Benign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri'nin (BPSKT) Patolojisi

Aydın Sav *

HİSTOLOJİ

Normal periferik sinir kılıfı, en dıştaki epinöral bağ dokusu tabakası, bunun hemen altında sinir fasiküllerini kuşatan perinöral doku ile bunun altında herbir sinir fasikülü içinde aksonlar ile myelin kılıfları arasında bulunan endoneriumdan oluşur. Endoneral doku Schwann hücreleri ile daha az miktarda olmak üzere fibroblastlardan oluşur. Perinörium içindeki hücreler gerek fonksiyonları gerekse de morfolojik özellikleri nedeniyle özelleşmiş hücrelerdir. Bu hücreler immunositolojik ve ultrastrüktürel özellikleri bakımından Schwann hücrelerinden oldukça farklıdırlar. Birçok sinir kılıfı tümörü ya yalnızca Schwann hücrelerinden oluşurlar (Schwannoma) ya hem Schwann hücresi hem de fibroblastlardan oluşur (nörofibroma) veya yalnızca perinöral hücrelerden (perinöroma) oluşurlar [62,64]

Tanımlama

Benign periferik sinir kılıfı tümörleri (BPSKT) schwannoma'lar (nörilemmoma, nörinoma, akustik nörinoma), nörofibromalar ve perinöromalardır.

Bunlar, genelde Schwann hücrelerinden gelişirse de, bazı tiplerinde Schwann hücreleri yanısıra, değişik oranda fibroblastlar, perinöral hücreler de içerirler.

Çoğu BPSKT'nin Schwann hücrelerinden geliştiği, immunhistokimyasal ve elekron mikroskopik (EM) olarak gösterilmiştir. Bu yüzden BPSKT'nin çoğunu "schwannoma"lar oluşturur.

Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yeni tümör sınıflandırmasında schwannoma'ların pleksiform, sellüler, melanotik ve psammomatöz melanotik ve malign türleri vardır. Bunlardan, sellüler, melanotik ve psammomatöz melanotik tipler sınıflandırmaya yeni alınmıştır.(Tablo 1) [46].

Nörofibromalar, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve perinöral hücreler ve retiküler liflerden oluşur ve daha azdır. Ayrıca çok seyrek olarak, perinöral hücrelerden gelişen perinöromalar izlenir. Periferik sinir kılıfı tümörlerinin malign şekillerine MPSKT denir[46].

Çerçeve içinde olan ve gri zemin üzerinde işaretlenen tümör cinsleri ve tanımları Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmiştir.

Bu tümörün klasik schwannoma (nörilemmoma) [73], pleksiform schwannoma[34], melanotik schwannoma[27,45,63,83], psammomatöz melanotik schwannoma [12], farklı differansiasyon gösteren schwannoma, sellüler schwannoma [13,15,26,94,95],

ICD-O*		
2.1.	Schwannoma (Nörelemmoma, nörinoma	9560/0
2.1.1	Sellüler	
2.1.2	Pleksiform	
2.1.3	Melanotik	
	Psammomatöz melanotik	
2.2.	Nörofibroma	9540/0
2.2.1	Soliter (sınırlı)	9540/0
2.2.2	Pleksiform	9550/0
2.3.	Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) (Nörojenik sarkom. Nörofibrosarkoma, Anaplastik nörofibrom. "Malign sichwannoma")	9540/3
2.3.1	Epiteloid MPSKT	
2.3.2	Mezenkimal ve veya epitelial differansiasyon gösteren MPSKT	
2.3.3	Melanotik MPSKT	

Not: D.S.Ö'nün kitabından olduğu gibi alındığı için numaralandırma aynen korunmuştur.
* ICD-O : International Classification of Diseases - Oncology.

2.1. Schwannoma (Nörilemmoma, nörinoma)

Fiziform şekilli neoplastik Schwann hücrelerinden oluşan kapsüllü ve bazen kistik tömürler.

Lezyonların çoğunda iki temel histolojik patterni bulunur, sıklıkla palizadlarla (Antoni A) eşlik eden füziform hücrelerden oluşan hücre yoğun patten ve daha az sellüler olan gevşek pattern oluşturan sıklıkla hücre sitoplazmalarında lipid bulunun (Antoni B)

Tablo 1 : DSÖ'nün kranial ve spinal perferik sinir kılıfı tümörleri ile ilgili sınıflandırması [46]

psödoglandular schwannoma [24,60], nöroblastoma benzeri nörilemmoma [30] ve malign schwannoma [1,9,14,19,20,21,37,38,39,44,49,50,51,56,58,74,80,81,84,90,93,96,97] gibi bir çok tipi bulunur. Çok seyrek istisnaları olmakla birlikte schwannomlar yavaş büyüyen, Schwann hücrelerinden kökenini alan ve kollajenöz matriks içinde bol miktarda Schwann hücresi içeren benign tümörlerdir. Tipik olarak erişkinleri ve her cinsi de eşit oranda tutan bir tümördür. En sık olarak baş, boyun, posterior mediastinum [86], retroperitoneum ve ekstremitelerin fleksor yüzlerinde görülüp kranial, spinal, periferik ve otonom sinirlerden kökenlerini alırlar [2,3,92]. Sporadik tümörler genellikle soliter olarak ortaya çıkarken nörofibromatosis (NF) tip 2'de görülenler mutipl olurlar [7,35,54,62,64,91].

Schwannoma iyi sınırlı, yuvarlak, kolay farkedilebilen kitle yapan, sinir fasikülü içindeki lokal Schwann hücre proliferasyonundan oluşur. Erken "intranöral" dönemninde fusiform görünümü nedeniyle nörofibromadan ayırdedilmesi

* Marmara Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı

güçtür. Giderek büyüyen tümör çevre sinir fasiküllerini sıkıştırarark epinörium ile kaynaşır. Ana sinir de tümör tarafından kenara itilerek ekzantrik yerleşim gösterir. Tümörün enine kesitlerinde, Bodian boyası gibi gümüşleme esasına dayanarak yapılan boyalarda, aksonların tümör içinde hemen hemen hiç bulunmamasına karşılık çoğunluğu tümör tarafından bir kenara sıkıştırılmış sinir dokusu içinde bulunurlar. Schwannomalar kolay degenere oldukları için kesit yüzeylerinde lipid birikmesine bağlı sarı renkli görünüm ve kistleşmeler ile kanamalar içererek birçok farklı şekillerde görünürler[7,35,54,62,64,91]. Schwannomada çok nadir olmakla birlikte, aslında meme, tükrük bezi tümörleri ile kondroid syringoma gibi epitelial tümörlerde tanımlanmış konsantrik ve radial kollagen patterni olan *kollagen spherulosis* görülebilir[87].

