

Memenin Hızla Büyüyen Nodüler Psödoanjyomatöz Stromal Hiperplazisi: Olgu Sunumu

Rapidly-Growing Nodular Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia of the Breast: Case Report

Nuket ELİYATKIN¹, Başak KARASU¹, Elif SELEK¹, Yavuz KEÇECİ², Hakan POSTACI¹

S.B. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Patoloji ve ²Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE
Departments of ¹Pathology and ²Plastic and Reconstructive Surgery, M.H. İzmir Bozyaka Education and Research Hospital, İZMİR, TURKEY

ÖZ

Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi, meme stromasının benign proliferatif bir lezyonu olup nadiren lokalize bir kitle şeklinde görülür. Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi, kapiller benzeri boşluklar içeren meme stromasının yoğun, kollajenöz proliferasyonu ile karakterizedir. Radyolojik incelemede fibroadenom ya da histolojik incelemede düşük dereceli anjiyosarkom olarak yanlış tanı alabilir. Bu lezyonun asıl önemi, anjiyosarkomdan ayırt edilmesidir.

Sunulan olgu hızla büyüyen meme tümörü nedeniyle başvuran 40 yaşında kadın hastadır. Fizik muayenede sağ memede elastik-sert kıvamda, iyi sınırlı, hareketli ve ağrısız bir kitle saptandı. Mammografide, sağ memede 6,7x3,7 cm boyutlarında, lobule, iyi sınırlı kitle izlendi, kalsifikasyon görülmedi. Ultrasonografi'de 7,4x6x3,2 cm boyutlarında iyi sınırlı ve kist içermeyen homojenöz kitle izlendi. Bu bulgulara dayanarak, fibroadenom ön tanısı konmuş ve kitlenin hızlı büyüme öyküsü nedeniyle tümör eksizyonu yapılmıştır. Eksize edilen tümör iyi sınırlıydı ve düzgün dış yüzeye sahipti. Histolojik inceleme tümörün belirgin artmış fibröz stroma ve saçılmış epitelial komponentlerden (duktusların kistik dilatasyonu, kör duktus adenozis) oluştuğunu gösterdi. Fibröz stroma çok sayıda anastomoz yapan yarık-benzeri boşluklar içermekteydi. Boşlukların sınırlarını aralıklı olarak döşeyen izole içi hücreler, endotel hücrelerine benzer görünümdeydi. İmmünohistokimyasal boyama, içi hücrelerin CD34 pozitif ve Faktör-VIII negatif olduğunu gösterdi. Lezyon, nodüler psödoanjyomatöz stromal hiperplazi olarak değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Meme, Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi, İmmünohistokimya

ABSTRACT

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia is a benign proliferative lesion of the mammary stroma that rarely presents as a localized mass. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia is characterized by a dense, collagenous proliferation of the mammary stroma, associated with capillary-like spaces. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia can be mistaken with fibroadenoma on radiological examination or with low-grade angiosarcoma on histological examination. Its main importance is its distinction from angiosarcoma.

The presented case was a 40-year-old woman who was admitted with a rapidly growing breast tumor. Physical examination revealed an elastic-firm, well-defined, mobile and painless mass in her right breast. Mammograms revealed a 6.7x3.7 cm, lobulated, well-circumscribed mass in her right breast but no calcification. Sonographic examination showed a well-defined and homogenous mass, not including any cyst. Based on these findings, a provisional diagnosis of fibroadenoma was made. Considering the rapid growth history of the mass, tumor excision was performed. The excised tumor was well demarcated and had a smooth external surface. Histological examination revealed the tumor to be composed of markedly increased fibrous stroma and scattered epithelial components (cystic dilatation of the ducts, blunt duct adenosis). The fibrous stroma contained numerous anastomosing slit-like spaces. Isolated spindle cells appeared intermittently at the margins of the spaces resembled endothelial cells. Immunohistochemical staining showed that the spindle cells were positive for CD34 and negative for Factor VIII-related antigen. The lesion was diagnosed as nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia.

