

21 MEDÜLLOBLASTOMA OLGUSUNDA NSE, NF VE GFAP POZİTİFLİĞİNİN HISTOPATOLOJİK BULGULARLA BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Uz. Dr. Ahmet BAYER, Prof. Dr. Oktan EROL

ÖZET: U.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.'inde 1982-1994 yılları arasında tanı almış 21 medüloblastoma olgusu histopatolojik özellikleri açısından tekrar değerlendirildi. Tüm olgulara peroksidaz-antiperoksidaz tekniği ile NSE, NF ve GFAP için immunohistokimyasal boyama uygulandı. 16 olgu klasik tipte, beş olgu desmoplastik medüloblastoma idi. Klasik tipteki olgulardan dokuzunda Homer-Wright rozetleri, üçünde oligodendroglialara benzer hücreler vardı. Immunohistokimyasal boyamalarda iki olguda NSE, NF ve GFAP pozitifliği, 12 olguda NSE ve GFAP pozitifliği, iki olguda sadece GFAP pozitifliği, iki olguda sadece NSE pozitifliği saptandı. İki olguda ise hiçbir antikor ile boyanma olmadı. Immunohistokimyasal boyaların sonuçları literatür bilgileri ışığında morfolojik özellikler ile birlikte değerlendirilerek medüloblastomalarda glial ve nöronal diferansiyasyon araştırıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Medüloblastoma, NSE, NF, GFAP.

SUMMARY: 21 medulloblastoma cases which were diagnosed at Uludağ University Medicine Faculty Pathology Department in 1982-1994 were reevaluated. Immunohistochemical stain for NSE, NF, GFAP was made for all cases using peroxidase-antiperoxidase technique. 16 cases were classical medulloblastoma and five were desmoplastic. Homer-Wright rosettes were present nine of classical cases and oligodendroglia-like cells were present in three cases. Immunohistochemical stains showed NSE, NF, GFAP positivity in two cases, NSE and GFAP positivity in 12 cases, only GFAP positivity in two cases and only NSE positivity in three cases. Two cases were negative for GFAP, NSE and NF. Glial and neuronal differentiation in medulloblastoma were evaluated using histological criteria and the results of the immunohistochemical stains in the light of the literature.

KEY WORDS: Medulloblastoma, NSE, NF, GFAP.

GİRİŞ

Medüloblastoma çocukluk çağıının en sık rastlanan primitif nöroektodermal tümörüdür (1). Olguların % 20'si ade-lösan ve erişkinde görülür (2). Medüloblastomalar indife-ransiye olabileceği gibi glial, ependimal ya da nöronal dife-ransiyasyon gösterebilirler (1). Işık mikroskopunda nöronal diferansiyasyon Homer-Wright rozetleri (1,3,4,5,6), glial dife-ransiyasyon astrositler (1,4), ependimal diferansiyasyon ise psödorozetler ve ependimal kanal yapıları ile karakterizedir (1). Medüloblastomalarda diferansiyasyonu belirlemek ama-cıyla morfolojik özelliklerin yanı sıra immunohistokimyasal yöntemler de kullanılmaktadır (3,5,7,8,9,10,11,12). Immu-nohistokimyasal olarak glial diferansiyasyon için glial fibriler asidik protein (5,7,9,10,11,12) ve S-100 protein (9), nöronal diferansiyasyon için nöron spesifik enolaz (8,9,12), nörofila-ment proteinler (9,13) ve calcineurin (12) pozitifliği araştırıl-mıştır.

Biz de çalışmamızda 21 medüloblastoma olgusunun GFAP, NSE ve NF pozitifliğini morfolojik bulgularla birlikte değerlendirek olgularımızın diferansiyasyon özelliklerini ir-delemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

