

KLİNİK ARAŞTIRMA**TENDON KILIFININ DEV HÜCRELİ TÜMÖRLERİ
NEOPLASTİK Mİ YOKSA TEPKİSEL MİDİR?****ARE GIANT CELL TUMORS OF TENDON SHEATH NEOPLASTIC
OR REACTIVE?****Enver VARDAR
Şehnaz SAYHAN
Özlem TÜRELİK
Deniz ALTINEL
Ümit BAYOL****ÖZET**

AMAÇ: El ve ayak parmaklarında yerleşmiş neoplaziler sık olmayıp, tendon kılıfının dev hücreli tümörü (TKDHT) elde görülen en sık primer tümördür. TKDHT'ünün neoplazi mi yoksa tepkisel bir süreç mi olduğu konusunda çok farklı teoriler öne sürülmüştür. TKDHT'ünün etyopatogenezi halen belirsiz bir antitedir. Bazı araştırmacılar kronik yangından gelişen reaktif süreç olduğunu, diğer bazı araştırmacılar ise sinovyal hücre veya monositik makrofaj sistemi kökenli tümör olduğunu ileri sürmektedirler. TKDHT'ünde histogenezi belirlemek için, olası etyopatogenetik etkenleri, varsa, dokukimyasal olarak boyanmış preparatlarda aramayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: El ve ayak parmaklarında yerleşen 34 TKDHT'ünde yapılan geriye dönük değerlendirmede, mantar için periodik asid Schiff (PAS), diyastazlı PAS ve Gomori metenamin gümüş (GMS), mikroorganizmalar için gram boyası ve aside-dirençli bakteri için de Ziehl-Nielsen boyaları uygulandı.

BULGULAR: Beş farklı türde dokukimyasal boya uygulanmış preparatların ışık mikroskopik incelemesinde, olası etyopatogenetik ajan, mikroorganizma veya mantar görülmedi.

SONUÇ: TKDHT'ünün kökeni halen belirsiz olmakla birlikte, kliniği, tanısı ve tedavisi ile ilgili olarak, uzun süredir belirsizlik söz konusu değildir. Beş farklı histokimyasal boyalı preparatların incelemesinde enfeksiyöz köken düşünülemez. TKDHT'ünün tepkisel mi, yoksa neoplastik mi olduğu konusu hala tartışmalıdır. TKDHT'ünde etyopatogenezin ortaya konması için, geniş olgu sayıları içeren, subsellüler, farklı histokimyasal ve immunhistokimyasal boyaları içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Dev hücre, Tendon kılıfı, Tümör

SUMMARY

AIM: Neoplasms of the hand and foot are not seen commonly and giant cell tumor of tendon sheath (GCTTS) is the most common primary tumor of the hand. Many different theories have recently been proposed as to whether GCTTS is a neoplasm or a localized reactive process. The nature of this lesion is still controversial: some researchers consider it a reactive process arising from chronic inflammation while others regard it as a tumor of presumed synovial cell or monocytic macrophage system origin. In an effort to clarify the histogenesis of GCTTS, we decided to further investigate retrospectively the possible etiopathogenetic agent in histochemically stained slides.

MATERIAL AND METHOD: We studied 34 GCTTS of the fingers using a panel of five histochemical stains, periodic acid Schiff (PAS), PAS with diastase and Gomoris' methenamine silver stain for fungi, gram stain for microorganism and finally Ziehl-Nielsen stain for acido-resistant bacteria.

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

(Doç. Dr. Ü. Bayol, Lab. Şefi, Uz. Dr. E. Vardar,

Lab. Şef Yard. Uz. Dr. Ş. Sayhan, Dr. Ö. Türelük, Dr. D. Altinel)

Yazışma: Uz. Dr. E. Vardar

Bu çalışma 2008 Ekim'de Antalya'daki XVIII. Ulusal Patoloji Kongresinde sunulmuştur.

