

TÜMÖRAL KALSİNOZİS

17 OLGUDA KLİNİKOPATOLOJİK İNCELEME

Dr. Misten DEMİRYONT, Dr. Bilge BİLGİÇ, Dr. Uğur HACIHANEFİOĞLU, Süeda ERTOSUN

ÖZET: Tümöral Kalsinozis (TC), yumuşak doku kalsifikasyonu ile seyreden bir patolojidir. Hiperfosfatemide dışı diğer bir metabolik bozukluk yoktur. Genellikle büyük eklemler çevresinde olmak üzere, en sık kalça, omuz ve dirsek bölgesinde görülür. Ailevi olabilir. Tekrarlayan minör travma ve fosfor atılım yetersizliğinin, patogeneizde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tedavide total rezeksiyon önerilmektedir. Subtotal cerrahi sonrasında nüksler sık görülür. Cerrahi tedavinin yanı sıra, Ca ve P dengeleyici diyet ve ilaç tedavilerinden yararlanılır. Serimizde yaşları 2 ay ve 50 yaş arasında değişen 17 olgu yer almaktadır. Olguların 8'i çocuk, 6'sı kadındır. İki olgu kardeşler. En sık yerleşim yerleri kalça, skapüler ve dirsek bölgeleridir. Histopatolojik incelemede, histiyositik hücreler ve osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşan, kalsifikasyon içeren granüloma benzer yapılar veya bağ dokusu içinde yoğun kalsifiye kitleler görülmektedir. Bir vakada elektronmikroskopik inceleme yapılmıştır. Tüm olgular cerrahi olarak tedavi edilmiş, dört olguda nüks saptanmıştır. Ayırıcı tanı morfolojik değil, klinik bazda yapılmalıdır ve diğer yumuşak doku kalsifikasyon nedenleri açısından incelenmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Tümöral, kalsinozis, hiperfosfatemide, kalsifikasyon.

SUMMARY: TUMORAL CALSINOSIS (A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 17 CASES): TC is a clinical entity, characterized by soft tissue calcification. Hyperphosphatemia is the only metabolic abnormality. Usually, periarticular areas of large joints, such as hip, knee, shoulder are involved. Familial cases occur. Insufficient phosphate excretion from kidney and repeated minor traumas are thought to be responsible for the genesis. Surgery is the best treatment. Recurrences are not rare due to incomplete surgery. Medical treatment is also helpful. Our study group includes 17 cases with varying ages between 2 months and 50 years. Eight of them are children and 6 female. Two cases are brothers. The most frequent areas involved are periarticular soft tissues around hip, scapula and elbow. Histopathologic examination reveals histiocytic cells, osteoclast-like giant cells and calcification. In some cases the calcification is abundant and only fibrous tissue can be seen instead of cellular pattern. In one case, ultrastructural examination is done. All cases are treated surgically and 4 recurrences are observed. The differential diagnosis must be based on clinical findings rather than morphological.

KEY WORDS: Tumoral, calsinosis, hyperphosphatemia, calcification.

