

Periferik sinir kılıfı tümörleri

Peripheral nerve sheath tumors

M Şerefettin Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Özet

Periferik sinir kılıfı tümörleri schwann hücreleri, perinöral hücreler ve nöral fibroblastlardan gelişir. Schwann hücrelerinden gelişenler schwannom adını alır. Schwann hücreleri ile fibroblastlardan gelişenler nörofibrom adını alır. Perinöral hücrelerden gelişenler de perinöroma adını alır.

Amacımız periferik kılıfı tümörlerinin morfolojik bulgularını ve ilgili kaynakları gözden geçirmektir

Anahtar sözcükler: Periferik sinir kılıfı tümörü, schwannoma, nörofibroma, perinöroma

Periferik sinir kılıfı tümörleri (PSKT), periferik sinirler sistemi (PSS) değişik oralarda oluşturan, nöral krest kökenli hücreler ile mezenkimal kökenli hücrelerden gelişir.

Schwann hücreleri, perinöral hücreler ve fibroblastların neoplastik transformasyonu sonucu schwannoma, perinöroma ve nörofibroma ortaya çıkar.

Schwannoma, schwann hücrelerinden gelişir ve immun dokü kimyasal (İDK) olarak S100 proteini olumludur, elektron mikroskopik (EM) olarak *kontinius basal lamina* ve *Luse cismi* (long-spacing collagen) içerir.

Summary

Peripheral nerve sheath tumors originate from schwann cells, perineural cells and neural fibroblasts. Those arising from Schwann cells are called schwannomas while the tumors arising from Schwann cells and fibroblasts are named as neurofibromas. The neoplasms arising from perineural cells are designated as perineuromas.

The aim of this study is to review the morphological features of the peripheral nerve sheath tumors with review of the related literature

Key words: *Peripheral nerve sheath tumor, schwannoma, neurofibroma, perineuroma*

Perinöroma, perinöral hücrelerden gelişir, İDK'sal olarak EMA (+) olumludur ve EM'de *inkomplet basal lamina* ve *pinositik veziküller* içerir.

Nörofibroma, daha heterojenik bir tümör olup, Schwann hücreleri, perinöral hücre benzeri hücreler, fibroblastlar içerir.

Miksoma ve **granuler hücreli tümör** de, periferik sinir kılıfı schwann hücrelerinden gelişen periferik sinir kılıfı tümörlerindedir (1).

Tabl 1. Schwann hücresi, perinöral hücre ve fibroblastın özellikleri.

| Tümör | Hücre | İmmun dokü kimya | Elektron mikroskop |
|----------------------------|---|---|---|
| Schwannoma | Schwann h. | S100 proteini (+) Luse cismi (long-spacing collagen) | Kontinius-komplet basal lamina ve |
| Perinöroma | Perinöral h. | EMA (+) Pinositik vezikül | İnkomplet basal lamina |
| Nörofibroma | Schwann h. Perinöral h. benzeri h. Fibroblast | Vim (+) | Basal lamina yok, Belirgin ve iyi gelişmiş ER var. |
| Miksoma Granuler h. tm. | Schwann h. Schwann h. | | |

Etyoloji

Periferik sinir kılıfı tümörlerinin gelişiminde etyolojik olarak, terapötik intrakranial ışın uygulanması (radyoterapi) (1-2 Gy) sonrasında, 30-yıl içinde PSK tümörü (PSKT) 18.8 kat artış olmuştur (1). Malign PSK tümörü (MPSKT) gelişimi ise, radyoterapinin en ağır sonucudur (2).

Diğer bir önemli etyolojik etken de önceden nörofibromatozis 1 (NF-1) ve nörofibromatozis 2 (NF-2) bulunmasıdır (Hereditör tümör sendromu).

Pleksiform nörofibroma ve MPSKT'nin kimi türleri (Triton tümörü, glandüler MPSKT ve angiosarkom komponentli MPSKT) NF-1 hastalarında görülür.

Buna karşın multipl schwannoma, bilateral vestibuler schwannoma da, NF-2'li hastalar için tanısaldır.

KLASİK SCHWANNOMA

İnsidans: Schwannoma, primer intrakranial tümörlerin %6.8-8'ini oluşturur, bunlarında %80-90'ı vestibuler schwannoma'dır.

Vestibuler schwannoma, VIII. kafa çiftinin (n. Statoacusticus) vestibuler dalından gelişir ve pontserebellar köşede lokalize olur (3). Bu tümörlere önceden yanlış olarak "akustik nöroma" adı da verilmiştir (4).

Vestibuler dal, schwannoma'nın **en çok** görüldüğü ve tipik olarak gelişim yeridir. Tümör yavaş gelişim gösterir.

Yıllık görülme insidansı, yaklaşık olarak, **100 000 de 0.92-1.9 dir** (3).

Klinik bulgular: Aşamalı ve artarak ortaya çıkar (yaklaşık 2 yıl), ünilateral sensorinöral işitme yitimi gelişir (5). Ani işitme yitimi olguların %10'unda izlenir (4). Bu da, n. Auditorius ve cochlea'ya vasküler kompresyon sonucu gelişir (5).

Yaşa bağlı insidans: 4. ve 5. dekadlar da yükselir, 5. dekad en çok görüldüğü yıllardır ve ortalama yaş 47 dir (6).

Kadın-erkek oranı: Kadınlarda erkeklerden daha çok görülür ve kadın erkek oranı: 1.5-2:1 dir (6).

Lateralite: Çoğu tümör soliterdir ve ünilateraldir (%95), ailesel ilişki göstermez, buna karşın %5 olguda NF-2' eşliğinde bilateral görülür (4). NF-2'li olguların hemen hemen tümünde vestibuler schwannoma gelişir (7).