FINDINGS: The examination of five different type histochemical stained slides in light microscopy revealed that there were no possible etiopathogenetic agent, microorganism or fungi in GCTTS.

CONCLUSION: Although the origin is still not proved, the presentation, diagnosis, and treatment of GCTTS have been clear for a long time. Our results emphasize that stained slides with five histochemical staining methods do not define a infectious origin. It remains to be determined whether GCTTS is a reactive or hyperplastic process. The issue of etiopathogenesis of GCTTS needs advanced studies include larger series, with sophisticated tehniqe like subcellular and different histochemical and/or immunohistochemical stains.

Key words: Giant cell, Neoplasm, Tendon sheat

GİRİŞ

Tendon kılıfının Dev Hücreli Tümörü (TKDHT) daha çok üst ekstremiteye ait parmakların tendon kılıflarında sıklıkla görülen ve en sık görüldüğü yaş dönemi 30-50 arası olan yumuşak doku lezyonudur. TKDHT'ünün etyopatogenezi halen belirsiz olup, bazı araştırmacılara göre sinovyal kökenli, kimi araştırmacılara göre ise mononükleer-makrofaj sistemden kaynaklandığı yolunda farklı görüşler vardır. Kökenine ilişkin bu belirsizlik yanı sıra, TKDHT'ünün tepkisel bir süreci mi yansıttığı yoksa neoplastik bir antite mi olduğu konusu da halen tartışmalıdır (1, 2). TKDHT'ünün kronik yangı zemininde gelişen tepkisel bir süreç olduğunu ileri sürenler yanı sıra, makrofaj sisteminin veya sinovyal hücrelerin neoplastik proliferasyonu olduğunu belirten araştırmacılar da vardır (1-3).

Bilindiği gibi, tepkisel sürece neden olabilecek etkenler arasında fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik, immunolojik v.b. nedenler yer alır. Sayılan bu etkenler içerisinde, infeksiyon nedeni olabilen mantar, gram (+) ve gram (-) bakteri yanı sıra mikobakteriler bulunabilmektedir. Bu sayılan olası etkenlere viruslar yanı sıra hücre içi mikroorganizmalar da eklenebilir. Söz konusu mikrobiyolojik etkenler yanı sıra içsel bazı faktörlerin rol oynaması da söz konusu olabilir. TKDHT'ünde olası infeksiyon ajanlarının kültürde üretilmesi mümkün olmakla beraber, hangi eksize edilen kitlenin ve tanısı henüz belirli olmayan kitlenin ekilip ekilmeyeceği konusu belirsizdir. Söz konusu olası infeksiyon etkenlerinin araştırılması parafine gömülmüş bloklarda, mikrobiyolojik olarak kültürde üretilmeye oranla dezavantajlar bulundurmakla beraber, bazı dokukimyasal boyamalar ile yapılabilmektedir.

TKDHT'ünün etyopatogenezindeki halen belirsizlikler mevcuttur. Bu nedenle TKDHT'ünün etyopatogenezinde yer alma olasılığı söz konusu infeksiyon etkenlerinin varlığı, dokukimyasal yöntemler olan PAS, DPAS, GMS, gram boyası ve Ziehl-Nielsen boyalarına ait preparatlar geriye dönük incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Parmak yerleşimli 34 TKDHT olgusu geriye dönük incelenerek her olgudan parafin bloklardan toplam 6 adet 5 mikron kalınlıkta boş kesitler alındı. Bu kesitlere gram, PAS, D-PAS, Gomori metenamin gümüş ve Ziehl-Nielsen boyaları uygulandı. Son kesite ise H-E boyası uygulandı. Hematoksilin-eozin (HE) boyalı kesitlerde vakuoler sitoplazma içeren histiyositik bileşen, hemosiderin pigmenti, lenfosit benzeri mononükleer yangı hücreleri ve çok nüveli dev hücrelerin varlığı ve bunların dağılım tipi odaksal veya yaygın olarak sınıflandı.

