

Hemanjioblastom (6 olgunun histopatolojik özellikleri)

Hemangioblastoma (the histopathological features of 6 cases)

M. Şerefettin Canda¹ Devrim Sönmez¹ Ülkü Küçük¹ Ümit D. Acar²
Emre Ada³ Süleyman Men³

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı-İzmir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² 2. Nöroşirürji Anabilim Dalı

³ Radyoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş: Hemanjioblastomlar oldukça vasküler ve kistik özellik gösteren benign tümörlerdir. İntakranial tümörlerin %1-2'sini oluştururlar. En sık 35-45 yaşlarında görülürler ve cins ayrımı yoktur. Sıklıkla posterior fossada lokalize olurlar. Saptadığımız 6 hemanjioblastom olgusu, merkez sinir dizgesi (MSD) tümörleri içerisinde, az görülmesi nedeniyle, ilginç bulunarak histopatolojik ve immun dokü kimyasal özellikleriyle sunuldu.

Bulgular: Dizideki 6 olgunun 4'ü erkek 2'si kadındır. Yaş aralığı 18-43 olup, ortalama yaş 32 dir. Olguların 5'i serebellar, 1'i de servikaldir. Olgular kistik mural nodul biçiminde ve ortalama 2 cm çaptadır. Histolojik olarak çok sayıda kapiller damar kesitleri ve pleomorfik stromal tümör hücreleri izlendi. İmmun dokü kimyasal olarak, stromal tümör hücreleri S100, nöron spesifik enofaz NSE, Vimentin ve damar endotelileri F8 ile olumlu (+) boyandı. Damar yapılarında retikülin ağı belirgindi. Olgularda, MSD dışı lezyon izlenmedi.

Sonuç: Kistik hemanjioblastom az görülen, buna karşın çoğunlukla serebellar yerleşen intrakranial tümörlerdir. Histolojik tanıda stromal hücreler ve vasküler yapılar ayırtdılır. Ayırıcı tanıda kistik mural nodül özelliği nedeniyle, özellikle gençlerde pilositik astrositomdan histopatolojik ayrımı önemlidir. Ayrıca renal hücreli karsinom metastazından da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kistik hemangioblastom, von Hippel-Lindau, stromal hücreler, mural nodül, pilositik astrositom, renal hücreli karsinom.

İlk olarak 1928'de Cushing ve Bailey tarafından hemangioblastom terimi önerilmiştir. 1927'de, Arvid Lindau retinal angioma ile serebellar hemangioma

Summary

Introduction: Hemangioblastomas are highly vascular benign tumors showing cystic changes. They constitute 1-2 % of all intracranial tumors. The most common age group is 35 – 45 and they have a similar distribution among men and women. They are most commonly located in the posterior fossa. Our aim is to present 6 cases of hemangioblastoma with histopathological and immunohistochemical features since this tumor is rarely encountered.

Findings: Of the 6 patients in this study 4 were male and 2 were female. Their ages ranged from 18 years to 43 years with a mean age of 32 years. 5 cases were located in the cerebellum and 1 of them was in the cervical region. Majority of them were as cystic nodules about 2.5 cm in diameter. In the histopathological examination the lesions were found to have vascular formations and pleomorphic stromal cells. Stromal cells were found to be positive with NSE, S-100, Vimentin antibodies and the endothelium of vascular structures were positive for Factor VIII. Vascular network was well defined with reticulin. No other associated lesion were found out of the cerebellum.

Result: Cystic hemangioblastoma is one of the rare tumors of the CNS. At the histological examination, stromal cells and vascular structures are identified. Because of the cystic mural features, pilocytic astrocytoma must be considered in the differential diagnosis especially in the young patients. Additionally, a differential diagnosis of renal cell carcinoma metastasis should be made.

Key words: Cystic hemangioma, von Hippel-Lindau, stromal cells, mural nodule, pilocytic astrocytoma, clear cell carcinoma

arasındaki ilişkiye dikkati çekmiştir. Hemanjioblastom ya da kapiller hemanjioblastom kökeni bilinmeyen, genelde benign, vasküler bir tümör olup,

