

MENİNGİOANGİOMATOZİS: BİR OLGU ÜZERİNDEN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

MENINGIOANGIOMATOSIS: CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF A CASE
Zeynep Ecem KAIN*, Nil ÇOMUNOĞLU, Şebnem BATUR**, A. Büge ÖZ****

ABSTRACT

Meningioangiomas (MA) is a rare, benign, focal lesion of leptomeninges and the underlying cerebral cortex, characterized by perivascular meningotheial and fibroblastic cell proliferation. It may be seen either sporadically or in patients with Neurofibromatosis-2. MA is considered to be a hamartomatous or maldevelopmental lesion, a reactive condition, or a lesion of neoplastic origin. This lesion is important since the differential diagnosis should be made for intracortical tumors. In this case report we present an 18 year-old male patient who had seizures for five months. He has not developed any clinical symptoms after surgical excision of the lesion. This rare case is discussed clinically and morphologically with literature findings.

Anahtar kelimeler: Meningioangiomas, hamartoma, nörofibromatozis.

GİRİŞ

Meningioangiomas (MA), intrakortikal meningoepitelial ve fibroblastik hücrelerin perivasküler proliferasyonudur (1). İlk olarak 1915 yılında Bassoe ve Nuzum tarafından von Recklinghausen hastalığıyla ilişkili olarak bildirilmiştir. Ayrıca sporadik olarak da görülürler. Klinik olarak hastalar sıklıkla parsiyel nöbetle gelirler (2). MA patogenezi bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan biri Virchow-Robin boşluklarındaki fibroblastik ve araknoidal hücrelerin proliferasyonu ile serebral kortekste bir mikrovasküler malformasyonun sonucu oluştuğudur. Diğer bir teori leptomeningial orjinli meningiomun direkt beyin parankimine invazyonu sonucu ortaya çıkan morfolojik görünüm olabileceğidir. Ayrıca dejeneratif değişiklikler sonucu ortaya çıkan meningoepitelial bir hamartom olduğu görüşü de ileri sürülmüştür (2,3). MA'lar reaktif veya hamartomatöz gelişimler olarak düşünülmeyle birlikte bazen meningiomla birlikteliği ve bu olgularda saptanan moleküler değişiklikler bunların tümöral olabileceğine işaret etmektedir (1). Olgumuz sporadik olarak ortaya çıkan, epilepsi şikayetiyle gelen, farklı immunhistokimyasal boyanma özelliği gösteren MA olması nedeniyle sunulmuş ve tartışmaya alınmıştır.

OLGU SUNUMU

18 yaşında, erkek hastada, ayda bir kez nöbet geçirme hikayesiyle 5 ay önce dış merkezde antiepileptik tedavi başlanmıştır. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda ayrıca değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde şuununun açık, koopere, oryante, kranial sinirlerin intakt, motor duyu defisitinin olmadığı, serebellar muayenenin normal olduğu görüldü. Bilgisayarlı tomografide (BT) oksipital bölgede kortikal lokalizasyonda kalsifiye kontrast tutan lezyon izlendi. Kranial manyetik rezonans incelemesinde (MRI) T2 ağırlıklı imajlarda oksipital bölgede kalsifikasyon ve anormal kortikal sinyal izlendi. Bu bulgularla sol oksipital bölgede kavernom ile uyumlu yer kaplayan lezyon olarak yorumlandı (Resim-1). Operasyon sonrası patoloji bölümünde incelenen materyalin makroskopisi; en büyüğü 4x1.5x0.7 cm ölçüde, en küçüğü kırıntı halinde, yer yer sert kalsifiye alanlar bulunan yaklaşık 3 cc kanamalı doku parçaları olarak tanımlandı.