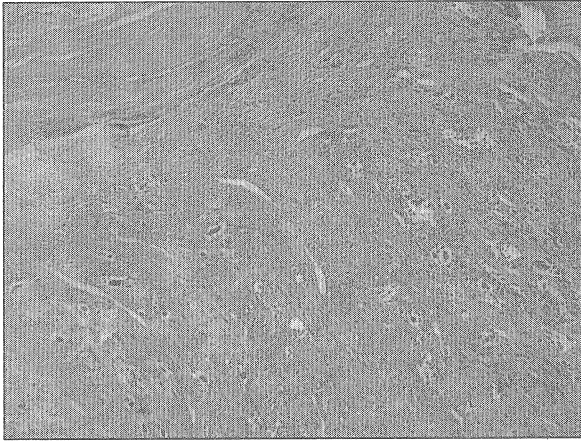
Kesitlerde GMS, PAS ve DPAS boyaları için mantar kolonizasyonu olan deri kesitleri pozitif kontrol olarak kabul edildi. Ek olarak kesitlerdeki vasküler yapıların duvarları, PAS ve DPAS boyaları için internal pozitif kontrol olarak kullanıldı. Gram boyasında, Helikobakter pilori gastriti olan ve bol bakteri içeren mide antrumuna ait boş kesitler pozitif kontrol olarak kullanıldı. Boyalı kesitler etyopatogeneze yer alması olası etkenler açısından büyük büyütme ile ışık mikroskobunda değerlendirildi.

BULGULAR

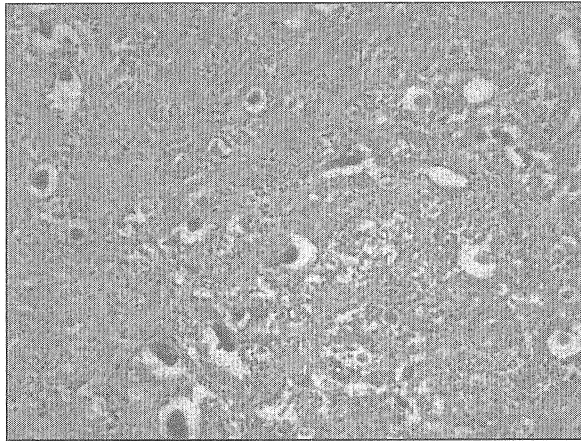
Geriye dönük incelenen 34 olguda ortalama yaş 38,3 olup, 13 olgu erkek, 21 olgu ise kadındı. 33 olguda üst ekstremitede, 1 olguda ise alt ekstremitede yerleşimi söz konusuydu. TKDHT 17 olguda sol taraf, 16 olguda sağ taraf yerleşimli olup, kalan son olguda ise yerleşim belirtilmemişti. Olguların 19'unda (%56) granüler, berrak sitoplazmalı histiyositik hücre komponenti ve olguların 24'ünde (%71) hemosiderin pigmenti varlığı izlendi. Sekiz olguda (%24) ise lenfositler belirgin olarak izlendi (Şekil 1). Tüm olgularda çok nüveli dev hücreler var olup, 13'ünde (%38) çok nüveli dev hücreler odaksal tarzdaydı. Kalan 21 olguda (%62) ise dağınık yerleşim gösteriyordu.

PAS ve D-PAS boyaları ile ve GMS boyası ile pozitif boyanma izlenmedi. PAS ve diyastazlı PAS boyaları

ile sadece çok nüveli dev hücrelerde sitoplazmik pozitiflik izlendi (Şekil 2). Mantara ilişkin pozitif boyanma görülmedi. Gram boyasında da gram (-) veya gram (+), yani kırmızı veya mavi boyanan bakteri ile uyumlu görünüm izlenmedi. Ziehl-Nielsen asidedirençli boyasında da büyük büyütme ile incelemede kırmızı renkte etken görülmedi. Sonuç olarak söz konusu 5 farklı dokukimyasal boyamada etyopatogenetik etken açısından pozitif bulgu izlenmedi.



