

PNÖMOSİTOMA

(İKİ OLGUNUN İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMASI)

¹Dr. Güzin BOSTANCI, ²Dr. Selim EREKUL, ¹Dr. Zişan ÖZGÜLER

ÖZET

Pnömositomalar oldukça nadir görülen akciğer tümörleridir. Günümüzde orijini konusunda değişik görüşler mevcuttur. Pnömositom tanısı almış iki olgumuza immunohistokimyasal olarak Mac387, KP1, FVIII-Related anti-jen ve CAM5.2 uygulanmış ve bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Pnömositoma, Sklerozan hemanjioma, immunohistokimya.

GİRİŞ

Akciğerin nadir görülen tümörleri arasında bulunan ve ilk defa 1956'da Liebow ve Hubbel tarafından "Sclerosing Hemangioma" adı ile tanımlanan bu lezyona benzer vakalar daha önceleri farklı yazarlar tarafından "Xanthoma, Xanthofibroma, Histiocytoma" gibi değişik adlar altında yayınlanmıştır (1,2). 7 vakalık bu ilk seride, Liebow ve Hubbel akciğerde yer alan lezyonun radyografide yuvarlak, iyi sınırlı bir görünüm verdiğini, yavaş büyüdüğünü, çevre akciğer dokusuna invazyon yapmadığını hatta konjesyona uğrattığını belirtmişler ve lezyonu derideki sklerozan hemanjiomanın analogu olarak kabul etmişlerdir (1,2).

Bu ilk seride yer alan tümörlerdeki ortak makroskopik özellikler tümörün papiller yapısı, sklerozinin varlığı, lipid birikimi ve bazı vakalardaki kanama alanları olmuştur.

Yazarlar bu tümörün kan damarlarının primer proliferasyonu sonucu meydana geldiğini düşünerek sklerozan hemanjioma olarak adlandırmışlardır (1,2).

SUMMARY

In the present report a discussion on the histogenesis of pneumocytoma is presented based on the findings in the published literature and on our immunohistochemical staining results.

Key words: Pneumocytoma, sclerosing hemangioma, immunohistochemistry.

Ancak zaman içinde önce elektron mikroskopik daha sonra da immunohistokimyasal olarak tümörün natürü konusunda farklı görüşler ileri sürülmüş ve tümör nadir görülmesinin ötesinde bu yöndeki tartışmalarla da literatürde yer almaya başlamıştır.

Ana Bilim Dalımızda bu tanıyı alan 2 vaka nedeniyle ilgili literatürü gözden geçirme gereğini duyduk.

OLGU SUNUMU

OLGU I

35 yaşındaki erkek hasta Ocak 1990'da 6 aydır devam eden öksürük ve yan ağrısı şikayetleri ile İbn-i Sina hastanesine başvurdu. Çekilen akciğer grafisinde sağ alt lobda iyi sınırlı lezyon tespit edilmesi üzerine yapılan torakotomide sağ akciğerde posterolateral segmentte, diyafragmatik yüze yakın yerleşim gösteren, solid, iyi sınırlı kitle izlendi. Lezyona wedge rezeksiyon uygulandıktan sonra semptomlar geriledi ve hasta tam şifa ile taburcu edildi.

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Doçenti

OLGU II

1 yıldır devam eden öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri olan 68 yaşındaki kadın hastanın diğer sistem bulguları normal olarak tespit edilmiştir. Akciğer grafisinde sol alt lobda iyi sınırlı soliter lezyon izlendi. Nisan 1990'da Göğüs Cerrahisi servisine yatırıldı ve sol akciğerde sol alt lob posterior segmentte yerleşim gösteren 6 cm çaplı sert düzgün kenarlı kitle izlenerek total eksizyon uygulandı. Ameliyat sonrası komplikasyon gelişmedi ve hasta tam şifa ile taburcu edildi.

PATOLOJİ

Makroskopik Bulgular

1. olguda 4 x 3 x 3 cm boyutlarında bir yüzü diafragmatik yüzle uyumlu akciğer dokusunun içinde 2.5 cm uzun çaplı solid, iyi sınırlı, kesit yüzü pembe-gri etsi görünümde ve küçük kalsifikasyon odakları da içeren nodüler lezyon izlendi.

