

# Schwannomaların Histopatolojisi

## Histopathology of Schwannomas

Özlem YAPICIER<sup>1</sup>, Süheyla EKEMEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acibadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acibadem Hastaneleri, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Periferik sinir kılıfı tümörleri, neoplastik hücrelerin benzediği normal sinir kılıfı hücresi temeline dayalı olarak sınıflandırılırlar. Periferik sinir kılıfı tümörlerinin en sık görülenlerinden biri olan schwannomalar; morfolojileri, klinik davranışları ve birlikte görülebildiği klinik hastalık grupları açısından çok çeşitlilik gösterirler. Bu çeşitlilik seyrek olmayarak yanlış tanı konulmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla, bu yönüyle schwannoma varyantlarına göz attığımızda aşağıdaki durumlara karşılaşmak olasıdır.

1. Klasik schwannoma: Histomorfolojik olarak benign bir tümör olmasına rağmen kimi zaman çevre kemik dokusunda destrüksiyon oluşturarak malign bir tümörü taklit edebilir. 2. Sellüler schwannoma: Bu tip schwannomaların hücreden zengin olması malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ile karıştırılmasına neden olabilmektedir. 3. Pleksiform schwannoma: Çocuklarda görüldüğünde çocukluk çağının diğer tümörleriyle karışabileceği gibi sellüler formları da sellüler schwannomalar gibi MPSKT'leri ile karışabilir. 4. Melanotik schwannoma: Bu varyant içerdiği melanin pigmenti nedeniyle melanomalarla sıklıkla karışabilen bir schwannoma tipidir. Makalede, dört majör schwannoma varyantı klinikopatolojik özellikleri ve ayırıcı tanıları göz önüne alınarak tartışıldı.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Schwannoma, Histopatoloji, Ayırıcı tanı

### ABSTRACT

Peripheral nerve sheath tumors in which schwannoma and neurofibroma are the most frequent are classified based on resemblance of the neoplastic cells to their originating normal nerve sheath cells. Schwannomas, one of the most common type of peripheral nerve sheath tumors show much diversity in morphology, clinical behavior, and associated clinical settings. This diversity is not infrequently cause misdiagnosis. Therefore, according to this aspect of the schwannoma variants, the following situations are likely to be encountered: 1. Conventional schwannoma: Although histomorphologically it is a benign tumor, it may mimic a malignant tumor by causing destruction in nearby bone tissue. 2. Cellular schwannoma: Hypercellular features of this variant may cause this tumor to be confused with malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). 3. Plexiform schwannoma: When occurring in children, it might be misdiagnosed with other tumors of childhood as well as with MPNST particularly for cellular forms of this tumor. 4. Melanotic schwannoma: It can commonly mistaken with melanomas because of melanin pigment consistency of this variant. In this article, four major schwannoma variants were discussed by taking into account of their clinicopathological features and differential diagnoses.

**KEYWORDS:** Schwannoma, Histopathology, Differential diagnosis



**Yazışma adresi:** Özlem YAPICIER

**E-posta:** ozlem.yapicier@acibadem.edu.tr

## ■ SCHWANNOMA VARYANTLARI

### 1. Klasik Schwannoma:

İlk olarak Stout (12) tarafından “nörolemmoma” olarak tanımlanmış olan schwannomaların en sık görülen bu prototipik varyantı, spinal veya kraniyal duysal sinirlerden köken alan makroskopik olarak kapsüllü ve globoid şekilde kendini gösteren benign bir tümördür. “Nörolemmoma” ve “nörinoma” schwannoma için kullanılabilen sinonim isimlerdir. Bu tümör immünofenotipik ve ultrastrüktürel olarak schwann hücrelerinin özelliklerini gösterir.

Etiyolojileri kesin olarak bilinmemekle birlikte 22. Kromozomun NF2 (nörofibromatozis tip 2) gen ürünündeki kayıp veya değişiklik ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (9). Genetik predispozan faktörlerin yanında radyasyona maruz kalmış olmanın da schwannoma gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (10,11).

#### Klinik Özellikleri:

Her yaş grubunda görülmekle birlikte 3. ve 6. dekadlarda pik yapar. Görülme sıklığı açısından cinsiyete bağlı farklılık görülmez. Ancak santral sinir sistemi schwannomaları kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülürken, radyasyona bağlı gelişmiş schwannomalar ise erkeklerde daha sık görülür. Lokasyon olarak intrakranial, intraspinal, periferik ve visseral yerleşimli olarak ortaya çıkarlar. Gerçek intraosseöz schwannomalar çok nadir görülürler (2). İntraosseöz yerleşim yerleri de sıklıkla mandibula, dental foramen ve nadir olarak vertebra gövdesidir.

En sık baş ve boyun bölgesi ile ekstremitelerin fleksör yüzlerinde görülür. Daha büyük sinirlerden kaynaklanan schwannomalar özellikle kraniyal duysal sinirler ve spinal sinir köklerinde görülürler. Buna karşılık motor kökler ve sempatik sinirlerde bu tümörle pek karşılaşılmaz. İntradural, ekstradural veya her iki lokalizasyonda beraber görülebilirler. Sporadik olgular daha sık görülür ve sıklıkla lomber lokalizasyonludur. NF2 ile ilişkili olanlar ise daha çok servikotorasik yerleşimlidir.

