

Lenfoid Stroma İçeren Mikronodüler Timoma: Olgu Sunumu*

Micronodular Thymoma with Lymphoid Stroma: Case Report

Ebru ÇAKIR¹, Funda DEMİRAG¹, Göktürk FINDIK², Sadi KAYA²

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Patoloji ve ²Göğüs Cerrahisi Bölümleri, ANKARA, TÜRKİYE
Departments of ¹Pathology and ²Chest Surgery, M.H. Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital, ANKARA, TURKEY

*18. Ulusal Patoloji Kongresinde (25-29 Ekim 2008, Belek, ANTALYA, TÜRKİYE) poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Hipertansiyon öyküsü olan 77 yaşında kadın hasta, bir yıldır devam eden öksürük şikayetiyle hastanemize başvurdu. Bilgisayarlı tomografisinde anterior mediastende, yaklaşık 5x4x3 cm ölçülerinde nodüler kitle lezyon izlendi. Median sternotomi ile cerrahi rezeksiyon uygulandı. Makroskopik olarak kitle, 5x4x3 cm ölçülerinde olup ince kapsül yapısı ile çevriliydi. Mikroskopik incelemede yoğun lenfoid doku ile ayrılan multipl epiteliyal nodüller ile karakterize tümöral doku görüldü. Çevre lenfoid dokuda germinal merkezi belirgin lenfoid folliküller oluşturan küçük lenfositlerin yoğun proliferasyonunu mevcuttu. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, epiteliyal hücreler, pansitokeratin ve CK-5/6 ile, lenfoid folliküller CD-20 ile, nodüller içindeki ve çevresindeki az sayıda lenfoid hücre CD3 ve CD5 ile pozitif boyandı. Bu bulgularla olguya lenfoid stroma içeren mikronodüler timoma tanısı konuldu.

Düşük dereceli lenfoma özellikleri de gösterebildiğinden bu tümörlerin diğer timoma tiplerinden histopatolojik olarak ayırt edilmesi önem taşır. Oldukça nadir görülen bu olgu literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Mikronodüler timoma, Histoloji, İmmünohistokimya

ABSTRACT

A 77-year-old female with a history of hypertension was admitted to our hospital for cough lasting for 1 year. Computed tomography showed a 5x4x3 cm nodular anterior mediastinal mass. A complete surgical resection of the tumor was performed by median sternotomy. Macroscopically the mass 5x4x3 cm was surrounded by a thin capsule. Microscopically a tumoral tissue characterized by a proliferation of multiple epithelial nodules separated by an abundant lymphoid tissue was seen. The surrounding lymphoid tissue contained a dense proliferation of small lymphocytes forming lymphoid follicles with prominent germinal centers. Immunohistochemically, the epithelial cells were positive for pancytokeratin and CK5/6, lymphoid follicles were positive for CD20 and few scattered lymphoid cells in and around the nodules were positive for CD3 and CD5. Histopathologic diagnosis was micronodular thymoma.

It is important to differentiate these tumors from other types of thymomas because of their association with low grade lymphomas. A rare case of micronodular thymoma was presented and discussed with the literature.

Key Words: Micronodular thymoma, Histology, Immunohistochemistry

GİRİŞ

Belirgin germinal merkezler içeren yoğun lenfositik stroma ile ayrılmış, multipl epiteliyal nodüller ile karakterize, organotipik timik epiteliyal tümörler mikronodüler timoma olarak adlandırılmaktadır. Oldukça nadir görülen bu tümörler, tüm timomaların yaklaşık %1-5' ini oluşturur. İlk kez 1999' da Suster ve ark. tarafından 18 olguluk bir seride tariflenmiştir. Bu çalışmada, olguların tamamı ön mediastende lokalizedir. %5'inden azında eşlik eden myastenia gravis mevcuttur. Olguların %33'ünde mikronodüler timomaların epiteliyal komponentini çevreleyen lenfoid stroma monoklonal B lenfosit

proliferasyonu göstermekte, bu olguların da yarısında düşük dereceli lenfomalar mikronodüler timomaya eşlik etmektedir (1-5). Bu çalışmada, 77 yaşında kadın hastada mikronodüler timoma olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