Schwannomaların mikroskopik olarak, tipik bir bifazik doku patterni olup kompakt (Antoni A) ve gevşek mikrokistik alanlardan (Antoni B) oluşur. Yoğun olan Antoni A alanları kolay tanınan ve birbirine paralel fasiküllerden oluşur. Uzamış çekirdeklerin biraraya gelerek aralarında anükleer bir zon bırakarak oluştukları bu yapılar *Verocay cisimcikleri* olarak bilinirler. Antoni B alanları ise gevşek yuvarlak, hipekromatik çekirdekli gevşek örülmüş stellat hücrelerden oluşan ve bu nedenle de içinde bol miktarda kistler, kanamalar ve lipid içeren bir yapı oluşturma eğilimindedirler. Schwannomaların içinde nadiren mitoz görülebilmesine rağmen, mitoz varlığının tıpkı nörofibromalarda olduğu prognoz üzerinde hiçbir anlamlı etkisi yoktur.Perivasküler hemosiderin pigment birikimi ile eşlik eden vasküler hylanizasyon, degeneratif nükleer atipi gibi regressif değişikliklere sıkça rastlanır. Bu tümörlerin ultrastrüktürel incelemelerinde her biri hücreyi çevreleyen ve "*long-spacing kollagen*" olarak bilinen aslen bazal membran materyelinden oluşan madde bulunur. Yine, ultrastrüktürel incelemelerde, Antoni B alanlarının degeneratif oldukları izlenir[85]. Schwannomalar S-100 protein, Leu-7 ve miyelin bazik protein ile kuvvetli immunoreaktivite verirler[40,98]. Ayrıca GFAP reaktivitesi de bulunabilir[33,40,43]. Deneysel rat schwannoma hücre doku kültüründe nöromüsküler kavşaktaki (NMJ) ektrasellüler matriks (ECM) içinde laminin isoformu olan ve entaktin ile ilişkili olduğu gösterilen s-laminin'e karşı monoklonal antikorlar elde edilmiştir[16]. Nöronal tümörler hariç, oligodendroglioma, astrositoma, medulloblastoma, ependimoma, ve meningioma ile schwannomalardaki interstisyal hücreler, makrofajlar ve astrositler bir inter-alfa-tripsin inhibitörü olan bikunin ile immunoreaktivite verir[99]. Ancak schwannoma distrofin ilişkili protein olan utrophin ile immunoreaktivite vermez[59] Schwannoma ve nörofibromada ki monosit makrofaj sistem elemanları zayıf olarak CD 68 antijenine karşı geliştirilen monoklonal antikor Ki-M6 ile immünoreaktivite verir[29]. Hipersellüler schwannomaları MPSKT'den ayırdetmek için uygulanan AgNOR boyası yararlı olmamıştır[79].

Periferik Schwannoma

Periferik schwannomalar duysal, motor, mikst ve otonom sinirlerden çıkarlar[25]. Tümör genellikle soliter olup sinirde belirgin bir bası oluştarana kadar da ağrı yapmaz. Uzun süreli ve kararlı bir büyüme gösteren bu tümörlerde degeneratif ve kistik değişiklikler bulunur[5,34,36,51,67,71,72]

İntrakranial Schwannoma

İntrakranial schwannomalar beşinci [8,53] veya sekizinci[47,31,53,57,61] kafa çiftini tutarlar. Çok daha nadir olarak intraspinal veya intrakranial parenkimdeki perivasküler nöral kompartmanından köken alarak gelişebilirer [69]. Spinal schwannomalarda olduğu gibi,kraniyal olanlar da duysal sinirlerden gelişirler. İntakranial schwannomaların çoğu sekizinci kafa çiftinin meatus akustikus internustaki oligodendroglia ile schwann hücrelerinin geçiş zonundaki vestibüler kısmından köken alırlar[42]. Bu lojdaki schwannomalara yanlış olarak akustik schwannoma adı verilir. Schwannomalar tüm primer intrakranial tümörlerin %8'ini oluşturular[64,75,77]. Kadınlarda daha fazla görülür. Tümör büyüdükçe meatus akustikus internusu genişletir, serebellopontin açıyı doldurur ve sonunda ponsta deformasyona yol açar. İkinci sıklıkta görüldüğü yer trigeminal sinir dallarıdır[4,53]. Diger sinirler daha seyrek tutulurlar[10,23,28,31,36,47,48,68,100].

Spinal Schwannoma

Spinal schwannomalar duysal sinirlerden kökenlerini alıp tüm spinal tümörlerin yaklaşık %30'unu oluştururlar [5,64,75,78] Spinal kordun her tarafında eşit oranda görülürler[78]. Bir kısmı vertebral kanal içinde sınırlı kalırken bir kısmı da intervertebral foraminadan dışarı çıkarak klasik "dumbbell" şekilli tümörleri oluştururlar [32]. Makroskopik ve mikroskopik olarak belirgin şekilde kistik olmaları dışında diğer schwannomalarla aynı özellikleri gösterirler. Küçük bir biopsi alındığında, patoloğun yerini iyi bilmemesi durumunda, Antoni A alanları glioma ile, Antoni B alanları ise bir meningioma ile karıştırılabilir[64,66,76].