Mikroskopik incelemesinde serebral korteks içinde artmış mikrovasküler yapılar ve bunlara eşlik eden ve damarları çevreleyen fibroblastik, meningoepitelial benzeri hücrelerden oluşan proliferasyon izlendi (Resim-2). Bu proliferasyona yaygın mikro ve makro kalsifikasyon alanları eşlik etmekteydi (Resim-3). Bu alanlarda seyrek nörofibriler tangeller (NFT) izlendi. Immunhistokimyasal olarak söz konusu olan proliferasyon

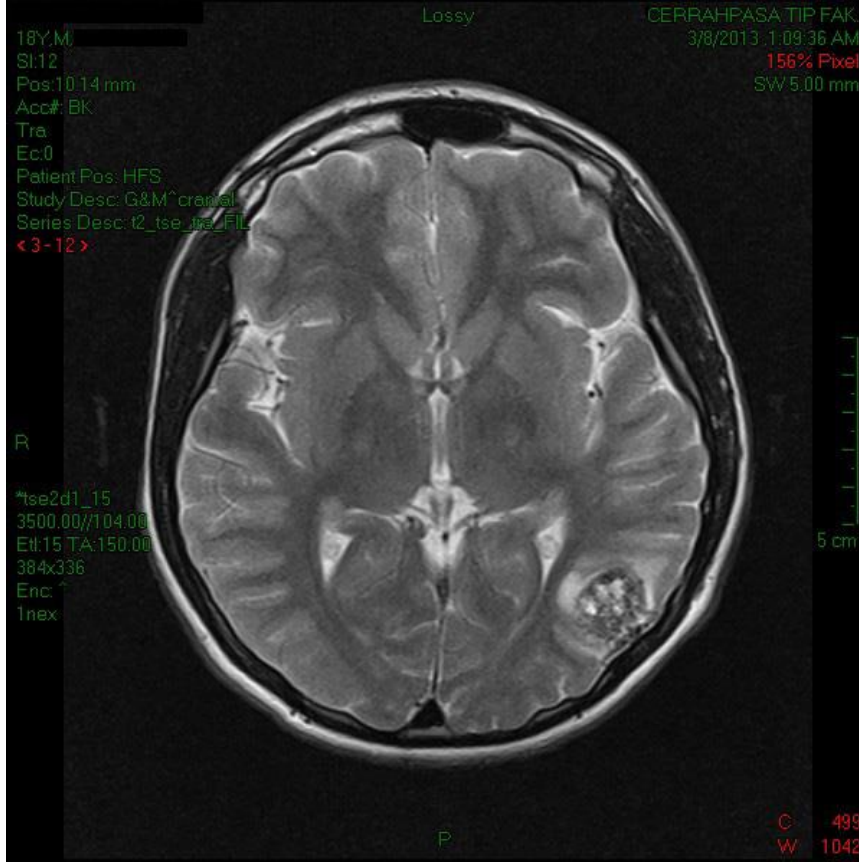
Date received/Dergiye geldiği tarih: 03.11.2013 - Dergiye kabul edildiği tarih: 30.12.2013

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Öğrenci*, ** Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: nilustundag@yahoo.com)

