

Mesanein İnflamatuar Psödötümörü: Bir Olgu Sunumu

PSEUDOTUMOUR OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Dr. Esin YILDIZ,^a Dr. Ersin TUNCER,^a Dr. Gökhan GÖKÇE^b

^aPatoloji AD, ^bÜroloji AD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, SİVAS

Özet

Mesaneyi tutan inflamatuvar psödötümörler hem klinik hem de histolojik olarak malign tümörleri andırır. Bu lezyonlar, inflamatuvar psödötümöre ek olarak psödosarkomatöz miyofibroblastik proliferasyon, psödomalın iğsi hücreli proliferasyon gibi çok çeşitli isimler altında tanımlanmıştır.

Bu makalede, gross hematurili ve 4 ay önce mesane-transüretral rezeksiyon öyküsü bulunan 68 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Histolojik olarak lezyon, belirgin atipi, mitoz ve nekrozu bulunmayan, düzenli demetler oluşturan, uniform büyüklük ve şekildeki iğsi hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak, bu hücreler vimentin ve düz kas aktin yanı sıra beklenmedik bir şekilde sitokeratin ve epiteliyal membran antijen ile de pozitif boyanmıştır. Mesanein inflamatuvar psödötümörü özellikle iğsi hücreli karsinom, leiomyosarkom ve psödosarkomatöz stromalı üroteliyal neoplazmdan ayırt edilmelidir. Yanlış tanı ve tedaviden kaçınmak için, bu lezyonların tanınması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, inflamatuvar psödötümör, tanı

Abstract

Inflammatory pseudotumors that involve the urinary bladder mimic malignant tumors both clinically and histologically. They have been described under a variety of names such as pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation, pseudomalignant spindle cell proliferation in addition to inflammatory pseudotumor as well.

A 68-year-old male was presented with gross hematuria and a history of bladder-transurethral resection before four months in this report. Histologically, the lesion consisted of spindle cells of uniform sizes and shapes, proliferating in regularly running bundles, but no prominent nuclear atypia, pathologic mitosis and necrosis was found. Immunohistochemically, these cells shown unexpectedly positive expression for cytokeratin and epithelial membrane antigen as well as vimentin and smooth muscle actin. Bladder's inflammatory tumours must be distinguished in particular from spindle cell carcinoma, leiomyosarcoma and urothelial neoplasm with a pseudosarcomatous stromal reaction. To avoid an erroneous diagnosis and therapy, recognition of this entity is important.

Key Words: Bladder, inflammatory pseudotumor, diagnosis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:697-701

Mesanein inflamatuvar psödosarkomatöz lezyonları, postoperatif iğsi hücreli nodülü (PİHN) ve inflamatuvar psödötümörü (İP)'dür.¹⁻⁴ Mesanede İP, geçirilmiş ürolojik veya jinekolojik cerrahi girişim, kronik sistit sonrasında gelişebileceği gibi, eşlik eden bir üroteliyal neoplazm ile birlikte de olabilir. Bazen ise bunlardan hiçbirisi ile birlikte değildir.^{1,3} Histolojik olarak İP, atipik mitoz ve belirgin

sitolojik atipi göstermez.¹⁻⁴ İmmünohistokimyasal boyama ile bu iğsi hücreler vimentin ve düz kas aktin pozitif, genellikle desmin, miyogloblin, epiteliyal membran antijen (EMA) ve S-100 negatif boyanırlar.^{3,4} Ancak bu lezyonlardan bazılarında yanlış karsinom veya sarkom tanısına neden olabilen sitokeratin ve EMA ile desmin ve S-100'ün beklenilmeyen ekspresyonlarının olması ilginçtir.^{2,5}

Burada, 68 yaşındaki bir erkek hastada, mesane-transüretral rezeksiyon (m-TUR) girişimi ve üroteliyal papillom tanısından 4 ay sonra gelişen ve gross hematuriyeye neden olan, sistoskopide polipoid görümlü olup, tedavi ve kesin tanı amacıyla m-TUR ile çıkarılan mesane lezyonu, klinik ve histopatolojik bulguları ve

Geliş Tarihi/Received: 10.11.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 06.04.2004

15-19 Ekim 2002'de Denizli'de yapılan XVI. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda P-244 nolu poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Esin YILDIZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, Kampüs 58140 SİVAS
eyildiz@cumhuriyet.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