Hastalar genellikle asemptomatiktir. Kutanöz yerleşimli schwannomalar genellikle küçük çaplıdır. Mediastinal, retroperitoneal ve sakral yerleşimliler büyük çaplı olabilirler. Dolayısıyla kitlenin çevre dokuya basısına bağlı semptomlar görülebilir. Visseral örnekler nadirdir (8). Schwannomalar genellikle soliter lezyonlardır ve yıllar içinde yavaş büyürler. Palpe edilebilir büyüklükteki lezyonlar fizik muayenede mobil olarak saptanırlar. Multiple schwannomalarla iki durumda karşılaşılır. Bunlardan daha sık karşılaşılanı NF2 ile ilişkili bilateral 8.sinir schwannomalarıdır. Daha nadir karşılaşılanı ise NF2 genindeki somatik mutasyonla birlikte görülen multiple schwannomalardır ve “schwannomatosis” olarak adlandırılırlar (5). Bu hastalarda aile öyküsü yoktur ve bilateral 8.sinir schwannomaları görülmez. Bunun yerine çoğu kutanöz veya subkutanöz, daha büyük spinal veya kraniyal sinirler tutulur. Histolojik olarak ise çoğunluğu klasik tip, az bir kısmı ise pleksiform tip schwannomalardır.

#### Makroskopik Bulgular:

Sıklıkla kapsüllü, globoid, bronz, elastik kıvamlı ve 10’cm den küçük lezyonlardır. Santral sinir sisteminde, visseral organlar ile

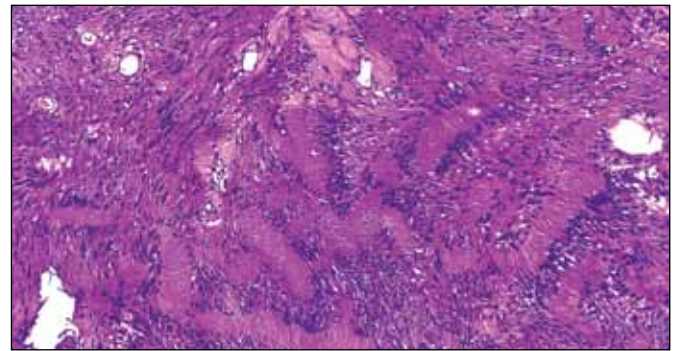
burun, nazofarenks gibi mukozal alanlarda görülen schwannomalar genellikle kapsülsüzdür. Klasik schwannomaların kesit yüzeyi pürüzsüz veya lobüle görünümündedir. Renk olarak bronzdur ancak lipid birikimine bağlı olarak yamalı sarı renkte görünebilirler. Hemorajik, kistik, dejeneratif değişiklikler içerebilirler. Kauda ekuina lezyonları sosis şeklinde olup sinir kökleri boyunca devamlılık gösterebilir.

#### Mikroskopik Bulgular:

Yeterli örneklenildiğinde, schwannomaların çevresinde genellikle bir fibröz kapsül bulunduğu saptanabilir. Kimi zaman schwannomanın köken aldığı sinir gövdesiyle yavaş büyüyen tümörün itmesi sonucunda histolojik kesitin bir yerinde karşılaşılabilir. Klasik schwannoma; selüler, kompakt Antoni A paterni ve gevşek, örümcek ağı benzeri Antoni B paterni olmak üzere, iki karakteristik hücre paterninden oluşur.

Antoni A spinal kanal schwannomalarında ve schwannomalarda belirgindir ve kompakt, elonge iğsi nükleuslu, sitoplazmik membranları seçilemeyen hücrelerden oluşur. Schwannomaların Antoni A alanlarında görülen tipik bir histolojik özellik olan “Verocay cisimcikleri” ortada eozinofilik sitoplazmik hücre uzantılarının bulunduğu ve çevresinde nükleusların palizadik sıralanmasıyla oluşan hücre kümelermelerdir (Şekil 1).

Yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşan Antoni B alanlarında ise mikrokist formasyonları ve hemosiderin pigmenti görülür. Tümörde damarlar genellikle hyalinize ve kalın duvarlıdır. Schwannomalarda sıklıkla lipid yüklü köpüksü hücreler görülür. Bununla birlikte “lipofusin” pigmenti hem normal hem de neoplastik schwann hücrelerinde görülür. Melanin pigmentinin görülmesi ise nadirdir ve schwannomanın melonotik varyantında görülür. Stromal müsin görülebilir ancak nörofibromada olduğu gibi belirgin bir özellik değildir. Klasik ve pleksiform schwannomalarda epitelioid morfolojide tümör hücreleri görülebilir. Ancak tümör hücrelerinin çoğunun epitelioid schwann hücrelerinden oluştuğu “epitelioid schwannoma” lar oldukça nadirdir. Glandüler veya skuamöz diferansiyasyon gibi gerçek bir epitelyal komponent varlığı şüphelidir. Özellikle büyük schwannomalarda çevresinde palisadlanma izlenmeyen infarkt benzeri nekroz alanları görülebilir ancak bu bulgunun prognostik bir önemi yoktur. Aynı şekilde bu tümörlerde mitotik aktivite saptanmasının da prognostik olarak bir önemi yoktur. Ancak tamamı Antoni A alanlarından oluşan hücreden zengin



Şekil 1: Palizadik dizilim gösteren nükleuslardan oluşan Verocay cisimcikleri (H&E, x200).

schwannomalar mikroskopik olarak 10 büyük büyütmede 4 veya daha çok mitoz gösterdiklerinde “sellüler schwannoma” olarak değerlendirilmelidirler.

Uzun süreden beri var olan schwannomalarda yaygın hiyalinizasyon veya hemorajilerin organizasyonu gibi yoğun vasküler ve stromal dejeneratif değişiklikler görülebilir. Aynı zamanda sitoplazmik psödoinklüzyonlar, belirgin pleomorfizm ve hiperkromazi gibi dejeneratif nükleer değişiklikler (Şekil 2) yanısıra, palizadsız nekroz, kronik inflamasyon ve çok nadir olarak da kazeifikasyon nekrozu içermeyen mikrogranulomlar izlenebilir.

