

Akrak miksoinflatuar fibroblastik sarkom: Altı olgu sunumu

Acrak myxoinflammatory fibrablastic sarcoma: Report of six cases

Esen Gül UZUNER¹, Misten DEMİRYONT¹, Bilge BİLGİÇ¹, Harzem ÖZGER²

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı¹, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı², İSTANBUL

ÖZET

Akrak miksoinflatuar sarkom, ilk kez 1998 yılında tanımlanmıştır. Tümör özellikle el ve ayak parmakları olmak üzere, distal ekstremiteleri tutar. Genellikle subkutan dokuda lokalizedir. Görüldüğü yaş aralığı geniştir (ortalama yaş 40). Tümör çapı 1-8 cm arasında değişir. Mikroskopik olarak, miksoid ve hiyalin alanlarla karakterize olup bol inflammatuar hücre, Reed-Sternberg ya da ganglion hücrelerine benzer büyük hücreler ve multivakuollü lipoblast benzeri hücreler görülür.

Altı olgumuzda lezyonun yerleşim yerleri ayak bileği, ayak 1. parmak ve eldir. En çok gözlenen bulgu, 3,5 aylık semptom süresi içinde, ağrılı ya da ağrısız şişliktir.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda; vimentin (5/5), CD68 (5/5), CD34 (1/3) pozitif bulunmuştur. Ki-67 proliferasyon indeksi %2-10 arasında değişmektedir. Beş hastaya tümör eksizeyonu, bir hastaya amputasyon uygulanmıştır.

Bu tümör düşük-dereceli bir sarkomdur fakat nadir olarak rekürrens ve hatta metastaz yapabilir. Bir olgumuzda rekürrens gözlenmiş olup, olguların hiçbirisinde metastaz saptanmamıştır.

Ayırıcı tанда birçok tümöral ve nontümöral lezyon bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Akrak miksoinflatuar fibroblastik sarkom, distal ekstremitte, düşük dereceli sarkom

SUMMARY

Acrak myxoinflammatory fibroblastic sarcoma was first described in 1998. The tumor typically involves distal extremities; especially fingers and toes. It is usually located in subcutaneous tissue. The age range is broad (mean age 40). The size of tumor varies between 1-8 cm. Microscopically, myxoid and hyaline zones are characteristic. Inflammatory cells are abundant and there are large cells resembling Reed-Sternberg or ganglion cells and multivacuolated cells having lipoblast-like appearance.

We present 6 cases of acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, locations were ankle, 1st toe and hand. The most presenting symptoms were swelling with or without pain and they have lasted for 3,5 months-4 years.

Immunohistochemical studies of our cases, revealed vimentin (5/5), CD68 (5/5), CD34 (1/3) positivity. Ki-67 proliferation indices varied between 2-10%. Five patients underwent tumor excision, while in one patient amputation had been performed.

This tumor is a low grade sarcoma but has the potential of recurrence and even metastasis, though it is rare. In one of our cases, recurrence was observed; in none of our cases metastasis has been determined.

It included many tumoral and non-tumoral lesions in differential diagnosis.

Key words: Acrak myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, distal extremity, low-grade sarcoma

GİRİŞ

Akrak miksoinflatuar fibroblastik sar-

kom (AMFS), ilk kez 1998 yılında Meis-Kindblom ve ark.'ları (1) tarafından tanımlanmıştır. Aynı yıllarda Montgomery ve ark.'ları (2), bu tümöre Reed-Sternberg benzeri hücreler ve virositler içeren distal ekstremitenin iltihabi miksohiyalen tümörü, Michal ise acayip (bizar) dev hücreli, yumuşak dokunun iltihabi miksoid tü-

Alındığı Tarih: 08.11.2007

Kabul Tarihi: 23.01.2008

Yazışma Adresi: Dr. Esengül Uzun, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 34390, İstanbul

mörü adlarını vermişlerdir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2002 yılında intermediyer malign potansiyelli miksoinflamatuar fibroblastik sarkom adını kullanmıştır (4,5).

