



Mediasten Yerleşimli Ekstranodal Folliküler Dendritik Hücreli Sarkom; Olgu Sunumu

Mediastinal Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report

Arbil Açıklalın¹, Emine Kılıç Bağır¹, Elif Çalıř¹, Ezgi Özyılmaz², Melek Ergin¹, Derya Gümürdülü¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve ²Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları. ADANA

Cukurova Medical Journal 2014;39(2): 377-382.

ÖZET

Folliküler dendritik hücreli sarkom, folliküler dendritik hücre kökenli, iğsi hücreli neoplazidir. Genellikle lenf nodlarında ortaya çıkar, baş-boyun, mediasten ve gastrointestinal sistem gibi ekstranodal bölgelerde de nadiren görülmektedir. Bu makalede, 50 yaşında, kadın hastada mediasten yerleşimli folliküler dendritik hücreli sarkom olgusunun klinik ve patolojik bulguları literatür eşliğinde tartışıldı. Hastanın yaşı ve tümörün mediasten yerleşimli olması nedeni ile ayırıcı tanıda lenfoma, timik neoplaziler, metastaz düşünöldü. Ancak immünohistokimyasal yöntemle vimentin ve CD21 pozitif saptandı ve olgu mediastinal yerleşimli folliküler dendritik hücreli sarkom olarak rapor edildi. Folliküler dendritik hücreli sarkom, yanıtıcı histomorfolojisi ve nadir görölməsi nedeniyle özgün immünohistokimyasal belirleyiciler ile kesin tanıya ulaşmak için ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ekstranodal, folliküler dendritik hücreli sarkom, immünohistokimya, mediasten.

ABSTRACT

Follicular dendritic cell sarcoma is a spindle cell neoplasm, originating from follicular dendritic cells. It frequently presents in lymph nodes. Occasionally, it occurs in extranodal regions like head and neck, mediastinum, gastrointestinal system. We present a 50 years old woman with mediastinal and metastatic follicular dendritic cell sarcoma with clinical and pathological findings. Follicular dendritic cell sarcoma is usually under-recognized because of the misleading histomorphology and the rarity of this tumor. Hence, this tumor has specific immunohistochemical markers, it is important to keep in mind this tumor in differential diagnosis of spindle cell tumors.

Key Words: Extranodal, follicular dendritic cell sarcoma, immunohistochemistry, mediastinum

GİRİŞ

Folliküler dendritik hücreler (FDH), lenfoid sistemin aksesuar hücreleridir ve antijen sunan hücreler olarak hümmoral immün sistemin uyarılmasında görev alırlar. FDH'ler esas olarak lenf nodlarının germinal merkezlerinde bulunurlar, ancak ekstranodal bölgelerde de yaygın olarak bulunurlar^{1,2}.

Folliküler dendritik hücreli sarkom (FDHS), folliküler dendritik hücrelerinden köken alan nadir

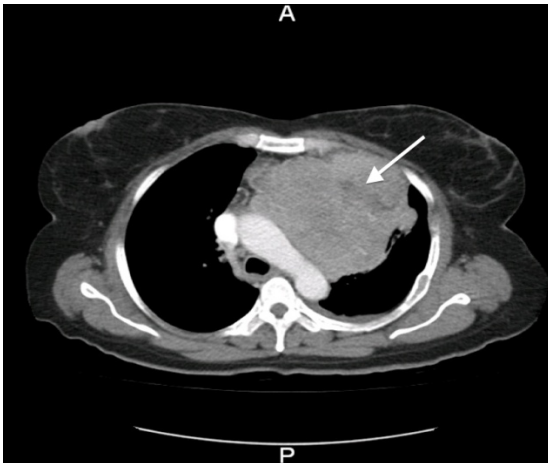
bir neoplazidir. İlk olarak 1986 yılında Monda ve arkadaşları tarafından lenf nodu malignitesi olarak, dört vakalık bir seri ile tarif edilmiştir³. Ekstranodal FDHS ise ilk kez 1994 yılında Chan ve arkadaşları tarafından oral kavitede tanımlanmıştır⁴. Tarihçesinin çok eski olmaması ve oldukça nadir rastlanması gibi nedenler bu tümörün tanınmasını zorlaştırmakta ve olguların eksik veya yanlış tanı ve tedavi almasına neden olabilmektedir. Ancak, FDH'leri gösteren duyarlı belirleyicilerin varlığı,

FDHS tanısının verilmesinde en önemli faktörün - özellikle ektranodal lokalizasyonlarda - bu tümörün tanınması gibi görünmektedir..

