

Travmatik Nöromalar: Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bir Çalışma

TRAUMATIC NEUROMAS: A HISTOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR,^a Dr. Banu DOĞAN GÜN,^a Dr. Figen BARUT,^a Dr. Burak BAHADIR^a

^aPatoloji AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Amaç: Travmatik nöroma, yaralanma, hasar ya da cerrahi girişim sonrası sinirde oluşan abartılı, olası olarak non-neoplastik bir proliferasyondur. Bu çalışmada ışık mikroskopi, histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler ile 6 travmatik nöroma olgusunun hücresel komponentleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Formalin ile fikse edilen ve parafine gömülen dokulardan alınan kesitlere, hematoksilin-eozin, retikülin, Gomori trikrom, Verhoeff elastica-von Gieson, yanı sıra immünohistokimyasal olarak S-100 protein, "Epithelial Membrane Antigen (EMA)", CD34 ve CD68 ekspresyonları araştırıldı.

Bulgular: Bütün olgularda fibroblastik ve kollajenöz stroma içerisinde çok sayıda küçük ve dağınık yerleşimli rejenere sinir fasikülleri gözlemlendi. Olguların 3'ünde fokal, kronik mononükleer inflamatuvar hücre reaksiyonu izlendi. Yine tüm olgularda Gomori trikrom ile kollajen varlığı gösterildi. Retikülin boyası ile sinir fasiküllerinde akson morfolojisi gösterildi. S-100 protein ile sinir fasiküllerinde olguların tümünde difüz boyanma, EMA ile 3 olguda fasikülleri çevreleyen ince bir hücre bandında boyanma saptandı. CD34 pozitif hücreler 5 olguda gözlemlendi. Yalnızca 2 spesimende CD68 ekspresyon eden hücreler bulunmaktaydı.

Sonuç: Travmatik nöromalarda fasiküllerdeki S-100 protein pozitif Schwann hücreleri ve fasiküllerin çevrelerindeki perinöral hücrelerin EMA ile reaksiyon vermeleri yanı sıra CD34 pozitif hücrelerin varlığı travmatik nöroma patogenezinin anlaşılmasına ve benzer lezyonların ayırıcı tanısının yapılmasına katkı niteliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroma; Schwann hücreleri; immünohistokimya

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:16-20

Abstract

Objective: Traumatic neuroma is an exuberant, probably non-neoplastic proliferation of a nerve occurring in response to injury or surgery. We studied six cases of traumatic neuroma with light microscopic, histochemical and immunohistochemical methods to assess the cellular compositions of these lesions.

Material and Methods: Sections from the formalin-fixed paraffin-embedded tissues were stained with hematoxylin-eosin, Gomori's trichrome, Verhoeff elastica-von Gieson, reticulin, and S-100 protein, Epithelial Membrane Antigen, CD34 and CD68.

Results: All cases revealed large numbers of small and haphazardly arranged regenerating nerve fascicles within a densely collagenous and fibroblastic stroma. A focal chronic mononuclear cell inflammatory reaction was observed in three cases. In all cases, Gomori's trichrome revealed collagen. Axonal morphology was detected in nerve fibers histochemically by reticulin. In all cases, fascicles were stained diffusely with S-100 protein, and Epithelial Membrane Antigen showed a positive reaction in a thin band of cells surrounding the fascicles in three of the cases. CD34 positive cells were present in five cases. CD68 expressing cells were present in only in two specimens.

Conclusion: In traumatic neuromas, specific staining of fascicles with S-100 protein, perineural cells reactive for Epithelial Membrane Antigen and the presence of CD34 positive cells may contribute to our understanding of their pathogenesis and differentiation of these lesions from mimickers.

