

Sellar Lezyonların Patolojisi

Pathology of Sellar Lesions

Figen SÖYLEMEZOĞLU, Çisel AYDIN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Figen SÖYLEMEZOĞLU / E-posta: fsoyleme@hacettepe.edu.tr

ÖZ

Hipofiz bezi, hipofiz adenomu dışında kistler, inflamatuvar hastalıklar veya hipofiz dışı hücrelerden köken alan neoplazmlara ev sahipliği yapar. Ancak bu lezyonların büyük bir kısmı radyolojik olarak adenomu taklit ederlerken histopatolojik düzeyde genellikle sorun yaratmazlar. Bu makalede, güncel klinikopatolojik hipofiz adenomu sınıflaması yanı sıra diğer nadir sellar patolojilerden söz edilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipofiz adenomu, Sellar patoloji

ABSTRACT

The pituitary gland can be involved in cysts, inflammatory disorders or neoplasms originating from non-hypophyseal cells. Most of these lesions radiologically mimic an adenoma but are usually easy to diagnose with histopathology findings. We will review the current clinicopathological pituitary adenoma classification and some rare sellar pathologies in this article.

KEYWORDS: Pituitary adenoma, Sellar pathology

GİRİŞ

İntrakraniyal tümörlerin %10'ununu oluşturan hipofiz adenomlarını tartışırken sellar/parasellar diğer neoplaziler ve non-neoplastik pek çok sürecin ayırıcı tanıda yer alması gereklidir (Tablo I). Bu ayırıcı tanı zenginliği, hipofiz bezinin konumu, anatomik, fizyolojik ve histolojik özelliklerinin karmaşıklığından kaynaklanmaktadır.

Hipofiz bezi, sella tursika içinde konumlanmıştır; anterior ve inferiorda sfenoid sinüs, superiorda diyafragma sella ve diyafragma sella üzerinde optik kiyazma ve hipofiz sapı bulunur. Sfenoid kemik içinde kavernöz sinüs, internal karotid arter ve 3,4,5,6. kraniyal sinirler ile komşudur. Histolojik olarak hipofiz bezi; anterior (adenohipofiz), posterior (nörohipofiz) ve intermediyer loblardan oluşur (Şekil 1A,B). Adenohipofiz mimari olarak, diğer endokrin organlarda olduğu gibi, sekretuar hücre yuvaları ve bunları çevreleyen ince duvarlı vasküler kanalların oluşturduğu asiner yapıdadır. Retikülün gümüş boyası ile asiner yapıların kenarları belirginleşir (Şekil 1C). Matür bez, H.E. boyamasında üç ana epitelyal hücre popülasyonundan oluşur: asidofil, bazofil ve kromofob (Şekil 1B). Ön hipofizde üç ana hücre farklılaşma yolağının bulunduğu günümüzde neredeyse kesinleşmiştir. Bunlar Tpit, Pit-1 ve GATA-2 yolaklarıdır. ACTH (adrenokortikotrop hormon) üreten hücrelerin gelişiminde Tpit, gonadotrop (folikül uyarıcı hormon-FSH ve luteinizan hormon-LH üreten) hücre gelişiminde GATA-2 rol oynamaktadır (Şekil 2). Pit-1 eksprese eden hücreler ise somatotrop (büyüme hormonu-GH üreten), laktotrop (prolaktin-PRL üreten) ve tirotrop (tiroid uyarıcı hormon-TSH üreten) hücre gelişimine neden olmaktadır (6). Anterior hipofiz, spesifik epitelyal hücre tiplerinin hakim olduğu alanlar ile alt kompartmanlara

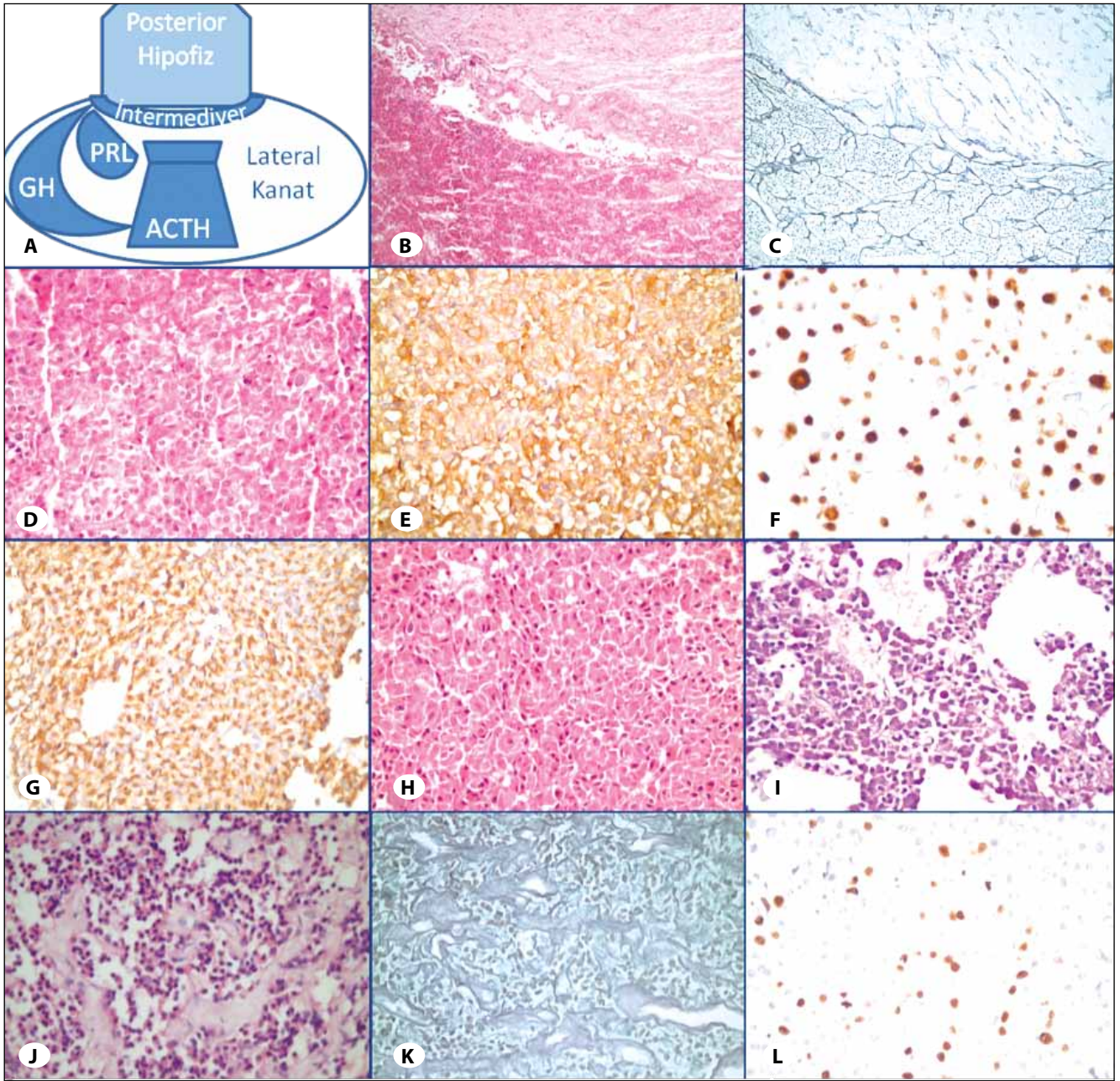
ayrılmıştır. Bunlar PRL ve GH üreten hücrelerin yer aldığı lateral kanatlar ve ACTH üreten bazofillerin yer aldığı mukoid kama bölgesidir (Şekil 1A). Intermediyer lob, follikülostellat hücreler içerir. Nörohipofiz histolojik olarak fibriler zeminde aksonlar ve glial destek hücrelerinden (pituositler) oluşur (Şekil 1B).

