimento da mucosa oral e generalizado ocorreu exclusivamente nos doentes com SK epidémico.

No que diz respeito ao diagnóstico clínico a hipótese de SK foi colocada em 76,4% dos casos. As restantes hipóteses clínicas mais colocadas foram: granuloma piogénico (7,9%), melanoma maligno (4,5%) e angioma (3,4%).

Histologia

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os aspectos histológicos de cada variante histológica nos vários tipos clínicos de SK.

Relativamente às alterações da epiderme observou-se a presença de uma colarete de epiderme em 33 doentes (66,7% dos casos) na fase nódulo. A ulceração também ocorreu exclusivamente no estágio nódulo em 4 doentes (8,3% dos casos).



Graf. 3 - Fase histológica em função do tipo clínico de SK.

A fase mancha (Gráfico 3, Fig. 2) correspondeu a 14 (15,4%) doentes, a fase placa (Gráfico 3, Fig. 3) ocorreu em 29 doentes (35,8% dos casos) e observaram-se 48 nódulos (52,7%) (Gráfico 3, Fig. 4). O sinal do promontório foi observado em 14 (100%) manchas; 25 (86,2%) placas e 6 (12,5%) nódulos. As

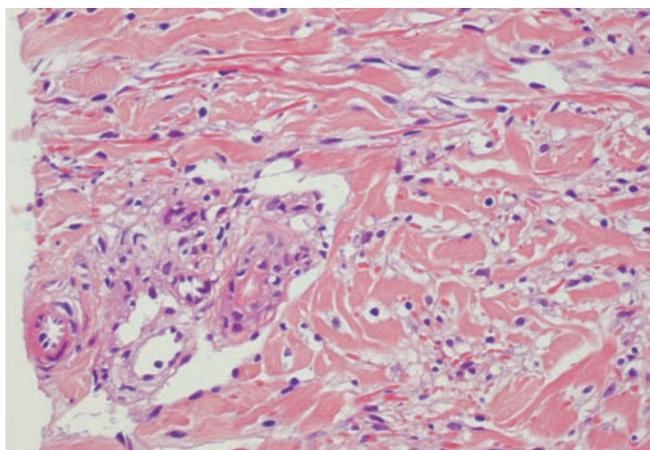


Fig 2A - Fase histológica de mancha. Fendas na derme e sinal do promontório.

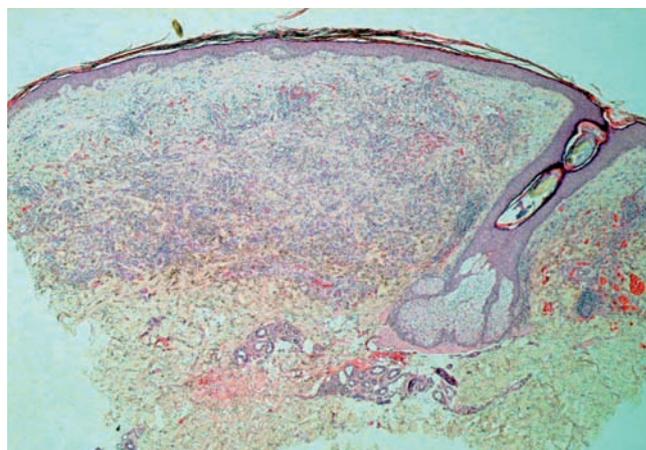


Fig 3A - Fase histológica de placa. Proliferação mais celular que a fase de mancha.

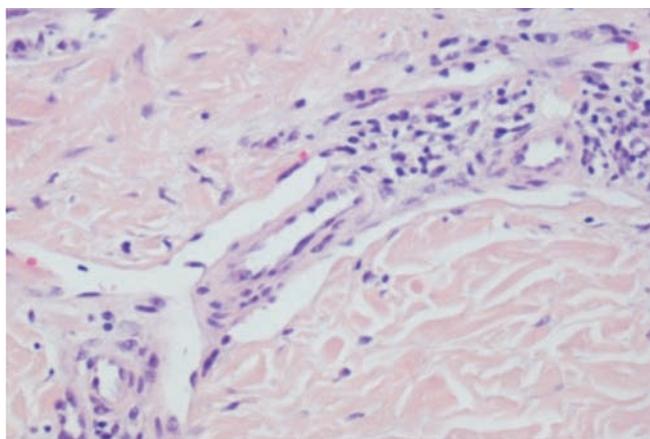


Fig 2B - Fase histológica de mancha. Sinal do promontório em maior ampliação.