GENEL BİLGİLER

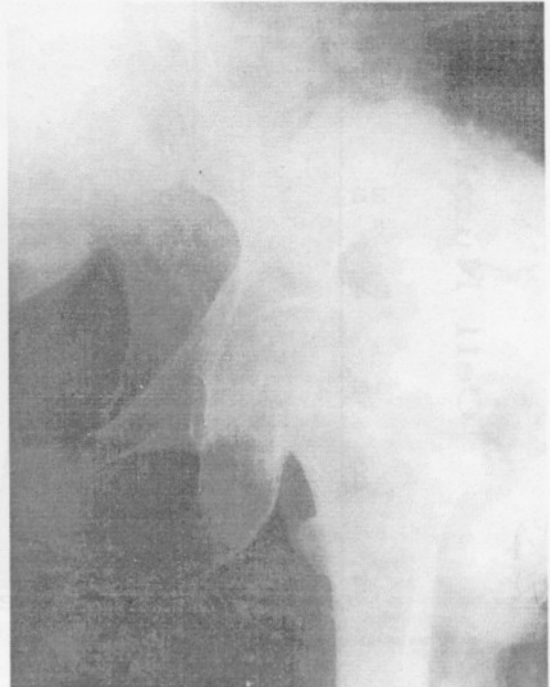
Tümöral Kalsinozis, periartiküler, kalsifiye kitle oluşumu ile karakterize bir patolojidir (1,2). Vakaların bir kısmı ailevidir (1,3,4). Otozomal dominant geçiş gösterdiği, ancak aynı aileden farklı bireylerde, değişik bulgular verebileceği bildirilmektedir (3). Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, 50 yaşın üzerinde nadirdir (2,5). Çoğu multipl yerleşimlidir (1). Böbrek yetmezliği, D hipervitaminozu ve süt-alkali sendromu gibi, kalsiyum birikimine neden olan hastalıklardan farklı olarak, kan kalsiyumu normaldir ancak hiperfosfatemide saptanabilir (6). Tekrarlayan minör travmaların tetiği çektiği ve ayrıca böbrekten fosfor atılım yetersizliğinin rolü olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında, kollajen doku ile ilgili bir patolojinin de neden olabileceği öne sürülmektedir (1,2,4,5). En sık yerleşim yerleri kalça, omuz ve dirsek eklemleridir (1,7,8,9). Genellikle yıllar içinde büyüme gösterir (5). Mikroskopik görünümü, aktif veya inaktif döneme bağlı olarak farklılık gösterebilir. Aktif dönem hücresel olup, histiositik hücreler ve osteoklast benzeri dev hücreler, iltihabi hücreler ve fibroblastlar, kalsifikasyon içerir. İnaktif dönemde ise kalsifikasyon ön plandadır (1,2,10). Ayırıcı tanıda, diğer yumuşak doku kalsifikasyon nedenleri dikkate alınmalıdır (11). Tedavide total rezeksiyon ve fosfor bağlayıcı preparatlardan yararlanılır (1,5,9). Tamamı çıkarılmadığı takdirde nüksler görülür (1).

MATERYEL VE METOD

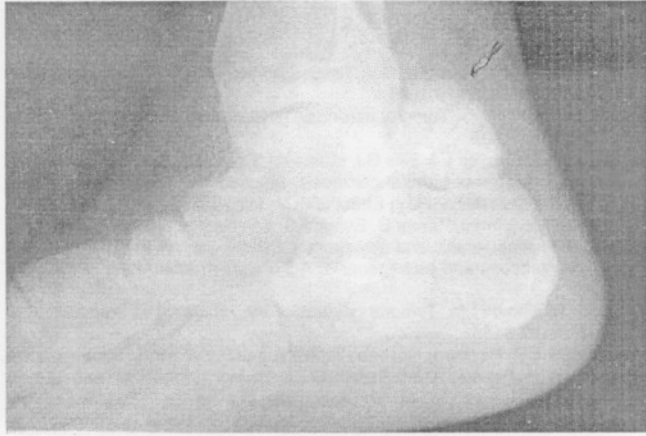
İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde kayıtlı, 1962-1999 yılları arasında yer alan 17 Tümöral Kalsinozis olgusu incelenmiştir. Olgulara ait, formalinde fikse dokuların parafin bloklarından kesitler hazırlanarak Hematoksilen-Eosin ile boyanmıştır. Ayrıca bir olguda, glutaraldehid içinde fikse edilen dokular, elektron mikroskopik incelemeye alınmıştır.