Japonya ve Çinde schwannoma insidansı ABD'den daha yüksektir ve bu ülkelerde schwannoma meningioma oranı 3.8:1 - 3.9:1 dir (8).

Çocuklar: Çocuklarda, erişkinlere göre, vestibuler schwannoma, çok azdır, özellikle NF-2 dışındakilerde pek görülmez (9)

Schwannoma, genel olarak, kranial ve spinal sinirlerin *duysal dallarından* (motor dallardan çok) gelişir.

Schwannoma **en çok** VIII. sinirin (n. statoacusticus) vestibuler dalından gelişir ve **vestibuler schwannoma** adını alır.

İkinci olarak en sık geliştiği ekstrameduller intrakranial bölge ise, n. trigeminus (V. Kafa çifti) kökleri, ganglion gasseri (ganglion semilunare) ve n. trigeminus'un 3 dala ayrıldığı yerdir ve bunlar tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık **%0.2'sini** yapar (10). (N. *Trigeminus dalları: n. maxillaris, n. ophtalmicus, n. mandibularis*).

Schwannoma, özellikle NF-2' eşliğinde ise, motor dallarla da birlikte olabilir.

N. Fasialis (11), n. Hipoglossus (12), n. Abdusens (13, 14), n. Trochlearis (15) te de soliter schwannoma bildirilmiştir.

SPİNAL SCHWANNOMA

Spinal schwannoma spinal köklerden gelişir ve tüm spinal tümörlerin %16-30'unu yapar.

Herhangi bir bölgede gelişebilirse de, en çok alt segmentlerde, lumbosakral bölge, ve kauda equina en sık görüldüğü yerlerdir.

Tüm spinal schwannoma'ların %20-25'i kauda equina'da yerleşir (16).

Spinal schwannoma'lar, intrakranial ekstrameduller schwannoma'nın tersine, çoğu dizide, erkeklerde kadınlardan daha çok izlenir (Erkek / Kadın = 3:1), ortalama yaş ise diğerleri ile aynıdır (46 yaş) (16).

7 olgu içeren kendi dizimizde ise olguların çoğu torakal yerleşimlidir (17).

NF-2 eşliğindeki olgularda en sık olarak servikotorasik köklerde gelişir (18).

DİĞER SCHWANNOMA'LAR

Schwannoma herhangi bir periferik sinirde gelişebilir ve kadınlarda daha siktir. Baş-boyun bölgesinin kütanöz sinirleri ile otonom sinirler ve ekstremitelerin **fleksör** yüzleri en sık görüldüğü bölgelerdir. Diğer daha az görülen yerler ise; mediasten, retroperiton (1), orbita (19), diafragma (20), penis (21), dil (22), larinks (23) vb.

Schwannoma ile NF-1 birlikteliği görülmez, buna karşın NF-2 olgularında multipl schwannoma izlenebilir.

Çok sayıda schwannoma görülen diğer bir durum da schwannomatosis olup, bu olgularda NF-2'nin diğer tanısal bulguları izlenmez.

İNTRAPARANKİMAL SCHWANNOMA

Az görülür, gerek intrakranial olanlarda, gerekse intraspinal olanlarda benzer biçimde, hafif düzeyde erkek üstünlüğü vardır (erkeke kadın oranı 1.6:1) (24).

Intraparankimal schwannoma'nın, beyin lokalizasyonu daha çoktur ve %75'i serebral hemisferlerde (%20 periventriküler-lateral ventrikül-, daha az olarak beyin sapı, sellar bölge ve 4. ventrikül), %20'si de serebellumda lokalizedir.

Supratentorial ve intraparankimal schwannoma çoğunlukla (%74) 30 yaş altında izlenir (ortalama yaş 24 yıl) (spinal schwannomlar 40 yaş ve üstüdür).

Intraparankimal schwannoma histogenezi

- 1) Perivasküler schwann hücrelerinden gelişebilir,
- 2) Dural kranial sinir (n. trigeminus) liflerinden gelişebilir (konveksite schwannoma'ları),
- 3) Nöral krest kalıntılarından ektopik gelişim olabilir (pediatrik ve genç erişkinler).

SAĞALTIM

Schwannoma genelde benign tümörlerdir ve sağaltımda cerrahi rezeksiyon yeterlidir.

Komşu sinir liflerinden iyi bir sınırla ayıldığı için, komşu sinir lifleri korunarak yapılacak cerrahi eksizyon, komşu sinir fonksiyonunun da korunmasını sağlar.

Malign schwannoma ise çok az görülür (25).

PATOLOJİK BULGULAR

Makroskopi

- Schwannoma epineurium tarafından oluşturulmuş iyi kapsüllü, oval-nodüler biçimde, yumuşak lastik kıvamında bir yapıdadır.
- Büyük kitlesel lezyonlar (nörofibroma zıt olarak), sinir dokusunda eksentrik olarak yer alır ve böylece sinir liflerinin bütünlüğü sinirin bir yanında korunmuş olur (fonksiyon korunmuştur).
- Vestibüler schwannoma, meatus auditorius internus' da, sinirin (n. statoacusticus) periferik ve sentral bölümlerinin bileşke yerinde (tansiyonel zon) lokalize

olur ve mediale doğru gelişerek, pontoserebellar köşe (PSK) de oturur.

- Spinal schwannoma, intervertebral foramina içine ilerler ve dumb-bell "el halteri" biçiminde görüntü verir.
- Kesit yüzünde, çoğu tümör solid, jelatinöz, opelasan görünümündedir.
- Kistik ve hemorajik dejenerasyon alanları, özellikle büyük boyutlu ve eski "ancient" tümörlerde izlenir ve bu alanlar sarı renkli görülür. Bu alanlarda lipidli histiositler olduğu için, sarı renkli izlenir.