NON-NEOPLASTİK SELLAR LEZYONLAR HİPOFİZ HİPERPLAZİSİ

Bir veya daha fazla adenohipofizer hücrenin sayısal artışına hiperplazi denilmektedir. Çoğunlukla sekonder olup çok nadir primer hiperplazi rapor edilmiştir (13). En sık, gebelik ve emzirme sırasında laktotrop hiperplazisi izlenir. "Sap etkisi" ile infundibulumun sıkışması sonucunda laktotropların dopamin inhibisyonundan kurtulması hafif bir hiperplaziye neden olabilir. Ayrıca dopamin antagonisti ilaçlar, genellikle antipsikotikler, bu etkiyi yaratırlar.

Diğer hücre tiplerinin hiperplazisi, kendi hedef organlarının feedback inhibisyonunun eksikliği nedeniyle olur. Primer hipotiroidide tiroksin eksikliği ile gelişen ve hormon replasman tedavisi ile düzelen, tirotrop hiperplazisi, Addison hastalığına bağlı adrenal yetmezliği olan hastalarda kortikotrop ve primer hipogonadizm hastalarında gonadotrop hiperplazisi bu durumlara örnektir. Somatotrop hiperplazi nadirdir ve ektopik gonadotropin serbestleştirici hormon (GHRH) üretimi durumlarında ortaya çıkar.

Histolojik olarak adenohipofizin asiner yapısı, sitolojik ve immünohistokimyasal heterojen görünümü korunmuştur. Retikülün boyasında izlenen asiner genişleme subjektif olup bu tanı klinik ve laboratuvar verileri ile birlikte değerlendirilmelidir.



Şekil 1: A) Hipofiz bezi, anterior, posterior ve intermediyer loblardan oluşur. Adenohipofiz dokusu GH ve PRL üreten hücrelerin yer aldığı lateral kanatlar ve ACTH üreten hücrelerin yer aldığı mukoid kamadan oluşmaktadır. **B)** Alttı asidofil, bazofil ve kromofob hücreleri ile adenohipofiz, arada follikülostellat hücreleri ile İntermediyer Lob ve üstte fibriler zemin ile karakterize nörohipofiz (H.E.). **C)** Retikülin boyamasında adenohipofizde asiner çatı (altta) izlenirken nörohipofizde retikülin lifleri perivasküler alana sınırlıdır (üstte) (Retikülin). **D)** Monoton asidofil hücrelerden oluşan GH salgılayan adenom (H.E.). **E)** Aynı adenom hücrelerinde immünhistokimyasal GH ekspresyonu (GH). **F)** CAM 5.2 ile sitoplazmik fibröz cisimcikler içeren seyrek granüllü GH salgılayan adenom (CAM 5.2). **G)** Seyrek granüllü PRL adenomunda izlenen tipik paranükleer (Golgi paterni) PRL ekspresyonu (PRL). **H)** Monoton yuvarlak poligonal hücrelerden oluşan ACTH adenomu (H.E.). **I)** Yoğun granüllü ACTH adenomunda PAS pozitif sitoplazmik granüllerite (PAS). **J)** Tedavi almış bir PRL adenomunda hücre boyutunda küçülme, sitoplazmada büzüşme ve fibrozis (H.E.). **K)** Retikülin boyasında fibrozisin perivasküler ve interstisyel olduğu görülmekte (Retikülin). **L)** Artmış mitotik aktivite ve %3'den yüksek MIB1(Ki-67) işaretlenme indeksine sahip atipik hipofiz adenomu (MIB1).

HİPOFİZİT

Hipofizit son derece nadir bir hastalık olup histolojik olarak lenfositik ve granümatöz alt tipleri bulunmaktadır.

Lenfositik Hipofizit

Primer hipofizit olarak da anılan lenfositik hipofizit, geç gebelik veya erken postpartum dönemindeki genç kadınları etkileyen otoimmün bir hastalıktır (9,14). Bazı hastalarda antikor saptanmasına karşın, bu çoğu kez güvenilir bir tanı testi olmayıp klinik ve radyolojik bulgular adenomu taklit edebilir. Hastalar baş ağrısı, vizüel bozukluklar ve hipopituitarizm gibi nonfonksiyone hipofiz makroadenomlarına benzer belirtiler ile başvururlar. Posterior lob tutulumu olan olgularda diabet insipid izlenir. Basıncı azaltmak ve infarktüsü önlemek için biyopsi veya dekompresyon cerrahisi uygulanır. Ancak olguların büyük bir kısmında uzun süreli hormon replasmanı yapılmaktadır.

Histolojik olarak genellikle adenohipofiz dokusunu ortadan kaldıracak denli yoğun lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. İfundibulum ve nörohipofiz tutulumu görülür ve infundibulo-nörohipofizite neden olabilir. Nadiren tüm hipofiz bezinde lenfositik infiltrasyon izlenir. Lenfositler genellikle T immüno-fenotipinde olup plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofil ve nötrofiller bu infiltrasyona eşlik edebilir. Lenfositik infiltrasyon olguların dörtte birinde nörohipofize ilerler.

Granümatöz Hipofizit

Granümatöz hipofizit, primer veya sekonder olabilir. Sarkoidoz, tüberküloz, Wegener granümatozu, Sjögren sendromu, Rathke kleft kisti rüptürü, Langerhans hücreli histiositoz ve Erdheim-Chester hastalığı hipofiz bezini veya sapını tutarak sekonder granümatöz hipofizite neden olabilir. Ancak, yukarıda belirtilen altta yatan koşullardan herhangi biriyle ilişkili olmayan tablo, primer granümatöz hipofizit olarak isimlendirilir. Primer granümatöz hipofizit, nadir lenfohistiositik bir süreçtir ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Primer (idyopatik) granümatöz hipofizit tanısı yukarıda sayılan sistemik hastalıkların dışlanması ile konulabilir (14).

