

## Çocukluk Çağı Hemanjiomalarında Mast Hücreleri Mast Cells in Childhood Hemangiomas

Levent Yıldız<sup>1</sup>, Oğuz Aydın<sup>1</sup>, Mustafa Bakırtaş<sup>1</sup>, Bedri Kandemir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

Mast hücreleri kimyasal ve immünolojik uyarılar sonrası ortaya çıkan inflamasyonun gelişiminde temel rol oynarlar ve doku fibrozisi ile anjiyogeneziste etkili olurlar. Hemanjiomalar çocukluk çağının en yaygın tümörleridir. Pyojenik granülomalar derinin enfeksiyonu veya minör bir travması sonrası görülen reaktif vasküler lezyonlardır.

Bu çalışmada, Toluidin mavisi boyanmış kesitlerde, uzun süreden beri var olan 11 çocukluk çağı kapiller hemanjioması ile akut başlangıçlı 10 pyojenik granüloma olgusunda, mast hücreleri sayılarak, bu hücrelerin kan damarlarının proliferasyonu ya da maturasyonundaki rolü anlaşılmaya çalışıldı.

Beş büyük büyütme alanında (x400 büyütme) ortalama mast hücre sayısı kapiller hemanjiomada  $7.72 \pm 5.33$  (ortalama  $\pm$  standart sapma), pyojenik granülomada ise  $6.49 \pm 4.57$  (ortalama  $\pm$  standart hata) idi. Kapiller hemanjioma ve pyojenik granüloma grupları arasında fark yoktu ( $p=0.62, p>0.05$ ).

Bu sonuçlar mast hücrelerinin pyojenik granülomada damar proliferasyonu üzerine erken ve temel bir rol oynamayabileceğini, fakat kapiller hemanjiomalarda kan damarlarının involüsyon ve maturasyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Mast hücreleri, kapiller hemanjioma, pyojenik granüloma

Mast cells play an essential role during development of inflammation after chemical and immunological stimulus, and have been implicated in tissue fibrosis and angiogenesis. Hemangiomas are the most common tumors in the childhood. Pyogenic granulomas are the reactive vacuolar lesions that occurs after minor trauma or infection of the skin.

In this study, in sections with stained Toluidine Blue, mast cells were counted 11 longstanding capillary hemangiomas of childhood and 10 pyogenic granulomas of recent onset in an attempt to understand the role of the mast cells in the proliferation or maturation of the blood vessel. The average number of mast cells in five high power field (x400 magnifi-

cation) was  $7.72 \pm 5.33$  (mean  $\pm$  SE) in the capillary hemangiomas and  $6.49 \pm 4.57$  (mean  $\pm$  SE) in the pyogenic granulomas. There was no difference between capillary hemangiomas and pyogenic granulomas in the average number of mast cells ( $p=0.62, p>0.05$ ). These results suggest that mast cells may not play an essential, early role in the proliferation of blood vessels in pyogenic granulomas, but may be related to involution and maturation of blood vessels in capillary hemangiomas.

**Key Words:** Mast cells, capillary hemangiomas, pyogenic granulomas

Mast hücrelerinin kimyasal ve immünolojik mekanizmalar üzerinden ortaya çıkan inflamasyonun gelişiminde, doku fibrozisinde ve anjiyogenezde rol oynadığını gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır<sup>(1,2)</sup>. Mast hücreleri, dermal dokular başta olmak üzere çoğu dokuda bir çok mediatörün ana kaynağı olarak rol oynarlar. Bu mediatörler arasında yer alan heparin, histamin ve TNF- $\alpha$  endotel hücreleri için mitojeniktir. Böylelikle mast hücreleri anjiyogenezisi uyartabilirler. Yine başta dermal dokularda olmak üzere mast hücrelerinden salgılanan IL-8 de dermal anjiyogenezis ile ilişkilidir<sup>(1,2)</sup>.