Mikroskopi

- "**Cigarette-end nukleus**": Schwann hücreleri iğsi biçimde, uçları künt (kesik) biçimdedir (sigara ucu nukleus). Nukleus geniş ve sıklıkla nörofibromadaki çekirdeğe göre 2-3 kat daha büyüktür.
- **Ancient değişiklikler**: Kimi olgularda, özellikle ancient schwannoma da daha belirgin olarak, nukleusda sitolojik pleomorfizm bulguları "ancient değişiklikler" izlenirse de, bu bulgular atipi bulgularını göstermez.
- **Antoni A alanları**: Sellüler alanlardır. Füziiform hücre fasiküllerinin oluşturduğu alanlardır. Nukleuslar elonge biçimdedir, sitoplazma sınırı belirsizdir. Bu nukleuslar çit dizilimi "palisading" yaparlar.
- **Verocay cisimleri**: Antoni A alanlarında, nukleusların bizonal ya da bipolar dizilimi ve bunların arasında homojen pembe renkli bir alan bulunması ile **Verocay cisimleri** oluşur. Verocay cisimleri, fasikülleri oluşturan füziiform hücrelerin ışınsal "radial" orientasyonu ile oluşmuş, rozete benzer yapılarıdır.
- **Nukleer çit dizilimi ve Verocay cisimleri**, spinal schwannoma olgularında daha çok görülmesine karşın, vestibüler schwannoma olgularında daha az izlenir.
- **Perisellüler retikülün**: Antoni A alanlarında yoğun perisellüler retikülün boyanma görülür.
- **Antoni B alanları**: Gevşek, ödemli, mikrokistik ve miksoid değişiklikler izlenen hiposellüler alanlardır. Antoni B alanları nörofibrom matrisine benzer. Ayrıca kimi olguda epitelooid hücrelerin döşediği kistik yapılar da izlenebilir (25,26). Bu olgularda schwann hücre kökenli tümör hücreleri S100 ve vimentin ile olumlu boyanırken, epitelooid hücreler Cytokeratin ve EMA ile olumlu boyanır.

Dejeneratif değişiklikler

- **Hiyalinize damarlar**: Hiyalinize duvarlı damarlar sık görülen bir bulgudur. Damarlar dilate ve sinüzoidal ve kavernoöz genişlemeler gösterir.

- Damarlarda trombozis görülebilir.
- Kanama ve hemosiderinli makrofajlar da izlenebilir.
- Lipidli makrofaj içeren tümörler, makroskopik kesitinde sarı renkli izlenir.
- Nukleer atipi, hiperkromazi ve büyük nukleuslar dejeneratif bulgular olarak görülebilir (ancient değişiklikler).

İmmun dokukimyasal özellikler

- S100 proteini ile, diffuz olumlu immunreaktif dir.
- Vimentin (intermediate filament protein), olumlu sonuç verirse de tanısal değildir.
- Leu-7 (HNK-1) ile, olguların %50 si olumlu immunreaktif dir.
- MBP, az sayıda olguda olumlu sonuç verir.
- GFAP, olumlu olabilir.
- CD34, özellikle miksoid stromalı Antoni B alanlarında olumlu olabilir.
- Neoplastik schwann hücrelerinde, Basal lamina Laminin ve Tip IV Kollagen ile kuvvetli olumlu (+) boyanır.

Elektron mikroskopi

Neoplastik schwann hücrelerinin EM yapısı;

- Elonge nukleus,
- İnce uzun sitoplazma,
- Kontinuis basal lamina (intersellüler ve perisellüler),
- Luse cismi (long-spacing collagen) içerir.
- Laminin ve tip IV kollagen ile, immün dokukimyasal olarak basal membran kuvvetli reaktiftir (neoplastik schwann hücreleri spesifik olarak laminin salgılar).
- Antoni B alanları daha az sellüler olup, yuvarlak nukleuslu multipolar hücreler içerir.
- Antoni B alanlarında, sitoplazmik vakuol ve nukleer pleomorfizm izlenir.
- Retikler fibriller az ve düzensiz dağılmıştır.

SELLÜLER SCHWANNOMA

- Schwannoma olgularının yaklaşık %10'u sellüler schwannoma tanısı alır.
- Lokalizasyon: Paravertebral/paraspinöz
- Yaş: 5. dekad, ortalama yaş, 48.
- Kadın: erkek: 1.4:1.6
- Makroskopi: Enkapsule ve lobulerdir, daha serttir.

- Mikroskopi: Antoni A alanları baskın olarak izlenir. Elonge tümör hücrelerinin oluşturduğu fasiküller vardır. Verocay cismi az ya da yoktur. Antoni B alanı azdır, %10 dan az görülür. Nukleer hiperkromazi, pleomorfizm, ve hafif (10 BB de 0-1 mitoz) ya da orta düzeyde (10 BB de 2-4 mitoz) mitotik aktivite.
- Sellüler schwannoma çok iyi prognoz gösterir, MPSK tümörü ile karıştırılmamalıdır.
- Klasik schwannoma da görülen bulgular (enkapsulasyon, vasküler hiyalinizasyon, yoğun perisellüler retikülün boyanma, kuvvetli S100 olumlu boyanma EM: kontinuis basal lamina ve Luse cismi (long-spacing collagen) da sellüler schwannoma'da da izlenir.
- Hipersellülarite ve artmış mitotik aktivite anaplastik değişiklikleri göstermez.
- Paravertebral, sakral ya da intrakranial lokalizasyon tümörleri, periferik yerleşimli olanlara göre, daha çok rekürrens gösterir.