Key Words: Neuroma; Schwann cells; immunohistochemistry

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.09.2006

Bu çalışma, 10-14 Nisan 2006 tarihinde Zonguldak'ta düzenlenen "V. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi Sempozyumu"nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Banu DOĞAN GÜN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, 67600, Kozlu, ZONGULDAK
banudogangun@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Periferal sinir kılıfı tümör benzeri lezyonları arasında yer alan travmatik nöroma, yaralanma, hasar ya da cerrahi girişim sonrası sinirde oluşan, olası olarak non-neoplastik bir proliferasyondur.¹⁻³ Lezyonlar makroskopik olarak beyaz-gri renkte, nadiren çapı 5 cm'yi geçen iyi sınırlı nodüller şeklinde bulunur ve bu nodüller,

zedelenmiş veya kesilmiş sinirin proksimal ucu ile devamlılık gösterir. Histopatolojik olarak; Schwann hücreleri, miyelin ve fibroblastlardan oluşan aksonları içeren sinir fasiküllerinin dağınık proliferasyonları gözlenir. Fasiküller genellikle köken aldığı sinire göre daha az miyelinize olup, kollajen zemininde gömülmüştür.¹⁻⁵

Periferik sinir kılıfı, endonöral fibroblastlar, Schwann hücreleri ve perinöral hücrelerden oluşur ve karakteristik ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal özellikler sergilerler. Normal sinir endonöriumundaki iğsi ve yıldızlı hücrelerde CD34 ile pozitif immünreaksiyon saptanırken, Schwann ve perinöral hücrelerde reaksiyon izlenmez. Bununla birlikte sinir kesiti etrafındaki endotelial hücre gibi bazı mezenşimal hücrelerde de CD34 ekspresyonu mevcuttur. S-100 proteini ile fasiküllerdeki Schwann hücrelerinde kuvvetli reaksiyon saptanırken, EMA ile sadece perinöriumda immünreaksiyon gözlenir.^{1,5-8}

Periferik sinir kılıfı tümörleri ve tümör benzeri lezyonlarının, sadece perinöral hücreden veya Schwann hücresinden veya her iki hücrenin değişik kompozisyon ve orandaki proliferasyonundan oluştuğu düşünülmektedir.^{8,9} İlk sırada S-100 protein, EMA, CD34 olmak üzere uygulanan immünohistokimyasal çalışmalar ile periferik sinir lezyonlarının patogenezi hakkında bilgi edinmek mümkün olabilmektedir.^{1,5,8-10}

Bu çalışmada, travmatik nöromaları içeren 6 olguluk bir seride histokimyasal ve immünohistokimyasal belirleyiciler uygulayarak, travmatik nöromanın patogenezinin anlaşılması ve benzer lezyonların ayırıcı tanısının yapılması amaçlanmıştır.

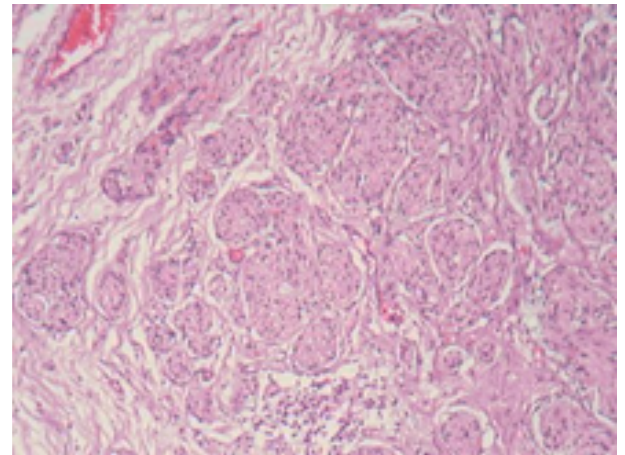
Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ocak 2000 ile Şubat 2006 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 6 travmatik nöroma olgusunun, ışık mikroskopi, histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak hücresel komponentleri incelenmiştir. Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku kesitlerine, hematoxilen & eozin, Gomori

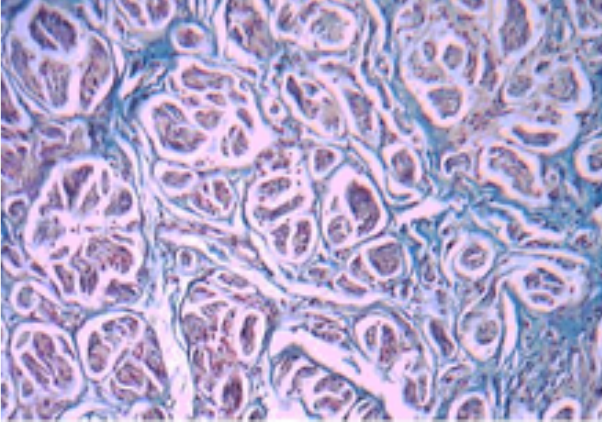
retikülin, Gomori trikrom, Verhoeff elastica-von Gieson, yanı sıra immünohistokimyasal olarak streptavidin biotin peroksidaz yöntemiyle S-100 protein (monoklonal, mouse, clone: 4C4.9, NeoMarkers, CA, USA), EMA (monoklonal, mouse, clone: GP1.4, NeoMarkers, CA, USA), CD34 (monoklonal, mouse, clone: QBEnd/10, NeoMarkers, CA, USA) ve CD68 (monoklonal, mouse, clone: NCL-CD68, Novocastra, UK) ekspresyonları araştırılmıştır.