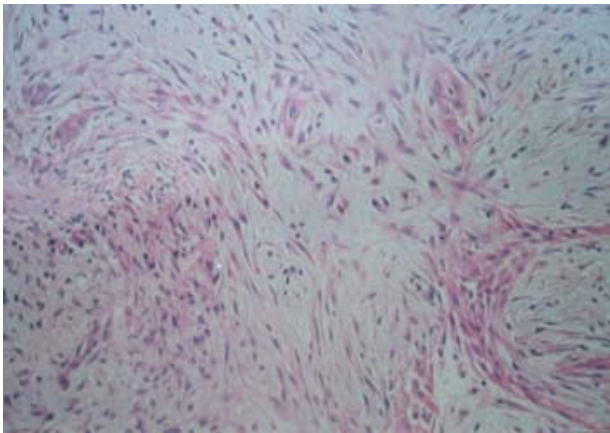
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24

697

ayırıcı tanı özellikleri ile birlikte sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Hasta, 68 yaşında erkek. Dört ay önce, Sivas Numune Hastanesi'nde m-TUR geçirmiş ve üroteliyal papillom tanısı almış olan 68 yaşındaki hasta, ağrısız pıhtılı hematüri şikayeti ile C.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniği'ne başvurmuştur. Ultrasonografide, mesane sağ yan duvarda dolma defekti saptanmış, sistoskopide ise sağ yan duvarda lokalize, polipoid yapıda lezyon tespit edilmiştir. Tedavi ve tanı amacıyla lezyona m-TUR uygulanmıştır. Makroskopik olarak her biri 1 x 0.5 x 0.3 cm boyutlarında, yumuşak kıvamlı, beyaz sarı renkli, polipoid doku parçalarından hazırlanan kesitlerde, ışık mikroskopunda yüzeyde geniş alanlarda ülser ve iltihabi kurut tabakası içeren ürotelyum ile örtülü polipoid yapıdaki lezyon görülmüştür. Bu lezyonu oluşturan hücreler epitel altında, damardan zengin, kronik iltihaplı, fibromiksoid bir stroma içerisinde tek tek dağılan, bazı alanlarda ise gruplar oluşturan genellikle iğsi şekilli, veziküle nukleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, sitoplazma sınırları belirgin olmayan, nisbeten uniform görünümüne hücrelerdir (Resim 1). Lezyonda belirgin pleomorfizm, mitoz ve nekroz izlenmemiştir. Alcian mavisi ile (pH: 2.5) yapılan histokimyasal boyama sonrasında stromada pozitif boyanma tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyama sonrasında ise vimentin, aktin ve laminin ile iğsi hücrelerin %60-70'inde kuvvetli

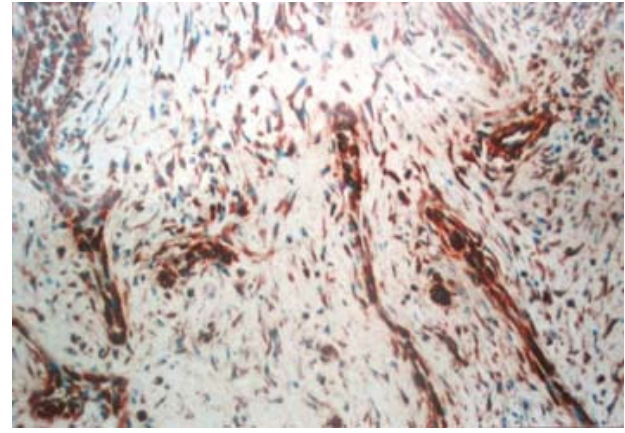


Resim 1. Lezyonun histolojik görünümü. Gevşek stromada lenfositler, tek tek ve demetler halinde uniform iğsi hücre demetleri (H&E,x300).

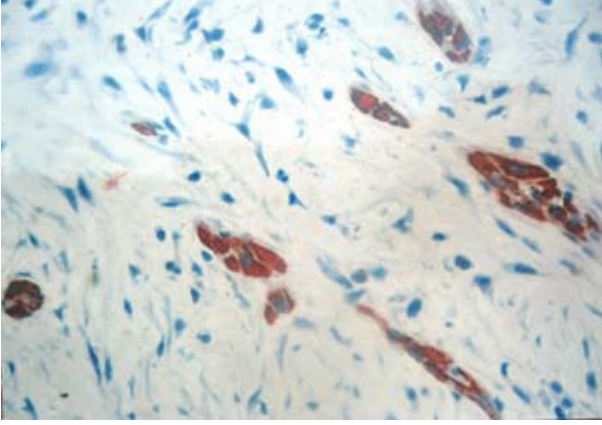
sitoplazmik, desmin ile hücrelerin %3-10 sitoplazmik, EMA ve CD34 ile hücrelerin %5-10'unda sitoplazmik, pansitokeratin ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin ile hücrelerin %40-50'sinde zayıf sitoplazmik pozitif boyanmalar görülmüştür (Resim 2, 3). Ki-67 ile hücrelerin hiçbirinde nükleer boyanma olmamıştır. Bu bulgularla, olgu "mesanenin İP" tanısı almıştır. İyileşen hasta taburcu edilmiş, 2 yıl boyunca 3 aylık süreler ile kontrol edilen hastada nüks görülmemiştir.