MELANOTİK SCHWANNOMA

- Pigmentli neoplastik schwann hücreleri ile belirli az görülen bir schwannoma varyantıdır.
- Yaş: Ortalama görülme yaşı 35 dolayındadır.
- Kadın, erkek oranı: 1.2:1 dir.
- Autosomal dominant kliniko-patolojik kompleks (Carney kompleksi)'e eşlik edebilir.

Makroskopi

- İyi sınırlı ve lobule tümör, kesitinde; gri-siyah-mavi renkte ve düzensiz dağılmış pigmentasyon, kistik boşluklar gösterir.
- Pigmentasyonu minimal olan tümörlerde, yağ değişikliklerine bağlı olarak sarı renkli görünüm izlenir.

Mikroskopi

- Tümör hücreleri yoğun düzeyde melanotik olabilir.
- Histolojik görünüm 3 türde olabilir
 - A) Spindle, dentritik form
 - B) Füziiform hücreler
 - C) Epiteloid hücreler
- Histolojik olarak iyi sınırlı olmyan çit dizilimi ya da whorl yapısı izlenebilir.
- Bu hücreler S-100 ve HMB-45 ile olumlu boyanır.
- EM: Kontinuis basal lamina (interdigitating processes çevresinde) izlenir ve bu bulgu melanositik lezyonlardan ayrımı sağlar. Sitoplazmik premelanozomlar ve

melanozomlar genellikle belirgindir. Psammoma cismi genellikle vardır, ancak belirgin olması koşul değildir. Az ya da orta miktarda matür yağ dokusu tipik olarak vardır (Olguların %50'sinden çoğunda.)

- Vasküler stroma değişkendir. Hiyalinize damarlar görülür.
- İnce duvarlı sünisoidal damarlar izlenir.
- Dejeneratif değişiklikler, kistik formasyon, kanama, nekroz izlenebilir.
- %10 olguda agresif davranış izlenir.
- Melanotik schwannoma, Carney kompleksi ailesel öyküsü olmayan kimselerde gelişmesi önemlidir, çünkü bunlarda gelişen melanotik schwannoma olgularında histopatolojik olarak daha homojen schwann hücre fenotipi ve melanosomal diferansiyasyon ile benign biyolojik davranış görülür.

Lokalizasyonları

- Gastrointestinal traktüs
- Retroperitoneum
- Karaciğer
- Spinal sinir kökleri
- Gövde ve ekstremitelerde yumuşak dokuları
- Kemik
- Göğüs duvarı,
- Kalp,
- Bronşlar,
- Trigemini ganglion bölgesi.

Melanotik schwannoma, olgularının %20'sinde multipl tümör görülür, %80'inde ise Carney kompleksi bulguları vardır

PSAMMATÖZ MELANOTİK SCHWANNOMA

- Psammomatöz melanotik schwannoma, Carney kompleksi eşliğinde görülür.
- Bu olgularda, PAS olumlu boyanan laminer kalsifiye psammom benzeri cisimler görülür.
- Bu olgularda kadın ve erkek eşit oranda görülür ve ortalama yaş 22.5 yıldır (Carney kompleksi eşlik etmeyenlerde ortalama yaş: 33.2 yıl).

Carney kompleksi

- Miksom (kalp, deri, meme),
- Odaksal pigmentasyon (spotty),
- Pigmentli noduler adrenokortikal hastalık (Cushing sendromu),

- Hipofiz adenomu (akromegali) ve
- Sertoli hücreli tümör (büyük hücreli ve kalsifiye)
- Psammomatöz melanotik schwannoma

PLEKSİFORM SCHWANNOMA

Diffüz olarak, multipl fasikülleri tutan, multifasiküler lastik biçiminde ya da pleksiform kitleler oluşturan schwannoma'lardır.

Deride daha çok görülürler.

Pleksiform schwannoma sinir fasikülüne ilerler.

Mikroskopi

- Histolojisi klasik schwannoma gibidir.
- Sellüler Antoni A alanları çoğunlukla izlenir.
- NF-2 ve NF-1 ile birliktelik gösterebilir.
- Pleksiform schwannoma, benign bir tümördür ve MPSKT gelişmez (27).

NÖROFİBROM

Soliter nörofibrom, periferik sinirlerin en sık görülen tümörleridir.

İnsidans

Soliter nörofibrom, periferik sinirlerin en sık görülen tümürüdür ve nörofibromların en sık görülen formudur.

Erken erişkin döneminde (en sık 3. ve 4. dekadlar), cins ayrımı yapmaksızın görülür. Kutenöz formlar daha erken dönemde izlenir. Kutenöz sinirler, derin sinirler ve visseral otonom dallar en sık tutulur, spinal sinir kökleri daha sonra gelir.

Schwannoma'nın tersine, nörofibrom intrakranial olarak çok az görülür.

Nörofibromlar; *Intranöral* ve *diffüz infiltratif* formlarda görülür.

İntanöral nörofibrom: Soliter, füziform, daha az sıklıkla multinodülerdir (sinirin bir çok dalını tutar).

Servikal, brakial, lumbosakral sinirleri tutar.

Multipl nörofibromlar NF-1'in bulgusudur.

Nörofibromlar da schwannoma gibi benign tümörlerdir ve rezeksiyon uygulanırsa da, diffüz infiltratif özelliği nedeniyle, komşu sinir ve yumuşak doku da sıklıkla tümör ile birlikte çıkarılır.

Bu nedenle, nörofibromun komplet rezeksiyonunun morbiditesi, schwannoma'ya göre daha yüksektir.