Hücreden zengin, farklı miktarlarda mitoz görülebilen çoğunlukla palizadlar ve Verocay cisimcikleri yapmaksızın Antoni A alanları oluşturan bir tümördür. Bu tümörlere sellüler schwannoma denmekte olup MPSKT ile karıştırabilirler [13,26,94,95,97]. Özellikle küçük biopsi yollanan olgularda patolog histolojik özellikleri nedeniyle sellüler bir schwannomayı kolaylıkla bir MPSKT ile karıştırabilir. Ayrıca tanıda yardımcı olabilecek ipuçları: kapsüllü olması, perivasküler hemosiderinin

2.1.1 Sellüler Schwannoma :
Hipersellülarite, Antoni A pattern üstünlüğü, ve farklı oranlarda mitotik aktivite göstermeleriyle ayırdedilirler. Nekroz görülebilir. Schwannomaların temel özelliklerinden olan kapsüllenme ve vasküler hylanizasyon gösterirler.

eşlik ettiği vasküler hiyalinizasyon, daha seyrek olmak üzere Antoni B alanları ile MPSKT'in tersine (yaklaşık MPSKT'lerinin yarısından azında pozitif reaksiyon verir) S-100 protein immunoreaktivitesinin pozitif olması ve EM'de basal lamina formasyonunu bulunmasıdır [64]. Sellüler schwannomalar nadiren nükseder ve metastaz yapmazlar[15,94,95]. Özellikle orta yaşlı kadınlarda ve paravetebral yerleşimli olarak görülürler[64]. Kemik erozyonu, hipersellülarite, seyrek mitozlar, hiperkromazi, nükleer pleomorfizm, seyrek nongeografik nekroz gibi "anaplastik"

bulguları olmasına karşın rekürrens yaklaşık %10 oranında olup hiç metastaz yapmazlar. Olguların yaklaşık %97'inde tek başına cerrahi yeterlidir[7].

Ancient Schwannoma

Kist formasyonu, vasküler hyalinizasyon, kalsifikasyon, kanama, hiperkromazi ile eşlik eden degeneratif nükleer atipi ve multinükleasyon gibi şiddetli degeneratif değişiklikler ile eşlik eden hiposellüler bir tümör şeklinde görülür[18]. Mitoz görülmez[64].

Schwannomaların %5'lik küçük bir kısmı pleksiform veya multinodüler yapılar oluşturarak hemen hemen hiç Antoni B yapısı yapmaksızın gelişirler[34]. Bunların NF ile ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Lezyonların çoğunluğu küçük (0.5-2 cm) olup hareketlidir ve baş-boyun bölgesindeki dermal ile subkütan dokuda bulunurlar. Sitolojik atipi ile seyrek mitozların varlığı prognoz üzerinde etkili değildir. Bu tümörlerde kuvvetli S-100 protein immünoreaktivitesi bulunur[34]. Olguların %18'inde nüks

2.1.2 Pleksiform Schwannoma :

Bağ dokusu içinde ya gruplar ya da dağılmış olarak bulunurak rasemöz, "kurt" benzeri pattern yapan tümör hücrelerinden oluşan bir schwannomadır. Çoğunluğu küçük çaplı olup dermal veya subkütan dokuda bulunur. Az sayıda olmakla birlikte mitozlar bulunabilir.

görülür[64]

Bu kısmında melanin olmakla birlikte schwannomlarda görülen pigmentasyon aslen lipofuscin birikmesine bağlıdır[88]. Melanotik schwannomalar diğer schwannomaların tersine farklı biyolojik davranışlar sergilerler [45]. Küçük bir kısmı malign transformasyon gösterirler. Birçoğu paraksial ve subkütan yerleşimli olup otonom sinirlerden kökenlerini alırlar. Ancak, çok nadir olarak intrakranial olarak (1 tane servikomedüller ve iki tane de pontoserebral açıda) tanımlanmışlardır. NF ile eşlik

2.1.3 Melanotik Schwannoma :

Çok yoğun melanin pigmenti bulunması nedeniyle sitolojik özelliklelerin zor görüldüğü veya görülemediği schwannomadır. Nadir olmakla birlikte psammomatöz kalsifikasyon gösteren tipleri herediter olabilir (Carney triadı).

etmezler. Çok nadir nüks ederler ve bir olgu metastaz yapmıştır [27,63,64,83]

Psammomatöz melanotik schwannoma

İçinde bol miktarda psammoma cisimcikleri bulunan ve bir multisistem kompleks ile birlikte görülen tümördür[12].

Carney kompleksi : Kardiak mikzoma, benek biçiminde pigmentasyon, kalsifiye olan Sertoli tümörü, Cushing hastalığı, endokrin hiperaktivite vardır. Olguların %20'sinde tümör multipl olup duysal, motor ve otonom sinirler ile ve gastrointestinal sistemi tutar[82]. Olguların %68'sinde rekürrens yoktur; ancak %6'sında rekürrens ve %10'unda metastaz görülür[12].

Nörofibromalar, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve bol miktarda kollagen ile retikulinden oluşurlar. Birçoğu kökenini terminal sinirlerden alır. Soliter deri tümörleri yaparlar. Büyük sinirlerden köken alanların sayısı az olmakla birlikte gerek NF ile eşlik etmesi gerekse de malign transformasyonun fazla görülmesi nedeniyle önem taşırlar [7,35,54,64,70,91]. Malign schwannomaların hemen tamamında, rabdomyosarkoma, liposarkoma, ve sinovyal sarkomlarda da immunoreaktivite

2.2 Nörofibroma:

Kısmen dermal ve subkütan dokuda bulunan iyi sınırlı, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve perinöral hücrelerden oluşan diffüz tümördür. Lezyon, gerek kollagen ve müköz madde içeriği gerekse de hücre yoğunluğu açısından farklılıklar gösterir.