Schwannomalarda konvansiyonel histokimyasal boyalardan “trikrom” boyaları ile hem Antoni hem de Antoni B alanlarında yoğun kollajen birikimini göstermek mümkündür. “Retikülin” boyasında Antoni A alanlarında görülen periselüler patern, interselüler alandaki kollajen liflerini göstermekten daha çok schwann hücreleri için çok tipik olan bazal membranın periselüler dağılımını göstermek açısından anlamlıdır. Schwannomalarda özellikle Antoni B komponentinde mast hücreleri sıklıkla görülen hücrelerdir.

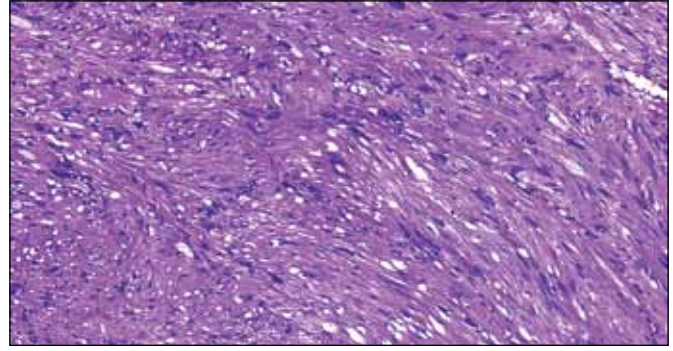
Schwannomaların immünofenotipik özellikleri çok belirgindir. S-100 proteini ile hemen hemen tüm schwannomalar diffüz, üniform pozitivite gösterirler (Şekil 3). Bu boyanma Antoni B alanlarında hücresel olan Antoni A alanlarına göre daha zayıftır. S100 proteini dışında Leu7 ve tip 4 kollajen ile boyanma gözlenebilirken, özellikle Antoni B alanlarında CD34 ve Antoni A alanlarında da kalretinin boyanmaları görülebilir. Schwannomalarda glial fibriller asidik protein (GFAP) pozitifliğine rastlanabilir.

#### Ayırıcı Tanı:

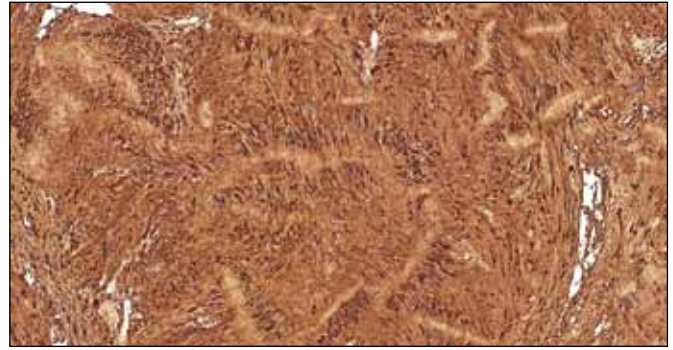
Klasik schwannoma öncelikle nörofibroma, MPSKT, sellüler schwannoma ve gastrointestinal stromal tümör (GİST) ile karışabilir. Daha seyrek olmakla birlikte karışabilen diğer lezyonlar dermal sinir kılıfı mikzoması, ganglinöroma, palizadlanan leiomyoma ve inguinal lenf nodlarının palizadlanan myofibroblastomasıdır (4).

Nörofibroma ayırımında genellikle sorun yaşanmaz. Çünkü nörofibromalar tipik Antoni A ve B paternleri içermez ve schwannomalar gibi kalın kollajen bir kapsüle sahip değildirler. Schwannomalardan farklı olarak nörofibromalar sıklıkla belirgin bir müsinöz matriks içerisinde dağınık myelinli ve myelinsiz aksonlar içerir. S-100 immünreaktivitesi nörofibromada hücrelerin yalnızca bir kısmında görülürken schwannomada üniform olarak pozitivite saptanır.

Schwannomaların aksine MPSKT’leri makroskopik veya mikroskopik olarak çevre dokuya infiltrasyon gösterirler. Fibröz dokudan zengin kapsül benzeri bir yapı MPSKT’lerinde de görülebilir ancak bu schwannomalardaki gibi gerçek bir kapsül olmadığı gibi dikkat edildiğinde bu dokunun içinde çevre yumuşak dokuya infiltrasyon saptanır. Visseral schwannomalar ve paranazal sinüs, burun gibi mukoza içeren dokuların schwannomalarda kapsül bulunmayabilir bununla birlikte bu tümörler makroskopik olarak iyi sınırlıdır ve benign karakterdedirler. Benzer şekilde dev sakral schwannomalar benign karakterde oldukları halde kemik destrüksiyonu yapabilirler.



**Şekil 2:** Nükleer pleomorfizm ve hiperkromaziyle karakterize dejeneratif atipi (H&E, x200).



**Şekil 3:** S-100 immünohistokimyası, diffüz nükleer ve sitoplazmik immünopozitivite (H&E, x200).

Bu nedenle radyolojik ve makroskopik olarak MPSKT’leri ile karışabilirlerse de bu tür schwannomalar MPSKT’lerinde görülmeyen hyalinize vasküler yapılar ve hemosiderinle yüklü histiyositler gibi özellikler içerdiğinden MPSKT’lerinden ayrılabilirler. MPSKT’lerinde Antoni A, Antoni B alanları ve Verocay cisimcikleri yerine hipo ve hiperselüler alterne alanlar görülür. Schwannomadan farklı olarak MPSKT’lerinde nekrozu çevreleyen palizadik dizilim gösteren tümör hücreleri izlenebilir. S-100 ve Leu-7 boyanması MPSKT’inde genellikle yama tarzında ve zayıf boyanma şeklinde görülürken schwannomada üniform ve kuvvetli bir boyanma görülür. Klasik schwannomaların sellüler schwannoma ve MPSKT ile ayırıcı tanısı Tablo 1’de özetlenmiştir.