çoğunlukla kistik özellik gösterir (%60 kistik, %20 solid). Arka fossa tümörlerinin %7.3'ünü, tüm intrakranial tümörlerin %1-2'sini oluşturur (1,2). Çoğunlukla arka fossa lokalizasyonu (%80) izlenirse de, seyrek olarak beyin, beyin sapı (%2) ve spinal (%10) lokalizasyon da izlenir. Her iki cinste, yaklaşık eşit oranda ve en sık 35-45 yaşlarında izlenir. Çocuklarda ve yaşlılarda da izlenebilir. Olguların %10'da multipl olarak izlenir. Serebellar hemanjioblastom Lindau tümörü adını da alır. Lindau tümörü (MSD) dışı lezyonlara eşlik ederse, Von Hippel-Lindau sendromu (VHL) (retina angiomu + hemanjioblastom) olarak tanımlanır. Ayrıca böbrek, karaciğer, pankreas ve adrenal kistleri, renal hücreli karsinom (RHK), feokromositom eşliğinde görülebilir ve sporadik hemanjioblastomların dışındaki bu olgular daha genç yaşlarda görülür (3-7).

Amacımız, intrakranial tümörler içinde az görülmesi ve ülkemizde de az sayıda yayın olması (8-10) nedeniyle, ilginç bulunun hemanjioblastom olgularımızı, ilgili kaynakların ışığında, histopatolojik özellikleriyle sunmaktır.

Gereç ve yöntem

Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı'nda, saptanan 6 hemanjioblastom olgusu, bu çalışmanın

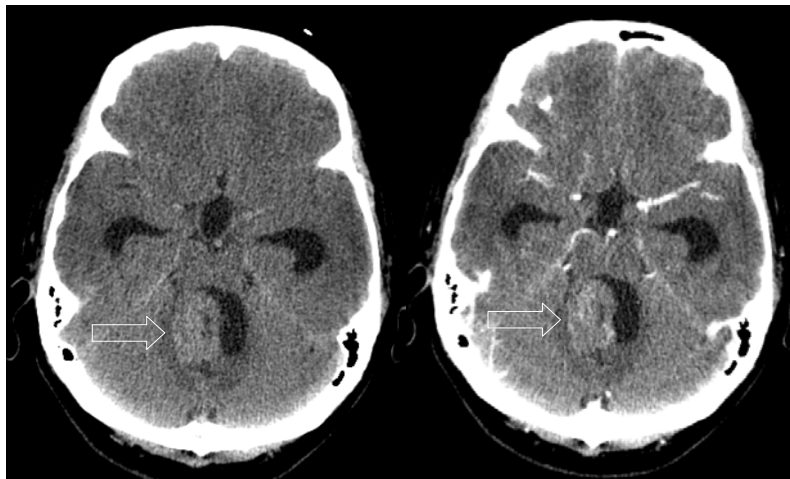
gerecini oluşturmuştur. Hemanjioblastomlar Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılı sınıflandırmasında benign (sınırlı malignite potansiyeli taşıyan) tümörler olarak sınıflandırılmıştır (ICD-O 2000, M-9161/1) (11). Dizideki bu olgular, histolojik ve immun dokü kimyasal (İDK) özellikleriyle yeniden incelenmiştir.

Patolojik bulgular

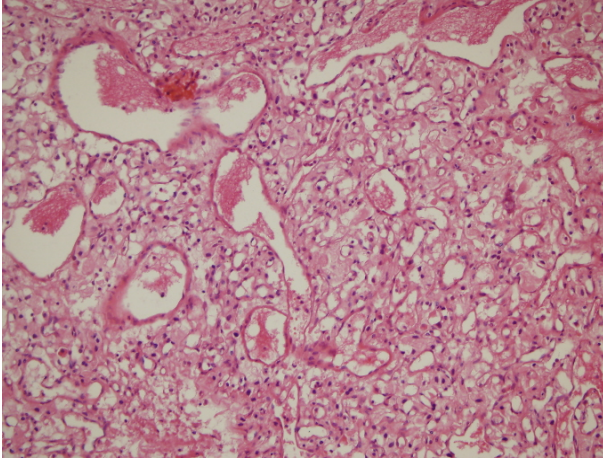
Anabilim Dalımızda, kuruluşundan bu yana (1979-2006) saptanan 6 hemanjioblastom olgusunun 4'ü erkek, 2'si kadındır. Bu olguların 2'si (8,9) daha önce tarafımızdan olgu sunumu biçiminde yayınlanmıştır. Bu olguların yaş aralığı 18-43 olup, ortalama yaş 32'dir. Olguların 5'i cerebellar, 1'i de servikal lokalizasyon göstermiştir. Çoğunlukla kistik mural nodul biçimindeki tümörler ortalama 2-3 cm çap göstermektedir (NSE) (Resim 1). Stromal tümör hücreleri S100, ve Vimentin (Vim) ile olumlu (+) boyanmıştır. Tümörün damar yatağındaki endotelere ise FVIII ile olumlu boyanmıştır. Tümör hücreleri çoğunlukla glial fibriler asidik protein (GFAP), epitelial membran antijen (EMA) ile olumsuz (-) boyanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Saptadığımız 6 hemanjioblastom olgusunun klinikopatolojik özellikleri.