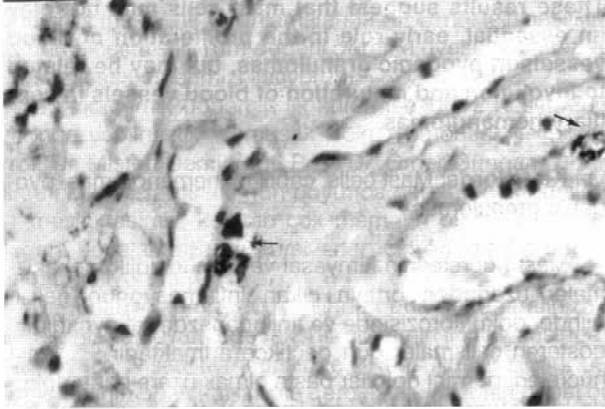
Kapiller hemanjiomalar infantil dönemde 1/100 sıklıkta görülen en yaygın tümördür. Değişik serilerde tüm vasküler tümörlerin % 32'si ile % 42'sini oluşturdukları bildirilmektedir<sup>(3)</sup>.

Pyojenik granülomalar (lobüle kapiller hemanjioma) ise deride enfeksiyon veya minör bir travmayı takiben ortaya çıkan reaktif vasküler bir lezyondur<sup>(3)</sup>.

Bu çalışmada kronik doğal bir gidişe (büyüme, maturasyon, involüsyon) sahip olan kapiller hemanjiomalar ile akut başlangıçlı, reaktif (nonneoplastik) bir lezyon olan pyojenik granülomalar mast hücrelerinin dağılımı ve yoğunluğu açısından incelenmiş; bu vasküler lezyonlarda, mast hücrelerinin proliferasyon ve/veya maturasyon üzerine olan etkileri sorgulanmış ve sonuçlar literatür ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış, ardışık seçilen 10 kapiller hemanjioma ve 11 pyojenik granüloma olgusu alındı. Olgulara ait cerrahi spesimenlerin tümü eliptik eksizyon materyaliydi ve bunlara 24 saatlik tamponlanmış nötral formalin fiksasyonu uygulandı. Rutin doku takibi sonucu elde edilen parafin bloklar 4-6 mikrometre kalınlığında kesildi ve H&E kesitleri hazırlandı. İncelenen camlar içerisinde lezyonu en iyi temsil ettiği düşünülen mast hücreleri için toluidin mavisi boyası yapıldı. Her olgu için Toluidin mavisi kesitleri Olympus BX50 mikroskopta 10x oküler ve 40x objektif büyütmesinde incelendi ve 5 büyük büyütme alanında mast hücreleri sayılarak ortalama mast hücre sayısı hesaplandı ve dağılım özellikleri incelendi. İki grup ortalama mast hücre sayıları arasındaki farklar Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi.



**Resim 1:** İnvolyoner değişiklikler gösteren kapiller hemanjioma olgusunda mast hücreleri (oklar) (Toluidin blue, x400)