Nörofibromlar, schwannoma'nın tersine, az da olsa bir bölümü maligniteye eğilim gösterir, özellikle pleksiform nörofibromların %5-10'u, maligniteye dönüşür (1).

Anaplastik değişimin mikroskopik bulguları: Tümör, hipersellülerite, nukleer atipi, mitoz, nekroz gösterir.

Makroskopi

Nörofibrom, yumuşak, gelatinöz, homojen, gri-beyaz görünümde tümördür.

Mikroskopi

Soliter ve pleksiform nörofibromlar benzer mikroskopik görünümündedir.

İğsi, dalgalı ve üniform hücreler, Kollajenden yoğun bir matriks,

Değişik oranda schwann hücreleri, perinöral hücreler ve fibroblastlar vardır.

Bu hücrelerin nukleusu, schwannoma da görülenlerden daha küçüktür.

Nukleer atipi, schwannoma da daha belirgin olmasına karşın, burada nörofibromda daha azdır.

Schwannoma'da hiyalinize damarlar belirgin bir komponent olmasına karşın, nörofibromlarda mikrovasküler yapı daha az belirgindir.

Nörofibromda miyelinize ve non-miyelinize sinir fibrilleri vardır.

Sinir liflerini göstermek için, aksonlar için gümüşleme boyası ve miyelin boyası uygulanır.

İmmun dokukimya

Nöronal associated proteinler için de immün dokukimya uygulanır.

Schwannoma'nın tersine, nörofibromlar schwann hücreleri, perinöral hücreler ve nöral fibroblastlar içerdiğinden, değişken oranda ve schwannoma'dan daha az belirgin olarak S-100 boyanır (2).

EMA perinöral hücreler için bir belirteç olup, nörofibromlarda çok sık belirlenmez (1).

CD34 de değişik sayıda intranöral ve diffüz nörofibromlarda immünreaktivite gösterir (3).

Elektron mikroskopi

Elektron mikroskopik çalışmalar, bu hücrelerin schwann hücresi fenotipi özelliğinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca perinöral ve fibroblast fenotipindeki hücreler de değişik sayıda vardır.

Tablo II. Schwann hücresi, peimöral hücre ve nöral fibroblastın elektron mikroskopik özellikleri.

Schwann hücresi: Kontinüus perisellüler ve intersellüler multilayer basal lamina

Perinöral hücre: İnkompakt perisellüler basal lamina,

İyi gelişmiş Golgi Cismi,

Bol ER, yüzeye oriente pinositik veziküller

Nöral fibroblast: Basal lamina yok,

Belirgin ve iyi gelişmiş ER

PERİNÖROMA

Tanım

Perinöral immün dokukimyasal ve elektron mikroskopik olarak perinöral özellikler taşıyan hücrelerden oluşur.

Türleri

İntranöral perinöroma,

Yumuşak doku perinöroması

İntra nöral perinöroma

Yaş

Birinci dekadın sonu ile 4. dekad sonu arasında en siktir.

Makroskopi

Kitle uzun (30 cm uzunlukta olabilir) ve füziform biçimdedir.

Mikroskopi

Perinöral benzeri hücrelerin proliferasyonu vardır. Bu hücreler, EMA olumludur (+), elektron mikroskopik olarak inkomplek basal lamina görülür.

MIB-1 labelling index

Belirgin proliferatif hücre komponenti varlığı (%4-17) (1).

Moleküler sitogenetik

Tümör hücrelerine kromozom 22 abnormalitesi eşlik eder.

Yumuşak doku perinöroması

Yaş

3. ve 5. dekadlar arasında en sık görülür.

Cins ayrımı yapmaz.

Lokalizasyon

Herhangi bir sinir segmentinde lokalizasyon seçiciliği göstermez, pirimer olarak göğüs duvarı, omuz, boyun, dirsekte görülür.

Makroskopi

İyi sınırlı noduler bir görünümde, yumuşak kıvamda ve kesit yüzü parlaktır. 0.3 cm ile 7.0 cm arasında değişen boyutlardadır. Gerçek enkapsule değildir, iyi sınırlı olduğu için kapsüllü gibi görünür, bu nedenle sıklıkla lokal infiltrasyon yapar.

Mikroskopi

Girdapsı yapılar oluşturan tümör hücreleri bipolar sellüler uzantılı, füzform biçimdedir. Nükleus spindle-iğsi biçimde ve açık renk boyalıdır, nükleolus belirsizdir.

EMA ve vimentin ile olumlu (+) boyanır, buna karşın S-100 proteini, CD34, desmin ve düz kas aktini ile olumsuz (-) boyanır.

İntersellüler matriks kollagen içerebilir, belirgin hiyalinizasyon göstermez. Damar yapıları belirsizdir.

Genetik

Kromozom 22q'nün yitimi. Kromozom 22'nin uzun kolunda oturan bir çok gen bulunduğundan, 22q geni, intranöral perinöroma ve yumuşak-doku perinöroması için, olasılıkla farklıdır (1,2).

Biyoloji

Tümör yavaş büyür ve lokal eksizyondan sonra rekürrens göstermez.

MİKSOMA VE NÖROTEKOMA

Periferik sinir kılıfı miksomu ve nörotekoması benzer özellikler gösteren bir küme kütanöz benign tümörü tanımlar.

Kütanöz lobuler hücre agregatlarından oluşan bu tümörler, tek bir antijenin, miksoid nörotekoma ve sellüler nörotekoma türleridir (1). Bununla birlikte, sınıflandırma ile ilgili değişik görüşler de vardır(2).

Miksoid nörotekoma

Sinir kılıflarının miksoid nörotekoması erişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülür.