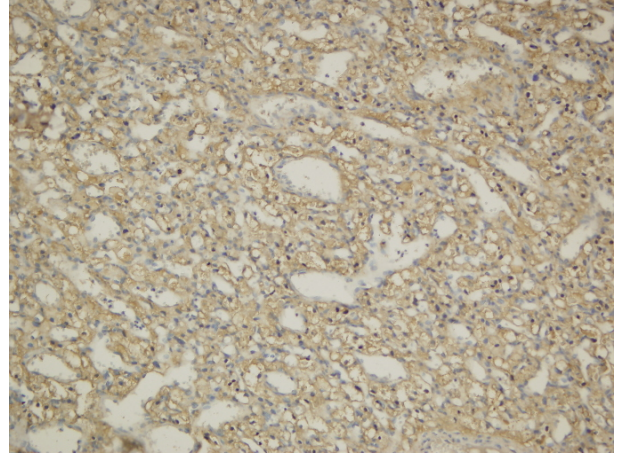
N	Yaş/Cins	Lokalizasyon	Kitlesel özellik	Boyut	Stromal hücrede İmmun dokü kimya bulguları					
					S100	NSE	Vim	GFAP	EMA	F8
1	35/E	Post. Fossa	Kistik mural nodul	1.5cm	+	+	+	-	-	+
2	36/E	Post. Fossa	Kistik mural nodül (TJC)	3 cm	+	+	+	-	-	+
3	18/E	Serebellar Vermis	Kistik mural nodül	2.5 cm	+	+	+	-	-	+
4	43/K	Cervical intramedüller	-	-	+	+	+	-	-	+
5	21/K	Sağ Sup. Cerebellar	-	2.5 cm	+	+	+	-	-	+
6	/E	Post. Fossa,	IV Vent tab kistik mural nod.	3 cm.	+	+	+	-	-	+



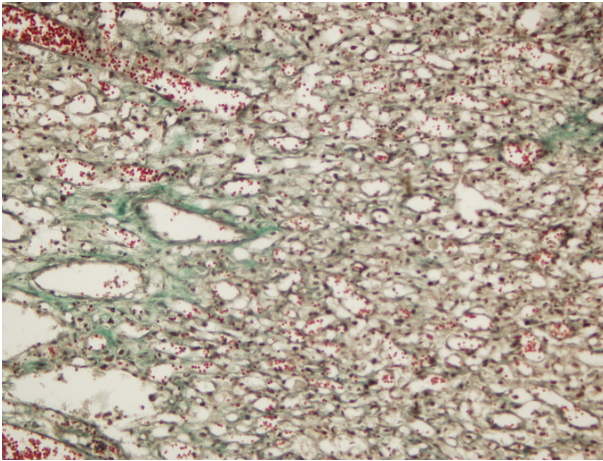
Resim 1. Arka çukurdan geçen kontrastsız (solda) ve kontrastlı BT kesiti: 4. Ventriküle bitişik solid ve kistik komponenti bulunan hiperdens kitle lezyonu (ok). Post kontrast görüntülemelerde solid kmpnentte kontrast güçlenme dikkati çekmektedir.



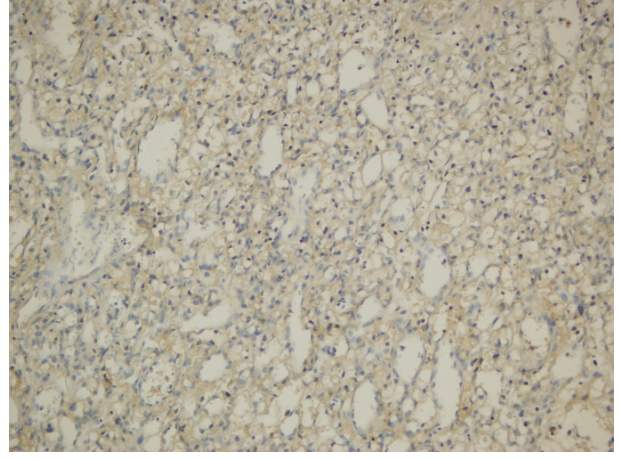
Resim 2. Hemanjioblastomda, kapiller damar kesitleri ve bunlar arasında yer alan stromal tümör hücreleri (36 / E, Post. Fossa, H+E X200).