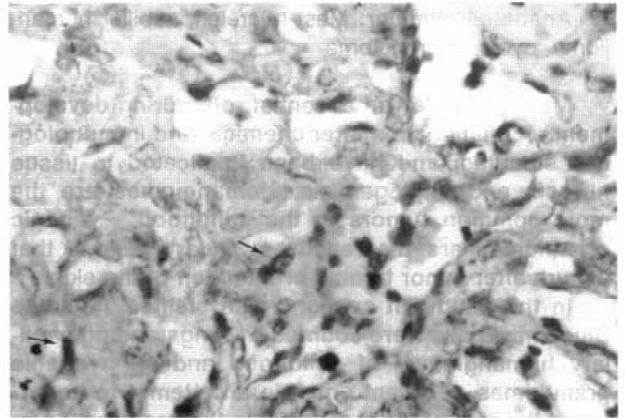
## BULGULAR

Çalışmaya alınan ve 11 kapiller hemanjioma ve 10 pyojenik granülomadan oluşan vasküler lezyonların tümü çocukluk çağındaki hastalara aitti ve kutanöz yerleşimliydiler. Kapiller hemanjioma grubunu oluşturan hastalar 7 ay-14 yaş arasında dağılmaktaydı ve ortalama yaş 8.80 idi. 10 olgunun 6'sı kız (%60) ve 4'ü erkekti (%40). Öykülerinden, olguların tümünde lezyonun doğumdan itibaren var olduğu öğrenildi. 11 olgudan oluşan pyojenik granüloma grubunda ise hasta yaşları 11 ay-14 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 10.63'dü. Olguların 6'sı erkek (%54.5) ve 5'i kızdı (%45.4). Olguların tümünde lezyonlar ya kutanöz enfeksiyon (1 olgu), ya travma (9 olgu) ya da ilgisiz bir neden ile uygulanan cerrahi işleme (1 olgu) ikincil olarak, akut biçimde ortaya çıkmıştı. Kapiller hemanjiomalar H&E kesitlerinde şişkin endotelial hücreler ile döşeli, doku içerisinde sıkıca paketlenmiş, lümenleri seçilebilen, proliferen damarlar-

dan oluşmaktaydı. Lezyon yüzeyleri genellikle sağlam bir deri ile örtülüydü. Toluidin mavisi kesitlerinde mast hücrelerinin ara dokuda, vasküler yapılar çevresinde yoğunlaşarak dağılım gösterdikleri dikkati çekti (Resim 1). Mast hücreleri morfolojik olarak bir fibroblastı anımsatacak şekilde - iğsi, uzantılı bir sitoplazma içerisine yerleşmiş, veziküler dağılımlı kromatin içeriğine sahip oval ya da hafifçe iğsi çekirdekli hücreler olarak tanınmaktaydı. İğsi sitoplazmalar içerisinde Toluidin mavisi ile metakromazi oluşturan, üniform büyüklükte granüller dikkati çekiyordu. Işık mikroskopi düzeyinde çok güvenilir olmayacağı için degranülasyon değerlendirilmedi. Bu grupta 5 büyük büyütme alanında ortalama mast hücresi sayısı  $7.72 \pm 5.33$  olarak hesaplandı. Pyojenik granülomalar H&E kesitlerinde daha değişken bir çap dağılımına sahip, genellikle tek sıra ve şişkin endotel nücreleri ile döşeli ve doku içerisinde lobülasyon gösteren damarlardan oluşuyordu. Yüzeydeki deri genellikle ülser idi ve ara doku inflammatuar hücre infiltrasyonu gösteriyordu. Toluidin mavisi kesitlerinde mast hücrelerinin bu infiltrasyon içerisinde düzensiz ve özelliksiz bir dağılım gösterdiği dikkati çekti (Resim 2). Mast hücreleri kapiller hemanjioma grubundakilere benzer morfolojik özellikler göstermekteydi. Ortalama mast hücresi sayısı  $6.49 \pm 4.57$  idi. İki grup arasında ortalama mast hücre sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.62$ ,  $p>0.005$ ).

## TARTIŞMA

Çocukluk çağıının en yaygın tümörleri olan kapiller hemanjiomaların büyük çoğunluğu doğumdan sonraki 3-5 haftalarda ortaya çıkarlar ve kendilerine özel bir doğal gidiş gösterirler. Bu doğal gidiş büyüme, matürasyon ve involüsyon (regresyon) evrelerini kapsar. Bu lezyonların ortaya çıkış ve gerilemesinin nedenleri pek çok araştırmanın konusu olmuş ve bu doğal gidiş lezyonu oluşturan endotel hücresi, perisit, inflammatuar hücreler ve mast hücreleri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır <sup>(4,5,6)</sup>.



**Resim 2 :** Pyojenik granüloma olgusunda mast hücreleri (oklar) (Toluidin blue, x400).

Jin proliferasyon ve regresyon fazındaki hemanjiomalarda mast hücrelerini karşılaştırmış ve ortalama mast hücre sayılarını proliferatif fazda neredeyse 5 kat daha fazla bulmuştur<sup>(4)</sup>. Dethlefsen ve ark. yaptıkları ultrastrüktürel çalışmada proliferatif fazdaki hemanjiomalarda mast hücrelerinin çok sayıda parmaklı sitoplazmik uzantıya sahip olduğunu ve bu uzantıların damar bazal membranları ve komşu bağ dokusu hücreleri arasında bir iletişim ortaya koyacak tarzda yerleşim gösterdiğini belirtmiştir<sup>(5)</sup>. Pasyk ve ark. ise yaptıkları çalışmada hemanjiomaların büyüme fazına doğru ilerledikçe içerdikleri mast hücre sayısının azaldığını göstermiştir<sup>(6)</sup>. Woodrow ve ark. da hızlı büyüme gösteren bir konjenital hemanjioma olgusunun çevre normal dokuya göre mast hücre yoğunluğunun anlamlı biçimde artmış olduğunu bildirmişlerdir<sup>(7)</sup>.

