Karaciğerde 5 Hamartom Vakası: Üç Mezankimal Hamartom, İki Biliyer Hamartom*

Dr. Gülen Akyol[1], Dr. Hatice Bayramoğlu[2], Dr. Sibel Yenidünya[1], Dr. Betül Çelik[1], Dr. Can Başaklar[3]

ÖZET

Mezankimal hamartom çocukluk çağının özellikle ilk 2 yılında görülen, tümörle karışabilen lezyonlarındandır. Genellikle karında giderek büyüyen, kistik kitle şeklinde olup, kesin tanısı histopatolojik olarak konur. Daha solid olanlarını bazı yazarlar mikst hamartom olarak sınıflarlar. Histogenezisinde portal mezankimin anormal disorganize gelişimi (maldevelopment), iskemiye sekonder reaktif proçes ve son dönemde neoplastik patogenez üzerinde durulmaktadır.

Biliyer mikrohamartomlar yetişkinlerde tesadüfi olarak saptanan, benign lezyonlardır. Özellikle metastaz odağı şüphesi uyandırmaları ve seyrek de olsa adenokarsinom gelişme riski taşımaları nedeniyle önem taşırlar.

Bu çalışmada bölümümüzde saptanan 3 mezankimal hamartom ve 2 biliyer hamartom vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler : Mezankimal hamartom, biliyer hamartom, Karaciğer.

GİRİŞ

Mezankimal hamartomlar (MH), karaciğerin nadir görülen ve büyük kısmı yaşamın ilk iki yılında saptanan lezyonlardır[1,2]. Genellikle karında giderek büyüyen kitle şikayetine neden olup; radyolojik görüntüleme yöntemleri ile malign lezyonlardan kesin ayrımları mümkün değildir. Bu nedenle histopatolojik olarak tanı verilmesi gerekir.

Von-Meyenburg kompleksi olarak da bilinen biliyer hamartomlar (BH) ise yetişkinlerde asemptomatik olup, tesadüfi saptanabilen lezyonlardır. Birden fazla odak şeklinde görülebilen bu lezyonlar diğer safra duktus anomalileri ile birliktelik gösterebilirler. Nadiren neoplastik transformasyon gözlenen vakalar bildirilmiştir[3,4].

Bu çalışmada üç mezankimal hamartom ve iki biliyer hamartom vakası sunulmuştur.

OLGULAR

Vakalardan dördü GÜ.T.F. patoloji A.B.D.'na biri ise Prof. Dr. Ömer Uluoğlu'nun özel laboratuarına gönderilmiştir. Vakaların yaşı, cinsiyeti, semptomları ve materyal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.BD
2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD
3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ABD

* Bu çalışma XII. Ulusal Patoloji Kongresinde Poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Mesenchymal hamartomas are lesions that are frequently seen in the childhood period, especially in the first two years of life and may be cofused with tumors. The lesions generally are found as cystic masses enlarging progressively in the abdomen and diagnosed accurately by histopathological examination. Some authors classify the more solid ones as mixed hamartomas. In the histogenesis, portal mesenchymal abnormality, disorganisation (maldevelopment) and a probable reactive process secondary to ischemia were suggested. Neoplastic process has also been suggested recently.

Biliary microhamartomas are benign lesions that are found incidentaly in adults. They are important because they may be interpreted falsely as a metastatic focus or occasionally adenocarcinomas may develop from these lesions. In this study, we report 3 cases of mesenchymal hamartoma, 2 cases of biliary hamartoma.

Key words : Mesenchymal hamartoma, Biliary hamartoma, Liver.

Mezankimal hamartom tanısı verilen 3 vaka da çocuk hastadır. Hastalardan biri oligohidroamnioz, intrauterin gelişme geriliği ve karaciğerde kistik kitle ön tanıları olan, intrauterin ölüm sonucu bölümümüze otopsi amaçlı gönderilen 36 haftalık erkek bebektir (vaka 1) Diğer ikisi; biri 4.5 diğeri 5 yaşlarında (vaka 2 ve 3), karında giderek büyüyen kitle nedeniyle opere edilen erkek çocuklardır. Yaşayan iki vakanın kan biyokimyasında özellik saptanmamış, karaciğer fonksiyonları