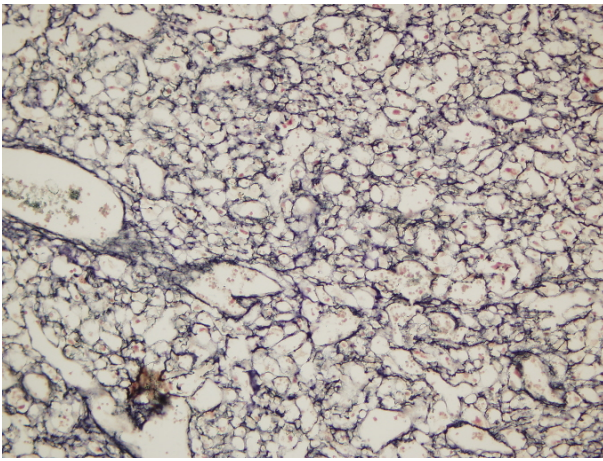
Resim 5. Hemanjioblastomda stromal hücrelerde vimentin ile olumlu immun reaktivite (Vim. X200).



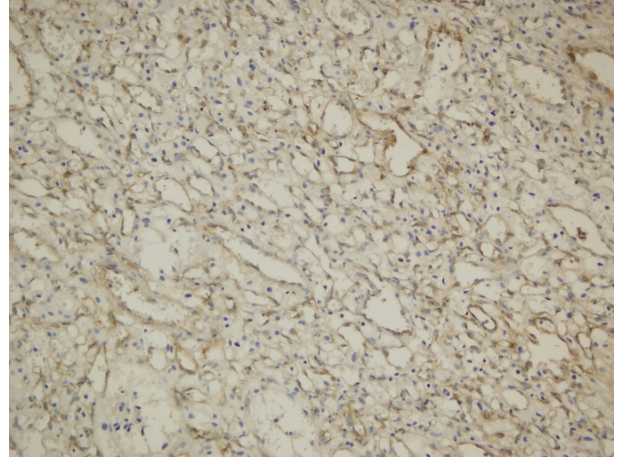
Resim 3. Hemangioblastomda, belirgin damar kesitleri ve stromal tümör hücreleri (Masson X200).



Resim 6. Hemanjioblastomda stromal hücrelerde NSE ile olumlu immun reaktivite (NSE X200).



Resim 4. Hemanjioblastomda retikulum boyasında damarsal yapı ve tümör hücreleri çevresindeki belirgin retiküler ağ (Retikulin X200).



Resim 7. Hemanjioblastomda damar endotel hücrelerinde FVIII ile olumlu immun reaktivite (F VIII X200).

Histopatolojik doku kesitlerinde, lezyonun damar yapıları ile arada bulunan hafif hiperkromatik nükleuslu, pleomorfik stromal hücrelerden oluştuğu görülmüştür (Resim 3). Dokukimyasal PAS işleminde stromal hücreler olumlu boyanmıştır. Retikülin ile damar ağı belirgin olarak seçilmiştir (Resim 4). Ayrıca, bu hücrelerin Vim (Resim 5), NSE (Resim 6) S-100, ve GFAP antikoru ile olumlu boyandığı görülmüştür. Faktör VIII uygulamasıyla vasküler yapıların endoteli boyanmıştır (Resim 3).

Tartışma

Kapiller hemanjioblastomlar, biyolojik olarak oldukça yavaş büyüyen, morfolojik olarak sıklıkla kistik mural nodül özelliğinde bir tümördür. Bunlar iyi sınırlı, kapsul içermeyen, 1 cm çapa ya da daha büyük boyutlara ulaşan tümörlerdir. Hemanjioblastom, bilgisayarlı tomografide (BT), genelde kistik özelliği nedeniyle, kontrast tutan kistik mural nodül biçiminde izlenir (12,13).

Klinik semptomlar, tümörün kistik kısmının büyümesi ile ilişkilidir. Ayrıca kimi olguda (<%10), tümörün damar komponentinin endotelieri eritropoetin benzeri madde salgılar ve buna bağlı olarak %10 olguda polisitemi gibi paraneoplastik sendromlar gelişebilir (13).