Bulgular

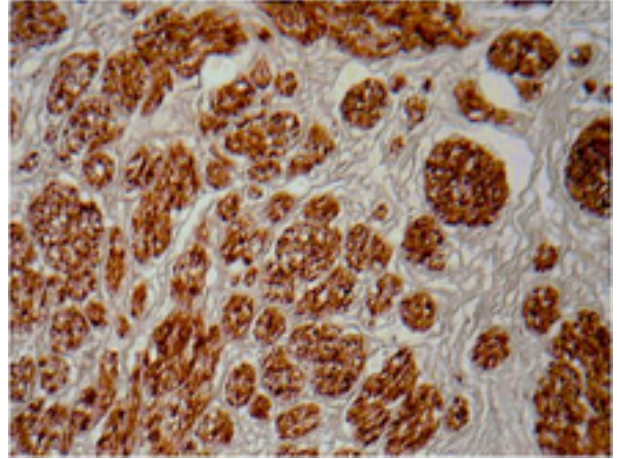
Olguların 1'i kadın, 5'i erkek olup, yaşları 7 ile 42 arasında değişmekteydi. Lezyonlar, sağ ulnar-median sinir (n:2), sağ median sinir (n:1), sağ radial sinir (n:1), sağ nervus accessorius (n:1) ve sol bacak anterolateral (n:1) lokalizasyonlu olup, ortalama 3 cm çapında, gri-beyaz renkte, düzgün sınırlı, sert ve kapsülsüz nodüller olarak izlendi. Histopatolojik olarak bütün olgularda fibroblastik ve kollajenöz stroma içerisinde çok sayıda küçük ve dağınık yerleşimli rejenere sinir fasikülleri gözlemlendi (Resim 1). Olguların 3'ünde fokal, kronik mononükleer inflamatuvar hücre reaksiyonu mevcuttu. Yine tüm olgularda Gomori trikrom ile kollajen; retikülin boyası ile sinir fasiküllerinde akson morfolojisi gösterildi (Resim 2, 3). Verhoeff elastica-von Gieson boyası ile özellik izlenmedi. S-100 protein ile sinir fasiküllerinde olguların tümünde difüz boyanma, EMA ile 3 ol-



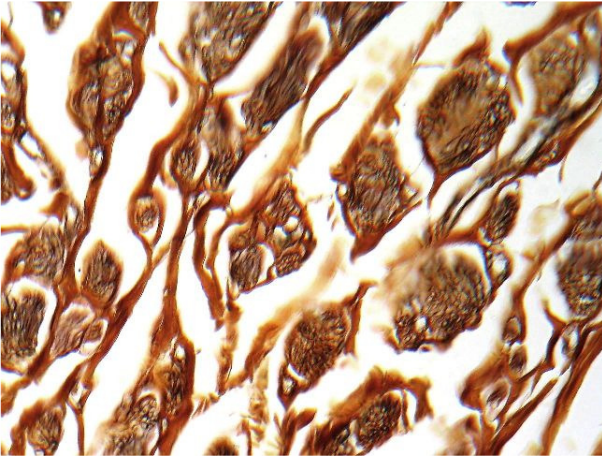
Resim 1. Kollajenöz stroma içerisinde yerleşimli küçük ve dağınık sinir fasikülleri (HE x 100).