GİST’ler CD117 ile pozitif, S100 ile negatiftirler dolayısıyla ayırıcı tanı bu immünohistokimyasal özelliklere dayanılarak yapılabilir.

Özellikle mukopolisakkarit matriksten zengin schwannomalar dermal sinir kılıfı mikzomaları ile karışabilir. Sinir kılıfı mikzomaları kapsülsüzdür, Antoni A/Antoni B alanları ve Verocay cisimciği içermezler. Her iki tümör de schwann hücrelerinden oluştuğu için S-100 protein immünoreaktivitesi ayırimda kullanılamaz. Bununla birlikte S100 protein immünopozitifliğinin dermal sinir kılıfı mikzomalarında değişken olduğu hatta bazen hiç görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle bir dorsal kök ganglionunu tutan paraspinöz schwannomaları ganglionöromalardan ayırmak kolay değildir. Bu ayı-



**Tablo I:** Klasik Schwannomanın Selüler Schwannoma ve MPSKT ile Ayırıcı Tanısı

Bulgular	Klasik Schwannoma	Sellüler Schwannoma	MPSKT
Makroskopi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globoid, kapsüllü, homojen, bronz renkte</li> <li>- Bazen kistik ve hemorajik alanla</li> <li>- Makroskopik nekroz yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klasik schwannoma ile benzer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuziform veya globoid</li> <li>- Çevre dokuya infiltrte</li> <li>- Krem renginde</li> <li>- Genellikle nekroz var</li> </ul>
Mikroskopi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antoni A ve B, Verocay cisimciği</li> <li>- Hyalinize duvarlı vasküler yapılar</li> <li>- Lipid yüklü histiyositler</li> <li>- Seyrek mitoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperselülarite</li> <li>- Fasiküler ve girdapsı yapılanma</li> <li>- Seyrek hiperkromazi ve nükleer pleomorfizm</li> <li>- Kapsül ve damar çevresinde lenfositler infiltrasyon</li> <li>- Kalın duvarlı vasküler yapılar</li> <li>- Lipidden zengin histiyositler</li> <li>- Nadiren fokal nekroz</li> <li>- &lt; 4/10 BBA mitoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fasiküler tarzda üniform spindle hücreler</li> <li>- Belirgin hiperselülarite, hiperkromazi</li> <li>- Haritavari nekroz</li> <li>- &gt; 4/10BBA mitoz</li> <li>- Epiteloid hücre baskınlığı</li> <li>- Heterolog glandüler veya sarkomatöz komponent</li> </ul>
İHK	Diffüz ve kuvvetli S-100 ekspresyonu	Diffüz ve kuvvetli S-100 ekspresyonu	Olguların %50-70' inde S-100 ile dağınık boyanma
Klinik davranış	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik erozyonu görülebilir</li> <li>- İnkomplet eksizyon sonrası rekürrens</li> <li>- Nadiren malign transformasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik erozyonu görülebilir</li> <li>- İnkomplet eksizyon sonrası rekürrens</li> <li>- Malign transformasyon görülmez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Komşu yumuşak dokuya invazyon</li> <li>- Lokal rekürrens ve metastaz var</li> <li>- % 90'ı yüksek dereceli</li> </ul>

**İHK:** İmmünohistokimya.

rimda ganglion hücrelerinin tümördeki gelişi güzel dağılımı, içşi hücreli komponentin schwannomalara göre daha az hücrese olması ve bu özelliği ile daha çok nörofibromaya benzemesi ganglioglioma lehinedir.

Ayırıcı tanıya giren leiomyomaların sıklıkla görüldüğü lokalizasyonlar deri, derin yumuşak doku, retroperiton ve gastrointestinal sistemdir. Schwannomalar gibi fibröz bir kapsülleri ve hyalinize vasküler yapıları yoktur. Nükleer palizadlanma gösterilebilirler ancak Antoni A ve Antoni B komponentlerini içermezler. Düz kas aktini (smooth muscle actin-SMA) ve desmin ile immünopozitivite gösterirler, S-100 ve Leu 7 negatiftir.

Palizadik hücreler ve Verocay benzeri cisimcikler içeren palizadik myofibroblastomalar S100 immünopozitivitesi de gösterilebilirler, bu özellikleri ile schwannomaları taklit edebilseler de tipik olarak inguinal lenf nodlarını tutmaları nedeniyle schwannomalardan kolayca ayrılırlar.

**Klinik Davranış, Prognoz ve Tedavi:**

Benign ve iyi sınırlı olduklarından total eksizyon tedavide yeterlidir. Ancak inkomplet çıkarıldıklarında nadiren rekürrens gösterirler. Bu özellikle “dev sakral schwannomalar”da ve NF2 zemininde görülür. Schwannomalarda malign transformasyon son derece nadirdir.