Histolojik olarak adenohipofiz dokusunu ortadan kaldıran çok çekirdekli dev hücreler, histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu granülomlar ve fibrozis ile karakterizedir (Şekil 3A).

SELLAR KSANTOGRANÜLOM

Histolojik olarak histiositik inflamatuvar infiltrasyon ve kolesterol yarıkları ile karakterize bir lezyon olan sellar ksantogranülom tanısı; biyopsi daha spesifik bir tanı vermek için yetersiz olduğunda ve dikkate alınması gereken olası nedenlerin kısa bir listesini vermek amacıyla kullanılan bir tanıdır. Bazı kaynaklarda ksantogranümatöz hipofizit olarak da geçmektedir. Adamantinomatöz kraniofaringiom veya Rathke kleft kisti rüptürüne ikincil gelişebilir (14).

RATHKE KLEFT KİSTİ

Rathke kesesinin damaktan göçü sırasında oluşan Rathke yarığı adenohipofiz ile nörohipofiz arasındaki intermediyer lobda

Tablo 1: Sellar Kitle Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Lezyonlar

Non-neoplastik Sellar Lezyonlar

Hipofiz hiperplazisi

Lenfositik hipofizit

Granümatöz hipofizit

Ksantogranülom (ksantogranümatöz hipofizit)

Rathke kleft kisti

Langerhans hücreli histiositoz

Sellar Neoplaziler

Primer Sellar Neoplaziler

Hipofiz adenomu

Hipofiz karsinomu

Kraniofaringiom

Granüler hücreli tümör

Pitüisitoma

İğsi hücreli onkositom

Germ hücre tümörleri

Diğer Sellar/Parasellar Neoplaziler

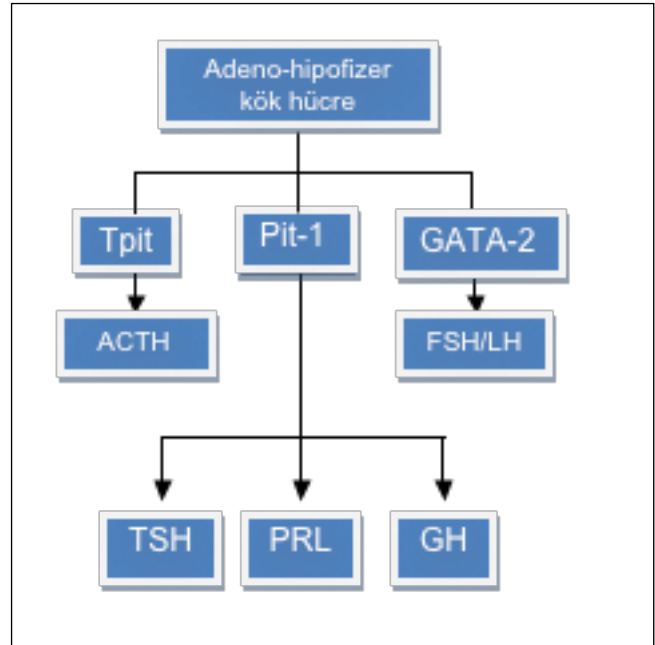
Pilositik/Pilomiksoid astrositom

Kordoma

Meningioma

Schwannoma

Metastatik Tümörler



Şekil 2: Adenohipofizer hücre farklılaşma yolları.

kalıntı olarak izlenebilir. Bu kalıntılar, mukoid salgı içeren respiratuvar tip epitel ile döşeli küçük kistik boşluklardır. Çoğu Rathke kleft kisti asemptomatiktir ve görüntüleme veya otopside raslantısal olarak saptanır. Semptomatik kistler çoğunlukla yetişkinlerde ve nadiren çocuklarda görülür. Baş ağrısı, görsel defisitler ve hipopituitarizm gibi bulgu ve belirtiler verirler.

Manyetik rezonans görüntüleme beyine göre T2/FLAIR'de hipointens ve T1 ağırlıklı görüntülerde değişken intensitede olabilir (16). Rathke kleft kistleri, hipofiz adenomu başta olmak üzere, diğer lezyonlar ile birlikte görülebilmektedir.

Histolojik olarak Goblet hücresi içeren silyalı kolumnar veya kuboidal epitel ile döşeli boşluklar izlenir (Şekil 3D). Rathke kleft kistleri ruptüre olduklarında, adamantinomatöz kraniofaringiomlarda izlendiği gibi histiyosit birikimi, kolesterol yarıkları, hemosiderin ve dev hücreler içeren inflamatuvar infiltrasyon ile karakterize ksantogranulomatöz dejenerasyon gösterebilir.

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİOSİTOZ

Langerhans hücreli histiositoz, çoğunlukla 15 yaş altı çocuklarda izlenen, izole lezyon veya sistemik tutulum yapabilen neoplastik bir hastalıktır. Hastalığın en sık tuttuğu bölgelerden biri kafatasıdır. Genellikle kafa tabanındaki lezyonların uzanımıyla hipotalamo – hipofizer aks işlevinin bozulması diabet insipidus veya anterior hipofiz hormonları yetersizliğine neden olur (11).

Fokal lezyonların tedavisinde eksizyon ve lokal radyoterapi ile iyi sonuçlar elde edilebilir. Yaygın hastalık durumunda kemoterapi ve kortikosteroid kullanılmaktadır.

Mikroskopik incelemede, orta büyüklükte eozinofilik sitoplazma ve düzensiz nükleuslara sahip Langerhans hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bazen dev hücrelerden oluşan mikst tipte iltihabi hücreler mevcuttur (Şekil 3B). Langerhans hücreleri, CD68 ve HAM56 gibi histiosit belirteçleri ile immünreaktif ancak tanısız olan CD1a (Şekil 3C) ve S100 koekspresyonunun gösterilmesidir.

NEOPLASTİK SELLAR LEZYONLAR HİPOFİZ ADENOMU

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan benign neoplazilerdir. İnsidansı hakkında muhtelif veriler mevcut olmakla birlikte klinik olarak tanı konulmuş hipofiz adenomları intrakraniyal tümörlerin %10'unu oluşturmaktadırlar. Hipofiz adenomları, hücre sitoplazmasının boyanma özellikleri (tinktoriyal sınıflama), boyut, endokrin aktivite, histolojik

özellikler, hormon üretimi, ince yapısal özellikler, büyüme paterni gibi pek çok özellikleri göz önüne alınarak sınıflanmaya çalışılmıştır (5, 19, 23). 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında adenomlar, hormon üretimi ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilip sınıflanmaktadır. Ayrıca bu sınıflamada adenomlar biyolojik davranışlarına göre tipik, atipik adenom ve karsinom olarak isimlendirilmektedir. Bu sınıflama ile hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtızsızlık gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulması hedeflenmiştir (20).

