

PULMONER HAMARTOMLARDA PAPİLLER PROJEKSİYONLARIN VE MAST HÜCRELERİNİN VARLIĞI (8 OLGULUK ÇALIŞMA)

PAPILLARY PROJECTIONS AND MAST CELLS IN THE PULMONARY HAMARTOMAS (8 CASES STUDY)

Nuket ELİYATKIN¹ Şehnaz SAYHAN¹ Sibel DEMİR KEÇECİ¹ Hakan POSTACI¹ Birgül AVCI²

¹SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü

²SSK İzmir Eğitim Hastanesi Göğüs ve Cerrahi Bölümü

Anahtar Sözcükler : pulmoner hamartom, papiller projeksiyonlar, mast hücreleri

Key Words : pulmonary hamartoma, papillary projections, mast cells

ÖZET

Giriş: Soliter pulmoner nodüllerin yaklaşık % 6'sını oluşturan pulmoner hamartomlar, en sık görülen benign pulmoner neoplazilerdir. Genellikle değişen oranlarda matür kıkırdak, fibröz ve yağ doku ile epitelyal elemanların karışımından oluşur. Bu çalışmada pulmoner hamartomlarda lezyonu oluşturan komponentlerin oranı, villus benzeri papiller projeksiyonların varlığı ve mast hücrelerinin lezyon içindeki dağılımı araştırıldı.

Gereç-Yöntem: SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümünde 2001-2004 yılları arasında tanı almış 8 pulmoner hamartom olgusuna ait bloklardan elde edilen kesitler hematoxilen-eozin (H&E), alcian blue, von Giesson, %1'lik toluidine blue, vimentin, S-100, sitokeratin 7, CD 34 ve Ki 67 ile değerlendirildi.

Bulgular-Sonuç: Olguların yaş ortalaması 50.1 olup, ortalama tümör boyutu 2.7 cm olarak bulundu. En sık mezenkimal komponent kıkırdak olarak saptandı. Villus benzeri papiller projeksiyonlar 2 olguda belirgin, 3 olguda daha az oranda izlendi. Bu olgularda mast hücreleri yoğun ve Ki 67 proliferasyon indeksi diğer olgularınkinden daha yüksekti. Hamartomlarda bulunan çok sayıdaki mast hücresinin önemi ve stromal proliferasyonun indüklenmesindeki rolü belirsizdir ve daha ileri araştırmaları gerektirmektedir.

SUMMARY

Introduction: Pulmonary hamartoma represents the most common benign tumour of the lung, accounting approximately for % 6 of all solitary pulmonary nodules. It is usually composed of an admixture of mature cartilage, epithelial elements, fibrous and fat tissue in different proportions. In this study, the components of hamartoma, the existence of villuslike papillary projections and the distribution of mast cells in the lesion were investigated.

Material-Method: Between the years of 2001 and 2004, cut sections of 8 patient diagnosed as pulmonary hamartoma in pathology department of SSK İzmir Hospital were evaluated by hematoxylin-eosin (H&E), alcian blue, von Giesson, toluidine blue %1, vimentin, S-100, cytokeratin 7, CD 34 and Ki 67.

Results-Conclusion: The mean age of the cases was 50,1 and the average size of the tumor diameter was 2,7 cm. The cartilage was the most common mesenchymal component. Villuslike papillary projections were prominent in 2 patients and few in other 3. In these cases, mast cells were intense, and Ki-67 proliferation index was higher than that of the others. The importance of mast cells in pulmonary hamartomas and their role in induction of stromal proliferation are not clear and should be investigated.

GİRİŞ

Hamartom, bir organda normal olarak var olan doku elemanlarının anormal bileşimi ya da tek bir elemanın anormal oranda bulunması şeklinde tanımlanmıştır (1). Bu nedenle, pulmoner hamartom (PH) gelişimsel bir malformasyon olarak düşünülmüştür. Ancak, son zamanlarda bu tanımlama sorgulanmaktadır. Bu antitenin, PH şeklinde isimlendirilmesine rağmen, peribronşial mezenkimden gelişmiş benign bir neoplazi olduğu ve bu nedenle “mezenkimoma” olarak isimlendirilmesi de önerilmektedir (2). Hamartomlar, en sık görülen benign pulmoner neoplazilerdir (3). Soliter pulmoner nodüllerin %6’sını oluşturur (4,5). Değişen oranlarda matür kıkırdak, fibröz doku, yağ doku ve epitelyal elemanlardan oluşur (6). Çoğu PH’da değişen oranlarda epitelyal invaginasyon izlenir. Epitelyal invaginasyon belirgin olduğunda, immatür plasental villus benzeri papiller projeksiyonlar (VPP) şeklinde görünüm ortaya çıkar. Ayrıca PH’da, mast hücrelerinin varlığı da dikkati çeken diğer bir bulgudur (7).