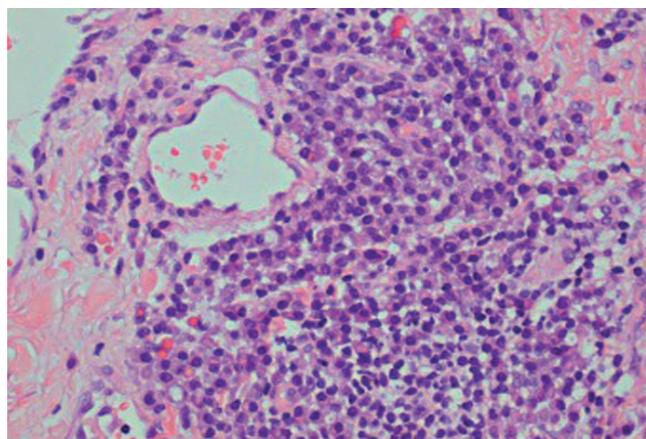


Fig 3B - Fase histológica de placa. Infiltrado linfo-plasmocitário.

fendas foram observadas em 14 (100%) manchas; 29(100%) placas e 0% dos nódulos.

Os depósitos de hemossiderina localizaram-se em 14 (48,3%) placas, 11 (78,6%) manchas e 13 (27,1%) nódulos (Fig. 3C). A presença de infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário observou-se em 12 (92,3%) manchas; 25 (89,3%) placas e 43 (89,6%) nódulos.

A extravasação de eritrócitos abundante ocorreu em 48 (100%) dos nódulos, em 26 (92,9%) das placas e em 12 (85,7%) das manchas. A presença de glóbulos hialinos observou-se em 39 nódulos (91,3%), em 3 placas (10,3%) e em 1 (7,7%) manchas. As mitoses ocorreram exclusivamente no estágio nódulo em 42 casos (87,5%). O pleomorfismo também ocorreu exclusivamente no estágio nódulo em 39 casos (81,2%).

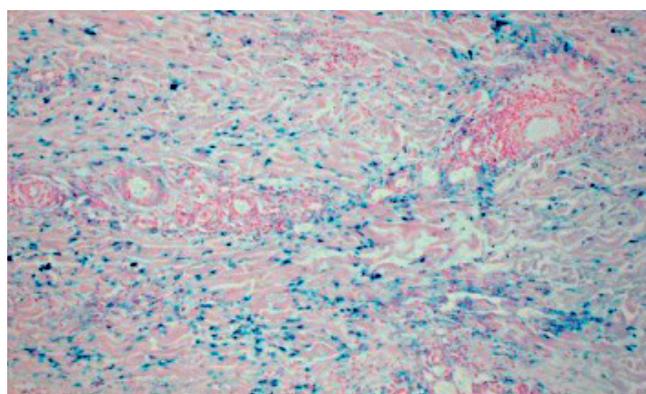


Fig 3C - Fase histológica de placa. Presença de depósitos de hemossiderina, que foram evidenciados pela coloração de PERLS.

Artigo Original

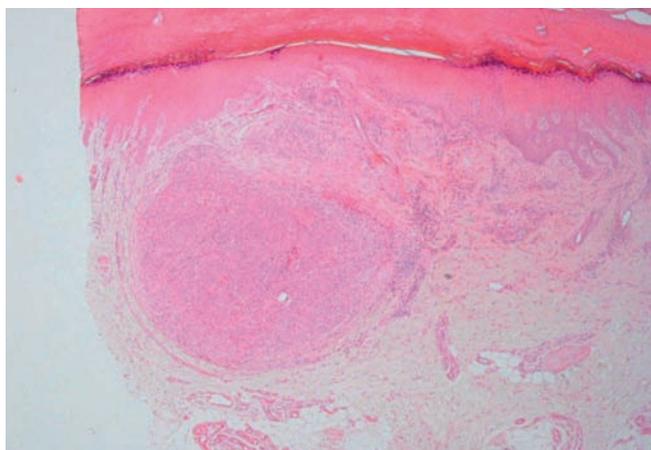


Fig 4A - Estádio histológico de nódulo.