Hipofiz adenomu gelişiminde rol oynayan primer genetik defekt henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hücre döngüsü düzenleyicileri, tümör süpresör genler ve onkogenlerin hipofiz adenomu gelişiminde rol oynadığına dair bulgular her geçen gün artmaktadır (6).

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %5'ini familial olgular oluşturmakta olup tümörögenезin anlaşılmasında değerli bilgiler sunmaktadırlar. Hipofiz adenomu ile birlikte görülen familial tümör sendromları Tablo II'de özetlenmiştir. Bu sendromlardan Familial izole hipofiz adenomu (FIPA) sendromu dışındaki sendromlarda söz konusu genetik mutasyon hipofiz adenomları dışında diğer organ tümörlerinin gelişimine de neden olmaktadır.

Bu sendromlardan en önemlisi Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromu olup otozomal dominant kalıtılan ve paratiroid bezi, endokrin pankreas ve ön hipofiz tümörleri gelişimi ile karakterizedir. *MEN1* gen ürünü olan menin proteini pek çok genin transkripsiyonunu düzenlemektedir. MEN-1 olgularının %20-30'unda hipofiz adenomu gelişmektedir. En sık izlenen prolaktin üreten tümörlerdir (2).

Familial izole hipofiz adenomu sendromu olgularının %15-25'inde, bir tümör süpresör gen olan aril hidrokarbon reseptörü-etkileşim proteini geninin (*AIP*) mutasyonu bildirilmektedir. *AIP* ilişkili adenomlar sıklıkla GH veya PRL üreten agresif adenomlardır. Ancak mekanizma tam olarak bilinmemektedir (25).

DSÖ hipofiz adenom sınıflamasına da temel oluşturan klinikopatolojik sınıflamada adenomlar hormon üretimi, immünohistokimyasal ve ince yapısal özelliklerine göre sınıflanmaktadır (6, 20) (Tablo III).

Büyüme Hormonu Adenomu

Büyüme hormonu adenomları gigantizm veya akromegali ile kliniğe başvururlar. Hipofiz adenomlarının %15'ini oluştururlar (22). Bu hastalarda hipertansiyon ve geçmiş tanı

Tablo II: Hipofiz Adenomu İle Birlikte Görülen Familial Tümör Sendromları

Sendrom	Kromozom	Mutant gen
Multipl endokrin neoplazi tip 1	11q13	<i>MEN1</i>
Multipl endokrin neoplazi tip 4	12p13	<i>CDKN1-B</i>
Carney kompleksi	17q22-24	<i>PRKRAR-1-1</i>
McCune-Albright	20q13.3	<i>GNA-S-1</i>
Familial izole hipofiz adenomu	11q13.32	<i>AIP</i>

nedeniyle genel nüfusa oranla mortalite yüksektir. Tedavide ilk seçenek cerrahi ile büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin düşürülmesidir. Tekrarlayan cerrahiye karşın endokrin kontrolün sağlanamadığı durumlarda, adjuvan fraksiyone eksternal radyoterapi, "gamma knife" radyocerrahi ve dopamin agonistleri diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Saf GH üreten tümörler yoğun veya seyrek granüllü olabilirler. Seyrek granüllü GH adenomları genellikle genç yaşta izlenen, makroadenom (>1 cm) niteliğinde ve daha invazif tümörlerdir.

Yoğun granüllü GH adenomları yuvarlak, poligonal, asidofilik hücrelerden oluşur. Diffüz büyüme paterni gösterirler. İmmünohistokimyasal olarak yaygın, kuvvetli sitoplazmik GH pozitivitesi mevcuttur.

Seyrek granüllü GH adenomları ise küçük yuvarlak kısmen düzensiz hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 1D,E). Paranükleer soluk asidofilik küresel inklüzyon niteliğindeki fibröz cisimler bu tümör için patognomoniktir. Nükleer pleomorfizm, çok çekirdekli bizar hücreler sıktır. Fibröz cisimler immünohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (CAM 5.2) ile pozitif reaksiyon verir (Şekil 1F).

Prolaktin Hücre Adenomu

Günümüzde dopamin agonistlerinin ilk tedavi seçeneği olduğundan, cerrahi serilerinde PRL adenomları %10 civarında izlenir (22). Premenapozal kadınlarda hiperprolaktinemiye neden olurlar ve genellikle mikroadenom niteliğindedirler.

Mikroadenomlar (<1cm) adenohipofizin lateral ve posterior bölümünde yer alırlar. Postmenapozal kadınlar ve erkeklerde makroadenom olarak tespit edilirler. Serum PRL düzeyleri genellikle tümör boyutu ile paraleldir.

Histolojik olarak neoplazm, hücre membranları belirgin, iri, uzun hücrelerden oluşur. Kalsifikasyon ve amiloid depolanması izlenebilir. PRL üreten tümörler yoğun veya seyrek granüllü olabilirler. Tümörlerin büyük bir kısmı seyrek granüllü PRL adenomu niteliğindedir. Seyrek granüllü adenomlar, kromofob veya hafif asidofilik olabilirler. PRL ile tipik olarak paranükleer (Golgi paterni) (Şekil 1G) kuvvetli immünreaktivite saptanır. Yoğun granüllü adenomlar ise asidofilik olup yaygın ve kuvvetli PRL pozitiflerdir.

TSH Hücre Adenomu

TSH (tiroid stimüle eden hormon) adenomları son derece nadirdir (<%1). Klinik olarak guatr ve hipertiroidizm ile karakterizedir (3). Genellikle invazif, fibrotik makroadenom niteliğindedirler. Mikroskopik olarak elonge kromofob hücrelerin oluşturduğu solid veya sinüzoidal doku paternde neoplazm izlenir. Nadiren stromal fibrozis ve psammom cisimleri gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak β -TSH pozitivitesi saptanır. Bazı olgularda ek olarak GH ve/veya PRL immünreaktivitesi gösterilebilir.