Tartışma

İlk olarak akciğerde tanımlanan bir lezyon olan İP'nin bugün için akciğer dışı örnekleri hemen tüm organlarda tanımlanmıştır.^{1,5} Makroskopik ve mikroskopik olarak iğsi hücreli bir neoplazmin özelliklerini göstermesine rağmen, ilk olarak tanımlandığı zamanlarda, iltihabi bir reaksiyon olduğu düşünülmüştür.¹ Bazı olgularda viral genom ekspresyonunun tespiti ve birçoğu genellikle tümörün rezeksiyonundan sonra düzelen ateş, anemi, kilo kaybı gibi iltihabi süreçlere bağlı semptomlar ile birlikte olması da bu düşüncüyü desteklemiştir.^{1,6} Ortamdaki iltihabi hücrelerden tümör nekroz faktörü ve sitokin salınımının fibroblast proliferasyonuna ve ilgili semptomlara neden olabileceği hipotez edilmiştir.⁷ Sonraki yıllarda, İP'in belirlenemeyen veya düşük malign potansiyelli mezankimal tümör şeklinde bir



Resim 2. Aktin ile tek tek ve demetler oluşturan iğsi hücrelerde kuvvetli sitoplazmik pozitif boyanma (ABP,x150).



Resim 3. EMA ile bazı hücrelerde sitoplazmik pozitif boyanma. Diğer hücrelerde ise sitoplazmik ve nükleer boyanma bulunmamaktadır (ABP,x300).

neoplazi olduğunu öne süren araştırmacılar olmuştur. Bu araştırmacılar lezyonun lokal nüks, lokal infiltratif gelişim, vasküler invazyon gösterebilmesi, multifokal olabilmesi, klonal ve anormal karyotipli olanlarının bulunmasının görüşlerini desteklediğini ifade etmişlerdir.^{1,3,8} Bugün için İP'nin reaktif bir lezyon mu veya bir neoplazm mı olduğu çözümlenmemiş bir konu olup, halen tartışılmakta ve araştırılmaktadır.

Mesanenin İP'inin tanısı nispeten nadir oluşu ve ayırıcı tanısı gereken lezyonların spektrumunun geniş olması nedeniyle güçtür. İP, genç erişkinlerde (ortalama yaş 38, yaş aralığı 15-74) daha sık görülür. Çoğu zaman hematüriye neden olur. Metastazı hiç bildirilmemiştir ancak tunika muskularis ve çevre dokulara infiltratif tarzda yayılabilen, lümeneye doğru polipoid veya submukozal gelişimli olabilen, 37.5 cm çapa kadar büyüeyebilen bir lezyondur.^{1,2,5} Mesanenin PİHN'i ise mutlaka genitouriner sistemdeki cerrahi bir işlemden sonra 3 ay içinde, bazılarında göre ise daha uzun bir süre sonra da gelişebilen, İP'e göre çok daha ileri yaşlarda görülen (ortalama yaş 65, yaş aralığı 49-83), histolojik olarak İP'e benzer lezyonlar olarak tanımlanmaktadır.^{1,5}

İP'de, karakteristik ışık mikroskopik özellikler, gevşek, ödemli, miksoid bir stromada bulunan iğsi hücre proliferasyonudur. Zeminde ise yoğun yarık benzeri damarlar, stromada lenfosit ve PMNL'

lerden oluşan karışık iltihabi hücre infiltrasyonu bulunur. Rastgele düzenlenen iğsi hücreler geniş veziküle, bazen fokal orta derecede hiperkromatik ve pleomorfik nükleuslara sahiptir. Bazen iğsi hücreler iri nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, bizaar görünümlü olabilir. Mitotik figürler seyrekdir. Epitel yüzeyinde karışık iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte ülserasyon ve iltihaba bağlı erime nekrozu olabilir.^{4,5} Lezyonda gerçek anlamda tümör nekrozu hiç tanımlanmamıştır.^{1,4,5} Bu morfoloji miksoid vasküler paterne ait olup en sık görülen paterndir. Kompakt iğsi hücreli patern ve hiposellüler fibröz patern ise daha az oranlarda görülebilmektedir. Tüm bu paternler tek bir İP'de karışık olarak da bulunabilmektedir.^{1,4,5}