Teker teker veya birbirini kesen demetler yapan tümör hücrelerinin dalgalı (serpentin) çekirdek ve hücre sınırları bulunur. Uzun süreli tümörlerde, görülen acaip şekilli çekirdeklerin bulunması bir degenerasyon özelliği olup prognoz açısından hiçbir değer taşımazlar. Büyük tümörlerdeki özellikle proksimal ve distal kısımlarında normal sinir ile tümör geçiş bölgeleri ile küçük tümörlerde fibrillerin birbirlerinden ayrılmadığı alanlarda nöritler kolayca gösterilebilirler. Antoni A veya B-patterni bulunmaz. Fakat, fokal palizadlar (Meissner korpüskülleri) ile sıkı girdaplar (Pacini korpüskülleri) görülebilir. Bazı nörofibromlarda Schwann hücrelerinden çok yoğun alanların bulunması nedeniyle lezyon "nörofibroma içindeki bir schwannoma" zannedilebilir. S-100 protein ve Leu-7 immunoreaktivitesi hemen her zaman bulunur. Bol miktarda mast hücresi bulunur. Nörofibromlar ya soliter olarak ya da nörofibromatosisin bir komponenti olarak bulunurlar.

veren tümör supressör geni olarak bilinen ve kromozom 17'in kısa bacağında bulunan p53 gen antikorları olarak bilinen RSP-53 pozitif olarak bulunur [44]. Nörofibromalarda görülen hipertrofik perisit sitoplazmaları ile malign schwannomadaki peritümöral benign alanlardaki perisitlerin içinde bol miktarda smooth muscle alpha actin (SMAA) bulunur[38].

Kütanöz nörofibroma

Derideki terminal sinirlerden kökenini alan bu tümörler genellikle yüzeyel olup yavaş yavaş yüzeye doğru büyüyerek pedinküllü, yumuşak, ağrısız lokalize fakat kapsülsüz oldukları için de dermis veya subkütan dokuyu infiltre eder. NF tip I'in tipik bulgusu olarak multipl olduklarında hem çapları büyüktür hem de şekil bozukluklarına neden olurlar. Nörofibromaların çoğunluğu soliter ve NF ile eşlik etmeyen yüzeyel deri lezyonları olup kolayca çıkarılabilirler. Malign transformasyon çok

2.1.1 Soliter (sınırlı) Nörofibroma:

Sıklıkla nörofibromatosis ile eşlik etmeyen tek veya globüler nörofibromadır.

nadirdir[64].

Histopatolojik olarak nörofibromaların hemen hepsi farklı

miktarlarda kollagen ve retikülin içeren ve mukopolisakkaridlerden zengin bir gevşek matriks içindeki dalgalı nukleuslu uzun Schwann hücrelerinin yaptığı birbirini kesen ve çaprazlayan elemanlardan oluşur. Tümör büyürken ana sinir dokusunu içine uzandığı için, yapılan gümüşleme boyalarında, tümörün içinde sağlam aksonlar görülür. Bu tümörlerde farklı büyüme patternleri görülebilir; örneğin, storiform (storiform perinöral fibroma), taktil veya basınç reseptörlerini taklit eden differensiasyon (pacinian nörofibroma), epitelioid özellikler veya melanin üretimi (melanotik nörofibroma) gibi. Schwannomaların tersine, nörofibromalar gerek köken aldıkları siniri gerekse de çevre dokuları kolayca infiltre ederler. Olguların çoğunda vimentin immunoreaktivitesi pozitif olup fokal S-100 protein ve Leu-7 pozitivitesi de gösterir. EM'de Schwann hücreleri, fibroblastlar ile perinöral hücreler gösterilmiştir[64].

İntrakranial nörofibroma

Nörofibromalara servikal, brakial, lumbar ve sakral bölgelerdeki büyük sinir gövdelerini tuttukları zaman malign transformasyon potansiyelleri çok yüksektir. Bu tür tümörler genellikle NF ile eşlik ederler ve birçok sinir segment ve dalını aynı tutabilirler. Makroskopik olarak "bir çuval kurt" görünümüne neden olan sinir içindeki herbir sinir fasikülünün içinde ve çevresindeki tümör proliferasyonudur. Kesit yüzlerinde parlak ve jelatinöz görünümlü olan ve giderek büyüyen fasiküller sonunda ortaya pleksiform bir yapının çıkmasına neden olurlar. Pleksiform nörofibroma, NF tip I için patognomoniktir. Vücudun birçok büyük kısmını olduğu gibi tutabilen bu lezyonlar, kemik ve yumuşak dokuların hipertrofisinin de bulunabildiği deri hiperpigmentasyonu ve genişlemesi ile eşlik eder. Tümör çevre dokuları infiltre etmesine karşın olguların birçoğunda sinir iliteminde bozukluk olmaz. Histopatolojik olarak, bu tümörlerde tıpkı kütanöz nörofibromalardaki gibi bir doku kompozisyonu bulunur. Nükleer pleomorfizm çok anlamlı olmamakla birlikte, pleksiform nörofibromaların yaklaşık % 5'inde mitozlarla birlekte görülen hipersellülarite alanlarının varlığı malign transformasyon için önemli bir bulgu olarak kabul edilir[17,64,65,98].

Nörofibromatosis varyantları (NF tip 1: periferik ; NF tip 2: santral)

Sinir kılıfı tümörleri denince mutlaka von Recklinghausen hastalığı (nörofibromatosis) ile eşlik eden tümörler akla gelir. Bu otozomal dominan hastalıkta başlıca iki tipte sinir kılıfı tümörü görülür: 1) tip I (periferik nörofibromatosis) ; 2) tip 2 (santral nörofibromatosis) [54,64].

Nörofibromatosis tip I daha sık görülen şekli olup görülme sıklığı 1/3000 doğumdur. Hastalıktaki genetik lokus 17 numaralı kromozomdadır[71]. Hastalık erken yaşta ortaya çıkan çok sayıda "cafe au lait" lekeleri, aksiller benler ve deri ile lokal nörofibromlar, pleksiform nörofibromlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri ile ve daha seyrek olarak schwannomalarla eşlik eder[5,22,52,72,84,98] Pleksiform nörofibroma NF tip I için patogonomonik kabul edilir [5,17,34,36,51,67,71,72].

Nörofibromatosis tip 2, çoğunlukla erişkinlerde ortaya çıkmakta olup daha seyrek rastlanır. Bu hastalıkta, genetik lokus kromozom 22'dedir. Periferik sinir kılıfı tümörlerinden schwannoma (sıklıkla bilateral), gilomalar ve meningiomalar gibi intrakranial tümörler sıklıkla görülür. Bu tipte görülen deri tümörleri nörofibromdan ziyade schwannomadır[54,64,72].