Şekil 1. Periferde fibröz kapsül ve altındaki alanlarda çok sayıda çok nüveli dev hücreler izlenmektedir. (H-E x40)



Şekil 2. PAS boyasında çok nüveli dev hücrelerin sitoplazmasında pozitiflik (PAS-x100).

TARTIŞMA

El yerleşimli olan neoplazmlar sık görülmemektedir. Elde en sık görülen neoplazm tendon kılıfının dev hücreli tümörü (TKDHT)'dür. TKDHT'ünün bir neoplazm mı, yoksa yerel bir tepki süreci mi olduğu konusunda çok farklı varsayımlar öne sürülmüştür (1-3).

Walsh gibi bazı araştırmacılar (3), var olan kanıtların TKDHT'ünün neoplastik olduğunu desteklediğine

inanırken, diğerleri ise TKDHT hücrelerinin sinovyal kökenli olduğunu, gerçek histiositik kökenli bir neoplazm olamayacağını ileri sürmektedirler (1). Bunu destekler nitelikte, Stefanato tarafından sunulan bir olguda, çarptığı yerde, bir inç-kare'de 3000 pound basınç uyguladığı bildirilen bir oyun olan "paint-gun" (boya tabancası) oynadıktan 1 yıl sonra parmağında lezyonu olan 35 yaşında bir erkek olguda, ilk anda TKDHT görünümü olan kitle belirmiştir. Dev hücrelerde izlenen çok sayıda pigment demir için kullanılan Perls boyası ile pozitif boyanmamış, ardından yapılan polarize incelemede ise, tanımlanan boya benzeri materyallerin refraktif olduğu ve yüksek hızla çarpan boyaya ait olduğu düşünülmüştür. Bu olgu sunumunda araştırmacı, TKDHT morfolojisine sahip kitlenin travma sonucu oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir (4).

Kemiğin dev hücreli tümörü, tendon kılıfının dev hücreli tümörü ve pigmentli villonodüler sinovit olgularını kapsayan ve elektron mikroskopla yapılan ultrastrüktürel bir başka çalışmada, kesitler tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) boyanarak tek nüveli ve çok nüveli hücrelerin aktivitelelerinin belirlenmesi araştırılmıştır. Sonuç olarak, bu antitelerin farklı histogeneze sahip olmakla beraber, söz konusu 3 lezyonda tek nüveli hücrelerde ve TKDHT ile kemiğin dev hücreli tümöründe çok nüveli hücrelerde izlenen TRAP boyanma tipinin benzer olması nedeniyle, bu antitelerin kökeninde, çok nüveli dev hücre oluşturma kapasitesi olan ortak bir öncü hücre olabileceği belirtilmiştir (5, 6).

Histogeneze ilişkin bunca tartışmaya karşın, TKDHT'ünde başlangıç şekli, tanı ve tedavi konusunda karışıklık yoktur. TKDHT'ü ile ilgili olarak, imundokimyasal ve ultrastrüktürel düzeydeki, az sayıda çalışmanın sonucunda kesin veriler elde edilememiştir. TKDHT'ünün yerel bir tepkisel süreci yansıtmayı yansıtmadığı konusunda, potansiyel etkenler arasında yer alabilecek mantar, bakteri ve asidedirençli mikroorganizmaların varlığını, PAS, DPAS, GMS, gram ve Ziehl-Nielsen boyaları ile sorguladık. Söz konusu dokukimyasal boyaların ışık mikroskopik incelenmesinde mantar, bakteri ve asidedirençli mikroorganizmaya özgü pozitif boyanma görülmedi.