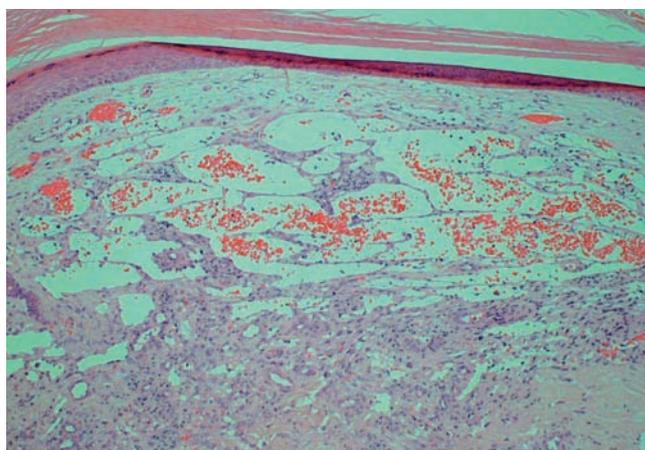


Fig 5A - Variante histológica de SK.

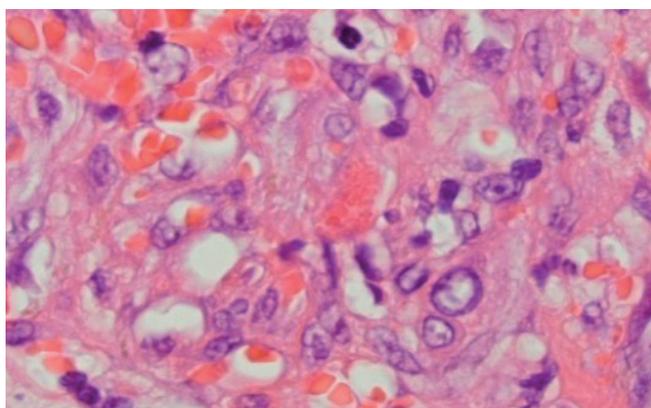


Fig 4B - Estádio histológico de nódulo. Proliferação de células fusiformes na derme e extravasão abundante de eritrócitos e glóbulos hialinos.

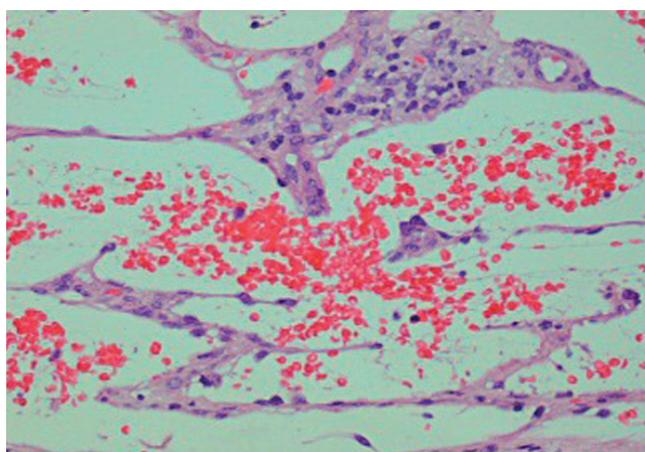


Fig 5B - Variante histológica de SK: SK linfangioma-like.

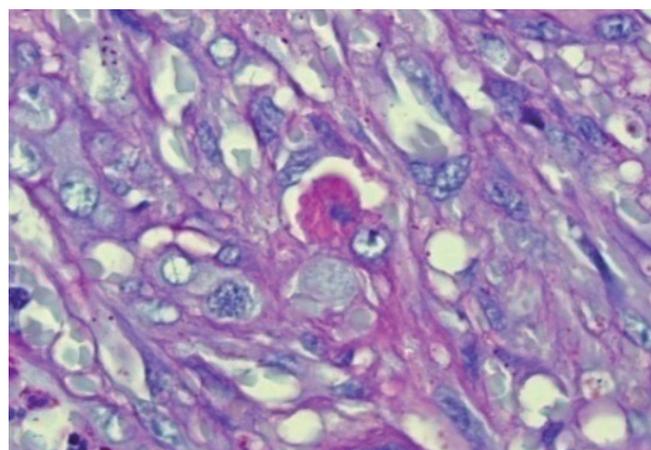


Fig 4C - Estádio histológico de nódulo. Os glóbulos hialinos são evidenciados pela coloração PAS.