Tümör her iki cinsiyette, tüm yaş gruplarında görülebilse de, en sık 4. ve 5. yaş dekadlarında (ortalama yaş 40) ortaya çıkmaktadır. Tümör distal ekstremitelere yerleşimli olup (üst ekstremitelere tutulumu: %68, alt ekstremitelere tutulumu: %32) sıklıkla parmaklarda ve genellikle subkutan dokuda yer alır. Tümör iyi sınırlı, sarı renkli, yer yer fibröz ve miksoid nodüler alanlardan oluşur. Çap 1-8 cm. (ortalama 3-4 cm) arasında değişmektedir (1-3,6-8).

Mikroskopik incelemede, keskin sınırlarla birbirinden ayrılmış fibröz, miksoid alanlar ve lenfoplazmasiter hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrasyon izlenmektedir. Daha büyük büyütmelerde, nüve atipisi belirgin işsi hücreler, gangliyon hücrelerine benzer geniş nükleoluslu, veziküler nüveli büyük epiteloid hücreler, Reed-Sternberg benzeri çift nüveli ya da multinükleer hücreler ve yer yer de sitoplazması dar multivakuoller içeren psödotipoblast benzeri hücreler görülmektedir (4,5,7,8).

GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabi-

lim Dalı arşiv kayıtlarından 2004-2007 yılları arasında AMFS tanısı almış 6 olgu incelendi. Olguların 2'si parafin blok konsültasyonu ve daha sonra gelen tümör eksizyonları ile beraber, 1'i parafin blok konsültasyonu ve daha sonra gelen parmak amputasyonu ile beraber, 1'i parafin blok konsültasyonu (tümör eksizyonu) olarak, diğer 2'si tümör eksizyon materyalleri ile değerlendirildi. Olgulara ait klinik ve makroskopik bilgiler arşiv kayıtlarından elde edildi. Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimya preparatları tekrar gözden geçirildi. Kullanılan immünohistokimyasal antikorlar vimentin, CD68, CD34, pansitokeratin, düz kas aktini ve Ki-67 idi.

BULGULAR

Altı hastaya ait klinikopatolojik bulgular tablo 1'de verilmiştir. Olguların 3'ü erkek, 3'ü kadındır. Yaş ortalaması 44.5 (26-64) olarak saptanmıştır. Lezyonların 2'si ayak bileği, 2'si el (sağ el 5. parmak ve sağ el ekstensör yüz), 1'i ayak başparmak ve 1'i ayak ekstensör yüz yerleşimlidir. Tümör boyutları 1-8 cm arasında değişmektedir ve ortalama 3.9 cm'dir. Olguların semptomları ağrılı-ağrısız şişlik veya sadece ağrı olup semptom süresi 3.5 ay ile 4 yıl arasında değişmektedir.

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik bulguları.

| Olgu | Yaş/ Cins | Yerleşim | Semptom | Semptom süresi | Çap (cm) | Tedavi | Takip süresi | Nüks | Metastaz | Önceki tanılar |
|------|--------------|-------------------------------|----------------|-------------------|-------------|-----------------------|-----------------|------------------|----------|--|
| 1 | 26/E | Sağ ayak bileği | Ağrılı şişlik | 12 ay | 2.5x2.5 | Tümör eksizyonu | 40 ay | - | - | Miksoid tip malign fibröz histiyositom |
| 2 | 42/K | Sol ayak ekstensör yüz | Ağrılı şişlik | 5 ay | 8 | Tümör eksizyonu | 1 ay | - | - | Malign soliter fibröz tümör, fibrosarkom |
| 3 | 43/K | Sağ ayak bileği | Şişlik | 48 ay | 6x5.5 | Tümör eksizyonu | 5 ay | - | - | Bilinmiyor |
| 4 | 44/E | Sağ ayak 1. Parmak dorsali | Ağrı | 3.5-4 ay | 1x0.5 | Tümör eksizyonu | 21 ay | - | - | Düşük-dereceli fibrosarkom |
| 5 | 48/K | Sağ el 5. parmak | Ağrısız şişlik | 4 ay | 2x1.5 | Parmak amputasyonu | 33 ay | - | - | Bilinmiyor |
| 6 | 64/E | Sağ el ekstensör yüz | Şişlik | 24 ay | Bilinmiyor | Tümör eksizyonu | 17 ay | +, 4 ay sonra | - | Bilinmiyor |