Histopatolojik olarak PİHN'ün genelde daha sellüler ve mitotik olarak daha aktif oluşu ve daha az miktarda miksoid zemin içermesinin, onu İP'den ayıran en önemli özellik olduğu bildirilmiştir.⁵ İP'de PİHN gibi, beklenenden daha sellüler olabilmekte ve fokal pleomorfizm gösterebilmektedir. Histolojik özellikleri nedeni ile PİHN'in mesanenin malign lezyonları ile karışabilme olasılığı daha yüksektir. Bazı araştırmacılar, bu iki lezyonun gerçekte aynı lezyonlar olduğunu, bu nedenle bu lezyonları İP veya PİHN olarak ayrı ayrı belirlemek yerine, "inflatuar psödosarkomatöz lezyon, psödosarkomatöz miyofibroblastik proliferasyon, psödosarkomatöz fibromiksoid tümör, psödomalign iğsi hücreli proliferasyon," şeklinde tamamen tanımlayıcı terimlerle ifade etmenin daha doğru olduğunu savunmaktadırlar.²⁻⁵

Bazı İP olgularında stromada pH 2.7'de alcian mavisi ile boyanan asit mukopolisakkaridler görülürken, "periodic acid Schiff", müsikarmen ve pH 0.9'da alcian mavisi negatiftir. Retikülün boyası ile iğsi hücreleri ve kapiller damarları saran retikülün lifler, mason trikrom ile kollajen lifler daha iyi seçilirken, "phosphotungstic acid hematoxylin" ile iğsi hücrelerde sitoplazmik fibril ve enine çizgilenme tespit edilmemiştir.^{4,5}

İmmünohistokimyasal olarak, iğsi hücreler her zaman vimentin ve düz kas aktin antikoları ile sitoplazmik reaksiyon verir.^{1-4,5} Bazı olgularda ise beklenilmeyen bir şekilde pansitokeratin, EMA,

karsinoembriyonik antijen (CEA) şeklindeki epiteliyal belirleyicilerin, ayrıca S-100, desmin, miyogloblin, CD34 ve laminin ekspresyonunun olduğu rapor edilmiştir.¹⁻⁵ Yapılan bir çalışmada, Ki-67 ve p53 ile nükleer pozitif boyanmış çok az sayıda hücre bulunurken, bazen hiçbir hücrede boyanma tespit edilmemiştir.¹ Sunulan olguda lezyon polipoid görünümlü olup, histolojik olarak miksoid, alcian mavisi ile pozitif boyanan asit müsin içeren ve kronik iltihabi hücreler bulunduran zemindeki işsi hücrelerden oluşan miksoid vasküler paterne sahipti. Hücreler belirgin pleomorfizm, mitotik figürler ve nekroz içermiyordu. Hücreler immünohistokimyasal olarak vimentin ve aktin ile pozitif boyanmanın yanı sıra pansitokeratin, EMA, desmin, CD34, S-100 ve laminin ile fokal pozitif boyanma göstermekteydi. Ki-67 ile olguların hiçbirinde boyanma görülmemiştir.

Elektronmikroskopik inceleme yapılan çalışmalarda, işsi hücrelerin miyofibroblastlar olduğu bildirilmiştir. Bu vimentin ve aktin pozitif boyanması ile uyumlu bir durumdur. Miyofibroblastlarda bazen desmin ekspresyonu da olabilmektedir. Ayrıca normal ve neoplastik düz kas hücrelerinde bazen ultrastrüktürel olarak sitokeratin intermedier filamentlerinin varlığı, bu lezyonlardaki keratin ile ilgili belirleyicilerin nadir ekspresyonunu açıkladığı bildirilmektedir.^{2,3}