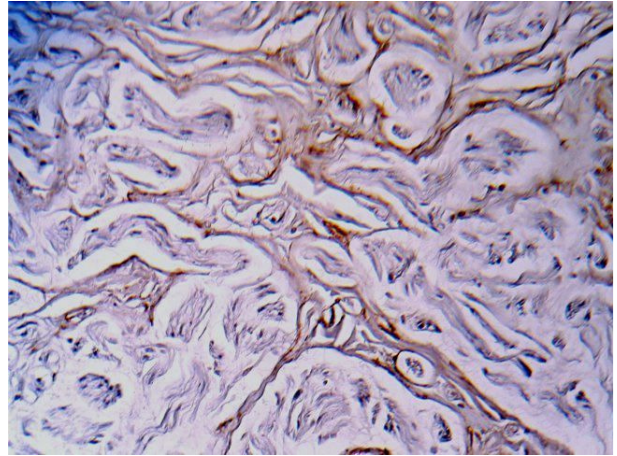
Resim 2. Gomori trikrom ile fasiküller arasında kollajen varlığı (Gomori trikrom, x 100).



Resim 4. Sinir fasiküllerinde S-100 protein ile kuvvetli difüz boyanma (B-SA peroksidaz, DAB, x 100).



Resim 3. Retikülin boyası ile sinir fasiküllerindeki aksonlar (Gomori Retikülin, x 200).

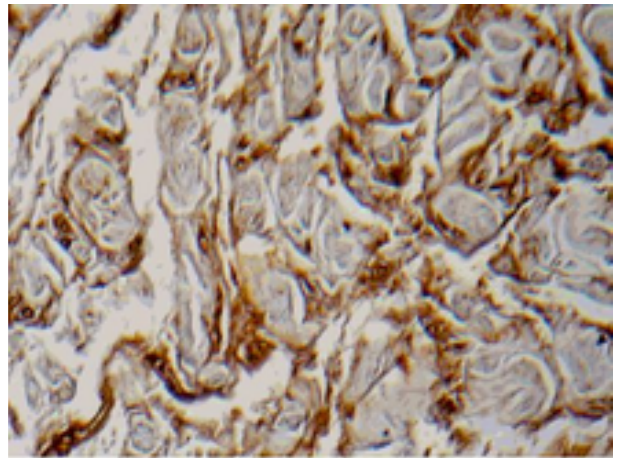


Resim 5. Fasikül çevrelerindeki perinöral hücrelerde fokal EMA immünreaksiyonu (B-SA peroksidaz, DAB, x 100).

guda fasikülleri çevreleyen ince bir hücre bandında boyanma saptandı (Resim 4,5). CD34 pozitif hücreler 5 olguda gözlemlendi (Resim 6). Yalnızca 2 olguda CD68 ekspresyon eden hücreler bulunmaktaydı.

Tartışma

Semptomatik nöromalar, özellikle amputasyonlar başta olmak üzere, genellikle cerrahi girişimler sonucu gelişmekte olup, patogenezi seyrek olarak kolesistektomi gibi diğer cerrahi işlemler de suçlanmaktadır. Travmatik nöroma, nadiren de uterus içi otoamputasyona giden rudimenter parmaklarda da görülür ve proksimal 5. parmağın ulnar yüzünde nodül şeklinde izlenen bu



Resim 6. Sinir fasikülleri içerisindeki hücrelerde ve etrafındaki mezenkimal hücrelerde CD34 immün ekspresyonu (B-SA peroksidaz, DAB, x 200).

lezyonlarda histopatolojik olarak düzensiz sinir proliferasyonları mevcuttur.¹⁻³

Travmatik nöromalar, Schwann hücrelerinin, aksonların ve bağ dokusu elemanlarının abartılı proliferasyonu ile karakterizedir.¹⁻³ Fasiküller genellikle köken aldığı sinire göre daha az miyelinize olup, olgularımız kesitlerine uyguladığımız Gomori trikrom reaksiyonu ile de izlediğimiz gibi kollajen zemininde gömülüdürler.^{1,4,5}

Normal periferik sinir kılıfının hücresel elemanlarını tanımlamak, periferik sinir kılıfı tümörleri ve tümör benzeri lezyonlarının patogenezi aydınlatmak amacıyla ışık mikroskopik, histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel yöntemler yanı sıra polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction (PCR)) ve Western blot yöntemi gibi ileri tekniklerin de kullanıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur.^{3,5,7-17} Bunlar arasında periferik sinir kılıfı tümörlerinde immünohistokimyasal olarak çeşitli somatostatin reseptörleri, glukoz transport proteini (Glut-1), kollajen Tip 4, Faktör XIIIa, CD57, CD68 ekspresyonlarını değerlendiren kaynaklar bulunmakla birlikte; EMA, S-100 ve CD34 bu lezyonlarda en sık uygulanan immünohistokimyasal belirteçler arasında yer almaktadır.^{5,7,9-11,14,15,17}