ACTH Hücre Adenomu

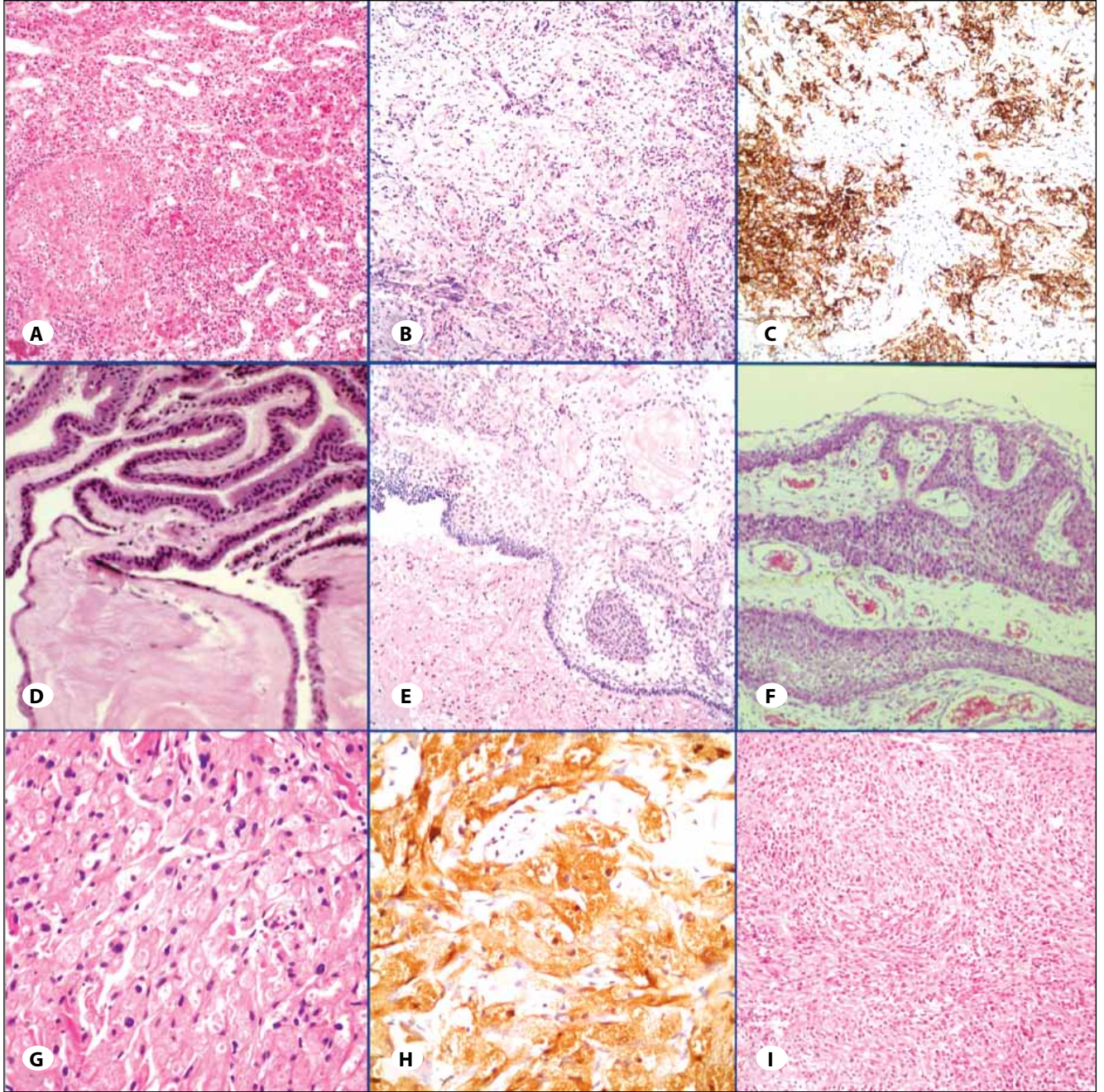
Cushing hastalığına neden olan ACTH üreten adenomlar tüm hipofiz tümörlerinin %15'ini oluştururlar. Genellikle

Tablo III: Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması

Fonksiyonel Adenomlar	Non-fonksiyone Adenomlar
GH-PRL-TSH Ailesi (Pit-1 Ailesi)	
GH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Yoğun granüllü GH adenomu	
Seyrek granüllü GH adenomu	Sessiz GH adenomu
Mammomatotrop adenom	
Hiperprolaktinemiye neden olan adenomlar	
Yoğun granüllü PRL adenomu	Sessiz PRL adenomu
Seyrek granüllü PRL adenomu	Sessiz PRL adenomu
Asidofil kök hücre adenomu	
TSH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
TSH adenomu	Sessiz TSH adenomu
ACTH Ailesi	
ACTH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Yoğun granüllü ACTH adenomu	Sessiz ACTH adenomu
Seyrek granüllü ACTH adenomu	Sessiz ACTH adenomu
Gonadotrop Ailesi	
FSH/LH yüksekliği ile seyreden adenomlar	
Gonadotrop adenom	Sessiz gonadotrop adenom
Klasifiye Edilemeyen Adenomlar	
Diğer plurihormonal adenomlar	İmmünnegatif adenomlar

kırmızı ve yumuşak mikroadenomlar (%80) olarak saptanırlar. Bazı olgular radyolojik ve patolojik olarak saptanamayacak derecede küçük (<3mm) olabilirler ve bunlara "minute" adenom adı verilir (17).

ACTH salgılayan adenomlar, GH-salgılayan adenomlar gibi yoğun ve seyrek granüllü alt tiplere ayrılırlar. Yoğun granüllü ACTH adenomları PAS pozitif sitoplazmalı monoton yuvarlak



Şekil 3: A) Adenohipofiz dokusunu ortadan kaldıran çok çekirdekli dev hücreler, histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu granümler ve fibrozis ile karakterize granülatöz hipofizit (H.E.). **B)** Langerhans hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, lenfositlerden oluşan mikst tipte iltihabi hücreler Langerhans hücreli histiositozda izlenir (H.E.). **C)** Langerhans hücrelerinde, CD1a ekspresyonu (CD1a). **D)** Silyalı kolumnar veya kuboidal epitel ile döşeli Rathke kleft kisti (H.E.). **E)** Periferik palizatlanmış çekirdekler, stellat retikulum, hayalet hücreler, yaş keratin içeren adamantinomatöz kraniyofaringiom, (üstte) ve çevre parankimde gliozis görülmekte (altta solda) (H.E.). **F)** Papiller kraniyofaringiom da ise nonkeratinize çok katlı yassı epitel hücrelerinin oluşturduğu psödopapilla veya solid gelişim (H.E.). **G)** Granüler hücreli neoplazm, yuvalar, fasiküller oluşturan ince granüllü, hafif eozinofilik sitoplazmalı iri poligon hücrelerden oluşur (H.E.). **H)** İmmünohistokimyasal olarak granüler hücreler S-100 ile pozitifdir (S100). **I)** İğsi hücreli onkositom, çok sayıda mitokondri içeren, ince granüllü eozinofilik sitoplazmalı hücrelerinden oluşur (H.E.).

poligonal hücrelerden oluşur (Şekil 1H,I). Hücreler ACTH ile kuvvetli ve diffüz immünreaktivite gösterir.

Bazı ACTH adenomları, kavernoöz sinüs invazyonu gösterebilirler. Bu tip adenomlar genellikle klinik veya biyokimyasal olarak hiperkortisizm bulguları göstermezler. Sessiz ACTH adenomları olarak isimlendirilirler. Patoloğun dramatik bir klinik ile sessiz bir klinik gösteren ACTH salgılayan adenomu ayırması, klinik ve laboratuvar korelasyon olmadan, mümkün değildir.