Tüm bu boyama yöntemlerinde pozitif boyanma olmaması nedeniyle, dokukimyasal boyama sonuçlarına ilişkin sınırlar da dikkate alındığında, tüm olası etkenlerin dışlanamayacağı, yani "negatif sonuç= etken

negatif” veya bir başka ifade ile, “kanıtın yokluğunun yokluğun kanıtı” anlamına gelemeyeceği belirtilebilir. Başta virus ve intrasellüler düzeyde in vivo bulunan olası etken patogenetik ajanlar dışlanamamaktadır. Bunun yanı sıra etken patogenetik ajanın ortadan kalkmış olması ve tepkisel sürecin devamlılığı söz konusu olabilir. Tüm bunlar yanı sıra, teknik olarak konu analiz edildiğinde: klasik doku takibi uygulanan kesitlerde, mikobakteri kılıfında yer alan lipidin alkol ve ksilol türevleri etkisi nedeniyle erimesi ve buna bağlı olarak bu aside-dirençli bakterinin Ziehl-Nielsen boyasında yanlış negatiflik gösterebilmesi örneğinde olduğu gibi, bazı dokukimyasal boyaların doku kesitlerinde özgülük ve duyarlılıklarının çok yüksek olmaması da, söz konusu negatiflikte rol oynayabilir.

Rodrigues ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada parmaklar ve büyük eklemlerde yerleşimli TKDHT’lerinde köpüklü histiyositlerin ve hemosiderin pigmentinin her iki grupta da eşit oranda varlığı bildirilmiştir (7). Yangısal ve tepkisel sürece neden olabilecek etkenin gösterilememesi, TKDHT’nde neoplastik köken lehinde gibi görülmekle birlikte; bazı olgularımızda lenfositlerin belirgin olması; yanı sıra köpüklü histiyositlerin görülmesi neoplaziye eşlik edebileceği gibi, tepkisel bir sürecin unsurları da olabilir.

Sonuç olarak, TKDHT’ünün neoplastik bir süreç mi, yoksa tepkisel bir süreç mi olduğunun belirlenmesi

için, geniş olgu serilerinde, farklı ve gelişmiş hücresel ve/veya subsellüler yöntemler ile çalışmalara gereksinim olduğu ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Cavaliere A, Sidoni A, Bucciarelli E. Giant cell tumor of tendon sheath: immunohistochemical study of 20 cases. *Tumori* 1997; 83: 841-6.
2. Gerard S, Vogrincic, O'connell JX, Gilks CB. Giant Cell Tumor of Tendon Sheath Is a Polyclonal Cellular Proliferation. *Human Pathology* 1997; 28: 815-9.
3. Walsh EF, Mechrefe A, Akelman E, Schiller AL. Giant cell tumor of tendon sheath. *Am J Orthop.* 2005; 34: 116-21.
4. Stefanato CM, Turner MS, Bhawan J. High-pressure paint-gun injury of the finger simulating giant cell tumor of tendon sheath. *J Cutan Pathol.* 2005; 32: 179-83.
5. Anazawa U, Hanaoka H, Shiraishi T, Morioka H, Morii T, Toyama Y. Similarities between giant cell tumor of bone, giant cell tumor of tendon sheath, and pigmented villonodular synovitis concerning ultrastructural cytochemical features of multinucleated giant cells and mononuclear stromal cells. *Ultrastruct Pathol.* 2006; 30: 151-8.
6. Ramos RY, Haupt HM, Kanetsky PA, Donthineni-Rao R, Arenas-Elliott C, Lackman RD, et al. Giant cell tumors: inquiry into immunohistochemical expression of CD117 (c-Kit), microphthalmia transcription factor, tartrate-resistant acid phosphatase, and HAM-56. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 360-5.
7. Callista R, Sangeeta D, Roshni C. Giant cell tumor of the tendon sheath: A retrospective study of 28 cases. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68: 100-3.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Enver VARDAR
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Laboratuvarı – İZMİR
vardaren@superonline.com

Başvuru : 03.04.2009

Kabul : 07.07.2009