Sinir kılıfı hücrelerini belirlemek için kullandığımız immünohistokimyasal belirleyiciler arasında olan S-100 proteini, Schwann hücreleri için spesifik belirleyicidir.^{5,7} Bazı çalışmalarda, perinöral hücre ve tümörlerinde EMA immünreaktifliği rapor edilmiştir. Perinörium, ilk olarak 1985 yılında Pinkus ve Kurtin tarafından tanımlanmıştır, immünohistokimyasal olarak EMA pozitifliği bu hücrelerde gösterilmiştir.^{5,7,10} Perinöral hücrelerinin fibroblast, 'arachnoid cap' ve Schwann hücrelerinden orijin almış olabileceği önerilmiş; periferik sinir kılıfındaki perinöriumla birlikte olan 'pia-arachnoid' tabakanın devamlılığı ve 'pia-arachnoid' tabakadaki 'arachnoid cap' hücrelerinin EMA ekspresyonu, perinöral hücrelerin 'arachnoid cap' hücrelerinden orijin alabileceği teorisini desteklemiştir.⁷⁻⁹ Farklı bir periferik sinir tümörü olarak tanımlanan perinöromalarda EMA ekspresyonu da son zamanlarda gösterilmiştir.^{5,7,10,13}

Sinir kılıfı hücrelerinin diğer bir başka belirleyicisi olan CD34 ise, ilk olarak hematopoetik öncü hücrelerde tanımlanmış, daha sonraları, dermatofibrosarkoma protuberans, soliter fibröz tümör, epiteloïd sarkom ve gastrointestinal stromal tümör gibi yumuşak doku tümörlerinde de eksprese olduğu gözlenmiştir.^{1,6} Bununla birlikte CD34 pozitif hücreler, bazı sinir lezyonlarında rapor edilmiş, fakat pozitif hücrelerin natürü açıklanamamıştır.¹⁵ Normal sinir ve travmatik nöroma olgularında yapılan çalışmalar ile CD34'ün endonöral fibroblastlar tarafından eksprese edildiği görülmüştür.^{1,5,6} CD34 pozitif hücreler, EMA pozitif perinöral veya S-100 protein pozitif Schwann hücrelerinden farklı olarak endonörium içindeki dendritik hücre gruplarında izlenmiş ve bu hücrelerin endonöral fibroblastlara benzedikleri düşünülmüştür.⁵ Normal sinir ve sinir kılıfı tümörlerinde gösterilen CD34 pozitif hücrelerin natürü bilinmemekle birlikte, Weiss ve Nickoloff tarafından, bu hücrelerin Schwann ve perinöral hücrelerden, hatta konvansiyonel fibroblastlardan farklı oldukları belirtilmiştir.^{5,14,15}

Hirose ve ark., benign ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerini içeren 43 olguluk seride yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada; S-100 proteini ve CD34 ile olguların tümünde, EMA ile olguların %80'inde reaksiyon izlerken; 5 travmatik nöroma olgusunun tümünde Glut-1 ve EMA ile pozitif reaksiyon varlığı bildirmişlerdir.⁵ Bu çalışmada ise, S-100 protein pozitifliği olguların tümünde izlenirken, CD34 ve EMA ekspresyonları sırasıyla %83 ve %50 olarak gözlemlendi.

Ariza ve ark.nın yaptığı çalışmada ise S-100 protein pozitifliğinin nörofibromlara göre Schwannomalarda, travmatik nöromalarda, Morton nöromalarında ve granüler hücreli tümörlerde daha difüz ve kuvvetli olduğu rapor edilmiştir.⁷ Aynı çalışmada EMA ekspresyonu da değerlendirilmiş; tüm Schwannoma ve nörofibromlarda tümörün periferinde sıkışmış olan birkaç hücrede EMA ile pozitif reaksiyon izlenirken, travmatik nöromalarda ve Morton nöromalarında sinir lifleri etrafındaki hücre bandında EMA pozitifliği gözlenmiş, granüler hücreli tümörlerde reaksiyon saptanmamıştır.⁷