OLGU-1

Parafin blok konsültasyonu ve ardından gelen tümör eksizyon materyali ile değerlendirilmiştir. Tümör sağ ayak bileği yerleşimli ve 2,5 cm çapındadır. Hastanın yaklaşık 12 aydır süren ağrılı şişlik şikayeti vardır. İlk patolojik incelemenin yapıldığı merkezde miksoid tip malign fibröz histiyositom tanısı almıştır. Tarafımızdan yapılan mikroskopik incelemede miksoid alanlardan baskın, seyrek psödolipoblast benzeri hücreler içeren inflamatuvar infiltrasyon izlenmektedir. Yapılan immünohistokimyasal incelemede vimentin yaygın (+), CD68 fokal (+), S100, pansitokeratin ve düz kas aktini (-) bulunmuştur. Eksizyon materyalinin cerrahi sınırında tümör görülmemiştir.

OLGU-2

Parafin blok konsültasyonu olarak değerlendirilmiştir. Tümör sol ayak ekstensör yüz yerleşimli ve 8 cm çapındadır. Hastanın yaklaşık 5 aydır süren ağrılı şişlik yakınması mevcuttur. İlk patolojik incelemenin yapıldığı merkezde malign soliter fibröz tümör/fibrosarkom tanısı almıştır. Histopatolojik incelemede baskın fibroblastik proliferasyon, yer yer miksoid stroma içerisinde multivakuole psödolipoblastlar ve asidofil sitoplazmalı çift nüveli gangliyon hücrelerine ya da Reed-Sternberg hücrelerine benzer hücreler görülmüştür. Tarafımızdan yapılan immünohistokimyasal incelemede vimentin (+), Ki-67 proliferasyon indeksi %10, S100, pansitokeratin ve düz kas aktini (-) bulunmuştur. Hazır parafin bloklardan elde edilen kesitlerde tümör boyalı cerrahi sınıra bitişik olarak izlenmiştir.

OLGU-3

Parafin blok konsültasyonu ve ardından gelen tümör eksizyon materyali ile değerlendirilmiştir. Tümör sağ ayak bileği yerleşimli ve 6 cm çapındadır. Hastanın yaklaşık 48 aydır süren şişlik yakınması mevcuttur. İlk patolojik incelemenin yapıldığı merkezin raporuna ulaşamadı. Histopatolojik incelemede, miksoid alanlardan ve psödolipoblast benzeri hücrelerden baskın,

inflamatuvar hücrelerden fakir infiltrasyon izlenmiştir. Yaptığımız immünohistokimyasal incelemede CD68 (+), S100 seyrek (+), Ki-67 proliferasyon indeksi %5, CD34 ve pansitokeratin (-) bulunmuştur. Eksizyon materyalinin cerrahi sınırlarında tümör izlenmiştir.

OLGU-4

Tümör eksizyon materyalleri ile değerlendirilmiştir. Tümör sağ ayak 1. parmak dorsal yerleşimli ve 1 cm çapındadır. Hastanın yaklaşık 4 aydır süren ağrı yakınması mevcuttur. İlk patolojik incelemenin yapıldığı merkezde düşük dereceli fibrosarkom tanısı almıştır. Mikroskopik incelemede miksoid ve fibröz alanlardan zengin, mononükleer iltihabi hücrelerden baskın, yer yer pigmentli makrofajlar içeren inflamatuvar infiltrasyon izlenmiştir. Tarafımızdan yapılan immünohistokimyasal incelemede vimentin diffüz kuvvetli (+), CD68 diffüz kuvvetli (+), S100 fokal (+), Ki-67 proliferasyon indeksi %5, düz kas aktini (-) bulunmuştur. İlk eksizyon materyalinin cerrahi sınırında fokal tümöral infiltrasyon saptanması üzerine yapılan ikinci eksizyonda da derin cerrahi sınırda tümör devamlılığı görülmüştür.