	Yaş	Cinsiyet	Semptomlar	Materyal
1	36 hafta (intrauterin)	Erkek	Oligohidroamnioz, i.u gelişme geriliği karaciğerde kistik kitle	Otopsi
2	4.5 y	Erkek	Karında büyüyen kitle	Wedge biyopsi
2	5 y	Erkek	Karında büyüyen kitle	Cerrahi eksizyon
3	45 y	Erkek	Kolesistit yakınmaları	Eksizyonel biyopsi
5	63 y	Erkek	Kolesistit yakınmaları	Eksizyonel biyopsi

Tablo 1 : Vakaların klinikopatolojik özellikleri

normal olarak değerlendirilmiştir. Alfafötoprotein (AFP) sadece bir vakada, malign karaciğer tümörlerine oranla çok düşük olmakla birlikte, yüksek bulunmuştur(vaka 3).

Ultrasonografik incelemede vaka 2'de sağ lobdan başlayarak sol loba uzanan, en büyüğü 0.5 cm olan kistik yapılar içeren, büyük kısmı solid kitle saptanmıştır. Operasyonda malign tümörlerden ayrımı yapılamayan, kanamalı, karaciğer parankime benzer görünümde, 5 cm çapındaki kitlenin iyi sınırlı olmadığı gözlenmiştir. Hastaya eksizyon ya da lobektomi uygulanamayarak wedge biyopsi alınmıştır. Vaka 3'de ise ultrasonografide karnı dolduran, pelvise kadar uzanan, büyük kısmı kistik, yer yer solid alanlardan oluşan heterojen bir kitle saptanmıştır. Operasyonda karaciğer sol lobundan iyi sınırla ayrılan yaklaşık 20 cm çapında kistik, lenfanjiom olabileceği düşünülen kitle künt diseksiyonla çıkarılmıştır.

Diğer iki vaka ise yetişkin hastalar (45y-63y) olup, kolesistektomi sırasında, cerrahın karaciğerde gözlediği gri-beyaz renkli solid, küçük nodüler lezyonların çıkarılarak bölümümüze "frozen" yapılması için gönderilmesi ile saptanmıştır.

PATOLOJİK ÖZELLİKLER

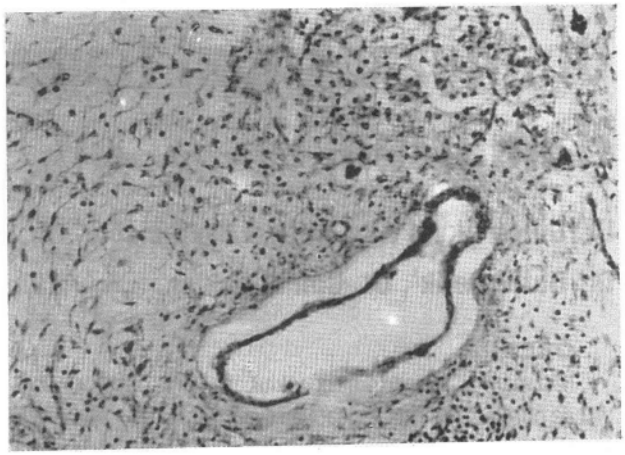
Tüm materyallerden hazırlanan kesitler HE, Gomori Retikülin, Masson trikrom ve Verhoeff elastin boyaları ile incelendi.

Vaka 1 : Otopside karaciğer sağ lob anteriorunda lokalize 2.2 cm en büyük çapta, kistik, çevre dokudan iyi sınırlı kitle saptanmıştır. Kistin içinden mukoid materyal boşalmış ve multilokulasyon dikkati çekmiştir.

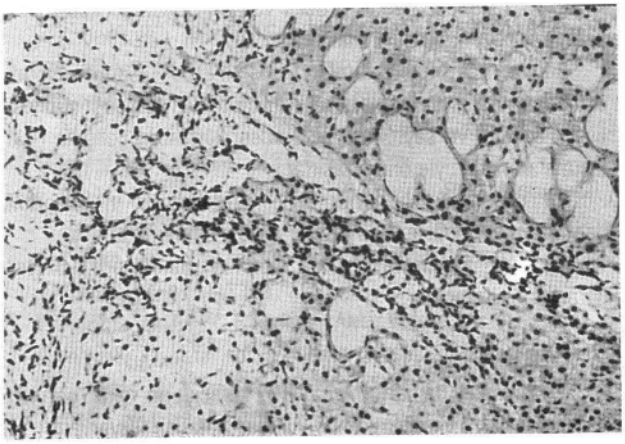
Ekstrahepatik safra yollarında ve safra iletiminde patoloji gözlenmemiştir. Mikroskopik incelemede ödemli, gevşek, asellüler mezankimden oluşan stromada lokalize, irili ufaklı, belirli bir döşeyici epiteli olmayan kistik yapılar gözlenmiştir (Resim 1) Kistik yapılara eşlik eden ince ve kalın duvarlı damar yapıları yanısıra parankim sınırına yakın yerleşimli, dallanmalar gösteren, lümenleri belirgin olmayan safra duktus yapıları, ekstramedüller hematopoez hücreleri ve seyrek hepatosit adaları gözlenmiştir. Hiç bir hücresel elemanda mitoz ve atipi gözlenmemiştir.