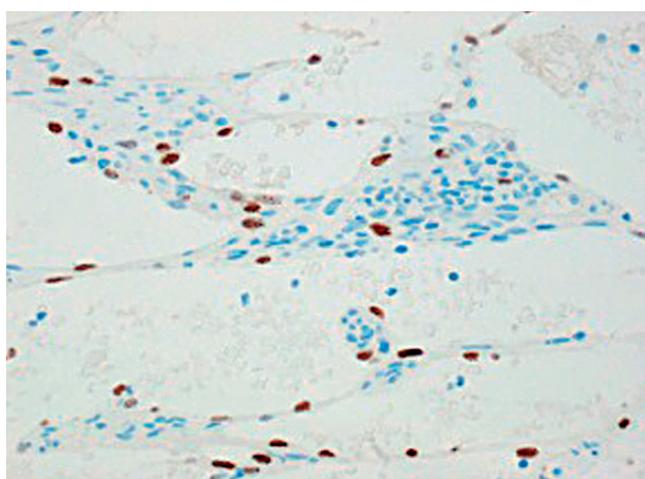


Fig 5C - Variante histológica de SK: marcação HHV8+.

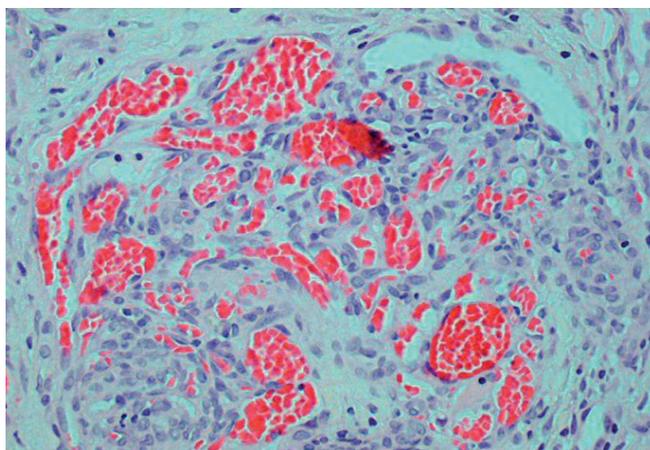


Fig 6 - Variante histológica de SK: SK glomerulóide.

Relativamente às variantes histológicas obtiveram-se dois casos de SK linfangioma-like e 1 caso de SK glomerulóide (Fig. 5 e 6).

No que diz respeito à imunohistoquímica até 2009 utilizava-se sobretudo o CD34 (25 casos) e o CD31 (11 casos), sendo que a partir de 2009 se começou a usar o anticorpo anti-HHV8 (em 32 casos) (Fig. 7).

Nos doentes com SK do tipo clássico, o nódulo foi o principal estágio histológico, observando-se em 38 casos (62,3%), seguido da placa, observada em 15 casos (24,6%) e a mancha foi observada histologicamente em 8 casos (13,1%). No SK epidémico, a placa foi o principal estágio histológico, observando-se 13 placas (46,4%), 10 nódulos (35,7%) e 5 manchas (17,9%). Esta diferença de subtipos histológicos entre SK variante clássica e epidémica foi quase estatisticamente significativa ($p = 0,057$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Observou-se no nosso estudo um aumento do número de casos de SK nestes últimos dois anos, o que pode estar relacionado com a mudança para o Hospital Egas Moniz, um hospital com uma população de doentes diferentes do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica.

A média de idades dos doentes com SK epidémico foi inferior ao SK clássico. A histopatologia não variou com o tipo de SK, mas sim com o estágio/fase da lesão.

As diferenças observadas no SK epidémico parecem relacionar-se mais com alterações subtis, inerentes a lesões precoces, em vez de diferenças únicas desta