Lokalizasyon

Hemen tümü kütanöz olarak görülür ve en sık tuttuğu bölgeler ellerdir, daha az sıklıkla sırt derisi, baş-boyun derisidir.

Mikroskopi

Çok belirgin miksoid bir stroma vardır. Miksoit stroma içinde stellat-yıldızlı ve spindle-iğsi hücreler vardır (3).

İmmun dokükimya

Bu hücreler S-100 olumlu (+) boyanır (3).

Elektron mikroskopi

Elektron mikroskopik özellikleri, schwann hücrelerine ve perinöral hücrelere benzer.

Nörotekoma

Sıklıkla çocukları, genç erişkinleri ve kızları-bayanları tutar.

Lokalizasyon

Çoğu olgu yüzde, ve burun yakınında deride izlenir ve miksoid tekomadadan belirgin ayırım gösterir.

Mikroskopi

Nörotekoma lobülü belirgin sellülerdir. Stromada yalnız küçük miksoid alanlar izlenir. Tümör hücreleri Eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin epiteloïd görünümündedir.

İmmun dokükimya

Tümör hücreleri seyrek olarak S-100 olumlu (+) boyanır. Nörotekoma hücreleri PGP9.5 ile olumlu (+) boyanır (3).

Elektron mikroskopi

Tümör hücreleri fibroblastik ya da mikst ayrımlaşma (Fibroblastik ve Schwann hücresi) gösterir.

GRANULER HÜCRELİ TÜMÖR**Eşanlamlıları**

Granuler hücreli schwannoma, *granuler hücreli nörofibroma* adı da verilen bu tümör, daha önceleri *granuler hücreli miyoblastom (Abrikossof tümörü)* adını almıştır.

Biyolojisi

Göreceli olarak sık görülür ve biyolojik olarak benign bir tümördür.

Yaş ve cins

4. ve 6. dekadlarda en sık izlenir. Kadınlar daha sık tutulur.

Lokalizasyon

Dil ve meme de en sık lokalize olur. Diğer lokalizasyonlar: Baş-boyun, göğüs duvarı, üst ekstremiteler. Çok seyrek olarak; solunum ve sindirim sisteminde görülür. Multipl tümörler de olabilir.

Mikroskopi

Polihedral, bol sitoplazmalı, granuler, PAS-pozitif sitoplazmalı ve küçük hiperkromatik nükleuslu, üniform

hücreler izlenir. Kimi hücrede, Lewy cismi benzeri eozinofilik inklüzyon görülür.

İmmun doku kimya

Güncel olarak periferik sinir kılıfı tümörü olduğu anlaşılmıştır. İmmun dokukimyasal olarak granuler hücreler S-100 ile olumlu (+) boyanır. Ayrıca, NSE, laminin ve miyelin protein epitoplari ile olumlu (+) boyanır. GFAP ve NFP epitoplari ile boyanmaz. CD68 ile olumlu boyanan histiositler, eozinofilik elonge debriler (anguler cisim) içerebilir.

Elektron mikroskopi

Elektron mikroskopik olarak, diğer schwann hücresi tümörleri gibi, kontinüus basal lamina özelliği (continuous pericellular basal lamina), "long spacing collagen- Luse cismi" ve miyelin benzeri debriler görülür.

Sitoplazmik büyük sekonder lizozomlar miyelin yıkım ürünü benzeri debriler içerir.

Ayırıcı tanı

Biyolojik olarak benign olan tümör, maligniteye dönüşüm potansiyeli taşır, bu nedenle ayırıcı tanısasal sorun olabilir (1). Çoğunlukla benign olan bu tümör, ancak metastatik olduğunda, malignite tanısı kesinleşir (2).

Çok az görülen histolojik olarak *malign granuler hücreli tümör* aşağıdaki mikroskopik bulgulardan en az 3'ünü içermelidir: a) Belirgin hipersellülerite, b) pleomorfizm, c) spindle-iğsi hücre görünümü, d) yüksek nukleus: sitoplazma oranı, e) belirgin nukleolus, f) sık mitoz ve g) kuşku nekroz varlığı.

MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRÜ

Çoğu iğsi hücreli sarkomlar sinirden ve önceki benign periferik sinir kılıfı tümöründen gelişir. Periferik sinir kılıfı diferansiyasyonu gösteren sarkomlar malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) adını alır (1). Sporadik ya da NF-1 üzerinde gelişir (2)

MPSKT tanısı için gerekli olan ölçütler şunlardır (3):

- Periferik sinirden gelişmiş olmalı,
- periferik sinir ya da nöral krest tümöründen gelişmeli (nörofibrom, schwannoma, ganglionörom, ganglionoroblastom, feokromositom),
- NF-1 üzerinde gelişmeli,
- PSK Tümörü özellikleri, immün dokukimyasal ya da elektron mikroskopik olarak göstermeli.

MPSK tümörü tanımı içerisinde daha önce, malign schwannoma, nörojenik sarkom, nörofibrosarkom ve anaplastik nörofibrom, vb tümörler girer.

İnsidans

Toplumun genelinde %0.001 oranındadır görülür. NF-1 olgularında ise %4.0-4.6 oranındadır (4).

Sporadik olgularda her iki cinste eşit oranda görülür, NF-1 olgularında ise erkeklerde daha çoktur.

Yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10'u MPSKT'dür (4).

Etyoloji

Çoğunlukla periferik sinir kılıfı tümörlerinden soliter nörofibrom ya da pleksiform nörofibrom üzerinde gelişir.

MPSK tümörlerinin %60'ında nörofibrom komponenti gösterilmiştir. MPSKT'nin %81'i NF-1'li hastalardır.