OLGU-5

Parafin blok konsültasyonu ve ardından gelen parmak amputasyon materyali ile değerlendirilmiştir. Tümör sağ el 5. parmak yerleşimli ve 2 cm çapındadır. Hastanın yaklaşık 4 aydır süren ağrısız şişlik şikayeti mevcuttur. İlk patolojik incelemenin yapıldığı merkezdeki raporuna ulaşamamıştır. Tarafımızdan incelenen konsültasyon materyalinde morfolojik görünüm miksoid bir sarkomu, ön planda ekstraskleale miksoid bir kondrosarkomu düşündürmüştür. Daha sonra gönderilen parmak amputasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde miksoid alanlardan zengin, seyrek gangliyon benzeri hücreler içeren inflamatuvar infiltrasyon görülmüştür. İmmünohistokimyasal incelemede vimentin kuvvetli diffüz (+), CD68 fokal (+), CD34, pansitokeratin ve S100 (-), Ki-67 prolifere-

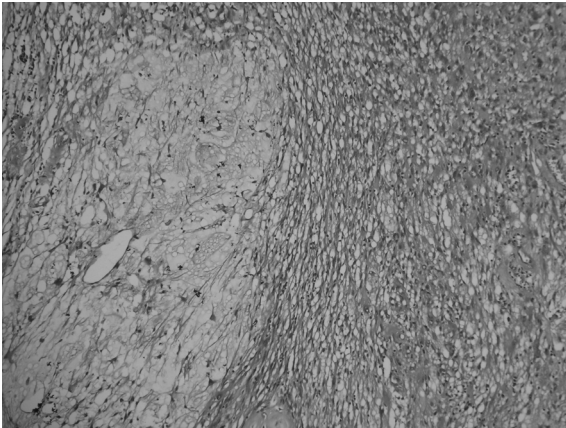
rasyon indeksi %2 bulunmuştur. Eksizyon materyalinin cerrahi sınırlarında tümör yoktur.

OLGU-6

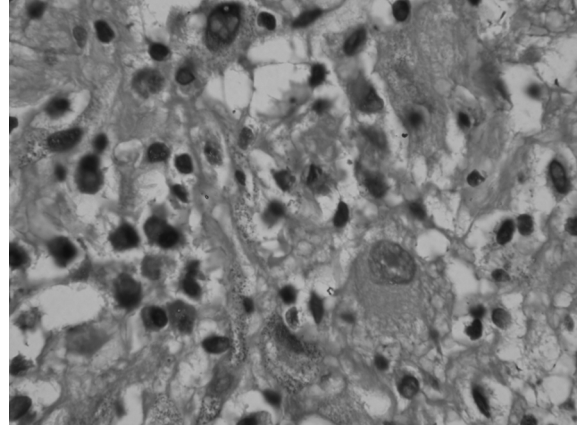
Tümör eksizyon materyali ile değerlendirilmiştir. Tümör sağ el ekstensör yüz yerleşimli olup, boyutu ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Hastanın yaklaşık 24 aydır süren şişlik şikayeti mevcuttur. İlk eksizyon materyali başka bir ilde incelenmiş olup patoloji raporuna ulaşılamamıştır. Histopatolojik incelemede miksoid ve fibröz alanlar, çok sayıda gangliyon benzeri hücre, multivakuoler hücreler, lenfositlen baskın inflammatuar hücreler ve seyrek pigmentli makrofajlar içeren inflammatuar infiltrasyon izlenmiştir. Tümörün dört ay sonra nüks etmesi üzerine, tarafımıza gönderilen eksizyon materyalinde uygulanan immünohistokimyasal incelemede vimentin (+), CD68 (+), CD34 (+), Ki-67 proliferasyon indeksi %5, düz kas aktini, S100 ve pansitokeratin (-) bulunmuştur. Eksizyon materyalinin cerrahi sınırlarında tümör yoktur.

Olgulara ait örneklerin kesitlerinde değişen oranlarda miksoid-fibrohiyalen zeminde inflammatuar komponentin de eşlik ettiği hücresel infiltrasyon saptanmıştır (Resim 1). Ayrıca gangliyon hücrelerine benzer geniş nükleoluslu hücreler, Reed-Sternberg benzeri veya sitoplazması multivakuoler psödotipoblast benzeri atipik hücreler görülmüştür (Resim 2,3,4).