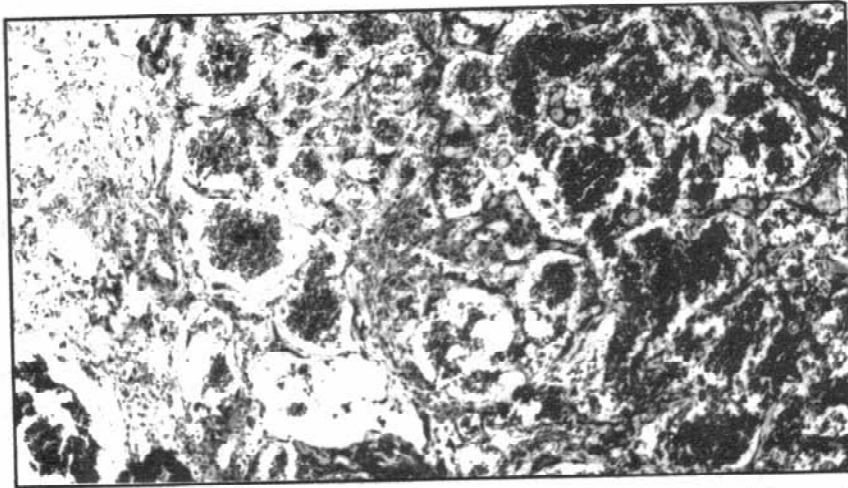
2. olguda 7 x 6 x 4 cm boyutlarındaki kesit yüzü kahverengi yer yer kanamalı yer yer beyaz solid orta sertlikte alanlar içeren iyi sınırlı lezyon izlendi.

Işık Mikroskopisi

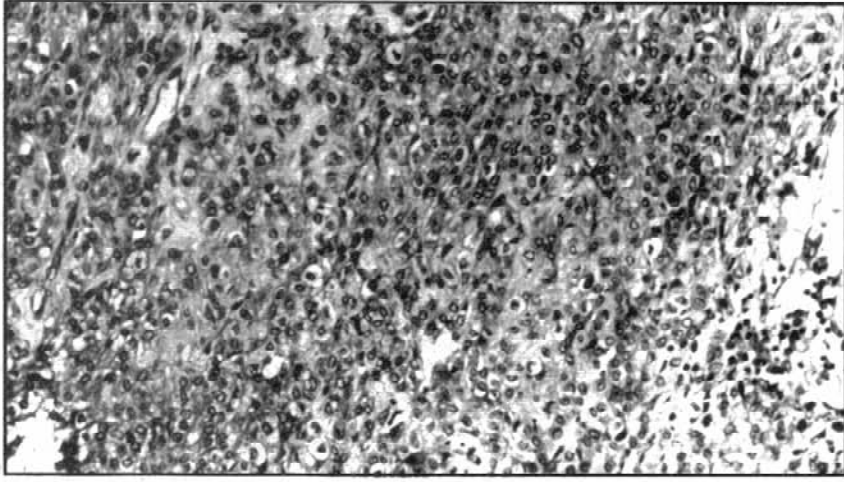
Parafin bloklardan hazırlanan kesitlerin hematoxilen-eozin ile yapılan rutin boyamalarında temelde iki olguda da aynı mikroskopik görünüm mevcuttu.

Lezyonlar kapsül bulundurmamakta, ancak sıkışmış çevre akciğer dokusunda belirgin bir sınırla ayrılmaktaydı. Her iki lezyonda da geniş solid, papiller, sklerotik ve ikinci vakada daha belirgin olmak üzere hemorajik alanlar mevcuttu (Resim 1). Solid sahaları geniş eozinofilik ya da şeffaf sitoplazmalı, yuvarlak oval ince kromatinli nükleusa sahip hücreler meydana getirmekteydi (Resim 2). İkinci önemli yapısal kriter ise solid sahalar içinde yer alan, düzensiz, bazıları yarıklar şeklindeki boşluklar ve bu boşluklar içine doğru uzanan kaba papiller yapıları (Resim 3). Gerek yarıkları döşeyen gerekse papiller yapıları çevreleyen hücreler aynı özellikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalı küboidal yapıdaydı. PAS boyamasıyla bu hücrelerde yer yer zayıf pozitif boyanma izlendi. Yine solid sahalar içinde çok sayıda mast hücresi izlendi. Bunlar Toluidin mavisi ile spesifik boyanma gösterdiler.