Bu çalışmada 8 PH olgusunda histopatolojik özellikler ile VPP’in ve mast hücrelerinin varlığı literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği’nde 2001-2004 yıllarına ait pulmoner hamartom tanısı almış 4’ü erkek, 4’ü kadın, toplam 8 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaşı ve cinsiyeti, tümörün lokalizasyonu ve boyutu kaydedildi. Parafin bloklardan hazırlanan H&E boyalı kesitlerde hamartomu oluşturan komponentlerin oranı ve VPP’in varlığı değerlendirildi. Histokimyasal yöntemle alcian blue, von Gieson ve %1’lik toluidine blue yanısıra immunohistokimyasal yöntemle vimentin, S-100, CD 34, sitokeratin 7 ve Ki 67 uygulandı. %1’lik toluidine blue özel boyası ile metakromazi gösteren mast hücreleri 10 büyük büyütme alanında sayıldı. 50 ve üzeri (+++), 25-50 arası (++) ve 25’in altı (+) olarak değerlendirildi.

BULGULAR

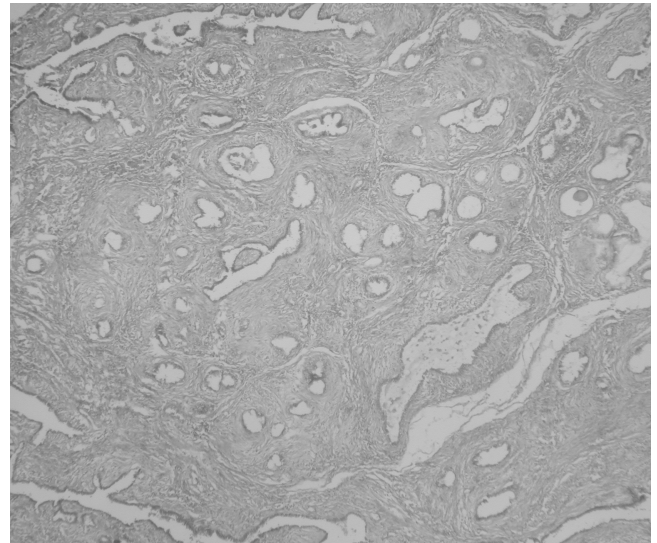
Olguların 4’ü kadın, 4’ü erkek olup yaş ortalaması 50.1 (41-63) idi. Bunlardan 6’sı sağ, 2’si sol akciğerde lokalize olup 7 olgu intraparakimal, soliter pulmoner nodül şeklinde iken 1 olgu periferde plevraya yakın lokalizasyonda kistik gelişim göstermekteydi. Ortalama boyut 2.7 cm (1.4-4 cm) idi (Tablo 1). En sık görülen mezenkimal komponent kıkırdak (8 olgunun 7’sinde) olup, tüm olgularda epitelyal

komponent silialı-siliasız kolumnar ve küboidal hücrelerden oluşmaktaydı. Yalnızca 1 olguda kıkırdak komponent

izlenmemiş olup fibröz komponent baskındı ve fibroadenom benzeri morfoloji saptandı (Resim 1).

Tablo 1. Olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon ve boyutu.

| Yaş | Cinsiyet | Lokalizasyon | Boyut |
|-----|----------|-------------------------|--------|
| 49 | K | Sağ akc, intraparakimal | 2,5 cm |
| 44 | E | Sol akc, intraparakimal | 4 cm |
| 63 | K | Sağ akc, intraparakimal | 3 cm |
| 41 | K | Sağ akc, intraparakimal | 1,4 cm |
| 57 | E | Sağ akc, intraparakimal | 3 cm |
| 50 | K | Sağ akc, intraparakimal | 2,5 cm |
| 48 | K | Sol akc, intraparakimal | 2,5 cm |
| 50 | E | Sağ akc, intraparakimal | 3 cm |