77 yaşında kadın hasta, bir yıldır devam eden öksürük şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hipertansiyon öyküsü olan, tiroid ultrasonunda sol lobda nodüller saptanan hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde toraks girimi düzeyinde, anteriorda, orta hattın solunda, yaklaşık 3,5 cm geniş aksiyel boyutlu, lobüle konturlu, solid nodüler lezyon

Geliş Tarihi/Received : 14.12.2008

Kabul Tarihi/Accepted : 05.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence: Ebru ÇAKIR

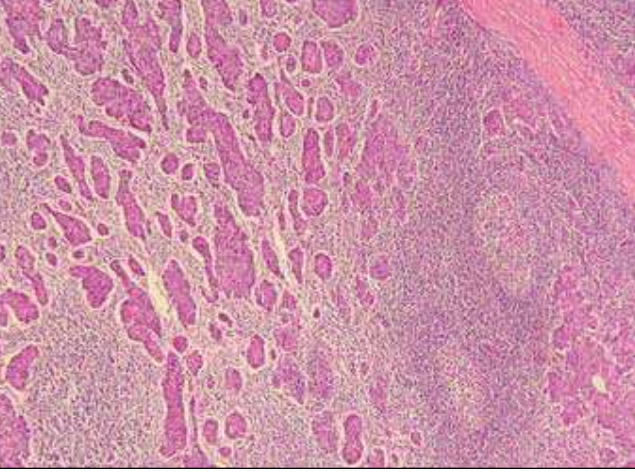
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE
E-posta: arabaci.ebru@gmail.com

izlendi. Torakotomi ve kitle eksizyonu yapıldı. Rezeke edilen kitle, 5x4x3 cm ölçülerinde, ince kapsül yapısı ve yer yer yağ dokusu ile çevrili, nodüler, solid nitelikteydi. Mikroskopik incelemede, fibröz bantlarla ayrılan, farklı çaplarda, yer yer birbirleriyle birleşen multipl epiteliyal nodüller ve çevresinde germinal merkezi belirgin follikül yapıları oluşturan yoğun lenfoid hücreler ile karakterize tümöral doku görüldü (Şekil 1 ve 2). Epiteliyal nodüller, oval nükleuslu, nükleolü belirsiz, atipi içermeyen, 10 büyük büyütmede en fazla 1 mitoz içeren iğsi hücrelerden oluşmaktaydı. Epitel hücreleri bazı alanlarda rozet formasyonu göstermekteydi (Şekil 3). Tümöral dokuda fokal olarak kapsül ve çevre yağ doku invazyonu mevcuttu. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, epiteliyal hücreler, pansitokeratin ve CK5/6 ile, follikül yapılarındaki lenfoid

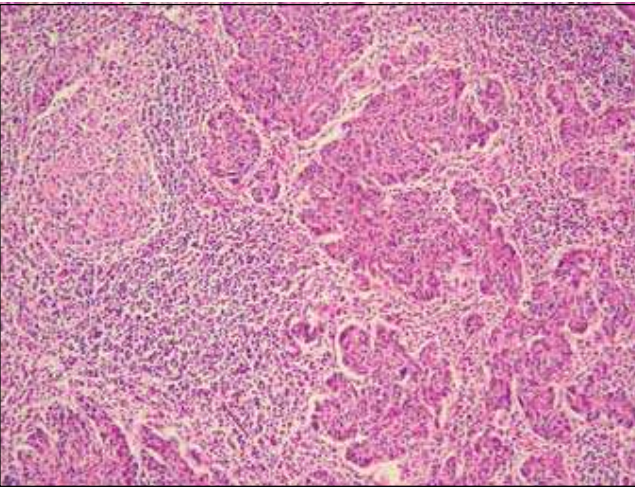
hücreler CD20 ile folliküller arasındaki lenfoid hücreler ise CD3 ile pozitif boyandı (Şekil 4 ve 5). Epiteliyal nodüller çevresinde daha az sayıda lenfoid hücrede CD5 ve TdT ile boyanma görüldü. Bu bulgularla olguya lenfoid stroma içeren mikronodüler timoma, Masaoka evre 2 tanısı konuldu.