Perinöroma (lokalize hipertrofik nöropati)

Özellikle motor sinirleri segmental olarak tutan ve mononöropatiye neden olan perinöroma seyrek rastlanılan bir tümördür. Perinöromanın gerçek bir tümör mü yoksa reaktif bir proliferasyon mu olduğu kesin olarak anlaşılamamıştır. Bu lezyon, özellikle adolesanlarda veya genç erişkinlerde ekstremitelerin distalindeki sinirlerde yerleşir. Genellikle lokalize olarak kalan bu lezyonların, malign transformasyon gösterdiklerine ve NF ile eşlik ettiklerine ilişkin bilgi yoktur.

Perinöromalar 1.5 cm çapında ve 15 cm uzunluğundaki boyları ile sosise benzer lezyonlar yaparlar. Mikroskopik olarak,kesitlerde sellüler Schwannomalara benzemekle birlikte enine kesitlerinde Schwann hücre proliferasyonları nedeniyle hipertrofiknöropatiyi andırırlar. Ancak, prolifere olan hücrelerin hemen tamamı perinöral hücrelerder. Perinöral hücreler EMA immunoreaktivitesi gösteren fakat S-100 ile boyanmayan hücrelerdir [41,89]. EM'de hücrelerin sitoplazmik uzantıları, çevre hücreler ile yaptıkları özel kavşaklar, ve bol miktarda pinositotik veziküller içerdikleri gösterilmiştir[6].

Travmatik nöroma (psödonöroma: nöroma; amputasyon nöroması; sinirin hiperplastik nedbesi; appendiseal nöroma)

Travmatik nöroma, travmatik sinir kesilerinde veya ezilmelerinde ortaya çıkan proliferatif nonneoplastik kitledir. Bu doku kitlesinde, yoğun bir kollagenöz matriks içinde yumaklar oluşturan Schwann hücreleri ve fibroblastlar bulunur. Travmatize olan sinirin distal ucu eğer proksimal ucuna yeterince yakın bir mesafede değilse, proksimal uçtan dışarı uzanan ve tomurcuklar oluştararak ilerlemeye çalışan akson ve sinirler de özellikle araya giren hematoma, inflamasyon veya nedbe tarafından engellenirse, proksimal uçta bir kitle oluşur. Başarısızlıkla sonuçlanan onarım hadisesi nedeniyle bu kısımda oluşan lezyon ağrılı olup sert veya elastik kıvamlıdır. Bu lezyon, kollagen ve retikulin ağlarından zengin bir matrkis içinde birbirini kesin ve çaprazlayan akson ve Schwann hücrelerinden zengin bir histopatolojik tablo oluşturur. Lezyon olgunlaştıkça, kollagen miktarı artarken damar yapıları azalır ve lezyon içindeki

2.2.2 Pleksiform Nörofibroma:

Makroskopik olarak "bir çuval kurt" şeklinde görülen nörofibromalar olup bir sinirin birçok dalını birden tutabilirler. Bu tümörler bol miktarda mukus içermeleri nedeniyle kesit yüzlerinde parlak görünümlüdürler. Sitolojik atipi ile eşlik eden fokal hipersellüler alanlar içerebilirler. Pleksiform nörofibromların küçük ama önemli bir kısmında belirgin hipersellülari, ve atipi ve mitotik aktivite ile kendini gösteren alanların varlığı ile lezyonda malign transformasyon görülür.

Not : Yukarda tanımlanan lezyonlar için "nöroma" terimi kullanılmaz. Nöroma, travmatik nöroma ve Morton nöromasında olduğu gibi sınır lifleri, Schwann hücreleri ve nedbe dokusunu travma sonrasında ortaya çıkan non-neoplastik proliferasyonar için kullanılır.

sinir lifleri de giderek ortadan kalkarlar[62-64].

Morton nöroması (Morton nodu; noduler interdigital sinir nedbesi; Morton ayak parmağı; plantar nöroma; lokalize interdiğital nöritis; sklerozan nöroma; Morton metatarsaljisi)

Metatarsların çevresindeki plantar sinirlerde degenerasyon ve proliferasyon sonucu ortaya çıkan ağrılı nodüllerdir. Akson ve miyelin degenerasyonu vardır. Perinörium içindeki ekstrasellüler kollagen ve musinöz matriks ileri derecede artar. Gerçek bir neoplazi değildir. Etyolojisi bilinmemektedir. Travma sonucu gerek arterler üzerindeki kronik bası gerekse direkt sinirler üzerindeki etki ile oluştuğu sanılmaktadır. Kadınlarda daha sık ve %90 olguda 3. ve 4. ayak parmakları arasında görülür. Lezyon makroskopik olarak iyi sınırlı olmasına karşın kapsüllü değildir. İntermetatarsal bursa veya çevredeki bir damara yapışık olarak bulunur.Mikroskopik olarak erken devrede, bol miktarda endonöral müsin bulunur. Kronik lezyonlarda ise mylein kaybı ve parçalanması yanısıra, Schwann hücrelerinde azalma sinovyal membranda inflammasyon vardır. Küçük arterler kalındır ve trombüs içerirler. Morton nöroması, amputasyon veya travmatik nöromlardaki parçalanmış perinörium arasında birbirini kesen ve çaprazlayan sinir fasikül ve fibrillerinden apayrı tipik görünümü nedeniyle kolayca tanınabilir. Yalnızca, Morton nöromasının, hipertrofik interstisyel nörititis'de (Dejerine-Sottas) görülen soğan tomurcukları yaptığı akılda tutulursa histolojik olarak kolayca ayırdedilebilir[35].