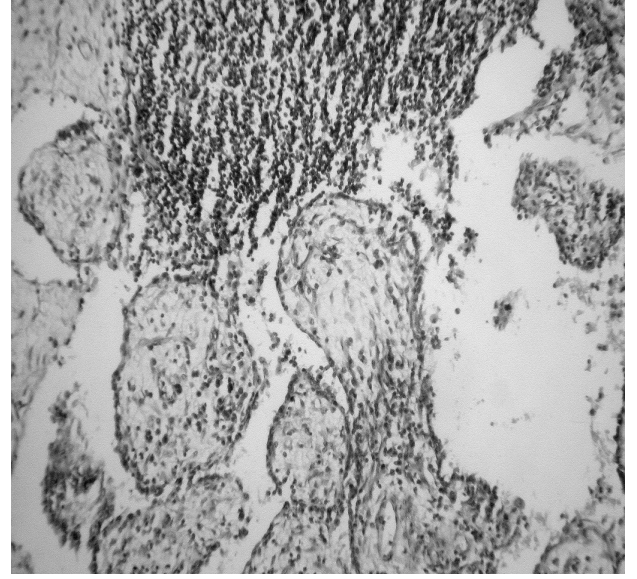
Resim 1. Fibroadenom benzeri morfoloji gösteren olgu (HEx100)

Ayrıca çok sayıda goblet hücrelerini içeren yüzey epiteli altında asidofilik asellüler zon ve yoğun yangısal hücre infiltrasyonu bulunan bir olgu mevcuttu. 2 olguda belirgin,

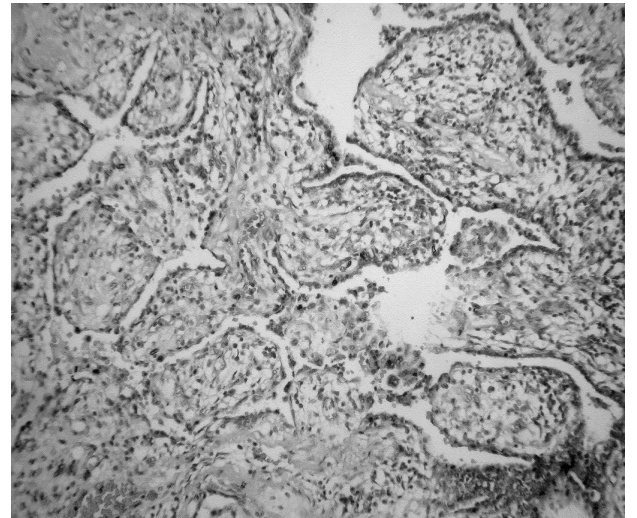
3 olguda daha az oranda olmak üzere VPP'in varlığı dikkati çekti (Tablo 2)

Tablo 2. Hamartomu oluşturan komponentler, VPP, mast hücreleri ve Ki67

| Komponentler | Vpp | Mast Hücreleri | Ki67 |
|----------------|----------|----------------|------|
| % 75 Kondroid | Orta | ++ | % 13 |
| % 15 Yağ | | | |
| % 8 Fibröz | | | |
| % 2 Epitelial | Belirgin | +++ | % 38 |
| % 50 Kondroid | | | |
| % 45 Fibröz | | | |
| % 5 Epitelial | Belirgin | +++ | % 40 |
| % 80 Kondroid | | | |
| % 5 Yağ | | | |
| % 5 Fibröz | Yok | ++ | % 10 |
| % 10 Epitelial | | | |
| % 90 Fibröz | | | |
| % 10 Epitelial | Yok | Yok | Yok |
| % 98 Kondroid | | | |
| % 1 Yağ | | | |
| % 1 Yağ | Orta | ++ | % 1 |
| % 75 Kondroid | | | |
| % 5 Yağ | | | |
| % 10 Fibröz | Yok | Yok | Yok |
| % 10 Epitelial | | | |
| % 60 Kondroid | | | |
| % 30 Epitelial | Orta | + | % 5 |
| % 10 Epitelial | | | |
| % 85 Kondroid | | | |
| % 10 Fibröz | Orta | + | % 5 |
| % 1 Yağ | | | |
| % 4 Epitelial | | | |



Resim 2. Villöz papiller projeksiyonlar ve komşuluğunda lenfoid toplanma (HEx 200)