TARTIŞMA

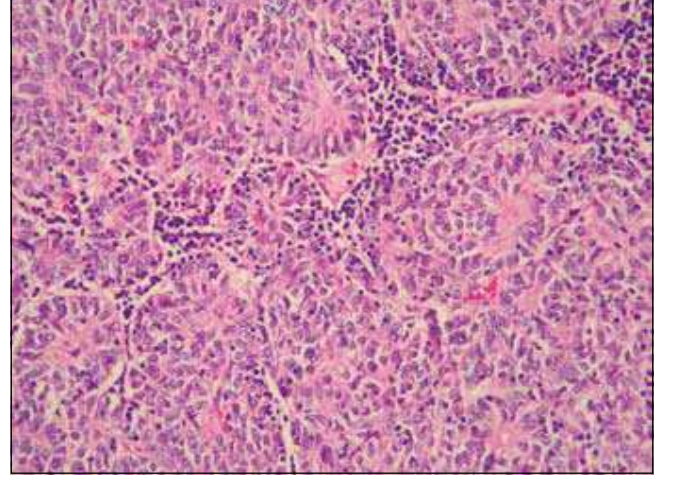
Lenfoid stromalı mikronodüler timoma, Dünya Sağlık Örgütü'nün son histolojik sınıflamasında, timik epiteliyal tümörler arasında yer almış, son derece nadir görülen bir tümördür. İlk kez 1999 yılında Suster ve ark., tarafından



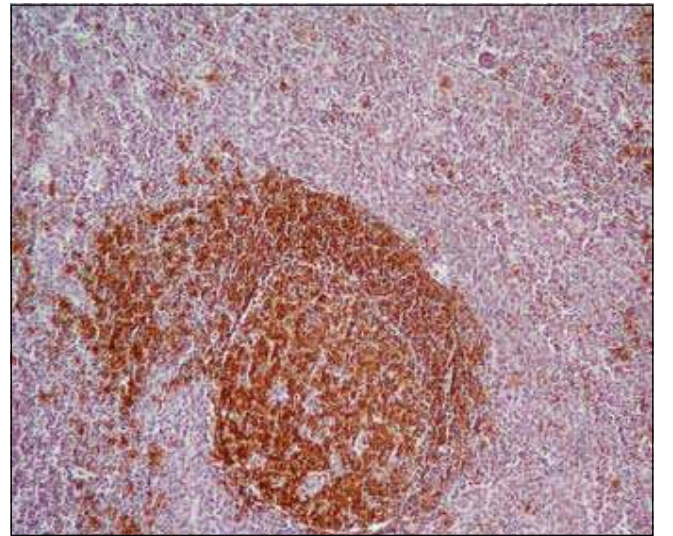
Şekil 1: Fibröz bantlarla ayrılan, farklı çaplarda, yer yer birbirleriyle birleşen multipl epiteliyal nodüller (H&E, x40).