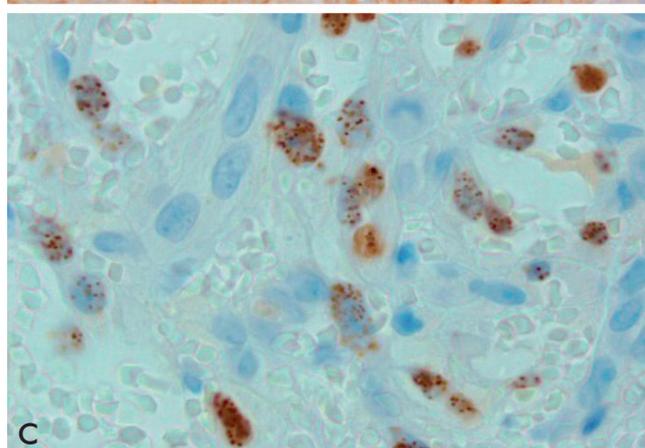
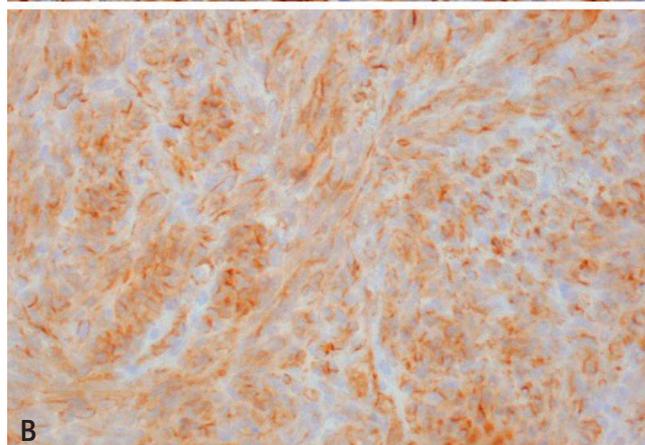
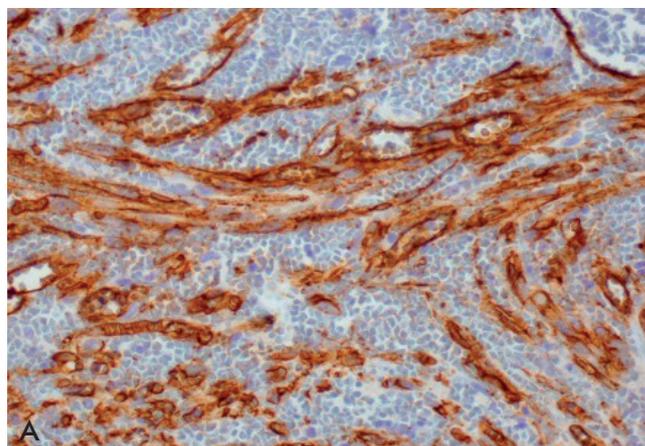


Fig 7 - Imunohistoquímica no diagnóstico de SK- A: CD34+; B: CD31+ e C: HHV8+ (marcação intranuclear e granular).

variante. Estes três achados, estão de acordo com os descritos na literatura.

O SK apresenta-se como um desafio diagnóstico para o dermatologista e dermatopatologista,

Artigo Original

principalmente na fase inicial de mancha, sendo essencial para o diagnóstico a correlação clínico-patológica. Desde 2009 a imunohistoquímica com o anticorpo anti-HHV8 adquiriu relevância para o diagnóstico (sensibilidade 99% e especificidade 100%).

Agradecimentos

Médicos do Serviço de Dermatologia e Doenças Infecciosas do Hospital Egas Moniz, do Hospital da Guarda, do Hospital de Portimão, do Hospital de Faro e de Caxias.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi Sarcoma: A continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2):179-206.
2. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(2):289-94.
3. Esteves TC, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa JC, Rafael A, et al. Estudo epidemiológico dos doentes com Sarcoma de Kaposi. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2010; 68 (3): 373-9.
4. Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma associated herpesvirus pathogenesis (KSHV)-an update. *Curr Opin Virol.* 2013; 3(3):238-44.
5. Satter EK. Kaposi sarcoma. *Cutis.* 2013;91(3):120, 123-4.
6. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol.* 1992; 19(1):6-20.
7. Daly, ML, Fogo A, McDonald C, Morris-Jones R. Kaposi sarcoma: no longer an AIDS-defining illness? A retrospective study of Kaposi sarcoma cases with CD4 counts above 300/mm³ at presentation. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 7-12.
8. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. Kaposi's sarcoma. *In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P, editors: Mckee's Pathology of the Skin with clinical correlations.* Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012. p.1729-1734.
9. O'Donnell PJ, Pantanowitz L, Grayson W. Unique histologic variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32(3): 244-50.
10. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol.* 2008; 25;3:31.