FSH/LH Adenomu

FSH/LH immünreaktif tümörler tüm adenomların yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır Makroadenom olarak karşımıza çıkarlar. Suprasellar veya parasellar invazyon gösterirler. Genellikle sessiz adenomların immünhistokimyasal olarak FSH ve/veya LH eksprese ettiklerinin saptanması ile tanı konulur. Nadir olan fonksiyonel adenomlar erkeklerde daha siktir.

Histolojik olarak polarite gösteren elonge hücrelerin perivasküler dizilimi ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak yama tarzında β -FSH ve β -LH pozitivitesi görülür.

Plurihormonal Adenomlar

Birden fazla hormon üreten adenomlara plurihormonal adenomlar denilmektedir. Plurihormonal adenomların büyük bir kısmı Pit-1 ailesi içinde yer almaktadır. Bunlar; karışık GH-PRL adenomları, mammosomatotrop adenomlar, asidofil kök hücre adenomlarıdır. Ancak nadiren ACTH- α subünite, LH/FSH-PRL- β -endorfin, GH-ACTH ve PRL-TSH adenomları bildirilmektedir.

Karışık somatotrop-laktotrop adenomlar, somatotrop ve laktotrop hücrelerden oluşan biselüler adenomlardır. GH eksprese eden asidofil ve PRL eksprese eden kromofob iki farklı hücre tipinden oluşurlar. Akromegali kliniğine neden olurlar, saptanan PRL yüksekliği genellikle sap etkisine bağlıdır.

Monoselüler *mamosomatotrop adenomları*, hem GH hem de PRL üreten tek tip hücreden oluşur. Bu adenomlar, kuvvetli asidofilik sitoplazmalı, nükleolü belirgin yuvarlak çekirdekli, polihedral hücrelerden oluşmaktadır. Klinik olarak sakin olmakla birlikte, akromegali ve hiperprolaktinemiye neden olabilirler.

Gerçek biselüler mikst tümörler ile monoselüler mammosomatotrop hücre adenomlarının güvenilir ayrımı için elektron mikroskopik çalışmalar gereklidir ve bu ayrım klinik olarak genellikle önemsizdir.

Asidofil kök hücre adenomları, CAM 5.2 pozitif fibröz cisimler içeren monomorfik kromofob hücrelerden oluşan invazif makroadenom niteliğindedirler. Klinik olarak hiperprolaktinemiye neden olabilecekleri gibi sessiz de olabilirler. Histolojik olarak genişlemiş mitokondriyi temsil eden paranükleer vakuol içeren geniş sitoplazmalı, kaba kromatinli, belirgin nükleolü çekirdekleri olan hücrelerden oluşurlar. İmmünhistokimyasal olarak PRL pozitifliği GH'dan daha belirgin ancak genellikle zayıftır.

İmmünonegatif Adenom ("Null" Hücre Adenomu)

İmmünhistokimyasal olarak bilinen hipofiz hormonları ile pozitivite göstermeyen adenomlardır. %20-25'lerde bildirilen null hücre adenom oranı günümüzde duyarlı immünhistokimyasal tetkiklerin kullanımı ile giderek düşmektedir. Hafif PRL artımı dışında ön hipofiz hormon artışına bağlı klinik tablo izlenmez. Suprasellar ve parasellar invazyon gösteren dev adenomlar olarak karşımıza çıkabilirler. Kavitasyon, kanama siktir.

Mikroskopik olarak yuvarlak, poligonal kromofob hücrelerin oluşturduğu diffüz veya papiller doku paterni izlenir.

Adenomlarda İlaç Etkisi

Dopamin agonistleri ile tedavi edilen PRL adenomlarında hücre boyutunda küçülme, sitoplazmada büzülme, nükleus/ sitoplazma oranında artma yanısıra perivasküler ve interstisyel fibrozis dikkati çekmektedir (Şekil 1J, K). Benzer bir şekilde somatostatin reseptörü içeren GH adenomlarında, somatostatin analogları ve GH reseptör antagonisti kullanımı, tümoral büzümeye ve histolojik olarak fibrozise neden olabilir.

Pituiter Apopleksi

Pituiter apopleksi, genellikle nonfonksiyone adenomların ani infarktı veya hemorajisidir. Hızlı başlangıçlı baş ağrısı, görme sorunları ve hipopituitarizm sendromuna neden olur (10). Tümörün optik kiyazmayı sıkıştırdığı durumlarda görmeyi korumak için acil cerrahi gereklidir.

Gangliositik Bileşenli Hipofiz Adenomu

Bu antite literatürde çeşitli isimler altında anılmaktadır. En sık kullanılanlardan bazıları; gangliositoadenom, gangliositik bileşenli hipofiz adenomu ve hipofiz adenomu nöronal koristom'dur. Bu tümörler klinik, radyolojik ve cerrahi olarak genellikle hipofiz adenomu niteliğindedir ve tanı klinisyen için sürpriz olur. Hipofiz adenom bileşeni baskın unsur olabileceği gibi, bu iki bileşen birbirlerinden keskin sınırlarla ayrılmış veya iç içe geçmiş olabilir. Adenom sıklıkla GH-salgılayan bir tümördür, ancak ACTH salgılayan tümörler de tarif edilmiştir (7).

ATİPİK HİPOFİZ ADENOMU

DSÖ, yaygın nükleer p53 pozitiflik, artmış mitotik aktivite ve %3'den yüksek MIB1 işaretlenme indeksine (Şekil 1L) sahip nonmetastatik adenomlar için "atipik" terimini önermektedir (20). Ancak yayımlanan iki büyük seriden invazyonu dikkate almayan 121 olguluk bir seride atipik hipofiz adenomu oranı %15'lere ulaşırken (30) invazyonu dikkate alan bir diğer büyük seride atipik adenom sıklığı %2,7'ye dek düşmektedir (22). Serilerdeki bu büyük değişkenlik kriterlerin yetersizliğini gündeme getirmektedir. Yeni bir öneride; MR ile değerlendirilen invazyonun DSÖ tarafından belirtilen mitotik indeks, MIB1 işaretlenme indeksi ve p53 pozitifliğine eklenerek, adenomların non-invazif (grade 1a), non-invazif + proliferatif (grade 1b), invazif (grade 2a), invazif + proliferatif (grade 2b) ve metastatik (grade 3) olmak üzere

derecelendirme önerilmektedir (28). Bu çalışmada invazif ve proliferatif tümörlerin noninvaziflere göre çok yüksek progresyon gösterdikleri iddia edilmektedir. Atipik hipofiz adenomu tanımlamasının pek yakın gelecekte eklenecek yeni çalışmalar ve veriler ile gözden geçirileceği ön görülmektedir.