Işın,

Schwannoma, feokromositom ve ganglionörom üzerinde gelişimi daha azdır

Lokalizasyon

Soliter ve pleksiform nörofibrom gibidir. Büyük sinir traktusleri üzerinde lokalize olur, en sık ekstremiteler ve gövde sinirlerinin proksimalinde oturur, daha az olarak baş-boyun bölgesinde yer alır (4)

Kranial sinirlerde MPSKT çok çok azdır. Multifokal MPSK tümörü de çok çok azdır.

NF-1 olgularındaki MPSKT'leri sentral lokalize olur, bu nedenle daha kötü prognoz gösterir.

Makroskopi

Çoğunlukla 5 cm den büyük kitle, büyük sinirler üzerinde füziform ya da eksentrik yerleşimli kitle biçimindedir. Kesitinde kanama ve nekroz alanları görülür.

Mikroskopi

Yoğun iğsi hücrelerden oluşan sellüler fasiküller, stori-form görünüm yapar,

Perivaskuler ve subendotelial tümör hücre infiltrasyonu tipiktir.

Mitoz çoktur, Nekroz, nekroz periferinde hücrelerin çit dizilimi oluşturması ile geografik görünüm oluşur. Tutulan sinirde tümörün proksimal ve distal uçları invazyona bağlı olarak kalınlaşır.

MPSKT'nin %10-20'sinde hetrelog element (rabdomyosarkom-malign Tiriton tümörü, matür iskelet kası,

kemik, kıkırdak, epitelial, endotelial ve nöroendokrin elementler) görülür, özellikle NF-1 Olgularında daha çoktur (1).

İmmun dokukimyasal özellikleri benign PSKT'i gibidir. Yaklaşık %50-80'ininde değişik düzeylerde S-100 olumlu (+) boyanır. Olguların yaklaşık %50'sinde Leu-7 ve MBP fokal olumlu boyanma (+) yapar. Perinöral hücre içeren tümörlerde EMA olumlu boyanması da görülebilir.

MPSKT'nin yaklaşık %15'i mezenkimal diferansiyasyon gösterir. Mezenkimal diferansiyasyon gösteren komponent histolojik olarak malignite özellikleri gösterir, örneğin rabdomiyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom ya da angiosarkom, vb.

Maligın Triton tümörü

Maligın Triton tümörü rabdomiyosarkom komponenti içeren MPSKT'dir.

Maligın Triton tümörü (*Piera Locatelli, 1920, Triton salamander – kertenkele türü*) ve diğer hetrolog element içeren MPSKT çok azdır ve bunların %57-70'i NF-1 üzerinde gelişim gösteren olgulardır (3), bunula birlikte ışınlanma sonrası, NF-1 olmayan diğer olgularda da daha sık geliştiği bildirilmiştir (5).

Gençlerde ve ortalama 35 yaşlarında görülür.

Büyük çoğunluğu, baş-boyun ve gövde periferik sinirlerinde oturur. Akustik sinirden gelişir (6).

Kaynaklar

Schwannoma

1. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors of periferal nerves. In: Enzinger FM, Weiss SW eds. Soft Tissue Tumors, 3rd Edn. St Louis: Mosby-Year Book, 1995; 821-88.
2. Foley KM, Woodruff JM, Ellis FT, Posner JB. Radiation-induced malignant and atypical periferall nevre sheath tumors. Ann Neurol 1980;7 : 311-18.
3. D'Alessandro G, Di Ggiovanni M, Iannizzi L et al. Epidemiology of primary intracranial tumors in the Vale d'Aosta (Italy) during 6-years period 1986-1991. Neuro-epidemiology 1995; 14: 139-46.
4. Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement of Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. Arch Neurol 1994; 51: 201.
5. Chandler CL, Ramsden RT. Acoustic schwannoma. Br J Hosp Med 1993; 49: 335-43.
6. Curley JW, Ramsden RT, Howell A et al. Oestrogen and progesterone receptors in acoustic neuroma. J Laryngol Otol 1990; 104: 865-7.

Tiroton tümörü, diğer MPSKT'den daha kötü prognoz gösterir.

Mikroskopi

Rabdomiyoblastlar, büyük hücrelerdir, bol eozinofilik sitolazmalıdır, nukleus hiperkromatinizedir. Kimi tümör hücresi "cross-striation" gösterir. Mitoz çoktur, nekroz vardır.

İmmun dokukimyasal olarak desimin, miyogloblin olumlu (+) boyanır, ayrıca S-100 olumlu (+) boyanan iğsi schwann kökenli hücreler vardır.

Epiteloid MPSKT, glanduler MPSKT, angiosarkom içeren MPSKT, schwannoma dan gelişen MPSKT, ganglionöroma içeren MPSKT ve feokromositoma içeren MPSKT izlenir.

PSK'İN DİĞER TÜMÖRLERİ

Primer nöroepitelial tümör, lenfoma, lipom, vaskuler lezyonlar da çok az olmak üzere görülebilir.