Key Words: Breast, Pseudoangiomatous stromal hyperplasia, Immunohistochemistry

GİRİŞ

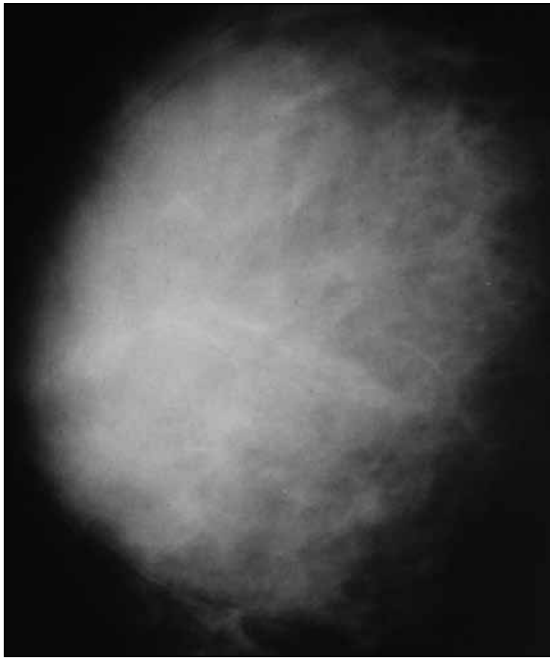
Memenin psödoanjyomatöz stromal hiperplazisi (PASH), ilk kez 1986 yılında Vuitch ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Nadir görülen, benign stromal bir lezyondur. Karakteristik histolojik özelliği anjyomatöz yapılara benzeyen düzensiz yarıklanmalar ve bu yarıklanmaları çevreleyen iğsi hücrelerdir (2). PASH, sıklıkla diğer benign ve malign meme lezyonları ile birlikte ve çok nadiren palpabl bir nodül şeklinde görülür. Bu yazıda, 40 yaşındaki bir kadında hızla büyüyen bir meme tümörü olarak ortaya çıkan diffüz paternde nodüler PASH olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

40 yaşında kadın hasta, sağ memede 2 ay önce fark ettiği ve bu süre içinde hızla büyüyen kitle şikayetiyle başvurdu.

Özgeçmişinde çocukluk döneminde nefrotik sendrom atakları geçirmiş ve bu atakların kontrolü için 20 yaşına kadar kortizon tedavisi almıştı. Oral kontraseptif kullanım öyküsü yoktu. Aile öyküsünde özellik saptanmadı. Fizik muayenede, sağ memede iri, memeler arası belirgin asimetriye neden olan, ağrısız, mobil, iyi sınırlı kitle saptandı. Aksiller lenfadenopati saptanmadı. Mammografide 6,7x3,7 cm boyutlarda sınırlı ve hafif lobüle kontur özelliğine sahip kitle izlendi. Parenkimal distorsiyon ve mikrokalsifikasyon gibi malignite lehine bulgu saptanmadı (Şekil 1).

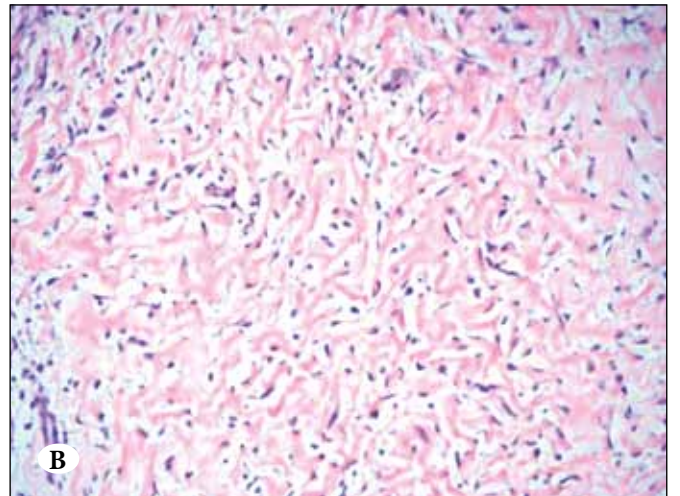
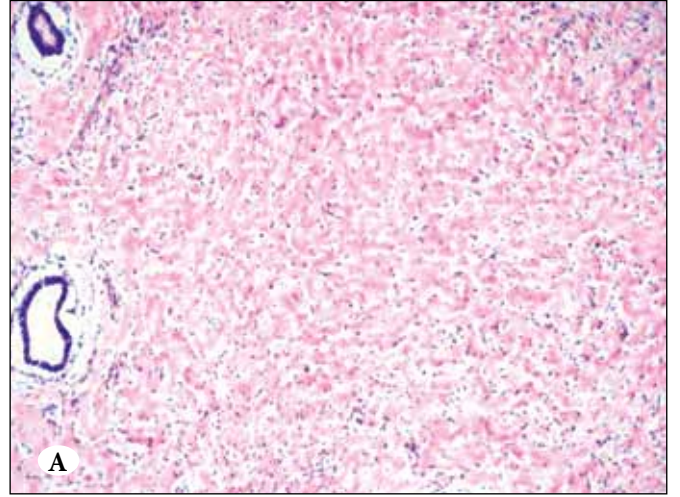
Parenkim yapısı nedeniyle USG önerildi. USG ile sağ meme üst dış kadranın büyük bölümünü kaplayan, 7,4x6x3,2 cm