BULGULAR

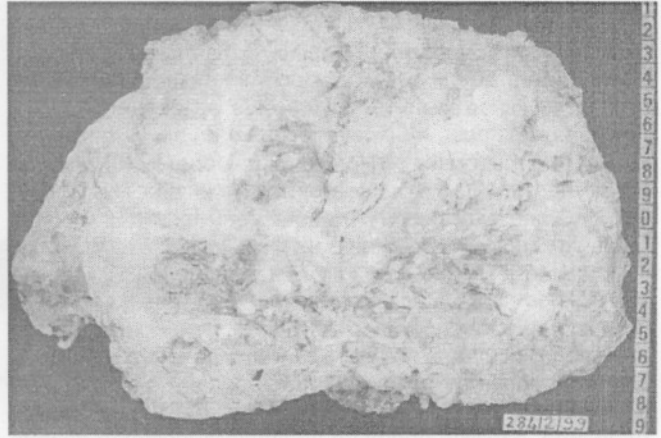
Serimiz daha önce 9'u yayınlanmış 17 olgudan oluşmaktadır. Olguların yaşları, 2 ay-50 yaş arasında değişmektedir. Ortalama yaş 20'dir. Onyediler olgunun 6'sı kadın, 8'i çocukluk çağındadır. Yaşları, kliniğe ilk gelişlerinde 11 ve 12 olan iki olgu kardeşler. Kitle varlığı ile ilgili süreler, 2 aylık olgu dışında, 1-12 yıl arasındadır. En sık şikayet nedeni kitledir. Bunun dışında fistüle olmuştur olgularda, akıntı önemli bir şikayet denidir. Dokuz olguda lezyon multipl yerleşim göstermektedir. En sık yerleşim yerleri kalça, skapüler bölge, dirsek ve



Resim 1. Kalça ekleminde büyük kalsifiye kitle.



Resim 2. Ayak yerleşimli tümöral kalsinozis olgusu.



Resim 3. Uyluk yerleşimli lezyonun makroskopik görünümü.

diz eklemi çevresidir. Kitle çapları 3-20 cm arasında değişiklik göstermektedir. Radyolojik incelemede, çoğu eklem çevresinde yer alan, opasiteler görülmektedir. Bazıları tek büyük nodül halinde, bir kısmı ise, küçük nodüllerin birleşmesinden oluşan, lobüle kenarlı kitleler şeklindedir. Bunların büyük bir kısmı solid yapıda, sarımsı-beyaz ve multilobüle, bazıları kalsifiye, daha az bir oranda ise multikistik yapıdadır. Mikroskopik görünüm, bazı olgularda daha hücreli, diğerlerinde ise ön planda kalsifikasyon şeklindedir. Hücreli komponent, histiyositler, multinükleer dev hücreler, fibroblastik hücreler ve lenfositlerden oluşmaktadır. Bunlar, ortaları kalsifiye granülom benzeri yapılar oluşturmaktadır. Eski lezyonlarda ise, büyük kalsifiye kitlelere, fibröz doku eşlik etmektedir. Bazı olgularda, bu özellikler kist cidarında yer almaktadır. Elektronmikroskopik incelemede hücre içi ve dışı kristal yapıları izlendi. Tüm olgular cerrahi olarak tedavi edilmişler, bunların dördünde nüks saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kalsifikasyonu üç büyük başlık altında toplamak mümkündür (12). Bunlardan ilki, Ca ve P düzeylerindeki artışla seyreden, metabolik nedenli metastatik kalsifikasyondur. Hiperparatiroidizm, süt-alkali sendromu, D hiper vitaminozu ve bu yazının konusu olan ve bazı yazarlarca "idyopatik tümöral kalsinozis" olarak adlandırılan TC bu gruba girerler (12,13). Diğer geniş bir grup, Ca ve P değerlerinde bir artış olmaksızın hasara uğramış, nekrotik-ölü dokularda meydana gelen distrofik kalsifikasyondur. Ehlers-Danlos sendromu, venöz kalsifikasyon, kristal depo hastalıkları bu grupta yer alırlar (11). Son grup ise skleroderma, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit gibi hastalıklarda sık rastlanan ve kalsinozis universa-