**Schwannomalarda malignite:**

Schwannoma varyantları arasında malign transformasyon gösterdiği bilinen tek varyant klasik schwannomadır. Bu çok

nadir görülen durumda schwannomayı oluşturan hücreler sıklıkla yüksek dereceli “malign epiteloid hücreli tümör”, nadiren de “küçük hücreli malign nöroepitelial tümör”e transformasyon gösterirler (15). İntratümöral küçük odaklar şeklinde görülebilen epiteloid malign değişikliğin prognostik olarak bir önemi yoktur. Ancak eğer bu değişiklik yaygın olur ve kapsül dışına çıkıp çevre yumuşak dokuları tutarsa o zaman metastazlar görülebilir ve bu durum ölümcül olabilir. Bugüne kadar sellüler ve pleksiform schwannomanın malign transformasyonu bildirilmemiştir. Bu tümörlerde farklı yöne diferansiyasyona kırıldak ve/veya kemik oluşumu olarak çok nadir olarak karşılaşırlar. Rabdomyosarkomatöz ve primitif nöroektodermal tümör (PNET) diferansiyasyonu bir olguda bildirilmiştir (3).

Klasik schwannomalarda nadiren anjiosarkoma gelişebilir (6,13). Çoğunluğu epiteloid tipte olduğundan schwannomada görülen epiteloid malign değişiklikten ayrımı gereklidir. Ayrım anjiosarkomada S100 negatifliği ve CD31, CD34 veya her ikisinin pozitifliği ile kolayca yapılabilir.

## 2. Sellüler Sshwannoma:

**Klinik Özellikleri:**

Bu tip schwannomalar tüm schwannomaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülebilirler. Farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilir ancak sıklıkla 4. dekada karşılaşırlar. Mediasten paravertebral alan, pelvis, retroperiton ve intraspinal alan en sık görüldüğü lokalizasyonlardır. Spinal

yerleşimli olanların üçte birinde 'kum saati' biçimi ve kemik erozyonuna benzer görünüm olur. Deri lezyonları nadirdir. Çok az sıklıkla tekrarlayabilmekle birlikte malign transformasyon ve metastaz bildirilmemiştir.

#### *Makroskopik Bulgular:*

Klasik schwannomalar gibi iyi sınırlı, kapsüllü ve genellikle soliter lezyonlardır. Ara sıra multinodüler yapılanma gösterebilirler. Boyutları 1 ile 20 cm arasında değişir. Fokal olarak hemoraji görülebilmekle birlikte nekroz genellikle görülmez.

#### *Mikroskopik Bulgular:*

Klasik schwannomalarda görülen mikroskopik özelliklerin çoğunu bu tip schwannomalarda görmek mümkündür. Ancak tümör sadece fasiküler, storiform veya nonspesifik bir patern halinde dizilen ve yüksek sellülarite ile karakterize işsi hücrelerden oluşur. Antoni A alanları ile karakterize bir schwannoma tipi olmasına rağmen Verocay cisimcikleri görülmez. Kapsülde ve damar çevrelerinde sıklıkla lenfoid agregatlarla karşılaşılır. Nükleer pleomorfizm ve belirgin hiperkromazi nadiren görülür ve bu hiperkromazi MPSKT'lerinde görülen hiperkromazi gibi üniform değildir.

Mikrofolal nekroz nadirdir ve genellikle soliter lezyonlarda görülür. Sellüler schwannomalarda fokal nekroz keskin sınırlı değildir ve psödopalizadlanma yoktur ki bu MPSKT'lerindeki yaygın haritavari nekrozdan farklıdır. Mitotik aktiviteye olguların çoğunda rastlanır, ancak mitotik aktivite genellikle mikroskopta 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4'ü geçmez. Klasik schwannomalar gibi S100 proteini ile üniform bir immunoreaktivite gösterirler. Benzer şekilde kollajen 4 ve periselüler laminin boyanması da vardır. Ultrastrüktürel olarak kollajen agregatlarını belirgin şekilde ortaya koyan periselüler bazal lamina gösterilir.

#### *Ayırıcı Tanı:*

Sellüler schwannomalar en sık benign ve düşük dereceli malign düz kas tümörleri, fibrosarkomalar, meningiomalar ve iyi diferansiye MPSKT'leri ile karışır. MPSKT ile sellüler schwannoma ayırıcı tanısı Tablo I'de özetlenmiştir.

Düz kas tümörlerinde kapsül yoktur ve genellikle kesit yüzeyinde girdapsı yapılanma vardır. Ayrıca immünohistokimyasal olarak aktin sıklıkla pozitifdir ve S-100 proteini diffüz boyanması görülmez.

Fibrosarkomalar vimentinle kuvvetli boyanırken S-100 protein negatifliği ile sellüler schwannomadan kolayca ayrılabilirler.

Sellüler schwannoma tanısında özellikle posterior fossa veya intraspinal yerleşimli kitlelerde meningiomalar da ayırıcı tanıya girer. Meningiomalar duradan köken alırlar, belirgin bir kapsül veya Antoni A ve B paterni içermezler. Ancak bu tümörlerde bazen schwannomalardaki gibi hyalinize vasküler yapılar, perivasküler makrofajlar ve hemosiderin birikimi görülebilir. Meningiomaların meningotelyomatöz ve transizyonel tiplerinin %20 sinde yamasal S-100 boyanması görülür. Bununla birlikte fibröz meningiomalardan yaygın S-100 protein immünoreaktivitesi olabileceğinden sellüler schwannomalarla karışabilir. Ancak epitelyal membran antijeni (EMA) meningiomalarda karakteristik olarak boyanırken schwannomalarda nadir ve

yamasal olduğundan ayırıcı tanıda kullanılabilir. Benzer şekilde ayırıcı tanıda kullanılacak bir diğer immün işaretleyici olan GFAP da, schwannomalarda pozitif olabilirken meningiomalarda negatiftir.