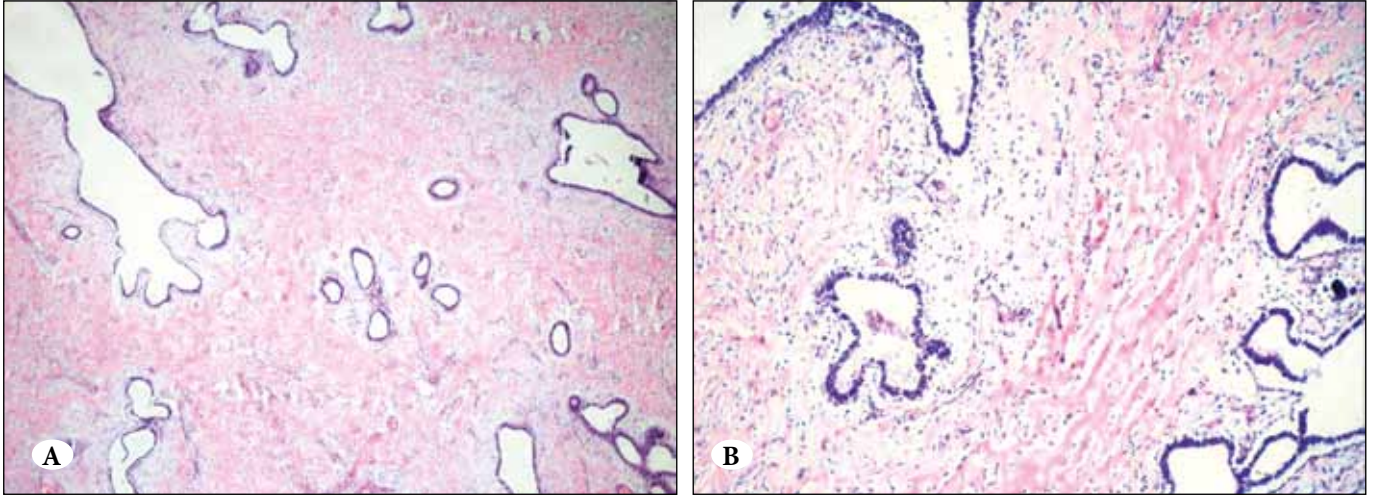
Şekil 1: Mammografide tüm kadrantları kaplayan, düzgün sınırlı, kalsifikasyon içermeyen opasite izlenmekte.

boyutlarında iyi sınırlı ve kist içermeyen düzgün kontürlü, homojen ekojenitede solid kitle lezyonu saptandı. Büyük fibroadenom ön tanısına rağmen kitlenin büyük boyutu ve hızlı büyümesi nedeniyle eksizyonuna karar verildi. Periareolar insizyonla girilerek kitle eksizyonu operasyonu yapıldı. Hastanın kitleyi fark etmesinin üzerinden kısa bir süre geçmesi (2 ay gibi) yanı sıra mammografi ile USG hasta kitleyi fark ettikten hemen sonra yapılarak kitle eksize edildiği için kitlenin uzun süreli takibi yapılamamıştır.