Hücreden fakir sklerotik alanlar gerek solid bölgelerde gerekse papiller yapılarda odaklar halinde mevcuttu. Aralarda genişlemiş olarak izlenen bronşiol lümenlerinde köpük hücre toplulukları izlenebilmekteydi. Bir sahada genişlemiş bir bronşiol kesiti-nin papiller yapı ile devamlılık gösterdiği dikkati çekti. Özellikle ikinci olguda hem yarıklar içinde hem de bronşiol kesitleri içinde yer alan eritrosit toplulukları dokuya yer yer hemangioma görünümü vermektedir.



Resim 1 : Solid, papiller, sklerotik ve hemorajik alanlar içeren tümöral gelişim izlenmektedir (HE X 40).



Resim 2 : *Solid sahaların geniş eozinofilik ya da şeffaf stoplazmalı yuvarlak nukleusa sahip hücrelerden oluştuğu izlenmektedir (HE X 100).*

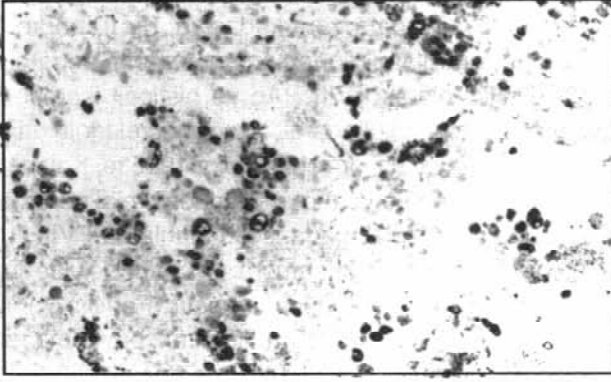


Resim 3 : *Solid sahalarda düzensiz, bazıları yarıklar şeklindeki boşluklar ve bu boşluklar içine doğru uzanan papiller yapılar izlenmektedir (HE X 100).*

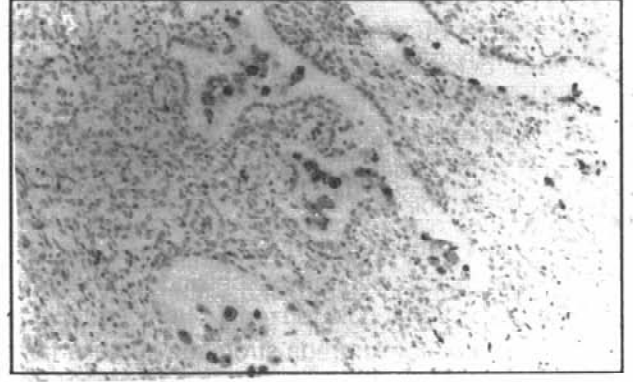
İmmünohistokimyasal Çalışma

Formalinle tespit edildikten sonra parafine gömülmüş dokulardan elde edilen kesitlere deparafinasyonu takiben streptavidin-biotin tekniği uygulanarak immunohistokimyasal çalışma gerçekleştirildi. Antimakrofaj işaretleyicisi olarak MAC387 (DAKO, monoklonal) ve KP1 (DAKO monoklonal) antisitokeratin işaretleyicisi olarak CAM5.2 (Becton/Dickinson, monoklonal) ve endotelial işaretleyicisi

olarak anti-FVIII related antijen (DAKO, poliklonal) kullanıldı. MAC387 ve KP1 ile solid alanlardaki makrofajlarda ve yarıklar içindeki köpük hücrelerinde pozitif boyanma izlendi (Resim 4,5). CAM5.2 ile yapılan boyamada ise yarıkları döşeyen küboidal hücrelerde diffüz boyanma dikkati çekerken solid alanlar içinde küçük odaklar halinde daha az yoğunlukta boyanma izlendi (Resim 6). FVIII RAG ile sadece damar duvarlarındaki endotel hücreleri boyandı (Resim 7).