#### *Klinik Davranış, Prognoz ve Tedavi:*

Benign ve iyi sınırlı olduklarından total eksizyon tedavide yeterlidir. Ancak klasik schwannomalardakine benzer şekilde inkomplet çıkarıldıklarında rekürrens gösterebilirler. Bu özellikle spinal kanaldaki sinir köklerini tutan proksimal yerleşimli tümörler, sakral tümörler ve intrakraniyal lezyonlar için söz konusudur. Sellüler schwannomalarda malign transformasyon ve metastaz bildirilmemiştir.

### **3. Pleksiform Schwannoma:**

#### *Klinik Özellikleri:*

Pleksiform ve intranöral tarzda büyüme gösteren bu tümörler sıklıkla genç erişkinlerde, dermal ve subkutan yerleşimli olarak ortaya çıkarlar, genellikle NF1 veya 2 ile ilişkisizdir. En sık yerleşim yerleri ekstremitelerdir, bunu takiben gövde, baş ve boyun bölgesinde de görülürler. Tümörler nadiren ağrılı ve hassas olabilir. Özellikle kutanöz örneklerde schwannomalardaki tipik kalın kapsül görülmez.

#### *Makroskopik Bulgular:*

Makroskopik olarak nispeten iyi sınırlı, gri-sarı bronz renktedirler ve nodüllerden oluşurlar. Ortalama olarak çapları 1,2-2,4 cm arasındadır. Büyük çaplı tümörler nadir olup genellikle visseral yerleşimlidir. Klasik schwannomalardaki gibi komşu kemik dokuda basıya bağlı erozyon görülebilir ama prognostik bir bulgu değildir.

#### *Mikroskopik Bulgular:*

Klasik schwannoma veya sellüler schwannoma histolojik paternleri gösterebilen multinodüler veya pleksiform schwannomalardır. Büyük nodüller sıklıkla ince fibröz bir kapsülle çevrilidir. Tümörlerin büyük kısmı kompakt Antoni A alanları içerir. Yalnızca bir kaçında Antoni B ve daha azında Verocay cisimciği görülür. Sitolojik özellikleri klasik schwannomalara benzer. Dejeneratif nükleer atipi bulunabilir. Mitoz nadirdir ve nekroz yoktur. Diğer schwannomalarda olduğu gibi üniform S-100 protein pozitifliği gösterirler.

#### *Ayırıcı Tanı:*

Ayırıcı tanıya pleksiform nörofibromalar, palizadlanan kapsüllü nöroma, travmatik nöroma, nörotropik melanoma ve kutanöz leiomyomalar girer. Pleksiform nörofibromaların hücreleri arasında kalın kollajen bantlar ve yoğun müsinöz bir matriks vardır. Schwannomalara göre S-100 ile daha az boyanırlar.

Pleksiform schwannomalardan farklı olarak palisadik enkap-süle nöromalar gümüş boyaları ve nörofilament İHK'sı ile de gösterilebilen çok sayıda akson içerirler. Travmatik nöromalarda da çok sayıda intralezyonal aksonlar görülür. Nörotropik melanoma ve pleksiform schwannomanın her ikisi de deri ve subkutan dokuyu tutarlar. Prognozlarındaki belirgin farklılıktan dolayı iki antiteyi ayırmak önemlidir. Pleksiform schwannomada kaynak olan sinir dokusu tümör dokusu tarafından genellikle itilmiştir, oysa nörotropik melanomada ise rezidü periferik

sinir lezyon içinde kolayca saptanır. Ayrıca nörotropik melanomalarda pleksiform schwannomalarla karşılaştırıldığında düzensiz şekilli ve belirgin hiperkromatik nükleuslara sahip hücreler vardır.

Ayırıcı tanıya giren diğer bir tümör olan kutanöz leiomyomalar daha dens, fibriller sitoplazmalıdır ve SMA ile boyanırlar.

#### *Klinik Davranış, Prognoz ve Tedavi:*

Pleksiform schwannomalar tamamen benign lezyonlardır. Tedavide basit eksizyon yeterlidir. Ancak inkomplet rezeksiyon yapılan az bir kısım tümör rekürrens gösterebilir.

Bu tümörün pediyatrik yaş grubunda görülen örnekleri boyut olarak büyük, hücreden zengin, mitotik aktif ve proliferatifler, bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından MPSKT olarak sınıflandırılmışlardır (7). Ancak her ne kadar bu tip özellikler gösteren pleksiform schwannomalarda rekürrens görülse de bu tümörler metastaz yapmazlar. Bu tümörlerin benign olduğu ve MPSKT olarak yanlış tanı konulabilmesinin gereksiz ve zararlı tedavilere yol açabileceği bildirilmiştir (14).

#### **4. Melanotik Schwannoma:**

##### *Klinik Özellikleri:*

Melanotik schwannomalar sinir kılıfının ultrastrüktürel olarak schwann hücre özelliklerini gösteren, melanin üreten hücrelerinden oluşan sıklıkla iyi sınırlı tümörleridir. Büyük bir kısmı benignidir. Sinonim adları pigmentli schwannoma, melanojenik schwannoma ve melanotik sinir kılıfı tümörüdür.

Melanotik schwannomalar her yaş grubunda görülmele birlikte özellikle 4.dekadda pik yapar ve kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görülürler. Özellikle servikal ve torasik seviyedeki spinal sinirleri tutar. Az bir kısmı gastrointestinal sistemin (mide, sigmoid kolon, rektum ve özofagus) otonomik sinirlerini tutar. Spinal sinir tutulumları daha çok nonpsammomatöz tümörlerle görülürken, gastrointestinal sistem tutulumlu tümörlerin çoğunluğu psammomatöz tiptir.