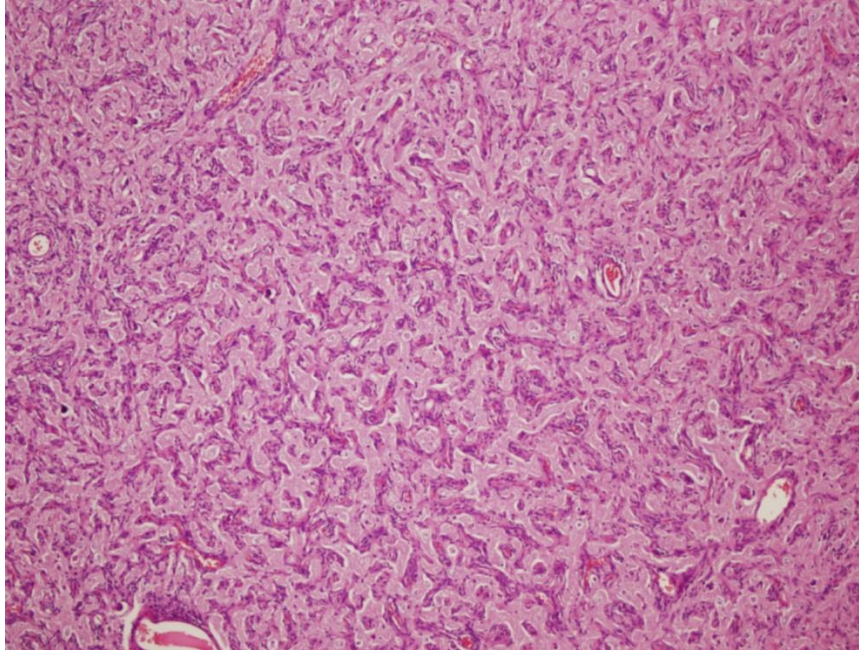
Meningioangiomasitosis

perivasküler hücreler EMA (Thermo, GP1-4, 1/500 dilüsyon) ile yer yer membranöz pozitif boyandı. CD34 (Thermo, Qbend10, 1/400 dilüsyon) ile de aynı hücrelerde yaygın pozitiflik, progesteron (Dako, Clone PgR 636, ready to use) ile de bazı hücrelerde pozitiflik,

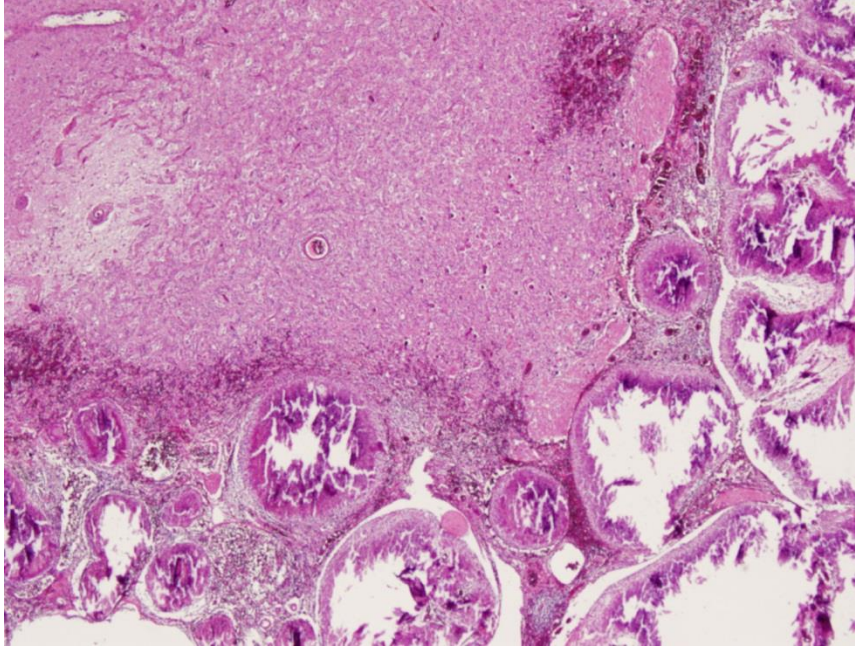
Ki-67(Dako, MIB, 1/150 dilüsyon) ile ise %1'in altında pozitiflik izlendi. Bu bulgularla meningoangiomasitosis olarak değerlendirildi. Eşlik eden vasküler malformasyon izlenmedi.



Resim-1: MRI'da T2 ağırlıklı imajlarda oksipital bölgede sinyal intensitesi gösteren lezyon.



Resim-2: İntakortikal damarlar etrafında proliferasyon gösteren fibroblastik ve meningotelyal hücreler (H&Ex40)



Resim-3: Meningioangiomatosis'e eşlik eden yaygın kalsifikasyon alanları (H&Ex100)

TARTIŞMA

Klinik

MA'lar sıklıkla çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülür. Bu da lezyonların konjenital ve gelişim anomalisi olabileceğini desteklemektedir. Literatürde cinsiyet farklılığı bildirilmemesine rağmen, bazı yazarlar erkeklerde sık olduğunu belirtmişlerdir (1). MA olguları sporadik ve Nörofibromatozis-2 (NF-2) ile birlikte bildirilmiştir. Kortikal lokalizasyonla ilişkili olarak hastalar en sık epilepsi şikayeti ile gelirler (1). Bizim olgumuz sporadik olarak beş aylık epilepsi şikayetiyle gelmiştir.