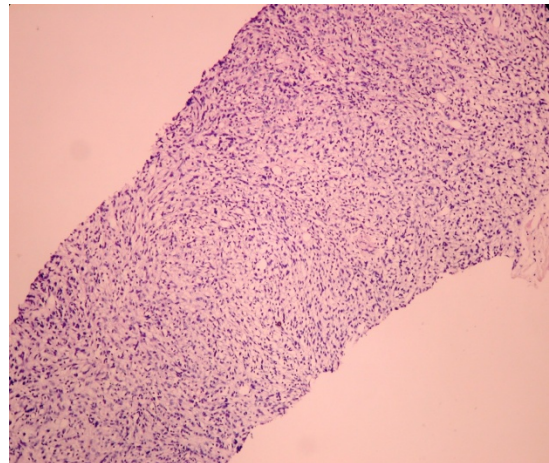
OLGU SUNUMU

Nefes darlığı ve yaygın vücut ağrısı şikayetleri ile Göğüs hastalıkları bölümüne başvuran 50 yaşında kadın hastanın toraks BT'sinde; anterior mediastende, en geniş yerinde 13x10 cm olan, vasküler yapılara bası yapan ve superior vena kavayı infiltre eden, akciğer parankiminde satellit nodüllere ve majör fissürde nodüler kalınlaşmaya neden olan malign kitlesel lezyon görüldü. Ayrıca, sol pleural efüzyon ve sol 3, 5 ve 8. kotalarda ve T7 vertebra korpusunda ve saçlı deride metastatik lezyonlar tespit edildi. Akciğer karsinomu, lenfoma, timoma, tüberküloz ön tanıları ile mediastendeki kitleye ve saçlı derideki kitleye tru-cut biyopsi uygulandı. Biyopsi örneklerinin mikroskopik incelenmesinde; içsi-yuvarlak oval ve veziküle nükleuslu, nükleolusları belirgin, eozinofilik sitoplazmalı, sitoplazma sınırları net seçilemeyen

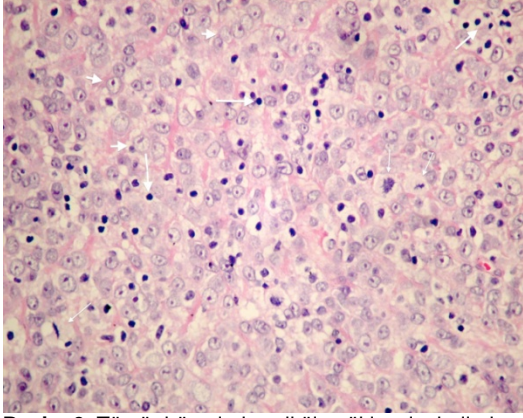
hücrelerden oluşan ve yer yer girdapsı patern oluşturan tümör infiltrasyonu görüldü. Saçlı derideki biyopsi materyalinde içsi hücrelerin oluşturduğu girdapsı paternin daha belirgin olduğu ve sarkomatoid görünüme benzediği dikkati çekti. Tümör hücreleri arasında lenfositler mevcuttu. On büyük büyütme alanında (bba) 13 mitoz ve atipik mitozlar saptandı. Nekroz görülmedi. İmmünohistokimyasal yöntem ile hematolenfoid neoplazi, karsinom, germ hücreli tümör, malign melanoma yönelik uygulanan; LCA (CD45), myeloperoksidaz (MPO), Tdt, CD20, CD3, CD5, CD23, CD30, CD1a, ALK-1, Keratin, TTF-1, p63, desmin, AFP, PLAP, S100, HMB45 ve Fli-1 belirleyicileri negatif, vimentin pozitif sonuç verdi. Ki67 ile proliferasyon indeksi % 10 olarak belirlendi. Tümörün sarkomatoid görünümü, vimentin pozitifliği ve lokalizasyonu birlikte değerlendirildiğinde olguya FDH belirteci olan CD21 uygulandı ve pozitif sonuç alındı. Bunun üzerine olgu mediastinal yerleşimli ektranodal FDHS tanısı aldı.



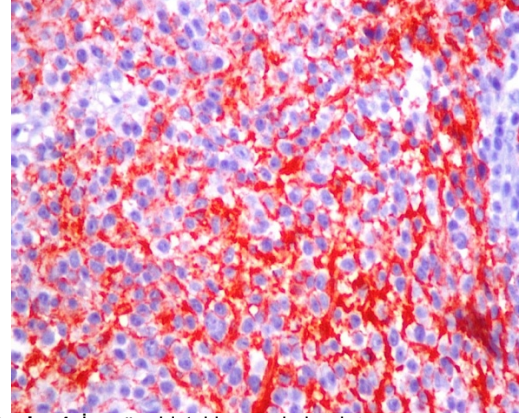
Resim 1. Toraks BT'de ön mediastende solid kitlesel lezyon (ok).