Mast hücreleri salgıladıkları bir çok kimyasal mediatör ile kapiller endotel üzerinde yeni damar gelişimini uyuracak bir etki gösterirler. Benzer biçimde damar endotelinden salgılandığı bilinen MGF (Mast cell growth factor) de mast hücrelerinin diferansiyasyon, migrasyon ve aktivasyonunda etkili olmaktadır. Buradan anlaşılabileceği üzere; mast hücre varlığı ile neovaskülarizasyon arasında bir ilişki olduğu gibi bunun tersi de doğrudur ve mast hücrelerinin neovaskülarizasyon alanlarında süregelen bir yoğunluk göstermelerinde de damar endotelileri etkili olmaktadır. Mast hücrelerinin dokularda tespiti için Toluidin blue boyasına ilave olarak başka belirleyicilerden de yararlanılmaktadır. İmmünohistokimyasal yöntemler ile anti CD68, anti HAM56, ve anti B-FGF bu mast hücre belirleyicilerinin başında gelmektedir<sup>(8)</sup>.

Bizim çalışmamızda hastalarda uzun süreden beri var olan ve involüsyoner değişiklikler gösteren kapiller hemanjiomalar, akut başlangıçlı pyojenik granülomlar ile, mast hücre yoğunluğu ve dağılımı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda mast hücreleri için ucuz ve etkili histokimyasal bir yöntem olan toluidin Blue boyası kullanılmıştır. Böylece mast hücrelerinin vasküler proliferasyonu başlatıcı bir etkiye mi sahip oldukları, yoksa vasküler lezyonları involüsyon/matürasyona iten bir etki

mi içerdikleri sorusu cevaplanmaya çalışılmıştır.

Neoplastik bir olay olmaktan çok reaktif bir olay olarak ortaya çıkan pyojenik granülomların küçük bir farkla da olsa daha az mast hücresi içerdiği gözlenmiştir. Daha belirgin olması beklenen ancak literatür ile çelişecek biçimde ortaya çıkan ve iki lezyon tipi arasında istatistiksel olarak da anlamlı olmayan bu fark kapiller hemanjiomlardaki involüsyoner değişikliklerin yoğunluğu ile açıklanabilir. Vasküler proliferasyonun yoğun olarak gözlemlendiği akut gelişimli pyojenik granülomlardaki mast hücre yoğunluğunun düşüklüğü ise reaktif (nonneoplastik) gelişen vasküler proliferasyonun mast hücreleri dışında gelişen mekanizmalar üzerinden olduğunu düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Suzuki N, Horiuchi T, Ophta K, Yamaguchi M, Ueda T, Takizawa H et al. Mast cells are essential for the full development of silica induced pulmonary inflammation. A study with mast cell-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:475-483.
2. Qu Z, Liebler JM, Powers MR, Galey T, Ahmadi P, Huang XN et al. Mast cells are major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and cutaneous hemangioma. *Am J Pathol* 1995;147(3):564-573.
3. Calonje E. Vascular tumors. In: Elder D, Eds. *Lever's Histopathology of Skin*, eighth ed. New York: Lippincott-Raven, 1997;895-902.
4. Jin BR. Histological and clinical characteristics of cutaneous hemangiomas and vascular malformations. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1993;31(1): 46-48.
5. Dethlefsen SM, Mulliken JB, Glowacki J. An ultrastructural study of mast cell interactions in hemangiomas. *Ultrastruct Pathol* 1986; 10(2): 175-183.
6. Pasyk Ka, Charry GW, Grabb WC, Sasaki GH. Quantitative evaluation of mast cells in cellularly dynamic and adynamic vascular malformation. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73(1):69-77.
7. Woodrow SL, Hadfield-Jones SE. Enlarging congenital haemangioma in an adult - a new entity? *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:283-286.