U.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.'inde 1982-1994 yıllarında tanı almış 21 medüloblastoma olgusu çalışma kapsa-mında tekrar değerlendirildi. Hastaların yaşları 2 ay-40 yaş arasında idi. Tüm olgularda tümör posterior fossa yerleşimli olup, tümör büyüklükleri 3-6 cm arasındaydı. Dokular % 10 formalinde fikse edilerek rutin takip işlemleri uygulandı. Her olguya ait parafin blokların tümünden hazırlanan kesitlere peroksidaz-antiperoksidaz yöntemiyle GFAP, NSE ve NF için immunohistokimyasal boyama uygulandı. Sonuçlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların yaş, cinsiyet ve histopatolojik özellikleri ile GFAP, NSE ve NF ile boyanma özellikleri Tablo 1'de veril-miştir. 16 olgu klasik, 5 olgu desmoplastik medüloblastoma olarak değerlendirildi. Klasik tipteki olguların dokuzunda Homer-Wright rozetleri, üçünde oligodendroglialara benzer hücreler vardı. Rozetleri oluşturan hücrelerin nükleusları oval koyu bazofilik olup, sitoplazmik uzantıları rozetlerin santralindeki nörofibriler matriksle karışıyordu (Resim 1). Gevşek nörofibriler matriks içindeki oligodendroglia benzeri hücrelerin sitoplazmalarında perinükleer halo gözleniyordu (Resim 2). Klasik olgulardan birinde orta büyüklükte vezikü-ler nükleusları olan, nükleoller belirgin nöronlara benzer hücreler, iki olguda ise tümörün periferinde normal beyincik dokularına yakın alanlarda tümör hücreleri arasında astro-sitlere benzer hücreler gözlemlendi. Diğer olgularda tümör hü-c-releri küçük ya da orta büyüklükte koyu bazofilik nükleusları ile primitif görünümdeydi. İki olguda stromada mikrokistik dejenerasyon izlendi. Immunohistokimyasal boyamalarda iki olguda NSE, NF ve GFAP pozitifliği, 12 olguda NSE ve GFAP pozitifliği, iki olguda sadece GFAP pozitifliği, üç olgu-da sadece NSE pozitifliği saptandı. İki olguda ise hiçbir anti-kor ile boyanma olmadı. NSE pozitifliği olguların dördü des-moplastik 13'ü klasik tip medüloblastoma idi. NF pozitif iki olgu da klasik tipteydi. GFAP pozitif hücreler damarlar çev-resinde ya da tümör hücreleri arasında dağılmış olan astro-sitik hücrelerdi. GFAP pozitifitesi iki olguda fibriller, 13 olgu-da sinsityal, bir olguda sinsityal ve fibrillerdi. Fibriller tipteki iki olguda GFAP pozitif hücreler morfolojik olarak tümör hücrelerinden farklılık göstermedi. Sinsityal GFAP pozitivi-tesi veren olgularda bu hücreler reaktif astrositlere benzi-yordu. NSE pozitif olguların dağılımı ve görünümü de ğiş-keni. Desmoplastik tipteki dört olguda ve Homer-Wright rozetleri tespit edilen klasik tipteki sekiz olguda NSE poziti-vitesi matriks boyanması şeklindeydi. Bir olguda gözlenen nöronlara benzer hücreler gibi oligodendroglia benzeri hü-c-reler de NSE pozitif, GFAP negatifdi. Bazı olgularda ise

**TABLO 1: OLGULARIN YAŞ, CİNSİYET VE HİSTOLOJİK
ÖZELLİKLERİ İLE ANTI GFAP, ANTI NSE,
ANTI NF BOYANMA ÖZELLİKLERİ**

No	Yaş	Cin.	Tipi	GFAP	NSE	NF
1	33	E	Klasik (D)	+ fibriler	-	-
2	2 ay	K	Klasik (İ)	+ sinsityal	-	-
3	25	E	Desmo. (İ)	-	-	-
4	13	E	Klasik (D)	+ fibriler	+ fokal	+ fokal
5	8	E	Klasik (D)	-	+ fokal	-
6	37	E	Klasik (İ)	+ sinsityal	+ fokal	+ fokal
7	6	E	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
8	18	E	Desmo. (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
9	17	E	Klasik (İ)	-	+ fokal	-
10	16	E	Klasik (İ)	+ sinsityal	+ fokal	-
12	14	E	Klasik (D)	+ sinsityal	+ yaygın	-
13	24	K	Desmo. (İ)	+ sinsityal	+ fokal	-
14	40	E	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
15	19	K	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
16	36	K	Klasik (İ)	-	-	-
17	9	E	Klasik (D)	+ sinsityal ve fibriler	+ fokal	-
18	5	E	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
19	35	K	Desmo. (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
20	11	K	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-
21	17	E	Klasik (D)	+ sinsityal	+ fokal	-

D: Diferansiye medüloblastoma (Homer-Wright rozetleri ve/veya oligodendroglia benzeri hücreler ve/veya nöronlara benzer hücreler var.); İ: İndiferansiye medüloblastoma; Sinsityal: Damarlar çevresinde veya tümör hücreleri arasında örümcek şeklinde ve tek tek boyanma; Fibriler: Tümör içinde daha yoğun ve daha yaygın ve matrikse karışık boyanma.

morfolojik farklılık göstermeyen hücreler NSE pozitifdi. NF sadece iki olguda pozitifdi. Bu hücreler morfolojik olarak diğer tümör hücrelerinden farklı değildi.