Resim 2. Mediasten tru-cut biyopsi. Girdapsı dizilim gösteren içsi hücrelerden oluşan tümör infiltrasyonu görülmektedir. (HE, x100).



Resim 3. Tumor hücreleri veziküle nükleuslu, belirgin nükleoluslu ve eozinofilik sitoplazmalıdır (kısa oklar). Artmış mitoz mevcuttur (ince oklar). Tumor hücreleri arasında matür lenfositler görülmektedir, (kalın oklar) (HE, X400).



Resim 4. İmmünohistokimyasal olarak tumor hücrelerinin sitoplazmalarında CD21 pozitifliği (IHK, x400).

TARTIŞMA

FDHS, primer ve sekonder lenfoid folliküllerden kaynaklanan, folliküler dendritik hücrelerden gelişen nadir bir neoplazidir. Folliküler dendritik hücreler, antijen sunan hücreler olarak immün cevapta önemli rol oynamaktadırlar⁵. FDHS, genellikle gençleri ve orta yaşlı yetişkinleri etkilemektedir, yaş ortalaması 43'dür⁶. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Genellikle soliter kitle ya da yavaş büyüyen, ağrısız servikal lenfadenopati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ekstranodal olarak sıklıkla baş ve boyun bölgesinde görülmektedir, nadiren aksilla, meme, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, oral kavite ve yumuşak doku, cilt, akciğer gibi diğer lokalizasyonlarda da bildirilmiştir⁶.

FDHS etyolojisi ve predispozan faktörlere yönelik, ileri araştırmalar gerektirecek ilgi çekici gözlemler mevcuttur. Shia J ve arkadaşlarının yayınladığı makalede 6 hepatik FDHS vakalarının 5'inde in-situ hibridizasyon yöntemi ile EBV pozitif saptanmış, 24 ekstrahepatik FDHS vakalarının hiçbirinde virüs tespit edilmemiş. EBV bazı (ancak hepsinde değil) splenik ve nodal FDHS olgularında da saptanmıştır^{7,8,9}. Hepatik olgularda, Southern blot analizi ile EBV varlığı, neoplastik FDH proliferasyonundan önce gösterilmiştir. Bu durum,

FDHS gelişiminde EBV'nin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir¹⁰. Dolayısıyla bu bulgu, hepatik FDHS ile diğer FDHS türleri arasında patogenetik bir farklılık oluşturmaktadır. Ek olarak, Castleman hastalığında görülen FDH proliferasyonunun ve displastik değişikliklerin, FDHS gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, Castleman Hastalığı ve FDHS ilişkisi diğer tümör tiplerinde olduğu gibi hiperplazi-displazi-neoplazi dizisine paralel olarak geliştiği öne sürülmüştür¹¹⁻¹⁴.

FDHS'un mediastinal tutulumu literatürde sınırlı sayıda yer almaktadır^{6,11,15,16}. Ekstranodal FDHS tanısı, özellikle de iç organlarda ortaya çıktığı zaman tanınması zorluk yaratmaktadır ve bu tümör ilk değerlendirme sırasında ayırıcı tanıları arasında yer almamaktadır⁷. Yaklaşık 1/3 vakada ilk değerlendirmede yanlış tanı verilmiştir^{4,17-20}. Yanlış tanının ana nedeni, ekstranodal bölgede kötü differansiye bir tümör ile karşılaşıldığında FDHS olabileceğinin akla gelmemesi, diğer bir neden ise FDH belirleyicilerinin rutin olarak kullanılmamasıdır.

FDHS tanısı, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgulara dayanarak verilmektedir⁶. Morfolojik olarak, oval ve içsi hücrelerin fasiküler, girdapsı, diffüz paternde ya da