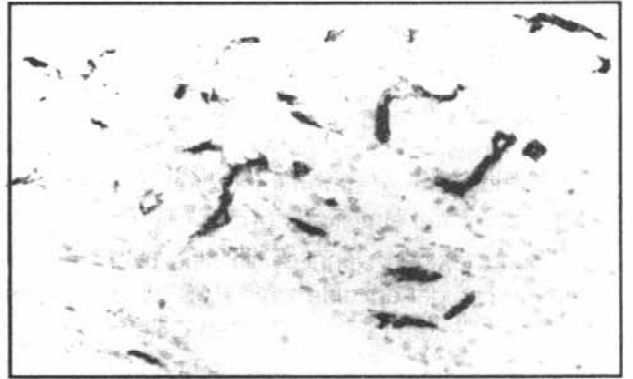
Resim 4 : KP1 ile solid alanlardaki makrofolarda ve yarıklar içindeki köpük hücrelerinde pozitif boyanma izlenmektedir (HE X 100).



Resim 5 : Mac387 ile KP1'la aynı özellikte boyanma izlenmektedir (HE X 100).



Resim 6 : CAM5.2 ile yarıkları döşeyen kuboidal hücrelerde boyanma dikkati çekerken solid alanlar içinde küçük odaklar halinde daha az yoğunlukta boyanma izlenmektedir (HE X 100).



Resim 7 : FVIIIIRAg ile sadece damar duvarlarındaki endotel hücrelerinde boyanma izlenmektedir (HE X 100).

TARTIŞMA

Bildirdiğimiz bu iki olgudaki lezyonlar birbirinin tıpatıp aynı olmamakla birlikte temel strüktürü bakımından Liebow ve Hubbel'in tarifledikleri lezyona uymaktadırlar (1). Bu ilk tarifte beş tip mikroskopik değişiklik yer almaktadır:

- 1) Sklerozon değişiklikler gösteren farklı çaplarda kan damarlarının varlığı
- 2) Kanama odakları
- 3) Hemosiderin ve lipid yüklü makrofaj infiltrasyonu
- 4) Fokal hemosiderozis ve fibrozis
- 5) Atipik proliferasyon gösteren kuboidal hücrelerle çevrilen papiller yapılar.

Primer olayın anormal vasküler proliferasyon olduğu, lipid ve hemosiderin birikiminin eritrosit yıkımı sonucu meydana geldiği kabul edilmiş, atipik epitelial proliferasyondan bahsedilmişse de, bu temel lezyondan bağımsız olarak kabul edilmiş ve yorum getirilmemiştir (1).

Lezyonun 1943'de Gross ve Wolbach tarafından deride tanımlanan "Sklerozing hemangioma" ile aynı histopatolojik kriterlere sahip olduğuna inandıkları için de bu ismi vermişlerdir.

Arean ve Wheat 1961'de o güne kadar literatürde yer almış benzer 34 olguyu ve kendilerine ait bir olguyu da ekleyerek semptom, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, radyolojik bulguları ve makroskopik özelliklerine göre gözden geçirmişlerdir. Ancak Liebow ve Hubbel'in tanımına uymayan postinflamatuar pseudotumor olgularının da bu seri içinde yer aldığı gö-

rılmektedir. Bu serideki olguların büyük çoğunluğu 4. ve 5. dekatta yer almaktadır. Hastalar genellikle semptomatiktir. Semptom gösterenlerde en sık hemoptizi, ikinci sıklıkta ise öksürük görülmektedir. Olguların %65'i kadın olup lezyon sıklıkla sağ akciğerde izlenmektedir (2).

Haas ve arkadaşlarının yaptıkları ilk ultrastrüktürel çalışmada, ışık mikroskopisinde izledikleri ve içleri eritrositlerle dolu düzensiz yarıkları döşeyen küboidal hücreler ile arada stromada kümeler tarzında izlenen soluk sitoplazmalı hücrelerin aynı tip hücre olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ultrastrüktürel olarak da hücreler arasında desmosomlar görüldüğünü belirterek sonuçta endotelial orijinli olduklarını iddia etmişlerdir (3).

Hill ve arkadaşlarının tek olgu üzerinde yaptıkları ultrastrüktürel çalışmada ise gerek yarıkları döşeyen hücrelerin gerekse solid sahalarda izlenen şeffaf sitoplazmalı hücrelerin sitoplazmalarında konantrik lameller yapıya sahip osmiofilik inklüzyonların bulunduğunu göstererek tümörün epitelyal orijinli olduklarını iddia etmişlerdir (4).