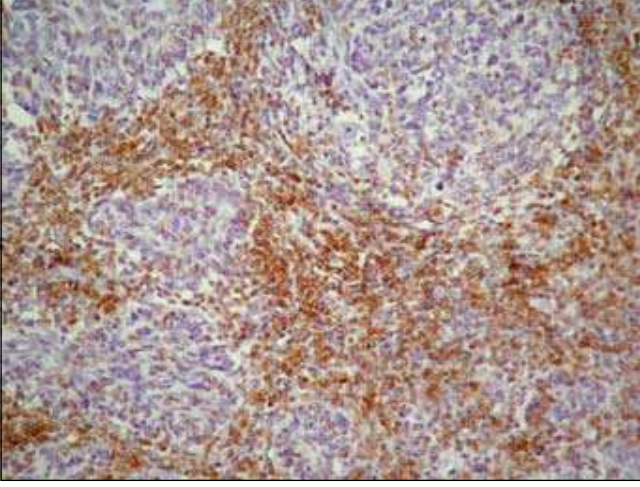
Şekil 2: Epiteliyal nodüller çevresinde germinal merkezi belirgin follikül yapıları oluşturan yoğun lenfoid hücreler (H&E, x100).



Şekil 3: Epiteliyal nodülleri oluşturan oval nükleuslu, atipi ve mitoz içermeyen, rozet formasyonları oluşturan hücreler (H&E, x400).



Şekil 4: Lenfoid folliküllerde CD20 ile pozitif boyanma (CD20, x200).



Şekil 5: Folliküller arasındaki lenfoid hücrelerde CD3 ile pozitif boyanma (x200).

medüller timomanın lenfoid B hücre hiperplazisi eşlik eden varyantı olarak tanımlanmıştır (1). Tüm timomaların %1-5'ini oluşturur. Literatürdeki olguların çoğu ön mediastende yerleşmiş olup sadece 2 adet ektopik mikronodüler timoma mevcuttur (6,7).

Klinik bulgular tümör boyutu ve tümörün lokal yayılımı ile ilişkilidir. Olguların %5' inden azında eşlik eden paraneoplastik myastenia gravis mevcuttur. Timoma tiplerinde sıkça görülen diğer otoimmün fenomenler mikronodüler timomada rapor edilmemiştir (1-7). Olgumuzda da eşlik eden myastenia gravis veya otoimmün, hastalık mevcut değildir.

Histolojik olarak germinal merkez belirginliği gösteren yoğun lenfositik stroma içinde çok sayıda epiteliyal tümör nodülleri izlenir. Nodüller, atipi ve mitotik aktivite içermeyen oval nükleuslu iğsi hücrelerden oluşur. Epiteliyal hücreler rozet formasyonları oluşturabilir (1-5). Bizim olgumuzda da epiteliyal hücreler çok sayıda iyi gelişmiş rozet formasyonları oluşturmaktaydı. İmmünohistokimyasal bulgular farklı yayınlarda değişkenlik göstermektedir. Suster ve ark., olgularında lenfoid komponent, arada az sayıda immatür T lenfosit ile çok sayıda matür B hücrelerinden oluşmaktaydı (1). De Montpreville ve ark.'nın olgularında ise lenfoid stroma immatür ve matür B hücreleri ve immatür T hücreleri (Cd1a+, CD99+) içermekteydi (8). Ströbel ve ark.'nın serilerinde ise stromadaki lenfoid hücreler çoğunlukla B hücreler olmakla birlikte matür CD3+ ve CD5+ T hücreler de çok sayıda idi (3). Bizim olgumuzda folliküllerdeki lenfoid hücreleri çoğunlukla B lenfositler oluşturmakta olup folliküller arasında daha az sayıda matür T hücre mevcuttu. El ve ark.'nın sundukları olgulardan

birinde komşu non-neoplastik timus dokusunda timik lenfoid folliküler hiperplazi izlenmiştir (4).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, timik lenfoid folliküler hiperplazi (25 olgu) ve diğer timoma tiplerinde (15 olgu) B hücre popülasyonu tamamen poliklonal olarak tesbit edilmişken, 18 mikronodüler timoma olgusunun 6'sında monoklonal B lenfosit proliferasyonu saptanmıştır. Monoklonal B lenfosit proliferasyonu gösteren 6 mikronodüler timoma olgusunun 3 tanesinde ise, intratümöral lenfoma gelişimi görülmüştür. Mikronodüler timomaların neoplastik epitelinin diğer timoma tiplerinden ve timik lenfoid folliküler hiperplazi olgularından farklı olarak yüksek seviyelerde anormal kemokin ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmada, anormal kemokin aşırı ekspresyonunun mikronodüler timomalarda düşük dereceli lenfoma gelişimine neden olduğu sonucuna varılmıştır (3). Bizim olgumuzda histopatolojik incelemede intratümöral lenfoma açısından şüpheli odak mevcut değildi.