KAYNAKLAR

1. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. Journal of Clinical Oncology. 7((12): 1845-51, 1989 Dec.
2. Anand CS, Kumra PK, Anand TS, Singh SK, Facial nerve schwannoma. ((Review) Journal of Laryngology & Otology, 91(12):1093-9, 19977 Dec.
3. Arai T, Sugimura H, Suzuki M. et al. Benign schwannoma of the esophagus: report of two ceses with immunohistochemical and ultrasturctural studies. Pathol Int 44 (6): 460-5, 1994.
4. Beck DW, Menezes Ah. Lesions in Meckel's cave: variable presentation and pathology, Journal of Neurosurgey, 67(5): 684-9,1987 Nov.
5. Ben-Baruch D. Ziv Y. Sandbank J. Wolloch Y. Oncogenic osteomalacia induced by schwannoma in a patient with neurofibromatosis. European Journal of Surgical Oncology. 20(1):57-61, 1994 Feb.
6. Bilbao JM et al. Perineuroma (localized hypertrophie neuropathy). Arch Pathol Lab Med 108: 557-560, 1984.
7. Birch R. Peripheral nerve tumors, In Peripheral Neuropathy, Dyck PJ, Thomas PK (eds). Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, pp. 1623-1640.
8. Bornemann A, Bohl J, Hey O, et al. Amyloidoma of the gasserian ganglion as a cause of symptomatic neuralgia of the trigeminal nerve: report of three cases. J Neurol 241 (1): 10-4, 1993.
9. Brooks JSJ, Freeman M, Enterline HT. Malignant "Triton" tumors. Cancer 1985; 55: 254-349.
10. Buttugan O, Grasel SS. de Almeida Er, Miniti A. Schwannoma of the nasal septum. Apropos of 2 cases. Rew Laryngol Otol Rhinol (Bord) 114(1): 33-6, 1993.
11. Canda Ş. Periferik Sinir Kılıfı Tümörlerinin (PSKT) Patoloji. XII. ulusal Patoloji Kongresi. 1. Kısa Patoloi Kurs Kitabı. Kuşadası, İzmir, 1994. ss. 65-74.
12. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma: a distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol 14: 206-22, 1990.
13. Carpenter PM, Grafe MR, Varki NM. granular cell in a cellular neurilemmoma. Arch Pathol Lab. Med 116: 1083-1085, 1992.
14. Carrion Am, Garcia MF, Carnicer F et al. Malignant schwannoma with an atypical location (letter) Rev esp Enferm Dig 86(4) : 775 - 6, 1994.
15. Casadei GP, Scheithaur BW, Hirose T, et al. Cellular Schwanoma. A clinicopathologic. DNA flow cytometric, and proliferation marker study of 70 patients. Cancer 75 (5): 1109-19, 1995.
16. Chiu AY, Ko J. A novel epitope of entactin is present at the mammalian neuromuscular junction. J Neurosci 14 (5 Pt 1) : 2809-17, 1994.
17. Coulier B, Mailleux P. (Pelvic plexiform neurofibroma: typical aspects in CT. (French). Journal Belge de Radiologie. 73(2): 97-101, 1990 Mar.
18. Dahl I. Ancient neurilemmoma (schwannoma). Acta Pathol Microbiol Scand 85;812-818, 1977.
19. Ducatman BS et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 57:2006-2021, 1986.
20. Ducatman BS, Scheithauer BW. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. Cancer 54:1049-57, 1984.
21. Ducatman BS, Scheithauer BW. Postirradiation

neurofibrosarcoma, Cancer 51:1028-1033,1983.
22. Esclarin Duny MA. Sanz Velez JI. Ortas Cantan JL. Mengual Gil P. Vera Alvarez J. abad Toger J. Carmen Salinas D. Inferquent retroperitoneal tumor: benign schwannoma. (Spanisih.) Actas Urologias Espanolas. 15(6): 577-9, 1991 Nov-Dec.
23. Ezura M, Ikeda H, Ogava A, Yoshimoto T. Intracerebral schwannoma: case report. Neurosurgey 30:97-100,1992.
24. Ferry J, Dickersin GR. Pseudoglandular schwannoma. Am J Clin Pathol 1988; 89: 546-552.
25. Flageat J. Vicens JL. Pabot du Chatelard P. Metges PJ. (Knee pain of rare etiology) (French) Journal de Radiologie. 65(5):393-6, 1984 May.
26. Fletcher CDM, Davies SE, MeKee PH. Cellular schwannoma. Histopathology 11:21-35, 1987.
27. Font RL, Truong LD. Melanotic schwannom a of soft tissues Am J Surg Pathol 8:129-138, 1984.
28. Gallesio C. Berrone S. (Schwannoma located in the tongue. A clinical case report. (Review) (Italian) Minerva Stomatogica. 41(12):583-90,1992 Dec.
29. Gloghini A.Volpe R. Canzoneieri V. Carbone A Immunohistochemical characterization of KiM6 monoclonal antibody in-fixed, paraffin-embedded section of normal and neoplastic human tissues. Virchows Archiv - A, Pathological Anatomy & Histopathology. 418(4):355-60, 1991.
30. Goldblum JR, Beals TF, Weisss SJ. Neuroblastoma-like neurilemmoma. Am J Surgn Pathol 18 (3) :266-73, 1994.
31. Goodman RR, Dorres RAA, Mc Murphy III JG. Acoustic schwannoma and epidermoid cyst occurring as a cerebelleopontine angle mass. Neurosurgery 28/3:433-46, 1991.
32. Gorman PH, Rigamonti D, Joslyn JN. Intramedullary and extramedullary schwannoma of the cervival spinal cord-case report. Surgical Neurology. 32(6):459-62. 1989 Dec.
33. Gould Ve, Mol R, Moll I et al. The intermediate filament complemenet of the spectrum of nerve sheath neoplasms. Lab Invest 55:463-474, 1986.
34. Guarino M. Plexiform schwannoma Immunohistochemistry of Schwann cell markers, intermediate filaments and extracellular matrix components. Pathol Res Pract 189(8): 913-20, 1993.
35. Harkin JC, Reed RJ. Tumors of the peripheral nervous system. In Atlas of tumor pathology, Second series, Fascicle 3, Washington DC, 1969, Armed Forces Institute of Pathology.
36. Heffron TG; Coventry S Bedendo F; Baker A. Resection of primary schwannoma of the liver not associated with neurofibromatoiss. Arch Surg 128(12): 1396-8, 1993.
37. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral sheath tumors of the buttock and lower extremity. Cancer 66:1235-1265, 1990.
38. Inoue M, Nakayama J, Urabe A, et al. Malignant schwannoma in a case of type I neurofibromatosis with decreased immunoreactivity of smooth muscle alpha-actin in tumor vessels. J Dermatol Sci (IRELAND) 8(2) 0 157-61, 1994.
39. Jakobiec FA. Font RL. Zimmerman LE. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the orbit: a clinicopathologic study of eight cases. Transactions of the American Ophthalmological Society. 83:332-66, 1985.
40. Johnson MD, Glick AD, Davis BW. Immunohistochemical evaluation of Leu-7, myelin basic-protein, glial-fibrillary acidic protein, and LN3 immunoreactivity in nerve sheath tumors and sarcomas. Arch Pathol Lab Med 112:155-160, 1988.
41. Johnson PC, Kline DG. Localized hypertrophic neuropathy: possible focal perineural barrier defect. Acta neuropathol (Berl) 77:514-518, 1989.
42. Kanzaki J, Hosoda Y. Gliosis of the eighth nerve transitional region in patients with cerebellepontine angle schwannoma. Acta Otolaryngol (Stockh) 114 (4):393-8, 1994.
43. Kawahara E et al. Expression of gilal fibrillary acidic protein (GFAP) in peripheral nerve sheath tumors. Am J Surg Pathol 12.115-120, 1988.
44. Kawai A,Noguchi M. Beppu Y, et al Nuclear immunoreaction of p53 protein in soft tissue sarcomas A possible prognostic factor. Cancer, 73(10): 2499-505, 1994.
45. Kileen RM, Davy CL, Bauserman SC. Melanocytic schwannoma. Cancer 62: 174-183. 1988.
46. Kleiheues P, Burger PC, Scheithauer BW. In collaboration with LH Sobin and Pathologists in 14 Countries. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization. Second Edition. Berlin Springer-Verlag. 1993.
47. Kleinpeter G. Marula CH, Koos W. Another case of acoustic schwannoma and epidermoid cyst occurring as a single cerebellopontine angle mass: Possibly not so rare? Surg Neurol 41:310-2,1994.
48. Klossek JM. Ferrie JC. Goujon JM. AzaisO. Poitout F. Babin P. Fontanel JP. (Nasosinusal schwannoma. Apropos of 2 cases. Value of nasal endoscopy for diagnosis and treatment Review (French) Annales d oto-Larynogologie et de Chirurgie Cervico-Faciale. 110(6): 341-5, 1993.
49. Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location AJR. 164(1)129-34, 1995.
50. Krandsdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. AJR. 164(2): 395-402, 1995.
51. Krumerman MS, Stingle W. Synchronous Malignant glandular schwannomas in congenital neurofibromatosis. Cancer 41:2444-2451, 1978.
52. Manolidis L. Baloyannis SJ. Pathology of acoustic nerve Schwannoma in vivo and in vitro. Acta Oto-Laryngologica. 99(3-4): 280-4. 1985 Mar-Apr.
53. Mc Cormick PC, Bello JA, Post KD. Trigeminal schwannoma J Neurosurg 69:850-860, 1988.