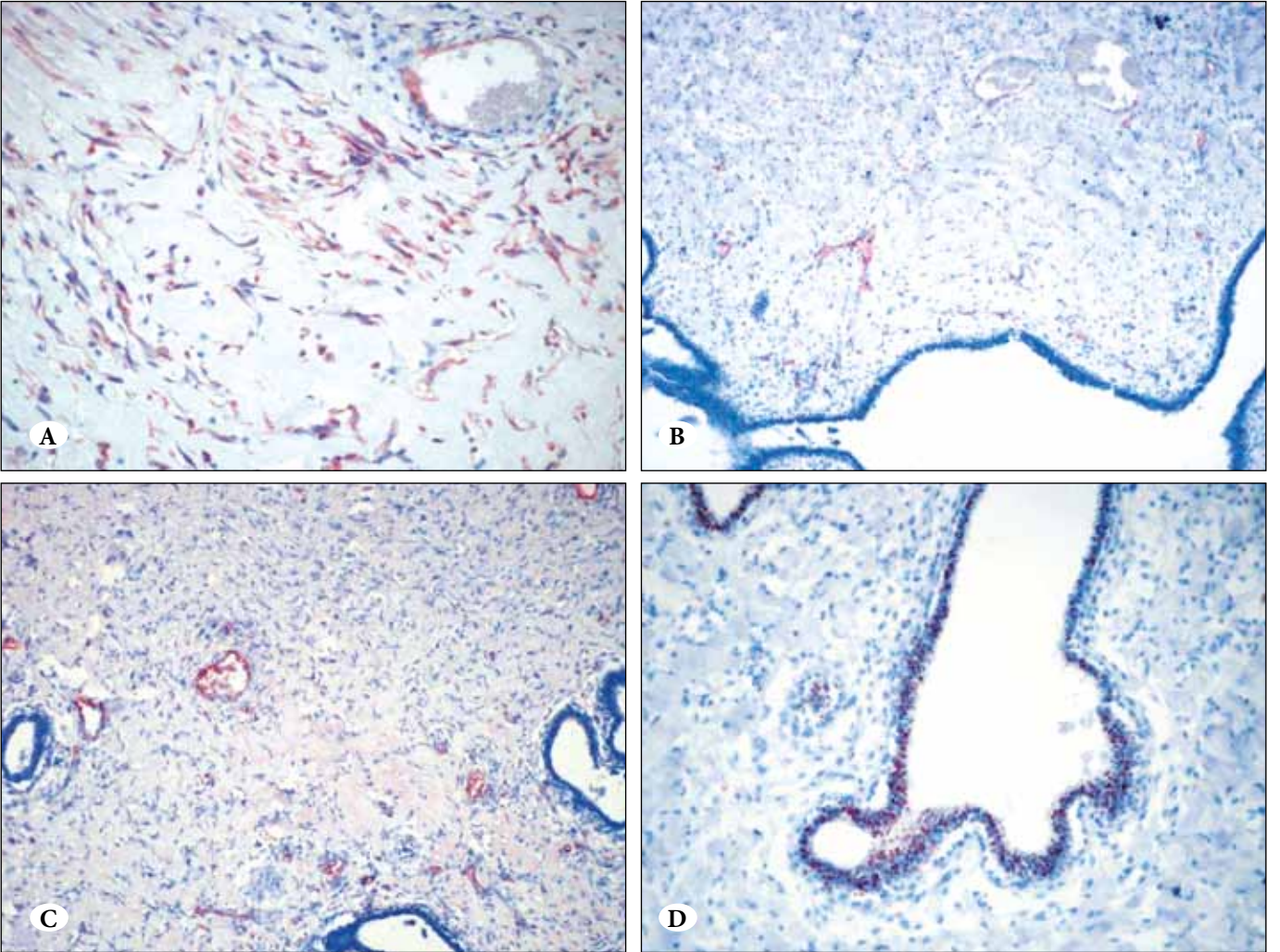
Eksizyon materyali iyi sınırlı ve düzgün bir dış yüzeye sahipti. Makroskopik olarak, 120 gram ağırlığında, 8,5x7x5x5,5 cm boyutlarında, hafif kanama alanları içermekteydi. Kesit yüzünde tamamı kirli beyaz, kahve renkte, çoğu alanda solid, yer yer makro ve mikrokistik yapılar içeren fibröz görümdü.