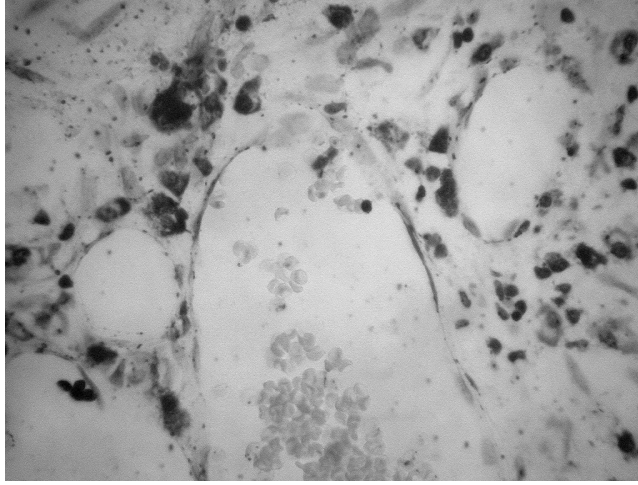


Resim 3. Villöz papiller projeksiyonların stromasında yangı hücreleri (HEx200)

Alcian blue özel boyası ile kıkırdak matrikste boyanma saptandı. Von Gieson boyası ile tümör dokusunda normal alveoler arşitektürün bulunmadığı görüldü. %1'lik toluidine blue özel boyası ile 2 olgu hariç tüm olgularda mast hücreleri izlendi (Resim 4). Mast hücrelerinin VPP gösteren olgularda daha yoğun olarak bulunduğu dikkati çekti (Tablo 2). S-100 ve vimentin ile matür kıkırdak, lipositler, kıkırdak çevresi işsi hücreler ile fibröz komponentteki işsi ve yıldızlı hücrelerde, CD 34 ile kıkırdak çevresi ve fibröz komponentteki az sayıda işsi hücrede immunoreaktivite saptandı.

Sitokeratin 7 ile siliyalı-siliasız bronşial ve bronşioler hücreleri ile peritümoral alandaki alveol yapılarında pozitiflik izlendi.

Ki 67 ile belirgin VPP olan 2 olguda bu yapıları döşeyen epitelde diğer olgulara göre belirgin pozitif boyanma dikkati çekti (Tablo 2).



Resim 4. Metakromatik granüller gösteren mast hücreleri (T. Bluex400)

TARTIŞMA

Hamartom terimi, 1904' de Albrecht tarafından gelişimsel bir anomali sonucu oluşan tümör benzeri malformasyonları tanımlamak için kullanılmıştır (8). 1934'de, Goldsworthy bu terimi akciğerde lokalize, baskın olarak kıkırdak ve yağ dokudan oluşmuş benign tümörler için kullanmıştır (9). Hamartomların gelişimsel bir malformasyondan ziyade benign bir neoplazi olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Gelişimsel bir malformasyon, bulunduğu organın gelişimi durduğunda gelişimini devam ettirmezken, neoplastik bir süreç büyüyerek çevre dokuyu komprese eder (2). Ayrıca, sitogenetik çalışmalarla da, PH'da 6p21 ve 14q24 pozisyonlarında kromozomal bant rekombinasyonunun varlığı gösterilmiştir (10). Bu da hamartomların klonal bir neoplazi olduğu düşüncesini desteklemektedir. Tümörün 2 kat büyüklüğe ulaşması için geçen süre ve yavaş gelişim oranı ise (3mm/yıl) bu neoplazinin benign natürünü gösterir (11,12). PH'lar, en sık görülen benign pulmoner neoplaziler olup otopsi serilerindeki insidansı % 0.025-0.32 dir (12,13). Çoğu erişkin dönemde saptanır, pik insidansı 6. dekattır. Erkeklerde daha sık görülür, erkek/kadın: 2-4/1' dir (2,14,15,16).

Bronkopulmoner yapılarla anatomik ilişkisine göre; intraparakimal, endobronşial ve peribronşial (çok nadir bir form) olarak ayrılır (11,17). Hamartomların %90'ı parankim içinde ve genellikle periferik lokalizasyonda yerleşmiştir. Bosh ve arkadaşlarının 154 olguluk PH serilerinde, %92 intraparakimal, %8 endobronşial yerleşim saptanmıştır (2). Bizim olgularımızın 7'si intraparakimal, 1'i periferde plevraya yakın lokalizasyonda kistik gelişim göstermekte idi. Hamartomların çoğu parankimal lokalizasyonda oldukları için genellikle tanı sırasında asemptomatiktir ya da insidental radyolojik bir bulgu olarak ortaya çıkar (5,13,18).