Lokalizasyon

MA'lar sıklıkla serebral kortekste lokalizedir. Sporadik vakalar en sık temporal lobda lokalizasyon gösterirken, ikinci sıklıkla frontal lobda görülürler. NF-2 ile ilişkili vakalarda da frontal lob lokalizasyonu en sıktır. Bildirilen vakaların %80'i sağ hemisfer lokalizasyonludur (4). Bizim olgumuz bildirilenlerin aksine oksipital lokalizasyonlu olarak izlenmiştir.

Radyolojik bulgular

Radyolojik olarak en sık görülen BT bulgusu kalsifiye, kontrast tutan lezyondur. MRI' da T1 ve T2 imajelerde düşük veya mikst sinyal intensitesi saptanır. T2'de de yüksek sinyal intensitesi %84 vakada saptanmıştır. Angiografide hastaların % 63'ü normal, % 29'u avasküler kitle, %8'inde avasküler malformasyon yönünde yorum yapılmıştır. MRI'da meningiom, akut hemoraji, kalsifiye arteriovenöz malformasyon ve ensefalomalasi ile karışabilir. MA ile birlikte sıklıkla komşuluğunda astrositom, ependimom, PNET, meningiom, hamartom, ensefalosel, oligodendrogliom, anterior serebral anevrizma, venöz anjiom, vasküler malformasyon birlikteliği bildirilmiştir. En sık da meningiomla birliktelik bildirilmiştir. Meningiomla ayırıcı tanısının yapılması önemlidir, çünkü meningiomların prognozu farklıdır (2,4,5). Bizim

olgumuzda kalsifikasyon izlenmiş ve radyolojik olarak arteriovenöz malformasyonla karışmıştır.

Patolojik bulgular

MA'lar makroskopik olarak korteks içinde, sert,beyaz, keskin sınırlı, plak benzeri kitle olarak görülür. Fibrotik ve kalsifiye olgular cerrahi olarak zor çıkarılırlar (1,2,4). Mikroskopik olarak lezyon anjiomatöz mikrovasküler çatıyı saran meningoelyal ve fibroblastik proliferasyondan oluşur. Histolojik olarak baskın olan komponentine göre sellüler ve vasküler olarak Wiebe ve ark. tarafından sınıflandırılmışlardır (2). Bazı vakalarda perivasküler fibroblast benzeri hücre proliferasyonu varken, bazı vakalarda belirgin meningoelyal özellikler görülür, hatta küçük bir meningioma benzeyen nodul veya lobul formasyonu oluşturabilir. Arada dağılmış psammom cisimcikleri ve osteoid yapımı olabilir. MA'lar altta yatan beyin parankime uzandıklarında gliosis ve NFT veya granulovakuolar degenerasyon olabilir (1,2,4). Bizim olgumuzda da perivasküler fibroblast benzeri hücreler ve meningoelyal hücreler, eşlik eden yaygın makro, mikro kalsifikasyon ve nörofibriler tangellar izlenmiştir. İmmunhistokimyasal olarak MA vakalarında farklı boyanma paternleri, Vimentin ve EMA pozitifliği bildirilmiştir. Fakat EMA ile boyanma doku daha çok fibroblastik ve işçi hücrelerden oluşuyorsa seyrek veya negatif olabilir. İmmunhistokimya, ayırıcı tanıda diğer tümörleri; meningiom ve schwannomu dışlamak için kullanılır. Schwannomlar diffüz S-100 pozitifdir, EMA negatiftir; aksine meningiomlar EMA ile membranöz pozitif ve %20 oranında S-100 pozitifdir (3). İmmunhistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopik bulgular MA'ların perivasküler meningoelyal orijinini desteklemektedir. MA'da bulunan çeşitli hücre tipleri de pluripotansiyel stem hücrelerden kaynaklandığını desteklemektedir. İmmunhistokimyasal vimentin pozitifliğinin nonspesifik de olsa mezenkimal belirleyici olması, vakaların

çoğunun EMA negatif olması, son yıllarda az sayıda bakılan ve bildirilen olgularda CD34 pozitifliği olması primitif hücre kökenini desteklemektedir (4,5). Perivasküler mezenkimal hücreler; fibroblastlar ve perivasküler bağ dokusu MA'da pluripotansiyel mezenkimal kök hücre orijini destekleyen hücre çeşitliliğidir. Bizim olgumuzda da CD34 yaygın pozitif boyandığından bu teoriyi destekler niteliktedir. NFT'ler nöral sitoplazmanın dejenerasyon yapan hastalıklarında görülür. Halper ve ark. vakalarında en sık NFT bildiren çalışmacılar olup MA patogenezinde sekonder degeneratif mekanizmaları savunmuşlardır (4,5). Olgumuzda seyrek NFT izlenmiştir.