HİPOFİZ KARSİNOMU

Hipofiz karsinomu son derece nadir malign bir neoplazm olup tanısı beyin omurilik sıvısı ile yayılım veya sistemik metastazın saptanması ile konulur. Genellikle hormonal olarak aktif invazif makroadenomlar olarak karşımıza çıkarlar. Olguların çoğunluğu Cushing sendromu ve hiperprolaktinemi kliniği gösterir. Prognozu kötüdür. Histolojik olarak tanımlayıcı bulgusu olmadığından tanı radyolojik çalışmalar ve klinik bilgi ile konulur.

KRANİOFARİNGİOMA

Histolojik iki alt tipi bulunan bu sellar/suprasellar neoplazmın görülme yaşı, radyolojik ve histolojik bulguları alt tiplerine göre farklılıklar gösterir. Adamantinomatöz tip, ilki çocuk-geç erişkinlerde ve ikincisi orta yaşta olmak üzere iki pik yaparken, daha nadir olan papiller tip çoğunlukla yetişkinlerde izlenir (1). Her iki tip, genellikle orta hatta, suprasellar/hipotalamik bölgede ortaya çıkarken, nadir intrasellar olgular bildirilmiştir. Klivus, sfenoid kemik ve nazofarinks gibi sella dışında da kraniofaringioma gelişebilir. Hastalar, baş ağrısı, görsel bozukluklar, bilişsel değişiklikler, bulantı/kusma ve hormonal değişiklikler gibi bulgularla başvururlar. Görüntüleme, adamantinomatöz tip kalsifikasyon içeren, kistik ve solid heterojen kitle ve kontrast tutulumu gösterir. Tedavi, cerrahi eksizyondur (29).

Histolojik olarak adamantinomatöz tip, periferik palizatlanan çekirdekler, stellat retikulum, hayalet hücreler, yaş keratin ve fokal kalsifikasyon ile karakterizedir (Şekil 3E). Genellikle çevre beyin parankimine infiltrasyon görülür ancak bunun rekürrens oranına etkisi yoktur. Çevre beyin dokusunda, Rosenthal liflerinden zengin gliozis bulunabilir.

Papiller tipi, nonkeratinize çok katlı yassı epitel hücrelerinin oluşturduğu belirsiz bir psödopapilla veya solid mimaridedir (Şekil 2F). İmmünohistokimyasal olarak skuamöz hücreler sitokeratin ve diğer epitelyal belirteçler ile boyanırlar. Kraniofaringiomlarda görülen ksantogranulomatöz reaksiyon, rüptüre Rathke klefti kisti başta olmak üzere diğer sellar/suprasellar lezyonlarda görülebildiğinden epitelyal bileşenin izlenmediği durumlarda patologlar kraniofaringiom tanısından kaçınarak sellar ksantogranülom tanımını kullanmaktadır.

GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖR

Nörohipofizde izlenen granüler hücreli tümör genellikle asemptomatik olup otopsi serilerinde bildirilmektedir (27). Semptomatik örnekler, görsel bozukluklar ve endokrin anormallikler ile başvurabilir. Hastaların çoğu 30 ile 60 yaş aralığındadır ve kadın hakimiyeti görülmektedir. MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde gri maddeye göre izointens ve T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz maddeye göre izointens, iyi sınırlı, homojen kitle izlenir, uniform kontrastlanma mevcuttur (4). Cerrahi eksizyon, küra-

tif olmakla birlikte tümörün sert ve vasküler olması nedeniyle total eksizyon gerçekleştirilemeyebilir ve birçok hastada ameliyat sonrası hormon replasmanı gerekebilir. DSÖ sınıflamasında grade I olarak derecelendirilmektedir.

Büyük yuvalar, belirsiz fasiküller oluşturan granüllü, hafif eozinofilik sitoplazmalı iri poligonal hücrelerden oluşan neoplazm (Şekil 3G), immünohistokimyasal olarak S-100 (Şekil 3H) ve CD68 ile pozitif, GFAP ile negatiftir.

PİTÜİSİTOMA

Hipofiz adenomunu taklit eden ve son DSÖ Santral Sinir Sistemi Klasifikasyonunda yer alan bu tümör, önceden "infundibuloma" "pitüiter astrositom" isimleri ile anılmıştır. Oldukça nadirdir ve 2007 klasifikasyonunda DSÖ grade I olarak derecelendirilmiştir. Dördüncü ve 6. dekatta, erkeklerde daha sık olarak izlenen pitüisitoma hipopituitarizm, görsel kusurlar ve baş ağrısına neden olur. Nörohipofiz ve hipofiz sapında izlenir, follikülostelast hücrelerden köken almaktadır (8). Basit eksizyon ile etkili bir şekilde tedavi edilir.

Fasiküller oluşturan, nadiren mitoz içeren monomorfik işi hücrelerden oluşur (8). S-100 proteini ile kuvvetli ve glial fibriler asidik protein ile zayıf immünreaktivite gösterir.

İŞİ HÜCRELİ ONKOSİTOMU

Tıpkı pitüisitoma gibi DSÖ Santral Sinir Sistemi Klasifikasyonuna 2007 yılında dahil edilen bu nadir tümör; orta yaşlı yetişkinlerde, belirgin bir cinsiyet seçiciliği göstermeden ortaya çıkar (21). Gerek klinik, gerekse radyolojik olarak hipofiz adenomu ayırıcı tanısında yer alır. Görme kaybı, baş ağrısı ve hipopituitarizm ile nonfonksiyone hipofiz adenomlarına benzer belirti ve bulgu verir. Yayınlanmış olgu sayısının azlığı nedeniyle biyolojik davranışı hakkında kesin bir bilgi olmasa da genel olarak cerrahi ile etkin tedavi edilen, düşük dereceli bir neoplazmdir. Mevcut DSÖ klasifikasyonunda grade I olarak derecelendirilmektedir.

Histolojik olarak çok sayıda mitokondri içeren, ince granüllü eozinofilik sitoplazmalı hücrelerinden oluşur (Şekil 3 I). İmmünohistokimyasal olarak S100, vimentin, EMA ve galektin-3 ile pozitif boyanırken, GFAP, sinaptofizin, hipofiz hormonları, keratin ve CD68 negatiftir (21).

GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ

Germ hücreli tümörler çocuk ve genç yetişkinlerde, suprasellar bölgede izlenebilir. Kadınlarda suprasellar yerleşim daha olasıdır (15).

PİLOSİTİK ASTROSİTOM ve PİLOMİKSOİD ASTROSİTOM

Pilositik astrositom, klasik olarak çocukluk çağının iyi sınırlı posterior fossa kitlesi olarak bilinmesine karşın, nöral aksın herhangi bir yerinde gelişebilir. Diğer sık görüldüğü bölgeler, optik kiazma/hipotalamus, talamus, serebral hemisfer ve beyin sapıdır. Pilositik astrositomların histolojik özellikleri tüm anatomik bölgeler için benzer niteliktedir. Histolojik olarak yoğun fibriler alanlar ve gevşek miksoid glial hücrelerden oluşan bifazik patern, Rosenthal lifleri ve eozinofilik granüler

cisimler bu neoplazm için tipiktir. DSÖ grade I olarak derecelendirilmektedir.