lis/kalsinozis sirkumskripta olarak adlandırılan kalsinozis grubudur (12,14). TC'nin oluşum mekanizması tam olarak bilinmese de, olguların bir çoğunda yüksek fosfor değerlerinin gösterilmiş olması, bu lezyonu "metabolik" başlığı altına koymaktadır (13). TC'de, böbrekten fosfor atılımının düşük düzeyde veya tübüler emiliminin artmış olduğu ileri sürülmektedir (1). Buna ek olarak tekrarlayan travma, kanama, yağ nekrozu, kollajenizasyon, kollajenoliz, kalsifikasyon basamaklarının, oluşum aşamalarını gösterdiği düşünülmektedir (1,5,14,15). Nedeni ne olursa olsun, yumuşak doku kalsifikasyonlarında morfoloji birbirinden çok farklı değildir (16,17). Böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen, sekonder hiperparatiroidizmde ortaya çıkan kalsifikasyondaki ışık ve elektronmikroskopik bulgular, idyopatik TC'deki bulgulardan farklı değildir (17). Kişisel deneyimlerimiz de bunu doğrulamaktadır. Bu tip lezyonlarla karşılaştığında, geniş klinik bilgi ayırımı büyük ölçüde mümkün kılacaktır. Bu çalışmada, polikistik böbrek hastalığına bağlı diyaliz tedavisi veya enjeksiyon



Resim 4. Kalsifikasyon, histiyositler, multinükleer dev hücrelerden oluşan tipik görünüm (HE x310).