Sunulan olgularda, hastalar genelde bulantı, kusma, baş dönmesi vb. bulgular ile kliniğe başvurmuş ve genelde BT'de saptanan kistik mural nodül sonucu opere edilmişlerdir. Diğer organlarda başka bir lezyon saptanmamıştır.

Hemanjioblastomlar makroskopik olarak iyi sınırlı, solid ve değişik boyutlarda kistik komponent içeren tümörlerdir (13). Bu nedenle, çoğunlukla kistik mural nodül özelliği gösterir. Serebellar kistik mural nodül özelliği gösteren tümörlerden, özellikle pilositik astrositomlardan, ayırıcı tanısının mikroskopik olarak yapılması gerekir. Mural nodül, BT'de kontrast tutan bir kitle biçimindedir. Anjiografide ise tümörün damarsal özelliği belirgindir.

Histolojik özellikler özgündür, tümör dokusu değişik boyutlarda damarlar ve bunları döşeyen tek sıralı endoteliler ile intertisyel alanda yer alan stromal hücrelerden oluşur. İntertisyel alandaki stromal hücreler, tümörün asıl komponentidir. Stromal hücreler, değişik düzeyde nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm gösterir. Mitoz çok az görülür, mastosit bulunabilir (7). Stromal hücreler daha çok kapiller damarlar çevresinde baskın olarak yer almış ise "retikuler varyant", daha geniş topluluklar ve kitleler oluşturmuş ise "sellüler varyant" olarak tanımlanır (6).

Elektron mikroskopik incelemede 3 tür hücre belirlenmiştir: Damar lümenini döşeyen endotelial hücreler, da-

mar dışında yer alan peritel hücreleri ile, stromal hücrelerdir. Stromal hücreler lipid damlacıkları ve değişik oranda glikojen içerir. Ayrıca endotel hücrelerindeki gibi Weibel-Palade cisimleri görülen olgular bildirilmiştir (6). Buna karşın elektron mikroskopik çalışmalar, stromal hücrelerin kökeninin aydınlatmak için yeterli olmamıştır (7).

Stromal hücrelerin kökeni belli değildir. Bu konudaki çalışmalar ayırım için yeterli olmamıştır. Stromal hücreler, vasküler ve epiteliyal antikoru ile boyanmadığı için, IDK'sal işlem, bu hücrelerin kökeni konusunda, yeterli bilgiyi vermez. Bunun yanı sıra, tüm stromal intertisyel hücreler VİM. ve N-CAM ile olumlu boyanır (7). Ayrıca NSE, S-100 ile olumlu boyanma gösterir, kimi olguda GFAP, keratin ve aktin ile olumlu boyanma izlenebilir, buna karşın faktör VIII ile boyanmaz. Ayrıca, sinaptofizin ile %30 stromal hücrede zayıf boyanma görülür, %25'inde P maddesi ve nöropeptid Y için olumlu sonuç verir (14,15). Çoğu stromal hücrede VİM. olumludur (6).

Olgularımızda genelde H+E kesitleri tanı için yeterli bulunmuş ise de NSE, S-100, GFAP, keratin, CD68, retikulin, faktör-VIII ve yağ boyası (Oil Red-O) uygulanmış ve kaynaklar ile uyumlu sonuçlar alınmıştır.

Ayırıcı tanıda; a) metastatik renal hücreli karsinom (RHK), b) kistik mural nodül biçiminde görülen pilositik astrositom ile, diğer kistik olabilen tümörlerden c) anaplastik astrositom ve d) meningiom dikkate alınmalıdır.

Hemanjioblastomun ayırıcı tanısında, en karıştırılan konu VHL sendromuna eşlik eden metastatik RHK'dur. VHL sendromlu olgulardaki "saydam hücreli lezyonlarda" iki antitenin ayırımı gerekir. Bunlar hemangioblastom ve RHK'dur (6). RHK hücreleri, hemangioblastoma karşıtı olarak keratin, EMA ve renal hücre spesifik antikor ile olumlu boyanır, ayrıca RHK hücrelerinin sitoplazmasında daha büyük glikojen vakuelleri görülür (6,15).