Moleküler bulgular

Kortikal MA'la birlikte eşlik eden meningioma olduğu kompleks vakalarda NF-2 geninde delesyon bu iki lezyonun ilişkisini düşündürmüştür (1). NF-2 geni kromozom 22q12 üzerinde kodlanır ve Merlin proteini ekspres eder. Bu protein hücre yüzey molekülleriyle, hücre çatısındaki aktini birbirine bağlar. Hücresel remodeling ve hücrenin büyümesinde önemlidir. Merlin proteininin son çalışmalarda hücre yüzey glikoprotein CD44'ün sitoplazmik kuyruğuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. CD44 de büyüme arrest sinyalinde görevlidir. NF-2'li hastalarda NF-2 geninin germline mutasyonunda inaktivasyon vardır, bu durum hastalarda schwannom, meningioma gibi tümörlerin gelişmesine neden olur.

Sporadik MA'larla, NF-2 ilişkili MA'lar histolojik olarak benzerdir fakat klinik olarak farklıdır. Sporadik MA genellikle tek lezyondur ve klinik olarak semptomatiktir. NF-2 ilişkili MA ise multipldir ve genellikle insidental olarak tanı konulur. Stemmer-Rachamimov ve arkadaşları sporadik vakalarda NF-2 geninin somatik ya da germline mutasyonunu araştırmışlardır. Bu olgularda somatik mutasyonlarla NF-2 geninin inaktive olduğunu ve Merlinin kaybına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu da Schwann ve leptomeningeal hücrelerin proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır (4).

Meningiomlardan gelişen MA'lar seyrek olarak bildirilmiştir. Bu olgular sporadik vakalardır. Meningioma ile birlikte olan MA olgularında ve tek MA olgularında 22q12 delesyonunun saptanması MA'ların neoplastik olduğunu desteklemektedir (6,7,8). Perry ve ark. meningioma ile birlikte olan MA olgularında her iki alanda da NF2 gen mutasyonu saptamışlardır. Bu nedenle MA'lar için hamartomatöz bir lezyondan çok meningioma perivasküler bir yayılımı olduğu yönünde düşünmüşlerdir (8). Kim NR. ve ark çalışmasında MA ile birlikte olan meningioma vakalarının meningioma komponentlerinde 1p32, 9p21, 22q11-12 kromozomlarda LOH saptamışlardır. Pür MA'larda LOH fokusu D22S929 ve D9S162'de saptamışlardır. Bu bulgular da neoplastik teoriyi desteklemektedir (9).

Ayrıcı tanı

MA'ların ayırıcı tanısı diğer kortikal yerleşimli tümörlerle yapılmalıdır. Bunlar oligodendroglioma, ganglioglioma, disembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNT), metastazlar ve meningiomlardır. Ayrıca tümör dışında granulomatöz meningitte ayırıcı tanıya alınmalıdır. Histopatolojik ayırıcı tanıda kortikal

invazyon gösteren meningioma, vasküler malformasyonlar ve gliomlar alışkın olmayan bir göz için ele alınmalıdır. Meningioma baskın olarak meningotelyal hücreler içerirler. Angiomatöz meningiomlarda da vasküler yapılar artmış olmasına rağmen meningotelyal hücreler ayırt edilebilir. Beyin invazyonu gösteren bir meningioma diğer atipik meningioma kriterlerini; atipi, nekroz, mitozu aramak gerekir. Vasküler malformasyon kanamaya eğilimlidir, MA ise serttir. Bazen elonge iğsi hücreler astrositle karışabilir, hatta belirgin endotelyal proliferasyon yüksek gradeli bir glioma ile karışabilir. Lezyonda infiltratif büyüme paterninin olmaması, GFAP negatifliği ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. MA ile birlikteliği bildirilen tümör olasılıkları da akılda tutulmalıdır. İki kitle birarada olabilir (1,2,4).