Vaka 2 : Solid, kahverengi, 1.5x1x0.3 cm çapındaki materyale ait kesitlerde; prolifere, normal sinüzoidal dizilimini kaybetmiş hepatosit adalarını psödolobüllere bölen bantlar şeklinde gevşek mezankimal stroma ve nonfonksiyone görünümde safra duktusları görülmüştür. Hepatosit adalarında genişlemiş, küçük kist benzeri ancak epitelle döşeli olmayan yapılar dikkati çekmiştir(Resim 2).

Vaka 3 : Dış yüzü düzgün, kapsüllü görünümde, 17x9x7 cm boyutlarında olan kitlenin kesitlerinde en küçüğü 0.2 cm, en büyüğü 4 cm çapında çok sayıda kistik oluşum gözlenmiştir.



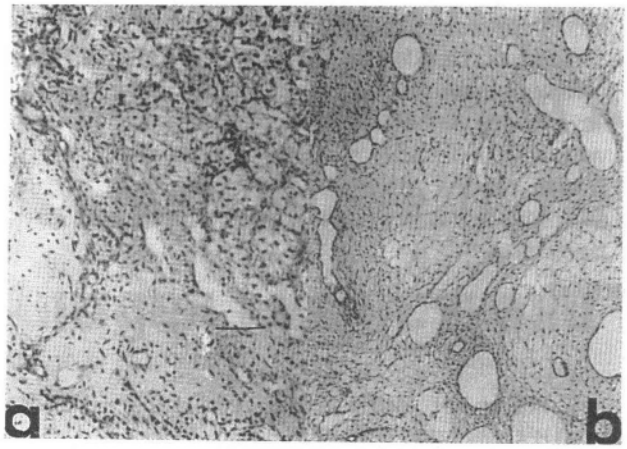
Resim 1 : (Mezankimal hamartom) Vaka 1'den hazırlanan kesitte gevşek mezankim, kistik yapı, hepatosit kümesi ve ekstramedüller hematopoez hücreleri izleniyor. (HEx400)



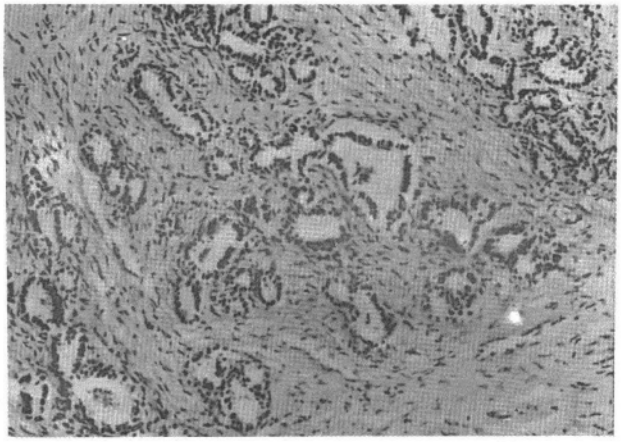
Resim 2 : (Mezankimal hamartom) Vaka 2. Prolifere disorganize hepatosit adaları arasında mikrokistler, hepatosit adalarını ayıran gevşek fibröz alanda nonfonksiyone safra duktusu benzeri yapılar(HEx400).

Histolojik incelemede materyalin büyük kısmının gevşek mezankimal alanda dağılmış dilate, bir kısmı dallanmalar gösteren, bazıları kübik epitelle döşeli safra duktusu benzer yapıların meme fibroadenomuna benzer görünüm oluşturduğu dikkati çekmiştir. Bazı kistik yapıların belirgin döşeyici epiteli olmadığı görülmüştür. Bunlara eşlik eden çok sayıda ince duvarlı ven kesitleri ve ekstramedüller hematopoez odakları ile küçük hepatosit adaları izlenmiştir(Resim 3).