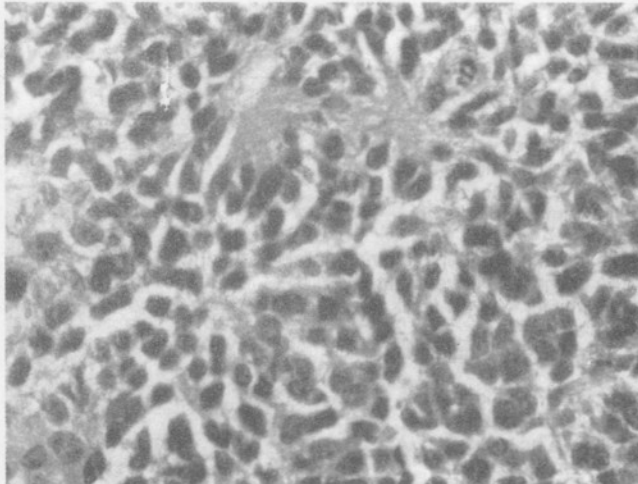
TARTIŞMA

Ara filamentlerden olan GFAP, normal, reaktif ve tümöral astrositlerle, patolojik değişime uğramış ependimal hücreler için spesifiktir (9). Glikolitik yolun bir enzimi olan NSE, normalde sadece nöronlarda ve APUD sistem hücrelerinde bulunur. Bununla birlikte birçok glial tümörde, reaktif astrositlerde, pineablastomda, meningiomda, koroid pleksus kar-

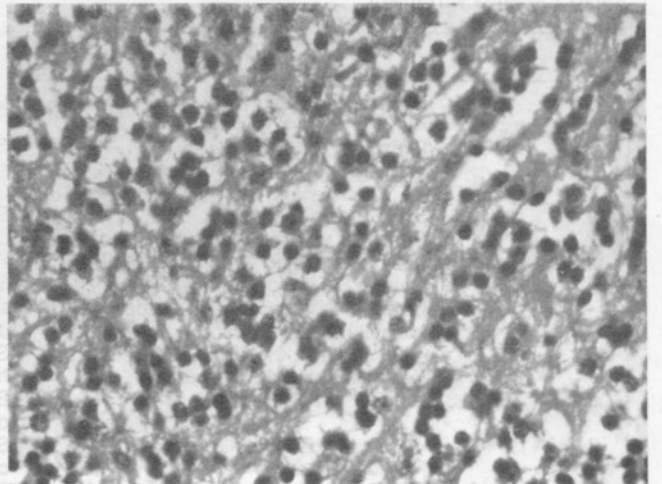
sinomunda, schwannomda, memenin fibroadenom ve infiltratif duktal karsinomunda, renal hücreli karsinomda da NSE pozitif bulunmuştur. Normalde sadece nöronlarda ve APUD sistem hücrelerinde bulunan bu enzimin, değişik tümörlerde ve reaktif durumlarda da görülebilmesi, artan metabolik ihtiyacın karşılanması için glikolitik hızın büyütülmesi amacıyla nonnöronal enolaza ek olarak, NSE sentezlenmesiyle açıklanmıştır (8). GFAP gibi bir ara filament olan NF, enolaz izoenzimlerinin aksine nöronlara sınırlıdır. Böylece NF, normal ve patolojik ganglion hücreleri ile bunların prekürsörlerinin güvenilir bir işaretleyicisidir. Ancak NF'nin nöron gövdesinde uzantılarında ve bütün nöronlarda dağılımı uniform değildir (9).