Tedavi ve Prognoz

Cerrahi olarak lezyonun çıkarılması gereklidir. Total eksizyondan sonra lezyon tekrar büyümmez. Lezyonun çıkarılması sonrası nöbet bildirimi %43-68 oranındadır. Fakat hastaların %70-80'i antiepileptik ilaç kullanır (1,3).

Olgumuz 18 yaşında erkek hasta epilepsi şikayetiyle MRI'da kavernom olarak değerlendirilmiş sporadik bir meningioangiomatözistir. Ameliyattan sonra bir yıldır antiepileptik ilaç kullanımı altında klinik semptom saptanmamıştır. Morfolojik incelemesinde perivasküler hücrelerin EMA, progesteron boyanma özelliği meningotelyal hücre özelliğini göstermekle birlikte CD34 boyanma özelliği primitif iğsi hücre özelliğini desteklemektedir. Mikst hücrelerden oluşan bir lezyondur. Makro ve mikrokalsifikasyon göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda meningioma ele alınmıştır, ancak morfoloji ve immunhistokimyasal boyanma özellikleri nedeniyle uzaklaşmıştır. MA'larda NF-2 ile ilişkili olgularda NF-2 germline mutasyonu sonucunda izlenen Merlin geninde inaktivasyon olduğu için hücre proliferasyonu inhibisyonu ortadan kalkmaktadır. Sporadik vakalarda da bu yolağı bir şekilde aktif hale geçirecek LOH fokusu D22S929 ve D9S162'de somatik mutasyonlar saptanmakla birlikte çalışmalar sınırlıdır (7,8,9).

KAYNAKLAR

1. Burger PC, Scheithauer BW. Tumor-like lesions of maldevelopmental or uncertain origin. In Burger PC, Scheithauer BW (eds). Tumors of the Central Nervous System, AFIP. ARP press. Washington Dc, USA, 4nd ed., 2007; pp 493-95.
2. Wiebe S, Munoz DG, Smith S, Lee DH. Meningioangiomas: A comprehensive analysis of clinical and laboratory features. Brain. 1999; 122: 709-26.
3. Park MS, Suh DC, Choi WS, Lee SY, Kang GH. Multifocal meningioangiomas: A report of two cases. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: 677-80.
4. Omeis I, Hillard VH, Braun A, Benzil DL, Murali R, Harter DH. Meningioangiomas associated with neurofibromatosis: report of 2 cases in a single family and review of the literature. Surg Neurol. 2006; 65: 595-603.

5. Wang Y, Gao X, Yao ZW, Chen H, Zhu JJ, Wang SX, Gao MS, Zhou LF, Zhang FL. Histopathological study of five cases with sporadic meningioangiomatosis. *Neuropathology*. 2006; 26: 249-56.
6. Halper J, Scheithauer BW, Okazaki H, Laws ER Jr. Meningio-angiomatosis: a report of six cases with special reference to the occurrence of neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986; 45: 426-46.
7. Takeshima Y, Amatya VJ, Nakayori F, Nakano T, Sugiyama K, Inai K. Meningioangiomatosis occurring in a young male without neurofibromatosis: with special reference to its histogenesis and loss of heterozygosity in the NF2 gene region. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 125-129.
8. Perry A, Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer BW, Robinson S, Prayson RA, Kleinschmidt-DeMasters BK et al. Insights into meningioangiomatosis with and without meningioma: a clinicopathologic and genetic series of 24 cases with review of the literature. *Brain Pathol*. 2005; 15:55-65.
9. Kim NR, Cho SJ, Suh YL. Allelic loss on chromosomes 1p32, 9p21, 13q14, 16q22, 17p, and 22q12 in meningiomas associated with meningioangiomatosis and pure meningioangiomatosis. *J Neurooncol*. 2009; 94: 425-30.