Vaka 4 ve 5 : Gönderilen materyaller benzer özellikte olup, her ikisi de yaklaşık 1 cm çapında, kirli beyaz renkte, solid, nodüler lezyonlardır. Her iki materyalin kesitlerinde matür, fibröz bağ doku stromada yerleşmiş bir kısmı dilate irregüler, kübik epitel ile döşeli, prolifere safra duktus benzeri yapılar görülmüştür(Resim 4).



Resim 3 : (Mezankimal hamartom) A) Gevşek, ödemli mezankim, dallanan safra duktusu benzeri yapıları (HEx400).
b) Gevşek mezankimde kistler (HEx200).



Resim 4 : (Biliyer mikrohamartom) Fibroz stromada lokalize, prolifere, irili-ufaklı, bir kısmı dilate safra duktusu benzeri yapılar (HEx400).

TARTIŞMA

İlk olarak 1956'da Edmondson mezankimal hamartomu (MH) diğer benign lezyonlardan ayırarak tanımladı[2].

Mezankimal hamartom çocukluk çağının özellikle ilk 2 yılında karşılaşılan nadir bir lezyon olup, radyolojik yöntemlerle tümörlerden ayrımı mümkün değildir[5]. Bizim vakalarımızda da tanı ancak histopatolojik inceleme yapıldıktan sonra konulabilmiştir.

Genellikle kistik, iyi sınırlı bir lezyon olarak tanımlanmakla birlikte solid olanları da bildirilmiştir[6]. Histolojisi gevşek, ödemli mezankimal stroma, kistik yapılar, morfolojileri bozuk safra duktusları, normal görünümde hepatosit adaları, ince-kalın duvarlı damarlar ve seyrek ekstramedüller hematopoez odaklarıdır[1,2,5,8,9]. Bizim vakalarımızdan iki tanesi (1 ve 3) bu klasik makroskobik ve mikroskobik özellikeri göstermekteydi ve tanı güçlüğüne neden olmadı.

Solid olanlar bazı yazarlar tarafından "mikst hamartom" olarak sınıflandırılmaktadır[6,7]. İnce fibröz bantlarla ayrılan çok sayıda nodüller ve prolifere duktuslardan oluşan bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonlar fokal nodüler hiperplazi ile karışmakla birlikte; fokal nodüler hiperplazide santral skarın olması ve safra duktusları ile damarların bu alanda lokalize olması ayrımlarını kolaylaştırır [6,7]. Bu yazarlar mezankimal hamartomun kistik olduğunu ve hepatosit adalarının lezyonun küçük bir bölümünü oluşturduklarını, oysa mikst hamartomlarda kistik değişikliklerin belirgin olmayıp, hepatosit adalarının yaygın olduğunu vurgulamaktadırlar. Ultrastrüktürel çalışma ile hepatositlerin embriyonik özellikler gösterdiklerini ve diğer hamartomatöz lezyonlarda bu özelliğin olmadığını bildirmişlerdir[6]. Ancak "mikst hamartom" tanısı alan çok az vaka olması bunların varlığından şüphe ettirmektedir[7]. Bizim bir vakamızda (vaka 2) lezyon diğerlerine oranla daha solid yapıda olup, mikrokistler içermekteydi ve geniş hepatosit adaları mevcuttu. Ancak arada gevşek mezankim ve safra duktusu benzeri yapılar yaygındı. Elektron mikroskobik çalışma yapılmadı, ancak hepatositler matür görünümdeydi ve vaka mezankimal hamartom olarak kabul edildi.

Sonuçta ister mezankimal hamartom ister mikst hamartom olarak tanımlansın, lezyonların tedavileri aynı olup,hastaların yaşam sürelerine etkileri benzerdir[7]. MH'un histogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genelde kabul gören görüşlerden biri gelişimsel bir anomali olduğudur. Primitif portal mezankimin anormal gelişimi ve buna eklenen sekonder dejeneratif değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir[8]. Diğer bir görüş ise reaktif bir lezyon olup, iskemiye sekonder geliştiğidir[9]. Bu görüş, lezyonun vasküler yapılanmasının karaciğer aksesuar lobunun torsiyonundaki damar bulgularına çok benzerlik göstermesinden kaynaklanmaktadır[9]. İskeminin, yetersiz kan akımına bağlı gelişip, safra duktuslarının reaktif olarak çoğaldıkları ve hepatosit odalarının da etkinlenmeden kalan hepotistlerden oluştuğu düşünülmektedir. Lobülün iskemiye duyarlılığı ise bu anormal arteriyel beslenmeye bağlanmıştır.