Kapiller hemanjioblastomlar multipl özellikte olabilir (16). Bilateral feokromositom ve VHL sendromu birlikteliği bildirilmiştir (17)

Sonuç olarak, kapiller ya da kistik hemanjioblastomlar, DSÖ beyin tümörleri sınıflandırmasında (1) "histogenezi belirli olmayan" tümörler kümesi içinde yer alan, herediter özellik taşıyan biyolojik olarak yavaş büyüyen, benign özellikte, morfolojik olarak kistik mural nodül biçiminde görülebilen tümörlerdir. Bu nedenle, diğer kistik gelişim gösteren tümörlerden, ayrıca metastatik RHK'dan ayırımı gerekir. Olguların %25'inde yineleme gösterir. Semptomlar, kistin büyümesi ile ilişkilidir. Yineleme ise yetersiz eksizyon sonucudur.

Kaynaklar

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathology 1993; 3: 255-268.
2. Neumann HPH, Eggert HR, Weigel K et al. Hemanjioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. J Neurosurg 1989; 70: 24-30.
3. Neumann HPH. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. J Vasc Dis 1987; 16: 220-6.
4. 1798. Neumann HP, Lips CJ, Hsia YE, Zbar B. Von Hippel-Lindau syndrome. Brain Pathol 1995; 5: 181-93.
5. D'Alessandro G, Di Giovanni M, Iannizzi L et al. Epidemiology of primary intracranial tumors in the Vale d'Aosta (Italy) during the 6-year period 1986-1991. Neuro-epidemiology 1995; 14: 139-46.
6. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. Tumours of the Nervous System. In: Graham DI, Lantos PL eds, Greenfield's Neuropathology. Seventh edition. London: Arnold 2002; 933-935.
7. Ellison D, Love S, Chimelli L et al. Neuropathology, Second Edition. New York: Mosby 2004; 736-37.
8. Tuna EB, Topal N, Sade B, Canda MŞ, Canda T. Serebellar hemanjioblastomun patolojik bulguları ve von Hippel-Lindau sendromu. Tr Ekopatol Derg 1999; 5(1-2): 35-38.
9. Tuna EB, Güray M, Topal N, Sade B, Canda MŞ, Acar ÜD, Canda T. The histopathological features of cerebellar hemangioblastoma: two case reports. T J of Cancer 2000; 30(4): 167-74.
10. Bayındır Ç, Tüz C. Lindau tümörünün herediter özelliğini destekleyen bir olgu bildirimini. İst Üniv Tıp Fak Derg 1990; 53: 157-164.
11. Fritz A, Percy C, Jack A, Sobin L, Parkin M, Whelan S (Çev: Canda MŞ). International Classification of Diseases for: Oncology (ICD-O), Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (UHS-O). Genevre: Dünya Sağlık Örgütü, 2000, İzmir İOH-EPD, 2002.
12. McKeever PE. Central Nervous System. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, et al. Editors. Diagnostic Surgical Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 1999; 411-60.
13. Mc Keever PE, Blavias M. The Brain, Spinal Cord, and Meninges. In: Sternberg SS eds. Diagnostic Surgical Pathology. Volume 1, Second Edition. New York: Raven Pres, 1999; 460-492.
14. Russel DS, Rubistein LJ. Pathology of the Central Nerous System. Baltimore:Williams and Wilkins. 1989.
15. Becker I, Paulus W, Roggendorf W. Histogenesis of stromal cells in cerebellar hemangioblastomas:an immuno-histochemical study. Am J Pathol 1989; 134: 271-5.
16. Gumprecht H, Lumenta CB. Multifocal hemangioblastoma in young woman with von Hippel-Lindau syndrome. Neurochir 1998; 59: 181-184.
17. Kubota Y, Furuya Y, Ueda T, Ichikawa T. Bilateral pheochromocytomas with von Hippel-Lindau disease: a case report. 1998; 89: 726-729.
18. Ercan M, Kahraman S, Basgul E, Aypar U: Anaesthetic management of a patient with von Hippel-Lindau disease: a combination of bilateral phaeochromocytoma and spinal cord haemangioblastoma. Eur J Anaesthesiol 1996; 13(1): 81-3.
19. Yasargil MG, Antic J, Laciga R, et al: The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. Report of twelve cases and a review of the literature. Surg Neurol 1976; (3): 141-8.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. M. Şerefettin CANDA
 Dokuz Eylül Üniversitesi
 Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
 Tel : 0232 - 412 34 02 / 279 22 20
 Faks : 0232 - 277 72 74
 E-mail : serafettin.canda@deu.edu.tr
<http://www.tep.org>