Semptomlar tutulduğu bölgeye bağlı olarak değişebilir. Ağrı veya duyu anormallikleri görülebilir. Bazen de çevre yumuşak dokuya bası nedeniyle bulgu verebilir. Özellikle spinal sinir kökü yerleşimli tümörlerde kemik erozyonları bildirilmiştir. Kemiğin bariz destrüksiyonları daha çok malign tümörlerin bir özelliğidir.

Psammomatöz melanotik schwannomalı hastaların %55'inde sıklıkla otozomal dominant geçişli ailesel bir bozukluk olan "Carney kompleksi" vardır (1). Bu hastalarda melanotik schwannomalara ek olarak lentiginöz pigmentasyon, kalp, deri ve memede mikzomalar, endokrin hiperaktivitesi ve mavi nevüsler görülür.

"Carney kompleks"li hastalarda klasik schwannomaların, NF2'li hastalarda ise melanotik schwannomaların görülmemesi iki tip schwannoma arasındaki en önemli farklardır. Bir başka farklılık da klasik schwannomada malign transformasyon çok nadirken, melanotik schwannomaların %10'unda malignite gelişebileceğidir.

##### *Makroskopik Bulgular:*

Boyutları yarım santimetre ile 25 cm arasında değişebilir. En sık 5 cm ve üzeri boyutta görülür. Tümörler genellikle soliter ve ovoiddir. Lezyon spinal sinir kökünü tutmuşsa sıklıkla kum saati biçimindedir. Büyük tümörler lobüle veya kistik, yumuşak, elastik veya sert kıvamda olabilirler. Kapsül varlığı klasik schwannomalarda olduğu gibi başlıca bir özellik değildir. Ara sıra kendi içinde rüptür ve çevre yumuşak dokuya infiltrasyon söz konusudur. Kemik destrüksiyonu genellikle malign örneklerde görülür. Kesit yüzeyi tipik olarak soliddir. Siyah, mavi, kahverengi veya gri üniform veya dağınık renkte görülebilirler. Bazı tümörlerde hemoraji ve nekroz vardır. Psammomatöz tümörler seyrek olarak subkapsüler kalsifikasyon ve metaplastik kemik oluşumları gösterir.

##### *Mikroskopik Bulgular:*

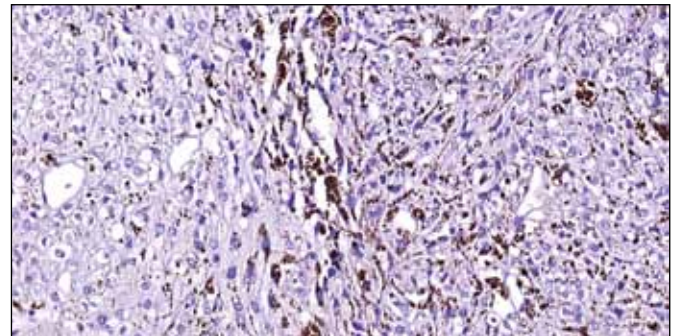
Histolojik olarak tümör hücreleri belirgin olarak tombul içsi ve epitelioid olup tabakalar, lobuluslar, fasiküller ve yer yer girdapsı yapılar oluştururlar. Klasik schwannomadan farklı olarak Antoni A ve B ile Verocay cisimciği görülmez. Psammoma cisimciği melanotik schwannomaların %40-50'sinde bulunur.

Sıklıkla tümör içinde saçılmış multinükleer dev hücrelere rastlanır. Sitoplazmik pigmentasyon bulunması büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Çoğu pigmentli hücreler histiyositlerdir (melanofajlar) (Şekil 4). Bazı tümörlerde morfolojiyi silecek kadar yoğun pigment izlenirken, nadir örneklerde pigmentli hücreler yalnızca yama tarzında görülür.

*Psammomatöz melanotik schwannomalar:* Bu tümörlerde yukarıda belirtilen sitolojik özelliklere ek olarak lameller tarzda kalkosferitler vardır. Klasik ve sellüler schwannomalardan farklı olarak hyalinize ve kalın duvarlı değil, ince duvarlı vasküler yapılar içerirler. Lokal hemoraji pek çok olguda görülebilirken fokal nekroz ile bazen karşılaşılır. Nadir olarak bu tümörlerin periferinde osseöz metaplazi görülebilir.

İmmunhistokimyasal olarak vimetin, S-100 protein ve HMB45 ile boyanırlar. Bazal membranı gösteren işaretleyiciler olan laminin ve kollajen tip 4 ile de pozitifler.

*Melanotik schwannomalarda malignite:* Klasik schwannomalardan farklı olarak genellikle lokal rekürrens gibi agresif bir gidişi takiben ortaya çıkabilir. Melanotik schwannomalarda malignite kriterleri net değildir. Ancak haritavari geniş nekroz alanları maligniteyi düşündürür.



**Şekil 4:** Melanotik schwannomada yoğun melanin pigmenti içeren hücreler (H&E, x400).

**Ayırıcı Tanı:**

Klasik schwannomalar, pigmentli nörofibroma gibi pigmentli lezyonlar, meningeal melanositoma, metastatik melanoma ve berrak hücreli sarkoma ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Melanotik schwannomalarda belirgin bir kapsül, Verocay cisimciği ve bariz Antoni A ve B alanları yoktur. Klasik schwannomalarda ise melanin, psammoma cisimciği ve yağ yoktur. Zaman zaman klasik schwannomalarda gri-kahverenkli granüler pigment görülebilir de bunlar melanin değil lipofusin pigmentidir. Ayrıca klasik schwannomalar melanotik schwannomalardan farklı olarak nadiren gastrointestinal sistemi tutarlar.