54. Mc Keever PE, Blavias M. The Brain Spinal Cord, and Meninges in: Diagnostic Surgical Pathology (Eds: Sternberg SS). Volume 1. Second Edition. New York: Raven Press. 1994:460-492.
55. Mc Keever PE; Ruzicka T. Cellular schwannoma. Am J. Dermatopathol 16(4) : 418-21, 1994.
56. Meis JM, Enzinger FM, Martz KL, Neal JA Malignant peripheral nerve sheath tumors (Malignant schwannomas) in children. Am J Surg Pathol 16 (7): 694-707, 1992.
57. Morrison AW. Gibson WP. Beagley HA. Transtympanic electrocochleography in the diagnosis of retrocochlear tumors. Clinical Otolaryngology 1(2):153-67, 1976.
58. Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, et al. Expression of the ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. J Pathol 172 (3):255-60, 1994.
59. Nguyen TM, Helliwel TR, Simmons C, et al. Full-length and short forms of utrophin, the dystrophin-related protein. FEBS Lett NETHERLANDS, 358(3): 262-6, 1995.
60. Oda Y, Hashimoto H. Tsuneyoshi M, Iwata Y. Benign glandular peripheral nerve sheath tumor. A case report. Pathol Res Pract, 190 (5) : 466-73, 1994.
61. Ohtani I. Suzuki C. Aikawa T. Temporal bone pathology in intracochlear schwannoma with profuound hearing loss. Auris, Nasus, Larynx. 17(1) : 17-22. 1990.
62. Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. New York. Igaku-Shoin. 1983; 208-214.
63. Paris F. Cabanes J. Munoz C. tamarit L. Melanotic spinothoracic schwannoma. Thorax. 34(2):243-6, 1979 Apr.
64. Parisi EP, Mena H. Nonglial Tumors. In: Principles and Practice of Neuropathology. (Eds Nelson JS, Parisi JE, Schochet S JR.) St. Louis: Mosby, 1993, pp.203-266.
65. Plate KH. Ruschoff J. Mennel HD TI Cell proliferation in intracranial tumours, selective silver staining of nucleolar organizer regions (AgNORs). Application to surgical and experimental neuro-oncology. Neuropathology & Applied Neurobiology. 17(2): 121-32, 1991 Apr.
66. Presant CA, Russell Wo, Alexander RW, Fu YS. Soft-tissue and bone sarcoma histopathology peer review: the frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opininons. The Southeastern Cancer Study group experience. Journal of Clinical Oncology. 4(111): 1658-61, 1986 Nov.
67. Purcell SM, Dixon SL. Schwannomatosis: an unusual variant of neurofibromatosis of distinct clinical entity. Arch Dermatol 125: 390-3. 1989.
68. Redekop G. Elisevich K. Gilbert J. Fourth ventricular schwannoma. Case report Journal of Neurosurgery. 73(5): 777-81, 1990 Nov.
69. Reilly JR. Koopman CF. Cotton R. Nasal mass in a pediatric patient (clinical). Head & Neck. 14 (5):415-8, 1992 Sep-Oct.
70. Ruckley RW, Blair RL. Neurofibroma of the cervical sympathetic chain presenting with Horner's syndrome. Journal of Laryngology&Otology. 100(12): 1433-6, 1986. Dec.
71. Russell DS, Rubinstein LJ. Tumorus of the cranial, spinal and peripheral nerve sheaths. ın Pathology of Tumors of the Central Nervous System. Baltimore: Williams and Wilkins. 1989, pp. 533-589.
72. Sainz J, Huynh DP, Figueroa K. Ragge NK, Baser ME, Pulst SM. Mutations of the neurofibromatosis type 2 gene and lack of the gene product in vestibular schwannomas. Hum Mol Genet. 3(6) :885-91, 1994.
73. Sala Cuartero D. Leombruni E. Del Rosal C. Amillo Garayoa S. (Tumors of nerve sheaths of the peripheral nerves). (İtalian) Annali Italiani di Chirurgia. 63(4): 445-50; -+discussion 450-1, 1992.
74. Satoh H, Shimoda H, Daa T, et al. Establishment and immunohistochemical characterizisation of an experimentally induced transplantable malignant schwannoma in the rat and two derived cell lines. Acta Pathol Jpn 43 (10) : 537-44. 1993.
75. Sav A. Kafaiçi Tümörlerinin Klinikopatolojik Sınıflandırılması Retrospektif Çalışma: 1048 Olgu. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongeris. Bilimsel Çalışma Kitabı, s:306-310, 1985, Adana, Çukurova Üniversiteis, Tıp Fakültesi Yayını.
76. Sav A. Stereotaktik Beyin Biopsisi. XII. Ulusal Patoloji Kongresi. 1. Nöropatoloji Kısa Kurs Kitabı: "Neoplasia" Kuşadası, İzmir, 1994, ss. 39-48.
77. Sav A. İntrakranyal Tümörlerin Klinikopatolojik Sınıflandırılması, Bölüm II; 119 Olgu Non, Nöroepitelyal Tümörler 60 Olgu. 7. Ulusal kanser Kongresi ve Pediatrik Tümörler Simpozmuyu, Ankara, 15-18 Nisan 1987.
78. Sav A. Spinal Tümörlerin Sınıflandırılması, 6. Ulusal Patoloji Kongresi, Mayıs 1984, İzmir Kongre Kitabı, 1984, ss. 165-176.
79. Sav A, Zorlu A, Batırel HF. Periferik Sinir Patolojilerinde AgNOR Yönteminin Önemi. Türk Patoloji dergisi (Simpozyum Özel Sayısı), 10;2:98-99, 1994.
80. Schadendorf D, Haas N, Worm M, et al. Amelanotic malignant melanoma presenting as malignant schwannoma. Br J Dermatol 129 (5):609-14, 1993.
81. Schwartz JG. Dowd DC. Fine needle aspiration cytology of metastatic malignant schwannoma. A case report. Acta Cytologica. 33(3) : 377-80, 1989 May-Jun.
82. Seno K, Itoh M. Endoh K, Joh T et al. Schwannoma of the duodenum causing melena. Intern Med (JAPAN) 33(10): 621-3, 1994.
83. Shields JA, Font RL, Eagle RC Jr, et al. Melanotic schwannoma of the choroid. Immunhistochemistry and electron microscopic observations. Ophthalmology 101(5) : 843-9, 1994
84. Shotton JC. Stafford ND. Dreach NM. Malignant triton tumour of the palate a case report. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 26(2):120-3, 1988 Apr.
85. Sian Cs, Rayn SF. The ultarasturucture of neurilemmoma with emphasis on Antani B tissue. Hum Pathol 12:145-