Son yıllarda neoplastik bir gelişim olabileceği üzerinde de durulmaktadır[10]. Bu hastalarda 19. kromozomun uzun kolunda spesifik bir translokasyon (19q13y) saptanması; protein kinaz C ve DNA tamir enzimleri gibi potansiyel onkogenlerin bu lokalizasyonda olduklarının bilinmesi bu olasılığı gündeme getirmiştir[10]. Bir çalışmada 8 MH 'da flovsitometrik olarak DNA analizi yapılmış ve bir kısmında anöploidi saptanmıştır. Ancak bugüne kadar hiç bir MH'da malign trasformasyon gözlenmemiştir[5,8,10].

Biliyer hamartom ise Von-Meyenburg kompleksi olarak da bilinmekte olup, bir duktal malformasyondur. Aslında fibropolikistik hastalık spektrumunun içinde yer alır. Tek bir odak ya da çok sayıda nodüller şeklinde olabilir. Bazen cerrah tarafından metastatik bir karsinom ile karıştırılırlar. Bir kısım yazarlar iskemi sonucu gelişebildiklerini düşünmektedirler[3]. Ancak daha çok yetişkin polikistik hastalığının lokalize formu

olarak kabul edilirler ve bazı diğer malformasyonlar ile birliktelik gösterebilirler (böbrek kistleri, ekstrahepatik safra yolları kistleri gibi).

Bizim iki materyalimizde (vaka 4 ve 5) kolesistektomi sırasında tesadüfi olarak fark edilmiş ve frozen için gönderilmişlerdir. Karakteristik histopatolojileri yoğun fibröz stroma, çok sayıda bir kısmı dilate safra duktusları ile tanı almışlardır. Yapılan incelemelerde her iki hastada da eşlik eden malformasyon saptanmamıştır.

Amacımız çocukluk çağında tümörler ile karışabilen ancak tamamen cerrahi olarak tedavi edilebilin MH'un çocuktaki kitle lezyonlarında mutlaka akla getirilmesinin önemini vurgulamaktır. Metastatik adenokarsinomlarla karıştırılmaları ve nadiren de olsa adenokarsinom gelişme riski taşımaları nedeniyle de bilier hamartomlarında tanınmaları önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chau K.Y., Ho JWC., Wu P.C., Yuen W.K. Mesenchymal hamartoma of liver in a man: Comparison with cases in infants. J Clin Pathol 1994; 47: 864-866.
2. Srouj M.N., Chatten J., Schulman W.M., Ziegler M.M., Koop E. Mesenchymal hamartoma of the liver in infants. Cancer 1978; 42: 2483-2489.
3. Popovsky M.A., Costa J.C. Doppman I. Meyenburg complexes of the liver and bile cysts as a cosequence of hepatic ischemia. Hum Pathol. 1979; 10(4): 425-432.
4. Kida T., Nakanuma Y., Terada T. Cystic dilataiton of peribiliary island in liver with adult polycystic disease and liver with solitary non-parasitic cysts: An Autopsy Study. Hepatology 1992; 16: 334-340.
5. Lack E.E., Mesenchymal hamartoma of the liver: A clinical and pathological study of nine case. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986; 8(2): 91-98.
6. Rhodes R.H., Marchildon M.B., Leubke D.C., Edmondoon H.A., Mikity V.G. A mixed hamartoma of the liver: Light and Electron microscopy. Hum Pathol 1978; 9(2): 211-221.
7. Lee R.G. Diagnostic Liver Pathology. Ist ed. St. Louis: Mosby, 1994: 424-425.
8. Dehner L.P., Ewing S.L., Summar H.W., Infantile mesenchymal hamartoma of the liver. Histologic and ultrasturctural obervations. Arch Pathol 1975; 99: 379-382.
9. Lennington W.J., Gray G.F., Page D.L. Mesenchymal hamartoma of the liver. A regional ischemic lesion of a sequestered lobe. A J D c. 1993; 147: 193-196.
10. Otal T.M., Hedricks J.B., Pharis P., Donnelly W.H. Mesenchymal hamartoma of the liver. DNA flow cytometric analysis of 8 cases. Cancer 1994; 74(4): 1237-1242.