Endobronşial lezyonlar ise obstrüksiyona bağlı respiratuar bulgulara neden olurlar (2,13,18,19,20). Çoğu intraparakimal hamartomlar genellikle 2-4 cm, endobronşial olanlar ise nadiren 2 cm üzerindedir (11). Parankimal hamartomlar genellikle iyi sınırlı, beyaz kıkırdak lobüllerinden oluşur. Giderek azalan oranlarda fibromiksoid konnektif doku ile yağ, kemik doku yanısıra düz kas dokusu bulunur (2,16). Endobronşial ve parankimal lokalizasyonda, komponentlerin oranları açısından farklılık izlenmez (2).

PH'da epitelyal komponent bazen yarıkları döşeyerek VPP oluşturabilir (18). Morfolojik olarak immatür plasental yapılarla benzemelerine rağmen plasentalın biyolojik ve biyokimyasal özelliklerini taşımazlar. Bu nedenle, bu gibi projeksiyonların belirgin olduğu durumlar plasental transmigrifikasyon (PT) olarak isimlendirilir (7). Bu gibi projeksiyonlar asemptomatik olabileceği gibi bazen klinik bir bulguya da neden olabilir. Diğer akciğer hastalıkları (kronik obstrüktif hava yolu hastalığı, tekrarlayan pnömotoraks, bronkopnömoni ve respiratuar distres gibi) ile birlikte olabilir. PH veya diğer akciğer hastalıkları ile birlikte görüldüğünde histopatolojik görünüm

benzerdir. İmmatür plasental villüslere benzeyen bu yapıların stroması yer yer miksoid özellikte olan fibroadipoz doku ve kan damarlarından oluşur, çok sayıda inflamatuar hücreler (makrofaj, lenfosit ve yoğun mast hücreleri) diffüz olarak dağılmıştır. Bu gibi projeksiyonların akciğer parankiminden gelişim mekanizması bilinmemektedir (7). Çalışmamızda 5 olguda VPP'in değişen derecelerde (2'sinde belirgin, 3'ünde daha az belirgin) bulunduğunu saptadık. Döşeyici epitel düz, küboidal yada kolumnar tipte, bazen silialı özellikte olabilir. Epitel hücreleri, proliferatif indeks belirleyicisi olan Ki 67 ile sıklıkla immunoreaktivite gösterirken stromal hücreler yalnızca nadiren pozitiflik gösterir (7). Biz de, belirgin projeksiyonlar bulunan 2 olgumuzda döşeyici epitelin (daha inaktif olan stromal hücrelere göre) daha fazla proliferasyon gösterdiğini saptadık. Ruliang ve arkadaşları 38 olguluk PH serilerinde, 6'sında PT olmak üzere 20 olguda plasental villüs benzeri yapıların bulunduğunu bildirmişlerdir (7).

Hamartomların benign mezenkimal bir neoplazi olarak kabul edilmesinden sonra, bu neoplazinin mezenkimal stem (kök) hücreden köken alabileceği düşünülmüştür. Takemura ve arkadaşları da immunohistokimyasal çalışmaları ile, PH'da bronş ve bronşiol duvarındaki prekürsör mezenkimal hücrelerin kondrosit, liposit ve düz kas hücreleri yönünde diferansiye olabileceğini göstermişlerdir (6). Ruliang ve arkadaşları ise stromal kök hücrenin, hamartom veya VPP'in gelişiminde rolü olup olmadığını araştırmaya yönelik bir çalışma yapmışlar ve sonuçta, VPP'in stromal hücrelerinin kök hücre olmadığını ve mast hücresi olduğunu, buna bağlı olarak kök hücrelerinin bu sürecin gelişiminde rolü olmadığını saptamışlardır (7). PH'un papiller stromasında ve diğer bölümlerinde çok

sayıda mast hücrelerinin varlığı da spekülasyonlara neden olan ilginç bir gözlem olarak karşımıza çıkmaktadır. Mast hücreleri, daha çok alveollerde olmak üzere tüm akciğerde görülür (18). İntrasitoplazmik metakromatik granüllerinden saldıkları mediatörler aracılığıyla buldukları dokuda immün ve nonimmün mekanizmalar yoluyla inflamasyon gelişiminde önemli rol oynadıkları bilinmektedir (21,22).