Bunu takiben Kennedy iki olgu üzerinde çalışmış ve küboidal epitelde zayıf PAS pozitif boyanma izlemiştir. Frozen kesitleri Oil Red O ile boyadığında sitoplazmadaki zengin lipid içeriğini izlemiş ve bunun fosfolipid olabileceğini ileri sürmüştür. Elektronmikroskopide Hill ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hücre yüzeylerinde mikrovilluslar ve sitoplazmada elektrodens materyal izlenmiştir. Bu görünümü Tip II pnömositlerle uyumlu olarak değerlendirmiştir. Ek olarak bu lezyonun bir hamartom veya TipII pnömosit hiperplazisi olabileceğini ileri sürmüştür (5).

Daha sonra Kays ve arkadaşları yaptıkları EM'ik çalışmada tekrar endotelial orijin üzerinde durmuşlar ve bu iddialarını da bir kaç tümör hücresinde izledikleri Weibel-Palade cisimciklerinin varlığına da yandırmışlardır (6).

Palacios ve arkadaşları vasküler yapıların çok az sayıda olduğunu, bunların yarıkları döşeyen epitelde ve solid sahalardaki hücrelerden farklı tipik endotelle döşeli olduklarını söyleyip tümörü oluşturan asıl hücrelerin Pnömosit Tip II, Clara hücresi ya da indiferansiye epitelyal hücreler olabileceğini iddia etmişlerdir (7).

Singh ve arkadaşları surfaktan apoproteine spesifik antiserumu ilk olarak hazırlayarak nonmalign akciğer lezyonları üzerinde çalışmışlardır (8).

1985'te Nagata ve arkadaşları Tip II pnömosit işaretleyicisi olarak surfaktan apoprotein, endotelial işaretleyicisi olarak FVIII RAg ve histosit işaretleyicisi olarak lizozim kullanarak tümör hücrelerinin orijini- ni açıklamaya çalışmıştır. Tıpkı 1985'te Katzestein'in FVIII RAg ile yaptığı çalışmadaki gibi ne örtücü epitelde ne sitoplazmada, solid alanlarda FVIII RAg ile pozitif boyanma izlenmemiştir. Aynı şekilde lizozim için de negatif sonuç alınmıştır. Papiller yapılar surfaktana spesifik antiserumla diffüz boyanma gösterirken stromada araya sıkışmış dar alanlarda boyanma görülebilmektedir. Stromadaki bu hücreler tümörün asıl komponenti olarak kabul edilmiş ve TipII pnömosit olarak değerlendirilmiştir (9).

Literatürde en geniş seri 25 olgu ile Spencer ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmacılar olguları histopatolojik özelliklerine göre dört grupta ele aldıktan sonra tıpkı Haas ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi EM'ik olarak koyu ve açık boyanan hücreleri tanımlamışlardır. Her iki tip hücrede de osmiofilik lameller cisimcikleri saptayarak bunların pnömosit kökenli olabileceğini göstermişlerdir (10).

Yayınlanmış olan en detaylı immunohistokimyasal çalışmada olguların hemen hepsinde solid sahalardaki hücrelerde sitokeratin, epitelyal membran antijen ve surfaktan apoproteine spesifik antiserumla difüz boyanma gösterirken Clara hücresine spesifik antijen ile boyanma 8 olgunun ancak 5'inde küçük odaklar halinde tespit edilebilmiştir (11).

Olgularımızdaki antijenin orijini hakkında daha önce ileri sürülen iddialardan yola çıkarak monosit-makrofaj işaretleyicisi özelliği taşıyan MAC 387 ve KP1 endotel işaretleyicisi olarak FVIII RAg antitokeratin antikoru olarak da CAM 5.2 çalışıldı (12,13,14).

KP1 ile daha yoğun olmak üzere her iki monosit-makrofaj işaretleyicisi ile yarıklar içerisinde yer alan köpük hücrelerinde ve solid alanlarda sıkışmış olarak izlenen makrofajlarda boyanma izlendi. Aynı zamanda mast hücrelerinde de KP1 ile boyanma izlenmiş ve bu bulgu literatür ile uyumlu bulunmuştur (13,14).

Antitokeratin işaretleyicisi olarak CAM5.2 ile yapılan özel boyamada yarıkları döşeyen küboidal epitel hücrelerinde kuvvetli olarak solid alanlarda ise orta şiddette fokal boyanma tespit edildi.