Tablo II. Kafa çiftleri

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| I. N. olfactorius | VII. N. facialis |
| II. N. opticus | VIII. N. staoacusticus |
| III. N. oculomotorius | IX. N. glassopharyngeus |
| IV. N. trochlearis | X. N. vagus |
| V. N. trigemini | XI. N. accessorius |
| VI. N. abducens | XII. N. hypoglossus |

7. Louis DN, Stemmer-Rachhamimov AO, Wiestlerr OD. Neurofibromatosis 2. World Health Organisation classification of tumours. In: Kleihues P, Cavenee WK eds. Pathology and genetics: tumours of the nervous system. Lyon: IARC Pres, 2000: 219-22.
8. Kepes JJ, Chen WY, Pang LC, Kepes M. Tumors of the central nervous system in Taiwan, Republic of Chins. Surg Neurol 1984; 22: 149-56.
9. Chen TC, Maceri DR, Giannotta SL et al. Unilateral acoustic neuromas in childhood without evidence of neurofibromatosis: case report and review of the literature. Am J Otol 1992; 13: 318-22.
10. Schisano G, Olivecrona H. Neurinomas of the gasserian ganglion and trigeminal root. J Neurosurg 1960; 17: 306-22.
11. Money RA, Halliday GC. Neurinomas of the facial nevre. Report of a case. J Neurosurg 1965; 23: 539-41.
12. Fugiwara S, Hachisuga S, Numaguchi Y. Intracranial hypoglossal neurinoma. Report of a case. Neuroradiology 1980; 20: 87-90.
13. Mascarenhas L, Magalhaes Z, Honavar M, Romao H, Resende M, Reo Pereira J, Rocha Vaz A. Schwannoma

- of the abducens nerve in the cavernous sinus. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(4): 389-92.
14. Acharya R, Husain S, Chhabra SS, Patir R, Bhalla S, Sehgal AD. Sixth nerve schwannoma: a case report with literature review. *Neurol Sci* 2003; 24: 74-79.
 15. Jackowski A, Weiner G, O'Reilly G. Trochlear nerve schwannomas: a case report and literature review. *Br J Neurosurg* 1994; 8: 219-23.
 16. Cervoni L, Celi P, Scarpinati M, Cantore G. Neuromas of the cauda equina clinical analysis of the 40 surgical cases. *Acta Chir* 1994; 127: 199-202.
 17. Canda MŞ, Kırımca F, Gökden N, Pabuççuoğlu HU. Spinal schwannoma'nın patolojisi (7 olgu). *Tr Ekopatol Derg* 1997; 3(1-2): 35-36.
 18. Halliday AL, Sobel RA, Martuza RL. Benign spinal nerve sheath tumors: their occurrence sporadically and in neurofibromatosis types 1 and 2. *J Neurosurg* 1991; 74: 248-53.
 19. Pose GE, Wright JE. Isolated peripheral nerve sheath tumors of the orbit. *Eye* 1991; 5: 668-73.
 20. Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Neurilemma of the diaphragm. *J Surg Oncol* 1944; 56: 209-11.
 21. Kubota Y, Nakada T, Yaguchi H et al. Schwannoma of the penis. *Urol Int* 1993; 51: 111-13.
 22. Gök Ü, Kaygusuz İ, Yalçın Ş, Keleş E, Karlıdağ T, Susaman N. Schwannoma in Tongue. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2001; 8(1): 33-35.
 23. Gümürdülü D, Kayaselçuk F, Talas DÜ, Gönülten G. Larinkste schwannoma (Bir olgu sunumu). *Çukurova Üniv Tıp Fak. Derg* 2000; 25(1): 39-41.
 24. Herregodts P, Vloeberghs M, Schmedding E, et al. Solitary dorsal intramedullary schwannoma. Case report. *J Neurosurg* 1991; 74: 816-20.
 25. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumors of the Peripheral Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.
 26. Robbins P, Papadimitriou J. Glandular peripheral nerve sheath tumors. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 412-15.
 27. Ishida T, Kuroda M, Motoi T et al. Phenotypic diversity of neurofibromatosis 2: association with plexiform schwannoma. *Histopathology* 1998; 32: 264-70.
- Nörofibrom**
1. Theaker JM, Gillett MB, Flaming KA, Gatter KC. Epithelial membrane antigen expression by meningiomas, and the perineurium of peripheral nerve. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 409.
 2. Hirose T, Sano T, Hizawa K. Ultrastructural localization of S-100 protein in neurofibroma. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 69: 103-10.
 3. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1039-45.
- Perinöroma**
1. Emory TS, Scheithauer BW, Hirose T et al. Intraneural perineuroma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 696-704.
 2. Giannini C, Scheithauer BW, Jenkins RB et al. Soft-tissue perineuroma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 164-73.
- Miksoma ve nörotekoma**
1. Pulitzer DR, Reed RJ. Nerve sheath myxoma (perineurial myxoma). *Am J dermatopathol* 1985; 7: 409-21.
 2. Barnhill RL, Dickersin GR, Nickeleit V et al. Studies on the cellular origin of neurothekeoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 80-8.
 3. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumors of the Peripheral Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.
- Granuler hücreli tümör**
1. Heffner DK, Gnepp Dr. Sinonasal fibrosarcomas, malignant schwannomas, and "Triton" tumors. A clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 1992; 70: 1089-101.
 2. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumors of the Peripheral Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.
- Malign periferik sinir kılıfı tümörleri**
1. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant Tumors of the Peripheral Nerve. In: Enzinger FM, Weiss SW eds. *Soft Tissue Tumors*. St Louis: Mosby-Year Book, 1995; 889-928.
 2. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999; 89: 23-30.
 3. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumors of the Peripheral Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.
 4. Lantos PL, Louis DN, Rosnblum MK, Kleihues P. Tumors of the Nervous System. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*. London: Arnold, 2002; 906.
 5. Yakulis R, Mamacak L, Murphy AI. Postirradiation malignant Triton tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 541-8.
 6. Han DH, Kim DG, Chi JG et al. Malignant triton tumour of the acoustic nerve. *J Neurosurg* 1992; 76: 874-7.
- Yazışma adresi**
- Prof. Dr. M. Şerrefettin CANDA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnciraltı-İzmir
Tel : 0232 279 22 20
e-posta : serafettin.canda@deu.edu.tr