Bizim çalışmamızda 2 olgu dışında olguların tümünde mast hücreleri izlendi. Mast hücrelerinin, VPP ın belirgin olduğu olgularda daha yoğun olduğu saptandı. Fibroadenom benzeri morfolojiye sahip olguda VPP ol-

mamasına rağmen mast hücrelerinin az sayıda bulunduğu görüldü. Bu çalışma ile VPP'ın PH' la birlikte görülebilen bir patern olduğunu ve hamartomların stromasında mast hücrelerinin varlığını gözlemledik. Mast hücrelerinin, saldıkları histamin, heparin, prostaglandin E2, tümör nekroz faktör, kemotaktik faktör ve triptaz gibi mediatörler aracılığı ile bir çok patolojik olaydan sorumlu olduğu bilinmekle birlikte mast hücrelerinin PH stromasında varlığının önemi tam olarak açıklanamamıştır, daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Saunders W.B Dorland's Illustrated, Medical Dictionary. 27th edition Philadelphia, 1988:730.
2. Van Den Bosch JMM, Wagenaar SS, Corrin B, et al. Mesenchymoma of the lung: (so called hamartoma): a review of 154 parenchymal and endobronchial cases. Thorax 1987; 42: 790-3.
3. Hansen CP, Holtveg H, Francis D, Rasch L, Bertelsen S. Pulmonary hamartoma. J. Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 674-8.
4. Kervacioğlu R, Bayram MM, Eybeyli L. Giant pulmonary hamartoma. Am J Roentgenol. 1997; 168 (2): 573.
5. Rossi G, Cavazza A, Vali R, et al. Atypical lipomatous tumour (lipoma-like well-differentiated liposarcoma) arising in a pulmonary hamartoma and clinically presenting with pneumothorax. Lung Cancer 2003; 39: 103-106.
6. Takemura T, Kasafuka K, Fujiwara M, et al. An immunohistochemical study of the mesenchymal and epithelial components of pulmonary chondromatous hamartomas. Pathology International 1999; 49 (11): 938.
7. Rulian X, Murray M, Jagirdar J, Delgado Y, Melamed J. Placental Transmogrification of the Lung Is a Histologic Pattern Frequently Associated With Pulmonary Fibrochondromatous Hamartoma. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2002; 126: 562-566.
8. Albrecht E. Ueber hamartome. Verh Dtsch Ges Pathol 1904; 7:153-7.
9. Goldsworthy NE. Chondroma of lung (hamartoma chondromatosum pulmonis), with report of case. J Pathol Bacteriol 1934; 39: 291-298.
10. Fletcher JA, Pinkus GS, Donovan K, Naeem R, Sugarbaker DJ, Mentzer S et al. Clonal rearrangement of chromosome band 6p21 in the mesenchymal component of pulmonary chondroid hamartoma. Cancer Research 1992; 52: 6224-6228.
11. Panzini L, Potalivo S, Saed G, Rapisarda M, Bisetti A. Panminerva Medica 1999; 41: 359-62.
12. King TC, Myers J. Isolated metastasis to a pulmonary hamartoma. Am J Surg Pathol 1995; 19(4): 472-475.
13. Cosio B, Villena V, Echave-Sustaeta J, de Miguel E, Alfaro J, Hernandez L et al. Endobronchial hamartoma. Chest 2002; 122:202-205.
14. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Shimosato Y, Noguchi M, ed. Pulmonary neoplasms. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1208-1209.
15. Bini A, Grazia M, Petrella F, Chittolini M. Multipl chondromatous hamartomas of the lung. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2002 ; 1(2): 78-80.
16. Kiryu T, Kawaguchi S, Matsui E, Hoshi H, Kokubo M, Shimokava K. Multipl chondromatous hamartomas of the lung (A case report and review of the literature with special reference to Carney syndrome) Cancer 1999; 85(12): 2557-2561.
17. Kaptanoğlu M, Nadir A, Yıldız E, Elagoz S. Pulmonary hamartoma, a rare presentation. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20 (5): 1031.
18. Hasleton PS. Spencer's Pathology of the Lung. Hasleton PS. Benign Lung Tumors and Their Malignant Counterparts. 5th edition. The McGraw-Hill Companies 1996:875-879.
19. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Lung and Pleura. 9th edition.China: Elsevier Inc, 2004: 406-407.
20. Bateson EM. So-called hamartoma of the lung –a true neoplasm of fibrous connective tissue of the bronchi. Cancer 1973; 31 (6): 1458-1467.
21. Şenol M, Fireman P. Human skin mast cell: Current concepts. Turk J Dermatopathol 1997; 1-2: 63-69.
22. Bahadır S, Reis A, Özorun Y, et al. Psoriasisde mast hücreleri. Turk J Dermatopathol 1997; 1-2: 18-21.