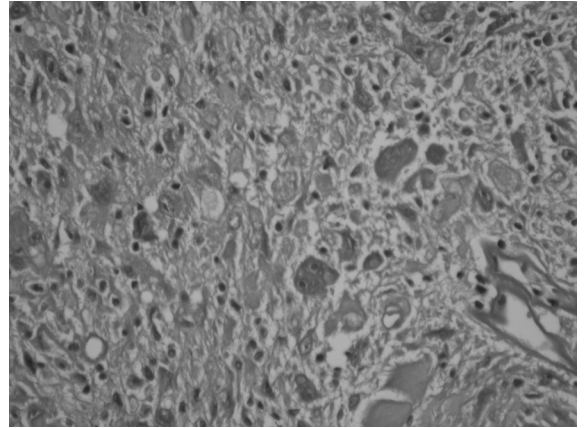
Olguların ortalama 19.5 ay süre ile taki-



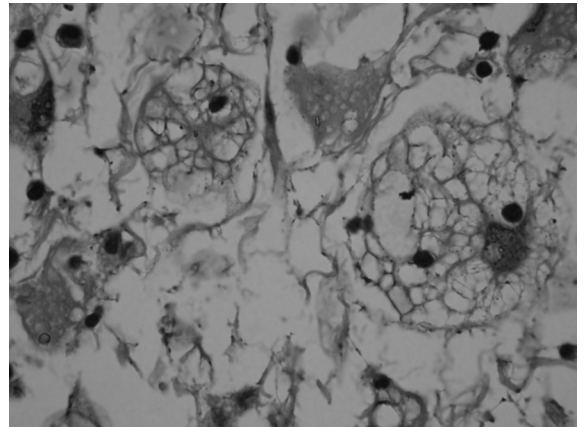
Resim 1. AMFS'de, miksoid ve fibroblastik alanlardan oluşan genel görünüm (HE x100).



Resim 2. İltihabi hücreler arasında gangliyon benzeri hücre (HE x400).



Resim 3. Reed-Sternberg benzeri hücre (HE x200).



Resim 4. Lipoblast benzeri hücre (HE x400).

binde, 6. olguda ilk eksizyondan 4 ay sonra aynı bölgede nüks kitle saptanmıştır. Bu izlem süresi içinde hiçbir olguda metastaz görülmemiş-

tir. Olgulara ait klinik bulguların özeti Tablo-1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Distal ekstremitte kaynaklı yumuşak doku tümörleri sıklıkla benigndir. Bunlar tendon kılıfının dev hücreli tümörü, fibromatozis, gangliyon kistleri, tendon kılıf fibromları ve fibröz histiyositomdur. Sarkomlar ise, distal ekstremitelerde nadir yerleşim gösteren yüksek dereceli tümörlerdir. Bu tümörler alveolar rhabdomyosarkom ile epitelooid sarkom, berrak hücreli sarkom ve sinovyal sarkomdur (9).

AMFS yakın zamanda tanımlanmış, nispeten nadir, yavaş büyüyen, özellikle distal ekstremitte yerleşimli düşük dereceli bir yumuşak doku sarkomudur (1-3,6,9). Elektron mikroskopik özellikleri tümörün fibroblastik hücre kökenli olduğunu düşündürmektedir (1,5). Weiss ve Goldblum, kitaplarında 2001 baskısında bu tümörü malign grupta ele almışken, 2008 baskısında intermediate kategoriye koymuşlardır (8).

Literatürde bildirilen 128 olgunun 60'ı kadın, 68'i erkektir. Olgular 4-87 yaşlar arasındadır. Tümör %68 üst ekstremitte yerleşimli olup, %80'i el ya da parmak yerleşimlidir. Cerrahi eksizyon sonrası rekürrens sık olup, 36 olguda en az bir kez nüks, metastaz ise 4 olguda bildirilmiştir (9).

AMFS miksooid, fibröz alanlardan ve önemli derecede inflamatuvar infiltrasyondan oluşmaktadır. Bu inflamatuvar hücreler; lenfositler, polimorfonükleer lökositler, eozinofiller ve plazma hücreleridir. Fibrozis, sıklıkla inflamatuvar infiltrasyona eşlik etmektedir. Miksooid alanlar hücreden zengin olup, seyrek vasküler yapılar içermekle beraber fibröz alanlardan keskin sınırla ayrılır. AMFS'de gangliyon hücrelerine benzer geniş nükleoluslu hücreler, Reed-Sternberg benzeri veya sitoplazması multivakuoler psödolipoblast benzeri atipik hücreler görülür.