Suprasellar bölgede görülen bir diğer düşük dereceli astrositik neoplazm ise pilomiksoid astrositomdur. Çoğunlukla hipotalamus/kiazmatik bölgede ve infantlarda izlenen pilomiksoid astrositom pekçok açıdan pilositik astrositoma benzer. Radyolojik olarak bu iki tümörün ayrımı zordur (18). Histolojik olarak monomorfik nitelikte perivasküler dizilenme gösteren işi hücrelerle karakterizedir. Rosenthal lifleri ve eozinofilik granüller cisimler izlenmez. Pilositik astrositom ile karşılaştırıldığında, daha agresif olduğundan ve sağkalım oranı düşüklüğünden dolayı (26). DSÖ grade II olarak derecelendirilmektedirler.

KORDOMA

Kordoma genellikle 3. ve 5. dekat arasında izlenen sakrum, klivus ve servikal vertebralarda lokalize bir notokord tümörüdür. Klivus yerleşimli olgular, özellikle altıncı kranial sinirin tutulumu nedeniyle kranial sinir felci ile ortaya çıkar. Tümör orta hat yerleşimli ve ekstradural ve kemikle ilişkilidir (12).

Makroskopik olarak parlak ve jelatinöz kıvamlıdır. Histolojik olarak makroskopik görünümünü destekleyen bazofilik kondromiksoid zeminde öbekler ve kordonlar oluşturan vakuolize hücreler ile karakterizedirler. İmmünohistokimyasal olarak S100, CK ve EMA ekspresyon ederler.

METASTATİK TÜMÖRLER

Hipofiz dokusuna en sık meme, akciğer ve prostat kanseri metastazları izlenir (24). Sıklıkla nörohipofiz, kemik ve durada görülen metastatik tümörler genellikle diabet insipid kliniğine neden olurlar. Nadiren büyük B hücreli lenfoma ve plazmasitom sellada izlenir.

KAYNAKLAR

- Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG: Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 73(1):12-17, 1990
- Agarwal SK, Ozawa A, Mateo CM, Marx SJ: The MEN1 gene and pituitary tumours. *Horm Res Suppl* 2:131-138, 2009
- Aksoy DY, Gedik A, Çınar N, Söylemezoğlu F, Berker M, Gürlek OA. Thyrotropinoma and multinodular goiter: A diagnostic challenge for hyperthyroidism. *J Res Med Sci* 18(11):1008-1010, 2013
- Aquilina K, Kamel M, Kalimuthu SG, Marks JC, Keohane C: Granular cell tumour of the neurohypophysis: A rare sellar tumour with specific radiological and operative features. *Br J Neurosurg* 20(1):51-54, 2006
- Asa SL: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Pituitary Gland. Washington DC: AFIP, 1998
- Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Ann Rev Pathol* 4:97-126, 2009
- Balci S, Sağlam A, Oruçkaptan H, Erbaş T, Söylemezoğlu F: Pituitary adenoma with gangliocytic component: Report of 5 cases with focus on immunoprofile of gangliocytic component. *Pituitary* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
- Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RN, Morgello S, Burger PC: Pituicytoma: A distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *American J Surg Pathol* 24(3):362-368, 2000
- Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL: The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 86(3):1048-1053, 2001
- Çınar N, Tekinel Y, Dağdelen S, Oruçkaptan H, Söylemezoğlu F, Erbaş T: Cavernous sinus invasion might be a risk factor for apoplexy. *Pituitary* 16(4):483-489, 2013
- D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, Johnson A, Karimi S: Craniofacial and intracranial manifestations of langerhans cell histiocytosis: Report of findings in 100 patients. *AJR* 191(2):589-597, 2008
- Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, Piepgras DG: Intracranial chordomas: A clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg* 78(5):741-747, 1993
- Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW: Pituitary hyperplasia. *Pituitary* 1(3-4):169-179, 1999
- Hunn BH, Martin WG, Simpson S Jr, McLean CA: Idiopathic granulomatous hypophysitis: A systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary* 17(4):357-365, 2014
- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63(2):155-167, 1985
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Stears JC: The pathologic, surgical, and MR spectrum of Rathke cleft cysts. *Surg Neurol* 44(1):19-27, 1995
- Kurosaki M, Luedecke DK, Knappe UJ, Flitsch J, Saeger W: The value of intraoperative cytology during transsphenoidal surgery for ACTH-secreting microadenoma. *Acta Neurochir* 142(8):865-870, 2000
- Linscott LL, Osborn AG, Blaser S, Castillo M, Hewlett RH, Wieselthaler N, Chin SS, Krakenes J, Hedlund GL, Sutton CL: Pilomyxoid astrocytoma: Expanding the imaging spectrum. *AJNR* 29(10):1861-1866, 2008
- Lloyd RV: Surgical pathology of the pituitary gland. In: Major Problems in Pathology. London: WB Saunders Company, 1993
- Lloyd RV, Kovacs K, Young Jr WF, Farrell WE, Asa SL, Trouillas J, Kontogeorgos G, et al: Tumours of the pituitary. In: WHO classification of tumours – tumours of endocrine organs. Lyon: IARC, 2004: 9-47
- Roncaroli F, Scheithauer BW, Cenacchi G, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Abell-Aleff P, Santi M, Yates AJ: 'Spindle cell oncocytoma' of the adenohypophysis: A tumor of folliculostellate cells? *Am J Surg Pathol* 26(8):1048-1055, 2002
- Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S: Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 156(2):203-216, 2007
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW: Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14(1):25-39, 2003

24. Teears RJ, Silverman EM: Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer* 36(1):216-220, 1975
25. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, Urban JD, Petrossians P, Elenkova A, Tabarin A, Desailly R, Maiter D, Schurmeyer T, Cozzi R, Theodoropoulou M, Sievers C, Bernabeu I, Naves LA, Chabre O, Montanana CF, Hana V, Halaby G, Delemer B, Aizpun JI, Sonnet E, Longas AF, Hagelstein MT, Caron P, Stalla GK, Bours V, Zacharieva S, Spada A, Brue T, Beckers A: High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 165(4):509-515, 2011
26. Tihan T, Fisher PG, Kepner JL, Godfraind C, McComb RD, Goldthwaite PT, Burger PC: Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. *JNEN* 58(10):1061-1068, 1999
27. Tomita T, Gates E: Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol* 111(6):817-825, 1999
28. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, Francois P, Galland F, Mougel F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G, Members of HYPOPRONOS, Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V, Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A: A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: A multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 126(1):123-135, 2013
29. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P: Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73(1):3-11, 1990
30. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr: Atypical pituitary adenomas: Incidence, clinical characteristics and implications. *J Neurosurg* 114(2): 336-344, 2011