Melanotik schwannomayı pigmentli nörofibromalardan ve diğer pigmentli sinir kılıfı tümörlerinden ayırmak zordur. Nörofibromalar sıklıkla diffüz olup sadece mikroskopik pigmentasyon gösterirken psammoma cisimciği ve yağ içermezler. Nörofibromalarda nükleuslar küçük ve sıklıkla uzantılı iken melanotik schwannomalarda yuvarlak, ince kromatinlidir, santral yerleşimli nükleolus içerirler. S-100 protein boyanması nörofibromada üniform değildir. Ultrastrüktürel olarak da nörofibroma hücreleri heterojenite gösterirken melanotik schwannoma hücreleri üniform bir morfolojiye sahiptir.

Melanotik schwannomalar melanositomalardan ayrılmalıdır. Melanositomalar tipik olarak kraniyal veya spinal leptomeninklere yerleşir. İyi sınırlı olup çevre dokuya bası yaparlar, aşırı derecede pigment içeren poligonal, elonge veya dentritik veziküle nükleuslu ve belirgin nükleoluslu hücrelere sahiptirler. Mitoz çok azdır veya yoktur. İmmünoprofil melanonik schwannomalara çok benzer. Melanositoma da psammoma cisimciği veya adiposit benzeri hücreler yoktur.

Melanotik schwannomaları metastatik melanomalardan ayırmak klinik önem arzeder. Melanonik schwannomalardaki dentritik görünüm metastatik melanomalarda çok nadirdir. Melanomaların sitolojik olarak malign olması aradaki en önemli farkı oluşturur. Ayrıca melanomalar psammoma cisimciği ve yağ içermezler.

Berrak hücreli sarkomlar yumuşak dokuda görülürler. Hem makroskopik hem de mikroskopik olarak çevreye invazyon gösterirler. Sitolojik olarak malign hücrelerdir, çok az pigment içerirler ya da pigment hiç görülmez. Bu tümörlerde psammoma cisimciği, yağ veya bazal membran yapısı yoktur.

**Klinik Davranış, Prognoz ve Tedavi:**

Melanotik schwannomaların çoğu benign, yavaş büyüyen tümörlerdir ancak yine de kemiği erode edebilirler. Melanonik schwannomalar multipl olduklarında ikinci primer veya metastaz arasında ayırım yapmak oldukça zordur. Carney kompleksli bazı hastalarda kardiyak mikzoma veya endokrinopatiler ile ilişkili morbidite ve mortalite söz konusudur. Primer melanonik schwannomalarda tedavi seçeneği tümörsüz cerrahi sınırlar bırakılarak yapılan cerrahi eksizyondur.

**■ KAYNAKLAR**

1. Carney JA: Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 14:206-222, 1990
2. Ida CM, Scheithauer BW, Yapıcıer Ö, Carney JA, Wenger DE, Inwards CY, Bertoni F, Spinner RJ, Unni KK: Primary schwannoma of the bone: A clinicopathologic and radiologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 35:989-997, 2011
3. Kurtkaya-Yapıcıer Ö, Scheithauer BW, Woodruff JM, Wenger DD, Cooley AM, Dominique D: Schwannoma with rhabdomyoblastic differentiation: A unique variant of malignant triton tumor. *Am J Surg Pathol* 27(6):848-853, 2003
4. Kurtkaya-Yapıcıer Ö, Scheithauer BW, Woodruff JM: The pathobiologic spectrum of schwannomas. *Histol Histopathol* 18: 925-934, 2003
5. MacCollin M, Woodfin K, Kronn D, Short MP: Schwannomatosis: A clinic and pathologic study. *Neurology* 46:1702-1709, 1996
6. McMenamin ME, Fletcher CDM: Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas. Epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma. A study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 25:13-25, 2001
7. Meis-Kindblom JM, Enzinger FM: Plexiform malignant peripheral nerve sheath tumor of infancy and childhood. *Am J Surg Pathol* 18:479-485, 1994
8. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH: Schwannomas in the colon and rectum. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 25: 846-855, 2001
9. Sainz J, Huynh PD, Figueroa K, Ragge NK, Baser ME, Pulst SM: Mutations of the neurofibromatosis type 2 gene and the lack of the gene product in vestibular schwannomas. *Hum Mol Genet* 3:885-891, 1994
10. Salvati M, Polli FM, Caroli E, Frati A, Missori P, Delfini R: Radiation-induced schwannomas of the nervous system. Report of five cases and review of the literature. *J Neurosurg Sci* 47(2):113-116, 2003
11. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB: Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 51:2159-2163, 1983
12. Stout A: The peripheral manifestations of specific nerve sheath tumor (neurilemmoma). *Am J Cancer* 24:751-796, 1935
13. Trassard M, LeDoussal V, Bui BN, Coindre JM: Angiosarcoma arising in a solitary schwannoma (neurilemmoma) of sciatic nerve. *Am J Surg Pathol* 20:1412-1417, 1996
14. Woodruff JM, Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapıcıer Ö, Raffel C, Amr SS, LaQuaglia MP, Antonescu CR: Congenital and childhood plexiform (multinodular) cellular schwannoma. A troublesome mimic of malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Surg Pathol* 27:1321-1329, 2003
15. Woodruff JM, Selig AM, Crowley K, Allen PW: Schwannoma (neurilemmoma) with malignant transformation. A rare, distinctive peripheral nerve tumor. *Am J Surg Pathol* 18: 882-895, 1994