Faktör VIII Related Antijen ile sadece damarları döşeyen endotel hücrelerinde boyanma izlenirken diğer hücrelerde boyanma izlenmedi. Çalışmamız

için çok önemli nitelikte olabilecek antisurfaktan apoprotein işaretleyicisi (9) elde edilemediğinden uygulanamadı. Çalışmamızda geçmişte bazı yazarların iddia ettiği gibi tümörü oluşturan hücrelerin endotelial veya histiosit orijinli olmadığı kanıtlanmaktadır (1,2,3,6).

Yarıkları döşeyen hücreler ile diffüz ve solid sahalardaki fokal sitokeratin boyanması ve yarıkların alveollerle devamlılık gösterebilmesi, solid sahalardaki fokal boyanmanın yarıkları döşeyen epitel ile

ilişkili olabileceğini ve arada sıkışarak parçalanmış alveol epiteli nedeniyle fokal boyanmanın ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu durumda çalışmamızda solid alanlarda bol miktarda izlediğimiz saydam sitoplazmalı vezikülo nukleuslu hücrelerin natürü hakkında bilgi edinilememiştir. Bazı çalışmalarda bu hücrelerde surfaktan apoprotein pozitifliğinin gösterildiğinin bilinmesi ve endotel veya histiositten köken almadığının ispatlanması nedeniyle bu olguları pnömositoma olarak adlandırmayı uygun bulduk (8,9).

KAYNAKLAR

1. Liebow AA, Hubbel DS: Sclerosing Hemangioma (Histiocytoma, Xanthoma) of the Lung. *Cancer* 1956; 9: 53-752.
2. Arean WM, Wheat MW: Sclerosing Hemangioma of the Lung American Review of Respiratory Disease 1962; 85: 261-271.
3. Haas JE, Yunis EJ, Totten RS: Ultrastructure of A Sclerosing Hemangioma of the Lung. *Cancer* 1972; 30: 512-518.
4. Hill GS, Eggleston JC: Electron Microscopic Study of so-called "Pulmonary Sclerosing Hemangioma". *Cancer* 1972; 30: 1092 - 1106.
5. Kennedy A: "Sclerosing Hemangioma" of the Lung: An Alternative view of its development: *J. Clin. Pathol.* 1973; 26; 792-799.
6. Kays S, Still WJS, Borochovit D: Sclerosing Hemangioma of the Lung: An Endotelial Or Epitelial Neoplazm? *Human Pathology* 1977; 8: vo4; 468-474.
7. Palacios JN, Escibano PM, Toledo J, Garzon A, Larru E, Palomera J: Sclerosing Hemangioma of the Lung An Ultrastructural Study *Cancer* 199; 44; 949-955.
8. Singh G, Katyal SK: Surfactant Apoprotein in Non-malignant Pulmonary Disorders. *Am. J. Pathol* 1980; 101; 51-62.
9. Nagata N, Dairiku M, Ishida T, Sveishi K, Tanaka K: Sclerosing Hemangioma of the Lung, Immunohistochemical Characterization of its Origin as Related to Surfactant Apoprotein; *Cancer* 1985; 55; 116-123.
10. Spencer H, Nambu S: Sclerosing hemangiomas of the Lung. *Histopathology* 1986; 10: 474-487.
11. Yousem SA, Wick MR, Sing G, Katyal SL, Manuel JC, Mills SE, Lerner J: So-called Sclerosing Hemangioma of Lung. An Immunohistochemical Study Supporting a Respiratory Epithelial Origin. *Am. J. Surg. Pathol* 1988; 12(8): 582-590.
12. Brandtzaeg P, Jones DB, Flavell DJ, Fagerhol MK: MAC387 antibody and detection of formalin resistant Myelomonocytic L1 Antigen. *J. Clin. Pathol.* 1988; 41: 963-970.
13. Horny HP, Schaumburg L, Bolz S, Geerts ML, Kaiserling E: Use of Monoclonal Antibody KP1 for identifying Normal and Neoplastic Human Mast Cells. *Clin. Pathol.* 1990; 43: 719-722.
14. Fpulford KA, Rigney EM, Micklem KJ, Jones M, Stross J: KP1: A New Monoclonal antibody that detects a Monocyte/Macrophage Associated Antigen in Routinely Processed Tissue Sections. *J. Clin. Pathol* 1989; 42: 414 - 421.