160, 1981.
86. Simpson I. Campbell PE. Mediastinal masse in childhood: a review from a paediatric pathologist's point of view. (Review) Progress in Pediatric Surgery. 27:92-126, 1991.
87. Skelton HG 3 rd. Smith KJ, Lupton GP. Collagenous spherulosis in a schwannoma. Am J Dermatopathol 16(5): 549-53, 1994.
88. Sola -Perez J, Sola-Perez J. Perez-Guillermo M. et al., Melanocytic schwannoma: the cytologic aspect in fine-needle aspiration cytology (FNAC): report of a case located in the spinal cord Diagn Cytopathol, 11(3): 291-6, 1994.
89. Stanton C, et al. The immunohistochemical demonstration of early perineural changes in the development of localized hypertrophic neuropathy. Hum Pathol 19:1455-1457, 1988.
90. Tsuneyoshi M. (An ultrastructural analysis of malignant soft tissue tumors). (Japanese)
91. Ulrich H. Pathology of tumors of cranial nerves, spinal nerve roots, and peripheral nerves. ın Peripheral Neurophaty. Dyck PJ. Thomas PK(eds), Philadelphia, W.B. Saunders, 1993,pp. 1641-1672.
92. Vernet O. Alaili R. de Tribolet N. (Spinal subarachnoid hemorrhage. Apropos of 2 cases of cauda equina tumors). (French). Journal Suisse de Medecine. 116 (23): 781-5, 1986.
93 Weiss SW, Langlos JM, Enzinger FM. Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwannoma cell tumors. Lab Invest 49:299-308, 1983.
94. White W et al. Cellular schwannoma. Cancer 66:1266-1275, 1990.
95. White W. Shiu MH. Rosenblum MK, Erlandson RA, Woodruff JM. Cellular schwannoma. Cancer 66:1266-1275, 1990a.
96. Woodruff JM, Selig AM., Crowley K, Allen PW. Schwannoma (neurilemoma) with malignant transformation. A rare, distinctive peripheral nerve tumor. Am J Surg Pathol 18 (9): 882-95, 1994.
97. Woodruff JM. Godwin TA, Erlandson RA, Susin M, Martini N. Cellular schwannoma. Am J Surg Pathol 5:733-744, 1981.
98. Yardley MP, Parker AJ. Plexiform neurofibroma: an unusual cause of neck lump in a child. British Journal of Clinical Practice. 48(2): 110-1, 1994 Mar-Apr.
99 Yoshida E; Maruyama M; Sugiki M; Mihara H. Immunohistochemical demonstration of bikunin, a light chain of inter-alpha-trypsin inhibitor, in human barin tumors. Inflammation 18(6) : 589-96, 1994.
100. Zovickian J. Barba D. Alksne JF. Intranasal schwannoma with extension into the intracranial compartment: case report, Neurosurgery. 19(5):813-5, 1986 Nov.