Travmatik nöromaların ayırıcı tanısında yer alan “Palisaded Encapsulated Neuroma (PEN)”, ilk olarak 1972’de Reed ve ark. tarafından tanımlanan benign kutanöz nöral bir tümördür. Tümör hücreleri S-100 protein eksprese ederken, EMA ile negatif immünreaksiyon verir. PEN olgularında yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, boyanmanın non-spesifik olduğu, immünreaksiyonun diğer kutanöz nöral neoplazilerinkine benzediği çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir.^{11,12,18,19}

Travmatik nöromalarda fasiküllerin çevrelerindeki perinöral hücrelerin EMA ile reaksiyon vermeleri yanı sıra fasiküllerdeki S-100 protein pozitif Schwann hücrelerinin ve endonöral fibroblast olduğu düşünülen CD34 pozitif hücrelerin varlığı travmatik nöroma patogenezinin aydınlatılmasına ve benzer lezyonların ayırıcı tanısının yapılmasına katkı niteliği taşımakta birlikte; hücre türlerinin tam olarak anlaşılması için bu bulguların elektron mikroskopi veya moleküler tekniklerle destekleneceği ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors of peripheral nerves. Enzinger and Weiss’s Soft Tissue Tumors. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2001. p.1111-207.
2. Serrano Falcon C, Serrano Falcon Mdel M, Ruiz Vilaverde R, Linares Solano J, Serrano Ortega S. Amputation neuromas after neck surgery. Dermatol Online J 2002;11:24-5.
3. Sieratzki JS. Traumatic neuroma. Hum Pathol 1986; 17:866.
4. Rosai J. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. 9th ed. China: Mosby; 2004. p.2237-371.
5. Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemical demonstration of EMA/ Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol 2003;16:293-8.
6. Ortiz-Hidalgo C, Weller RO. Peripheral nervous system. In: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott W&W; 1997. p.285-311.
7. Ariza A, Bilbao JM, Rosai J. Immunohistochemical detection of epithelial membrane antigen in normal perineurial cells and perineurioma. Am J Surg Pathol 1988;12:678-83.
8. Hewan-Lowe K, Furlong B, Mackay B. Perineurial cell differentiation in benign tumors and tumorlike proliferation of peripheral nerves. Ultrastruct Pathol 1993;17:263-70.
9. Sharma S, Sarkar C, Mathur M, Dinda AK, Roy S. Benign nerve sheath tumors: A light microscopic, electron microscopic and immunohistochemical study of 102 cases. Pathology 1990;22:191-5.
10. Perentes E, Nakagawa Y, Ross GW, Stanton C, Rubinstein LJ. Expression of epithelial membrane antigen in perineurial cells and their derivatives. An immunohistochemical study with multiple markers. Acta Neuropathol (Berl) 1987;75:160-5.
11. Argenyi ZB. Immunohistochemical characterization of palisaded, encapsulated neuroma. J Cutan Pathol 1990; 17:329-35.
12. Megahed M. Palisaded encapsulated neuroma (solitary circumscribed neuroma). A clinicopathologic and immunohistochemical study. Am J Dermatopathol 1994; 16:120-5.
13. Mentzel T, Kutzner H. Reticular and plexiform perineurioma: Clinicopathological and immunohistochemical analysis of two cases and review of perineurial neoplasms of skin and soft tissues. Virchows Arch 2005;447:677-82.
14. Khalifa MA, Montgomery EA, Ismail N, Azumi N. What are the CD34+ cells in benign peripheral nerve sheath tumors? Double immunostaining study of CD34 and S-100 protein. Am J Clin Pathol 2000;114:123-6.
15. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. Am J Surg Pathol 1993; 17:1039-45.
16. Mawrin C, Schulz S, Hellwig-Patyk A, et al. Expression and function of somatostatin receptors in peripheral nerve sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol 2005; 64:1080-8.
17. Chrysomali E, Papanicolaou SI, Dekker NP, Regezi JA. Benign neural tumors of the oral cavity: A comparative immunohistochemical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;84:381-90.
18. Go JH. Benign peripheral nerve sheath tumor of the tongue. Yonsei Med J 2002;43:678-80.
19. Dubovy SR, Clark BJ. Palisaded encapsulated neuroma (solitary circumscribed neuroma of skin) of the eyelid: Report of two cases and review of the literature. Br J Ophthalmol 2001;85:949-51.