Şekil 2: A) Belirgin fibröz stromada damar benzeri yarıklanmalar izlenmekte (H&E; x100). B) Damar benzeri yarıklanmaların endotel benzeri iğsi hücrelerle döşeli olduğu görülmekte (H&E; x200).



Şekil 3: A) Bazı duktuslarda hafif kistik dilatasyon ve kör duktus adenozis yapıları izlenmekte (H&E; x40). B) Duktus yapıları çevresinde fibromiksoid stroma görülmekte (H&E; x400).



Şekil 4: A) Damar benzeri yarıklanmaları döşeyen hücrelerde CD34 ile pozitif immunreaksiyon (x200). B) Faktör VIII ile yalnızca damar yapılarında pozitiflik izlenmekte (x100). C) Progesteron reseptörü ile işi hücrelerde boyanma olmadığı görülmekte (x100). D) Progesteron reseptörü ile duktusları döşeyen epitelial hücrelerde nükleer boyanma izlenmekte (x200).

Mikroskopik incelemede, diffüz görünümde, endotel benzeri iğsi hücrelerin çevrelediği yarıklanmalardan oluşan stromal doku dikkat çekiciydi (Şekil 2A,B). Epitelial komponent, bazıları kistik dilatasyon gösteren duktus yapıları ve az miktarda kör duktus adenozisten oluşmaktaydı (Şekil 3A,B). Az sayıda duktusta hafif derecede hiperplazi bulguları mevcuttu.

Stromal dokuda izlenen bulgular diffüz ve homojen görünümdeydi. Yağ doku ve diğer komponentler saptanmadı. Kitlenin sınırları düzgündü, fakat kapsül yoktu. Fibröz stroma çok sayıda anastomoz yapan yarık benzeri boşluklardan oluşmaktaydı. Bu boşlukların sınırında tek tek ve aralıklı şekilde bulunan iğsi hücreler, endotelial hücrelere benzemekteydi. İğsi hücrelerde atipi ve mitotik aktivite izlenmedi.

İmmünohistokimyasal olarak yarıklanmaları döşeyen iğsi hücreler, CD34 antikoruna diffüz ve düz kas aktini ile fokal pozitif reaksiyon gösterdi (Şekil 4A). CD31, Faktör VIII ve S-100 protein ise negatifti (Şekil 4B). Bu durum, endotelial orijini dışlarken hücrelerin myofibroblastik karakterini desteklemiştir. Ki-67 ile proliferatif indeksin %1'in altında olduğu saptandı. Progesteron reseptör ekspresyonu lezyon içindeki epitelial hücrelerde saptanırken, yarıklanmaları döşeyen hücrelerde immün boyanma izlenmedi (Şekil 4C,D).

Bu patolojik bulgular ile olgu memede nodül yapısı oluşturmuş PASH tanısı aldı. Hasta 6 aydır takipte olup nüks saptanmadı.

TARTIŞMA

Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi (PASH), ilk olarak 1986 yılında Vuitch ve ark. tarafından dokuz olguyu içeren bir seri ile tanımlanmış, meme stromasının benign proliferatif bir lezyonudur (1). Endotel benzeri iğsi hücreler stromada damar benzeri yarıklanmalar oluşturur. Ancak, bu gibi yarıklanmalar endotelle döşeli gerçek damarlar olmayıp myofiblastlarla döşeli boşluklardır.