belirsiz nodülarite oluşturduğu görülür. Tümör hücrelerinin sitoplazma sınırları genellikle belirsizdir, eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Nükleus oval ya da içi şekillidir, veziküler veya ince kromatine sahiptir, küçük ve belirgin nükleolusu vardır. Nükleer psödoinklüzyonlar, binükleer ya da multinükleer tümör hücreleri görülebilir. Mitotik oran 10 bba'da 0-10 arasındadır. Tümör, lenfositler ile infiltridir, bazen lenfositlerin damar çevresinde agregatlar oluşturduğu görülür. Daha az görülen morfolojik özellikler de (hyalin sitoplazmalı epiteloid hücreler, şeffaf hücreler, onkositik hücreler, miksoid sitoplazma, sıvı dolu kistik boşluklar, belirgin fibrovasküler septa ve osteoklastik dev hücreler) bildirilmiştir²¹. Nadir bir varyant olarak FDHS'un inflamatuvar psödo-tümör benzeri varyantı (IPT), karaciğer veya dalakta primer tümör olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda, dalak ve karaciğer yerleşimli IPT-benzeri FDHS'larının % 40.0–66.7'sinde EBV saptanmıştır, diğer bölgelerde neredeyse hiç saptanmamıştır^{22,23}.

FDHS için özgün immünohistokimyasal belirleyiciler CD21, CD23 ve CD35 olup, clusterin de son derece hassas ve spesifik FDH belirleyicisi olarak bildirilmiştir^{21,24}. Clusterin, diğer dendritik hücre tümörlerde genellikle negatif veya sadece zayıf pozitif iken, FDHS'da hemen hemen her zaman güçlü pozitifdir. Tümör hücreleri genellikle vimentin ve SMA ile boyanır, S100 ile zayıf pozitiflik gösterir. CD1a, CD 68, desmin ve CD45 ile negatif boyanması, diğer dendritik hücreli tümörler, Langherhans hücreli tümörler, histiyositik ve lenfoid neoplaziler ile ayırıcı tanıya yardımcı olur²⁵.

FDHS histomorfolojik ayırıcı tanısında; lenfoma, timoma, metastatik tümörler, malign melanom, mezenkimal tümörler özellikle leiomyosarkom, malign fibröz histiyositom, periferik sinir kılıfı tümörleri yer almaktadır. FDHS immünprofili çok tipiktir, bu nedenle kesin tanı için CD21, CD35, CD23, KiM4p gibi FDH belirleyicilerinden bir veya birden fazlasının pozitif olması gerekmektedir²¹.

FDHS'nin en uygun tedavi şekli hakkında vakaların sınırlı sayıda olması nedeniyle kesin kanı yoktur ancak yüksek dereceli yumuşak doku sarkomu için kullanılan tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır. Tedavi ilkeleri radikal rezeksiyon, adjuvan radyasyon ve kemoterapiyi içermektedir⁷. FDHS için tedavi yöntemleri çok farklı olmasına rağmen tümörün radikal rezeksiyonu ilk seçenektir. FDHS ilk tanımlandığında metastaz ve nüks eğiliminin az olması nedeni ile yavaş seyirli bir tümör olarak kabul edilmiştir. Ancak, geniş hasta gruplarıyla yapılan kohort çalışmalar ve uzun takip süreleri sonucu, FDHS'un daha agresif bir tümör olduğu ve orta dereceli bir malignite olarak kabul edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. FDHS olgularında % 40 nüks, % 25 metastaz ve % 16.7 mortalite oranı bildirilmiştir^{7,11}. FDHS hastalarının prognozu değişkendir. Tümör çapının 6 cm.den büyük olması, geniş nekroz alanları içermesi, sitolojik atipi, intraabdominal lokalizasyon ve yüksek mitoz sayısı ($\geq 5/10$ bba) kötü prognoz kriterleri olarak bildirilmektedir^{1,13}. Bizim olgumuzda, histolojik bulgular agresif davranışı göstermekte idi (yüksek mitotik oran: 13 mitoz 10 HPF, yüksek ki-67 proliferasyon indeksi, belirgin sellüler atipi, atipik mitozlar) ve tanı esnasında kalvaryum, saçlı deri ve multiple kemik metastazları var idi.

Sonuç olarak, belirgin nüks ve metastaz potansiyeli nedeni ile, tümörün doğru tanımlanması klinik olarak önemlidir. Ekstranodal FDHS son derece nadir bir tümör olması nedeniyle olası yanlış tanı almasını önlemek için, özgün immünohistokimyasal belirleyicilerin (CD21, CD35) çalışılması, bunun için de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weiss LM, Grogan TM, Müller-Hermelink HK, et al. Follicular dendritic cell sarcoma/tumor. In: Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO classification of tumors. pathology and genetics. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press. 2001;286–8.