anamnezi gibi, kalsifikasyonu açıklayacak primer nedenleri olan hastalar seri dışında bırakıldı. Çalışma retrospektif olduğundan ve 30 yılı aşkın bir dönemi kapsadığından klinik bilgi, özellikle de fosfor düzeyleri elde edilemedi. Olgularımız yaş ortalaması, multipl yerleşim ve en sık yerleşim yerleri açısından literatür bilgileri ile uyumludur (1,2,5). Yapılan çalışmalarda, ailevi olgulardan söz edilmektedir (1). Bunlardan birisinde aynı ailenin 4 jenerasyonu taranmış ve farklı bulgulara sahip 9 TC'li olgu saptanmıştır (3). Olgularımızın ikisi, yaşları ilk başvuruda 11 ve 12 olan iki erkek kardeşdir. Her ikisinde de multipl lezyon mevcuttur. Büyük kardeşte 26 yıllık izleme sonucunda, toplam 7 kere, bazıları fistüleize yeni lezyon oluşumu ve nöksler saptanmıştır. TC olgularının, otozomal dominant geçiş gösterdiği, ancak her bireyde değişik seyirde görülebileceği vurgulanmaktadır (3). Bu tip taramalarda, özellikle dental ve oftalmolojik inceleme gözardı edilmemelidir (6,18). Kısa, bulböz kökler ve pulpa kavitesinde görülen patolojiler patognomoniktir (3). Böylelikle erken tanıya varılıp, kitleler büyümeden kontrol altına alınabilir. TC yavaş seyirli bir lezyondur ve hastalarda genellikle yıllardır varolan kitle şikayeti mevcuttur. Olgularımızda da, çoğu 4 yıldan fazla olan, 1-10 yıl arasında değişen kitle şikayeti saptanmıştır. Olgularımızın ikisinin, biri 2 diğeri 6 aylık iki bebek olması ilginçtir. Bu, uzun süreli seyir ile çelişkili gözükmektedir. Her ikisinde de, bu lezyonları açıklayacak primer bir neden belirlenememiştir. Literatürde konjenital TC olgusuna rastlanmamıştır. Ancak, konjenital el deformitesi ve buna eşlik eden TC'li iki olgudan, farklı iki yayında söz edilmektedir (19,20). Diğer bir çalışmada, bir yaştan altında tek bir olgu bildirilmektedir (21). Bu nedenle, çok nadir de olsa konjenital olgular olabileceği düşünülebilir. Klinik ön tanımlarda, özellikle fistülü olanlarda tüberküloz ön planda yer almaktadır. Küçük çocuklarda, hamartom ve lenfanjiyom ön tanımda dikkati çekmektedir. Olgularımızın makroskopik, mikroskopik ve elektronmikroskopik bulguları literatürde yer alan olgularla uyumludur. Olgulara ait patoloji raporları geriye dönük olarak incelendiğinde, bazılarının "kalsifikasyon içeren yabancı cisim granülasyonu" şeklinde tanı aldığı görülmüştür. Lezyonu tarif etme açısından yanlış olmamakla birlikte, kliniği özel bir antite açısından uyarmada eksik olduğu gözlenmiştir. Yaygın olarak tercih edilen tedavi şekli olan cerrahi, tüm olgularımızda uygulanmıştır. Bunların dördünde nöks saptanmıştır. Sonuç olarak, histopatolojik özellikleri spesifik olmayan, ancak klinik olarak çok iyi tanımlanmış bu antitenin bilinmesi, bu özel hasta grubunun belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumors. Mosby St Louis Baltimore, 3. baskı, 1995; 1039-1045.
2. Hacıhanefioğlu U: Tumoral calcinosis. J Bone and Joint Surg 1978; 60-A(8): 1131-1135.
3. Lyles KW, Burkes EJ, Ellis GJ, Lucas KJ, Dolan EA, Drezner MK: Genetic transmission of tumoral calcinosis. Autosomal dominant with variable clinical expressivity. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60(6): 1093-1096.
4. Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB: Familial tumoral calcinosis: a clinical, histopathologic and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. Am J Surg Pathol 1993; 17(8): 788-802.
5. Kırk TS, Simon MA: Tumoral calcinosis. J Bone and Joint Surg 1981; 63-A(7): 1167-1169.
6. Abraham Z, Rozner I, Rozenbaum M: Tumoral calcinosis: report of a case and brief review of the literature. J Dermatol 1996; 23(8): 545-550.
7. Apostolou T, Tziamalıs M, Christodoulidou C, Fountas P, Billis A: Regression of massive tumoral calcinosis of the ischium in a dialysis patient after treatment with reduced calcium dialysate and i.v administration. Clin Nephrol 1998; 50(4): 247-251.
8. Smith GG, Schman A: Tumoral calcinosis. J Bone and Joint Surg 1967; 49-B(4): 698-703.
9. Yamaguchi T, Sugimoto T, Imai Y, Fukase M, Fujita T, Chihara K: Successful treatment of hyperphosphatemic tumoral calcinosis with long-term acetazolamide. Bone 1995; 16(4) Suppl: 247S-250S.
10. Pakasa NM, Kalengayi RM: Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. Histopathology 1997; 31(1): 18-24.
11. Stewart VL, Herling P, Dalinka MK: Calcification in soft tissues. JAMA 1983; 250(1): 78-81.
12. Black AS, Kanat IO: A review of soft tissue calcification. J Foot Surg 1985; 24 (4): 243-250.
13. Dalinka MK, Melchior EL: Soft tissue calcification in systemic disease. Bull NY Acad Med 1980; 56: 539-563.
14. Smack D, Norton Sa, Fitzpatrick JE: Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. Int J Dermatol 1996; 35(4): 265-271.
15. Kindblom LG, Gunterberg B: Tumoral calcinosis: An ultrastructural analysis and consideration of pathogenesis. APMIS 1988; 96(4): 368-376.
16. Steinbach LS, Johnston JO, Tepper EF, Honda GD, Martel W: Tumoral calcinosis: radiologic-pathologic correlation. Skeletal Radiol 1995; 24(8): 573-578.
17. McGregor DH, Mowry M, Cherian R, McAnaw M, Poole E: Nonfamilial tumoral calcinosis associated with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism: report of two cases with clinicopathological, immunohistochemical, and electron microscopic findings. Hum Pathol 1995; 26 (6): 607-613.
18. Ghanchi F, Ramsay A, Coupland S, Barr D, Lee WR: Ocular tumoral calcinosis: a clinicopathological study. Arch Ophthalmol 1996; 114(3): 341-345.
19. Evans DM, Lewis JS: Tumoral calcinosis associated with congenital malformation of the hand. J Hand Surg (Br) 1994; 19(5): 647-652.
20. Itoga H, Jones JM, Hooper G: Soft tissue calcification in children with terminal transverse defects of the upper limb, is it tumoral calcinosis? J Hand Surg (Br) 1994; 19(5): 642-646.
21. Niall DM, Fogarty EE, Dowling FE, Moore DP: Spontaneous regression of tumoral calcinosis in an infant: a case report. J Pediatr Surg 1998; 33(9): 1429-1433.