PASH, birçok meme tümörü ile birlikte olabilir ve sıklıkla da mikroskopik odaklar şeklinde görülür (3). Ancak palpabl bir tümöral kitle oluşturması oldukça nadir bir durumdur. Bildiğimiz kadarıyla patolojik ve radyolojik olarak bir meme kitlesi şeklinde tanımlanması yenidir ve az sayıda olgu ile sınırlıdır (4-6). Çoğu kitle yavaş bir büyüme göstermesine rağmen hızlı gelişim gösteren lezyonlar da bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da hızla büyüme öyküsüyle tanımlanan, nodül yapısı oluşturmuş kitlenin tamamında diffüz ve homojen şekilde PASH morfolojisi bulundurması ilginçti. Bildirilen en büyük PASH tümör olgusu Sasaki ve

arkadaşlarına ait olup en büyük boyutu 22,5 cm'dir (7). Choi ve ark. 55 olguluk serilerinde ise ortalama büyüklük 2,4 cm'dir (2). Olgumuz hızla büyüme gösteren diffüz paternde nodüler PASH morfolojisi yanısıra bu gibi lezyonlar açısından oldukça büyük kabul edilebilecek şekilde 8,5 cm'ye ulaşması da ayrıca dikkat çekicidir.

Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi olgularında, yarıklanmalar fokal olduğunda ya da makroskopik örneklemenin yeterli yapılmadığı durumlarda hamartom şeklinde yanlış tanı alabilmektedir. PASH'yi hamartomun bir alt grubu olarak kabul eden yazarlar bulunmasına rağmen genellikle insidental olarak mikroskopik özellikleri ile tanınması ve tekrarlayabilmesi nedeniyle bir gelişim anomalisinden çok neoplastik süreci düşündürmektedir. Stromal hücre proliferasyonu çok belirgin olduğunda ise filloides tümör ve miyofibroblastomdan ayırım yapılmalıdır. Filloides tümörde epitelial komponentin karakteristik görünümü ve stromal aşırı hücresellik yardımcıdır. Miyofibroblastom ise epitelial kısımlar içermeyen bir mezenkimal lezyondur.

Klinik, radyolojik ve makroskopik olarak fibroadenom ile ayırıcı tanısı yapılması zordur. Ayrıca mikroskopik olarak da PASH vakalarının bir kısmında fibroadenom ya da filloides tümörü tipinde, genelde fokal olan epitelial bölümler bulunabilir. Ancak stromada yarıklanmaların varlığı, pleomorfizm ve mitozların bulunmaması yanı sıra immünohistokimyasal olarak CD34 pozitifliği genellikle doğru tanıda yardımcıdır.

Bizim olgumuzda kistik genişleme ve hafif derecede hiperplazi bulguları gösteren duktuslar, kör duktus adenozis görünümünde epitelial komponent ve tüm stromada diffüz gelişim gösteren nodüler PASH morfolojisi oldukça ilginçti. Damar benzeri yarıklanmalardan oluşan PASH lezyonlarının düşük dereceli bir anjiyosarkomdan ayırımı oldukça önemlidir (1,5). PASH, yağlı doku içine infiltratif gelişim göstermez. Yarıklanmalar içinde eritrosit yoktur, atipi ve mitoz görülmez. İmmünohistokimya yardımcıdır. İğsi hücreler CD34 ve vimentin ile pozitif, düz kas aktini ile kısmen pozitif, faktör VIII ile negatiftir. Bu immün boyanma paterni de damar benzeri yarıklanmaları döşeyen hücrelerin endotel kökenli olmadığını, daha çok genç mezenkimal hücrelerden miyofibroblastlara gelişim gösteren hücrelerin spektrumu olduğunu düşündürmektedir. Bu yazıdaki olguda da yarıklanmaları çevreleyen hücrelerin, CD34 ve kısmen düz kas aktin immünreaksiyon göstermeleri ve CD34 dışındaki endotel belirleyicileri ile boyanma göstermeyişi nedeniyle, bu hücrelerin daha çok myofibroblastik kökenle ilişkili olduğu düşüncesini desteklemiştir (6). PASH genellikle pre ve perimenopozdaki kadınlarda görülür (3,8). Lezyonun östrojen bağımlı dokuda progesterona

cevap olarak oluştuğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, farklı çalışmalarda tüm lezyonların progesteron aktivitesi göstermeyebileceği saptanmıştır. Powel ve ark. tarafından progesteron reseptörü açısından incelenen 14 lezyonun 7'sinde progesteron reseptörü ile stromal hücrelerde pozitiflik belirlenmiştir (8). Öztürk ve ark. ise 14 olguya ait serilerinde, progesteron reseptörü açısından değerlendirdikleri 12 olguda progesteron reseptörü ile boyanma izlememişlerdir (9). Premenopozdaki olgumuzda da östrojen ve progesteron reseptörü ile stromal hücrelerde pozitiflik saptanmamıştır. Böylece, bu olguda hormonal etiyojinin yalnızca indirekt bulgusundan bahsedilebilir.