Mikronodüler timoma olgularının %90' dan fazlası kapsüllü veya minimal invazivdir. Cerrahi olarak lokal eksize ile tedavi edilir (5). Bizim olgumuzda da minimal yağ doku invazyonu mevcuttu ve Masaoka evre 2 olarak rapor edildi. Olgu sayısı çok az olduğu için literatürde rekürrens, metastaz veya tümör ilişkili ölümler ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir.

Lenfoid stromalı mikronodüler timomalar histolojik olarak tip AB timomalardan ayırt edilmelidir. Tip AB timomalarda da küçük lenfoid folliküller olabilir. Ancak organotipik timomaların aksine mikronodüler timomaların lenfosit zengin alanlarında epiteliyal hücre bulunmaz. Mikronodüler timomalar nadiren WHO tip A veya AB timomalar ile birlikte görülebilir (5). De Montpreville ve ark.'nın sundukları 6 olgudan birinde ise myastenia gravis birlikteliği ve eşlik eden WHO tip B2 komponent dikkati çekmektedir (8).

Lenfoid stromalı mikronodüler timoma oldukça nadir görülen timoma varyantıdır. Düşük dereceli lenfoma özellikleri de gösterebildiğinden bu tümörlerin diğer timoma tiplerinden histopatolojik olarak ayırt edilmesi önem taşır. Bu çalışmada nadir görülen bir lenfoid stromalı mikronodüler timoma olgusu, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Suster S, Moran C: Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia: clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. Am J Surg Pathol 1999, 23:955-962

- 2- **Tateyama H, Saito Y, Fujii Y, Okumura M, Nakamura K, Tada H Yasumitsu T, Eimoto T:** The spectrum of micronodular thymic epithelial tumours with lymphoid B-cell hyperplasia. *Histopathology* 2001, 38:519-527
- 3- **Ströbel P, Marino M, Feuchtenberger M, Rouziere AS, Tony HP, Wulbrand U, Förster R, Zettl A, Lee Harris N, Kreipe H, Laeng RH, Müller-Hermelink HK, Marx A:** Micronodular thymoma: an epithelial tumour with abnormal chemokine expression setting the stage for lymphoma development. *J Pathol* 2005, 207:72-82
- 4- **El ME, Braham E, Ayadi A, Ismail O, Kilani T:** Micronodular thymoma with lymphoid stroma: report of two cases and particular association with thymic lymphoid hyperplasia in one case. *Pathology* 2006, 38:586-588
- 5- **Müller-Hermelink HK, Möller P, Engel P, Menestrina F, Kuo TT, Shimosato Y, Ströbel Ph, Asamura H, Marx A, Masaoka A, Harris NL, Sobin LH:** Tumours of the thymus. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, IARC Press, 2004, 145-248
- 6- **Mourra N, Duron F, Parc R, Flejou JF:** Cervical ectopic thymoma: a diagnostic pitfall on frozen section. *Histopathology* 2005, 46:583-585
- 7- **Mende S, Moschopoulos M, Marx A, Laeng RH:** Ectopic micronodular thymoma with lymphoid stroma. *Virchows Arch* 2004, 444:397-399
- 8- **Thomas De Montpreville VT, Zemoura L, Dulmet E:** Thymoma with epithelial micronodules and lymphoid hyperplasia: six cases of a rare and equivocal subtype. *Ann Pathol* 2002, 22:177-182