Mesaneğin İP'inin karışabildiği benign işsi hücreli lezyonlar, leiomyom ve agresiv anjiyomiksomdur. Leiomyomun sellüler olması, zeminde inflamasyon içermemesi, anjiyomiksomun ise damardan fakir olması ve çok fazla miksoid zemin içermesi ile ayırım yapılabilmektedir.^{1,3} Karışabilen malign işsi hücreli lezyonlar ise sarkomatoid karsinom, karsinosarkom, psödosarkomatöz stromalı üroteliyal karsinom (ÜK), leiomyosarkom, inflamatuvar fibrosarkom, malign fibröz histiositom ve çocukluk yaş grubunda botrioid tip rabdomiyosarkomdur.¹⁻³ Bazen miksoid yapıda da olabilen mesaneğin sarkomatoid karsinomunda hücrelerde beklenenin aksine aktin ve vimentin pozitifliği olabilmektedir. Ancak bu tümör

morfolojik olarak ileri derecede pleomorfizm, nekroz, artmış mitotik ve Ki-67 indeksleri ile karakterlidir. Kas tabakasına ve çevre dokulara invazyonlar ve uzak organ metastazları gösterebilir.⁹ Karsinosarkomda stroma maligndir, karsinom komponenti sarkomatoid karsinoma benzer.^{1,3,9} Psödosarkomatöz stromalı ÜK'de stroma benignedir ve ÜK odağı ile iç içedir. İP'e ÜK eşlik ettiğinde, lezyon ve ÜK odağı yan yanadır ancak iç içe, karışık olmayan ayrı komponentler şeklindedir.¹⁻³ Sarkomlarda ön planda olan histolojik özellikler ise geniş tümör nekrozu alanları, orta ve ileri derecede pleomorfizm, yüksek mitoz ve Ki-67 indeksleridir. Sarkomlarda sitokeratin ve EMA ekspresyonu bugüne kadar hiç bildirilmemiştir.^{1-4,9}

Ayırıcı tanının bu kadar çok geniş spektrumda yer alan pek çok lezyonu içermesi ve oldukça karmaşık olması nedeniyle çoğu zaman küçük ve yüzeysel bir biyopsi tanı için yetersiz kalmakta, daha büyük ve derin dokuyu içeren bir materyal gerekebilmektedir.^{1,2,9} Sunulan olgudaki lezyonda tüm bu ayırıcı tanı olasılıkları göz önünde bulundurulmuştur. Lezyonun klinik ve histolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde, özellikle polipoid yapı, miksoid ve inflamatuvar zemin, mitoz ve nekroz göstermeyen uniform işsi hücrelerin varlığı ve eşlik eden malign epiteliyal tümör odağının bulunmaması nedeni ile İP tanısı verilmiştir.

Kesin ayırım yapıp tanı konduğunda tedavi lezyonun küretajı ve hastanın takibidir. Lezyonda lokal nüks çok nadirdir.^{1-4,8} Mesaneğin İP'i ve bu lezyonda klinik ve histolojik ayırıcı tanı spektrumunun oldukça geniş ve karmaşık olduğunun bilinmesi yanlış tanı ve tedavi girişimlerini önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: Differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol* 2001;14:1043-51.

2. Albores-Saavedra J, Manivel C, Essendorf H, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations in the urinary bladder of children. *Cancer* 1990;66:1234-41.
3. Lundgren L, Aldenborg F, Angervall L, Kindblom LG. Pseudomalignant spindle cell proliferations of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1994;25:181-91.
4. Ro JY, El-Naggar AK, Amin MB, Şahin AA, Ordonez NG, Ayala AG. Pseudosarcomatous fibromyxoid tumor of the urinary bladder and prostate: Immunohistochemical, ultrastructural, and DNA flow cytometric analyses of nine cases. *Hum Pathol* 1993;24:1203-10.
5. Jones EC, Clement PB, Young RH. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:264-74.
6. Gomez-Roman JJ, Sanchez-Velasco P, Ocejón-Vinyals G, Hernandez-Nieto E, Leyva-Cobian F, Val-Bernal JF. Human herpesvirus-8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). *Am J Surg Pathol* 2001;25:624-9.
7. Aboulafa DM. Inflammatory pseudotumor causing small bowel obstruction and mimicking lymphoma in a patient with AIDS: Clinical improvement after initiation of thalidomide treatment. *Clin Infect Dis* 2000;30:826-31.
8. Fadl-Elmula I, Gorunova L, Mandahl N, Heim S. Chromosomal abnormalities in inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143:169-71.
9. Ikegami H, Iwasaki H, Ohjimi Y, Takeuchi T, Ariyoshi A, Kikuchi M. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 patients. *Hum Pathol* 2000;31:332-40.