PASH, mammografi, sonografi ve MR gibi görüntüleme bulguları ile fibroadenomdan ayırt edilemez. Bu nedenle yalnızca bu gibi yöntemlerin kullanımı ile PASH tanısı koymak çok zordur (10). Mammografide boyutu 1-5 cm arasında değişen yuvarlak veya oval şekilli, kısmen veya tamamen keskin sınırlı, kalsifikasyon içermeyen lezyon şeklinde görülür (4). USG'de homojen ekojenitede solid lezyondan kistik bir yapı içeren kitlelere kadar çeşitli görünümde olabilir (4). PASH'de lokal geniş eksizyon önerilmektedir (1,8). Ancak eksizyondan sonra da tekrarlayan olgular bildirilmiştir (1,8). Malign transformasyon gösteren hiçbir olgu bildirilmemiştir (7). Prognoz iyidir. PASH ile ilişkili metastaz ve ölüm görülmemiştir.

PASH, özellikle premenopozal kadın popülasyonda sınırlı ya da kısmen sınırlı bir meme kitlesinin ayırıcı tanısında yer almalıdır. Bu gibi kitleler sıklıkla zamanla gelişir ve lokal olarak tekrarlayabilir. Radyolojik, makroskopik ve mikroskopik bulgularla hamartom, fibroadenom, filloides tümör, miyofibroblastom ve düşük dereceli anjiyosarkom ile benzerlik göstermektedir. Karakteristik morfolojik özellikleri ile hematoksilen-eozin incelemede PASH tanısına ulaşılabilir. Mikroskopik bulguların başka lezyonları

hatırlattığı durumlarda ise immünohistokimyanın desteği ile doğru tanıya ulaşmak mümkündür. Ancak patolog, bu lezyon için karakteristik stromal değişiklikler hakkında fikir sahibi değilse patolojik tanı zor olabilir. Yalnızca kitlenin eksizyonu önerilir, mastektomi gereksizdir.

KAYNAKLAR

1. **Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA:** Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986, 17: 185-191
2. **Choi YJ, Ko EY and Kook S:** Diagnosis of pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: Ultrasonography findings and different biopsy methods. *Yonsei Med J* 2008, 49: 757-764
3. **İbrahim RE, Sciotto CG, Widner N:** Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. Some observations regarding its clinicopathologic spectrum. *Cancer* 1989, 63: 1154-1160
4. **Salvador R, Lirola JL, Dominguez R, Lopez M, Risueno N:** Pseudoangiomatous stromal hyperplasia presenting as a breast mass: imaging findings in three patients. *Breast* 2004, 13: 431-435
5. **Taira N, Ohsumi S, Aogi K, Maeba T, Kawamura S, Nishimura R, Takashima S:** Nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia of mammary stroma in a case showing rapid tumor growth. *Breast Cancer* 2005, 12: 331-336
6. **Okoshi K, Ogawa H, Suwa H, Saiga T, Kobayashi H:** A case of nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). *Breast Cancer* 2006, 13: 349-353
7. **Sasaki Y, Kamata S, Saito K, Nishikawa Y, Ogawa J:** Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the mammary gland: report of a case. *Surgery Today* 2008, 38: 340-343
8. **Powell CM, Cranor ML, Rosen PP:** Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol* 1995, 19: 270-277
9. **Öztürk S, Yavuz E, Dursun M, Asoğlu O, İlhan R, Tuzlalı S, İplikçi A:** Memenin psödoanjimatöz stromal hiperplazisi (14 olguda morfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme). *Türk Patoloji Derg* 2005, 21: 54-57
10. **Yoo K, Woo OH, Yong HS, Kim A, Ryu WS, Koo BH, Kang EY:** Fast-growing pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: report of a case. *Surgery Today* 2007, 37:967-970