Palmer ve ark. 13 medüloblastoma olgusundan 11'inde GFAP pozitivitesi ile astrositik diferansiyasyon bulmuşlar ve negatif olan iki olgunun indifferansiye olduğunu bildirmişlerdir. GFAP pozitif olguların üçü indifferansiye, altısı astrositik, biri ependimal ve biri de nöronal tipte medüloblastoma idi (10). Herpes ve Budka 47 medüloblastoma olgusundan 36'sında GFAP pozitivitesi bulmuşlardır. Astroglial diferansiyasyon gösterdiğini bildirdikleri 17 pür desmoplastik medüloblastoma olgusu dışındaki diğer olgularda GFAP pozitif hücreleri reaktif astrositler olarak değerlendirmişlerdir (7). Goto ve

ark. 27 medüloblastoma olgusunun 18'inde GFAP pozitif hücreler bulunduğunu, bunların bazılarının neoplazik bazılarının reaktif astrositler olduğunu bildirmişlerdir. 18 olgunun NSE pozitif hücreler içerdiğini, ancak bu olguların sadece yedisinin spesifik bir nöronal işaretleyici olan calcineurin ile pozitive verdiğini rapor etmişlerdir. Bu yüzden NSE'nin nöron spesifik bir işaretleyici olmasını şüpheli olarak değerlendirmişlerdir (12). Ayrıca Vinore ve ark. astrositik tümörlerde aynı hücrede hem NSE hem de GFAP pozitifliğini göstermişlerdir (8). Trajonowski ve ark. kültüre edilmiş medüloblastoma hücrelerinin (D283 MED) her üç NF proteinini sentezleyebildiğini bildirmişlerdir (13). Bazı me-



Resim 1 : Diferansiye medulloblastoma olgusunda Homer-Wright rozetleri (Prot. No: 1421/86 HEx400).



Resim 2 : Perinükleer balosu bulunan oligodendroglia benzeri hücreler (Prot. No: 3333/82 HEx400).

düloblastoma olgularında görülen oligodendroglia benzeri hücrelerin ise immunohistokimyasal olarak nöroblast olabileceği düşünülmüştür (3).

Çalışmamızda incelenen 21 medüloblastoma olgusundan 16'sında GFAP, 17'sinde NSE ve ikisinde NF pozitifliği saptandı. İki olgu ise indifferansiye idi. Olgularımızda diferan histolojik ve immunohistokimyasal kanıtları vardı. Ancak histolojik özelliklerle immunohistokimyasal boyaların sonuçları her zaman paralellik göstermedi. NSE pozitivitesi olan tüm olgularda nöronal diferansiasyon olduğunu söylemek mümkün değildir. Çünkü bu hücrelerin bir kısmı GFAP de pozitif olan reaktif ya da neoplazik astrositlerdir. NF, nöronal diferansiasyon için spesifik olmakla birlikte, Homer-Wright rozetlerinin boyanmaması, Bonnin ve ark. (9) belirttiği gibi dağılımın uniform olmamasına bağlı olabilir. Oligodendroglia benzeri hücrelerin NSE pozitif, GFAP negatif olması bunların nöroblast olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Tümör hücreleri arasında bulunan GFAP pozitif hücreler genellikle astrositik diferansiasyon olarak kabul edilir. Herpes ve Budka'ya göre medüloblastomada GFAP pozitif hücrelerin neoplazik ya da reaktif hücreler mi ya da bu pozitiviteyi diffüzyon yoluyla kazanmış hücreler mi olduğu sorunu tam olarak çözülemez (7). Oysa diferansiasyonun histolojik kanıtlarını da (Homer-Wright rozetleri, oligodendroglia benzeri hücreler, nöron benzeri hücreler gibi) içeren bu tümörlerin bir ya da birkaç yönde diferansiye olabilmesi muhtemel gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, et al. Prognostic importance of cellular differentiation in medulloblastoma of childhood. *J Neurosurg.* 1984; 61: 296-301.
2. Hughes GP: Cerebellar medulloblastoma in adults. *J. Neurosurg.* 1984, 60: 994-997.
3. Russel SD, Rubinstein LJ: Pathology of tumours of the nervous system. 5th. ed. London Melbourne Auckland 1989: p. 258.
4. Caputy AJ, McCullough DC, Manz HJ, Patterson K, Hammock MK: A review of the factors influencing the prognosis of medulloblastoma. The importance of cell differentiation. *J. Neurosurg.* 1987, 66: 80-87.
5. Dickson DW, Hart MN, Menezes A, Cancilla PA: Medulloblastoma with glial and rhabdomyoblastic differentiation. A myoglobin and glial fibrillary acidic protein immunohistochemical and ultrastructural study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1983, 42: 639-647.
6. Ashley D.J.B.: Evans histological appearances of tumors. 4th. ed. Churchill Livingstone. Edinburgh London Melbourne and Newyork 1990: p.523.
7. Herpes MJHM, Budka H: Primitive neuroectodermal tumors including the medulloblastoma. Glial differentiation signaled by immunoreactivity of GFAP is restricted to the pure desmoplastic medulloblastoma (arachnoidal sarcoma of the cerebellum). *Clin. Neuropathol.* 1985, 4:12-18.
8. Vinerose SA, Bonnin JM, Rubinstein LJ, Marangos PJ: Immunohistochemical demonstration of neuron specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985, 108:536-540.
9. Bonnin JM, Rubinstein LJ: Immunohistochemistry of central nervous system tumors. *J Neurosurg.* 1984, 60:1121-1133.
10. Palmer JO, Kasselberg AG, Netsy MG: Differentiation of medulloblastoma: studies including immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein. *J Neurosurg.* 1981, 55:161-169.
11. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 7th. vol. II C.V.Mosby Company. St. Louis Toronto Washington 1989:p. 1741.
12. Goto S, Matsumado Y, Mihara Y, Inove N, Miyamoto E: An immunohistochemical demonstration of calcineurin in human nerve cell tumors. A comparison with neuron specific enolase and glial fibrillary acidic protein. *Cancer* 1987, 60: 2448-2957.
13. Trojanowski JQ, Friedman HS, Burger PC, Bigner DD: A rapidly dividing human medulloblastoma cell line (D283 MED) express all three neurofilament subunits. *Am. J. Pathol.* 1987, 126: 358-363.