2. Wu J, Qin D, Burton GF, Szakal AK, Tew JG. Follicular dendritic cell-derived antigen and accessory activity in initiation of memory IgG responses in vitro. *J Immunol.* 1996;157:3404–11
3. Monda L, Warnke R and Rosai J: A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases. *Am J Pathol.* 1986;122:562-72.
4. Chan JK, Tsang WY, Ng CS, Tang SK, Yu HC and Lee AW: Follicular dendritic cell tumors of the oral cavity. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:148-57.
5. Ceresoli G, Zucchinelli P, Ponzoni M, Gregorc V, Bencardino K, Paties CT. Mediastinal follicular dendritic cell sarcoma. *Haematologica.* 2003;88:ECR04
6. Perz-Ordonez B, Erlandson RA, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: report of 13 additional cases of a distinctive entity. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:944–55.
7. Shia J, Chen W, Tang LH, Carlson DL, Qin J, Guillem JG, Nobrega J, Wong WD, Klimstra DS. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma: clinical, pathologic, and histogenetic characteristics of an underrecognized disease entity. *Virchows Arch.* 2006;449(2):148-58.
8. Brittig F, Ajtay E, Jakso P, Kelenyi G. Follicular dendritic reticulum cell tumor mimicking inflammatory pseudotumor of the spleen. *Pathol Oncol Res.* 2004;10:57–60.
9. Horiguchi H, Matsui-Horiguchi M, Sakata H, Ichinose M, Yamamoto T, Fujiwara M, Ohse H. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor of the spleen. *Pathol Int.* 2004;54:124–31.
10. Shek TW, Ho FC, Ng IO, Chan AC, Ma L, Srivastava G. Follicular dendritic cell tumor of the liver. Evidence for an Epstein–Barr virus-related clonal proliferation of follicular dendritic cells. *Am J Surg Pathol.* 1997;20:313–24.
11. Chan JK, Fletcher CD, Nayler SJ, Cooper K. Follicular dendritic cell sarcoma. Clinicopathologic analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized. *Cancer.* 1997;79:294–313.
12. Lin O, Frizzera G. Angiomyoid and follicular dendritic cell proliferative lesions in Castleman's disease of hyaline-vascular type: a study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1295–1306
13. Perez-Ordonez B, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:144–54
14. Ruco LP, Gearing AJ, Pigott R, Pomponi D, Burgio VL, Cafolla A, Baiocchini A, Baroni CD. Expression of ICAM-1, VCAM-1 and ELAM-1 in angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease): evidence for dysplasia of follicular dendritic reticulum cells. *Histopathology.* 1991;19:523–28.
15. Leipsic JA, McAdams HP, Sporn TA. Follicular dendritic cell sarcoma of the mediastinum. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):W554-6
16. Kröber SM, Marx A, Aebert H, Dohmen BM, Kaiserling E. Sarcoma of follicular dendritic cells in the dorsal mediastinum. *Hum Pathol.* 2004;35:259-63
17. Nayler SJ, Verhaart MJ and Cooper K: Follicular dendritic cell tumour of the tonsil. *Histopathology.* 1996;28:89-92.
18. Hollowood K, Stamp G, Zouvani I and Fletcher CD: Extranodal follicular dendritic cell sarcoma of the gastrointestinal tract. Morphologic, immunohistochemical and ultrastructural analysis of two cases. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:90-97.
19. Fonseca R, Tefferi A and Strickler JG: Follicular dendritic cell sarcoma mimicking diffuse large cell lymphoma: a case report. *Am J Hematol.* 1997;55:148-55.
20. Fisher C, Magnusson B, Hardarson S and Smith ME: Myxoid variant of follicular dendritic cell sarcoma arising in the breast. *Annu Diagn Pathol.* 1999;3:92-8.
21. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 364.
22. Arber DA, Weiss LM, Chang KL. Detection of Epstein-Barr Virus in inflammatory pseudotumor. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:155-60.
23. Akatsu T, Kameyama K, Tanabe M, Endo T, Kitajima M. Epstein-Barr virus-positive inflammatory pseudotumor of the spleen with concomitant rectal cancer: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2806–12

24. Grogg KL, Macon WR, Kurtin PJ, Nascimento AG (2005) A survey of clusterin and fascin expression in sarcomas and spindle cell neoplasms: strong clusterin immunostaining is highly specific for follicular dendritic cell tumor. *Mod Pathol.* 2005;18:260–6.
25. Granados R, Aramburu JA, Rodríguez JM, Nieto MA. Cytopathology of a primary follicular dendritic cell sarcoma of the liver of the inflammatory pseudotumor-like type. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(1):42-6.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Arbil Açıklan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
01330, Balcalı Hastanesi
Sarıçam/Adana
Email: arbilavci@yahoo.com

geliş tarihi/received :23.09.2013

kabul tarihi/accepted:24.10.2013