İmmünohistokimyasal olarak neoplastik hücrelerin tümü vimentin ile diffüz pozitif, pan-

sitokeratin, düz kas aktini, CD68, CD34 ve Ki-67 ile değişken immün yanıtlar verir (7). Bizim çalışmamızda vimentin 1., 2., 4., 5., 6. olgularda diffüz pozitif, CD68 1., 3., 4., 5., 6. olgularda pozitif, CD34 6.olguda pozitif, 3. ve 5. olgularda negatif, pansitokeratin 1., 2., 3., 5., 6. ve düz kas aktin 1., 2., 4., 6. olgularda negatif immün yanıt vermiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi %2-10 arasında değişmektedir.

AMFS'nin inflamatuvar, miksooid ya da bizar/atipik baskın komponentlerine göre ayırıcı tanısı geniştir (1-3,6,7). İnflamatuvar komponentin baskınlığında ayırıcı tanıya tenosinovit, pigmente villonodüler sinovit, proliferatif ya da nodüler fasiit ve dev hücreli tendon tümörü girer. Miksooid komponentin baskınlığı ile ayırıcı tanıda gangliyon kisti, miksom, nörofibrom, liposarkom, iskelet dışı miksooid kondrosarkom ve malign fibröz histiyositom yer alır. Atipik ya da bizar hücre baskınlığında ise ayırıcı tanıya proliferatif fasiit, inflamatuvar miyofibroblastik tümör, inflamatuvar fibrosarkom ve bazı malign fibröz histiyositomlar alınmalıdır (9).

Sonuç olarak, AMFS'de doğru tanı önemlidir. Ayırıcı tanıda tümöral ve nontümöral lezyonlar akla gelmelidir. Tümörün akrall yerleşimi, miksooid ve fibröz alanlar, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Reed-Sternberg benzeri hücreler, gangliyon benzeri hücreler ve psödolipoblast benzeri hücreler AMFS tanısını düşündürmelidir (7). İmmünohistokimyasal incelemenin, AMFS tanısındaki yeri daha çok ayırıcı tanıdaki lezyonları dışlamak amacıyla.

AMFS düşük dereceli bir sarkomdur. Nüks ve metastaz potansiyeli vardır (1-3,6,7). Yetersiz eksizyon erken nükse yol açabilir. On yıl sonra bildirilmiş nüks olduğundan, hastanın uzun süreli takibi gerekmektedir (8).

KAYNAKLAR

1. Meis-Kindblom JM, Kindblom L. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a low-grade tumor of the hands and feet. Am J Surg Pathol 1998;22:911-924.
2. Montgomery EA, Devaney KO, Giordano TJ, Weiss SW. Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with virocyte or Reed-Sternberg-like cells: a

- distinctive lesion with features simulating inflammatory conditions, Hodgkin's disease, and various sarcomas. *Mod Pathol* 1998;11:384-391.
3. Michal M. Inflammatory myxoid tumor of the soft parts with bizarre giant cells. *Pathol Res Pract* 1998; 194:529-533.
 4. Miettinen M. Malignant and Potentially Malignant Fibroblastic and Myofibroblastic Tumors. In *Diagnostic Soft Tissue Pathology* 1st ed. Churchill Livingstone Philadelphia, 2003;196.
 5. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. In *WHO Classification of Tumors Pathology and Genetics/Tumors of Soft Tissue and Bone*. Eds. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F., IARC Press Lyon. 2002;96-97.
 6. Lambert I, Debiec-Rychter M, Guelinckx P, Hagemeyer A, Sciort R. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with unique clonal chromosomal changes. *Virchows Arch* 2001;438:509-512.
 7. Sakaki M, Hirokawa M, Wakatsuke S. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2003; 442:25-30.
 8. Weiss SW, Goldblum JR. Soft Tissue Tumors of Intermediate Malignancy of Uncertain Type. In: *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* 5th.ed Mosby St. Louis. London. 2008;1101-1108.
 9. Lang JE, Dodd L, Martinez S, Brigman BE. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a report of five cases and literature review. *Clin Orthop Relat Res* 2006;445:254-260.