DÜZELTME

Benign Ovarian Stromal Tümörler-Fibrom ve Tekomlar

Dr. G. Aydoğ, Dr. S. Zergeroğlu, Dr. G. Ayata, Dr. İ. Köseli

1996 Cilt 12 sayı 1 (Ocak) sayfa 32-34'de yayınlanmış olan "Benign Ovarian Stromal Tümörler Fibrom ve Tekomlar" başlıkla yazıda isim sırası hatalı yazılmış, ayrıca Tablo 2 çıkmamıştır. Bu yanlışlıktan dolayı özür dileriz. İsimlerin doğru sıralanışı:

Dr. Gülden Aydoğ, Dr. Sema Zergeroğlu, Dr. Gamze Ayata, Dr. İnci Köseli şeklinde olacaktır.

Tablo 2 aşağıda verilmiştir.

TABLO

Olgu	Yaş	Makroskopik Özellikler	Mikroskopik Özellikler	Tedavi
1	60	9x8x6 cm ölç.de, kapsüllü. Kesiti gri-beyaz, solid.	Geniş eozinofilik yer yer clear sitoplazmalı, spindle hücreler. Ödem, hiyalinizasyon.	TAH+BSO
2	24	5 cm çapında, iyi sınırlı. Kesiti yer yer kistik.	Soluk sitoplazmalı, spindle hc demetleri	USO
3	54	9x6 cm ölç.de, iyi sınırlı, gri-sarı alan	Fibrosit ve teka hc. lerinden oluşan tümöral yapı.	TAH+BSO
4	50	Overde 0.8 cm çapında iyi sınırlı alan. Overe bitişik 14x12x7 cm ölç.de kapsüllü. Kesiti gri-sarı.	Spindle ve poligonal, yer yer clear sitoplazmalı hc.ler. Yer yer kistik dejen. alanları.	TAH+BSO
5	50	4 cm çapında kapsüllü. Kesiti sarı, parlak, kistik alanlar.	Spindle, bazısı clear sitoplazmalı hc.ler.	USO
6	62	3x1.5x1 cm ölç.de over.	Bir alanda aralarında kollajen demetler bulunan spindle hc.ler.	TAH+BSO
7	?	4 cm çapında kapsüllü. Kesiti gri-sarı.	Spindle ve teka hc. demetleri. Arada clear sitoplazmalı hc.ler.	Tümör eksizyonu.
8	58	13 cm çapında, nodüler yüzeyli. Kesiti gri-pembe, sert, yer yer kistik.	Spindle hc.ler ile clear sitoplazmalı hc.ler.	USO