



Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren berrak hücreli bazal hücreli karsinom

Clear cell basal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation

Cem Leblebici, Oğuzhan Okcu, Canan Kelten, Ayşe Esra Koku Aksu*

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, *Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Bazal hücreli karsinomlar (BHK) epidermis ya da kıl folikülündeki pluripotent kök hücreden çıkan tümörlerdir. Nadir görülen berrak hücreli varyantı gibi çok sayıda histolojik alt tipi olup nöroendokrin diferansiyasyon (NED) gibi değişik yönlerde diferansiyasyon kapasitesine sahiptirler. Seksen bir yaşında bayan hasta sağ kaş üzerinde kitle şikayeti ile başvurdu. Uygulanan eksizyonel biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde NED'yi düşündürülen rozet benzeri yapılar oluşturan berrak hücreli BHK görüldü. İmmünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri kromogranin ve CD56 ile pozitif boyandı. Bu olgu literatürde bildirilen NED gösteren ilk berrak hücreli BHK olgusudur.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinom, nöroendokrin diferansiyasyon, berrak hücre

Summary

Basal cell carcinomas (BCC) are tumours arising from pluripotent stem cells of epidermis or hair follicles. There are many histological subtypes such as clear cell, a rare variant, and they have the capacity to differentiate towards distinct directions such as neuroendocrine differentiation. An 81-year-old female patient presented with a mass on the lateral side of right eyebrow. Excisional biopsy was performed. Histopathologic examination revealed clear cell BCC with prominent rosette-like structures suggesting neuroendocrine differentiation. Immunohistochemically, tumor cells were positive for chromogranin and CD56. This case is the first reported case of clear cell basal carcinoma with neuroendocrine differentiation.

Keywords: Basal cell carcinoma, neuroendocrine differentiation, clear cell

Giriş

Bazal hücreli karsinomlar (BHK) mikroskopik olarak çok çeşitli alt tiplere sahiptir. Hücre morfolojisinin de değiştiği az rastlanan tipler arasında berrak hücreli, taşlı yüzük hücreli ve granüler hücreli BHK'lar sayılabilir¹⁻³. Ayrıca nadiren matriksiyel, ektrin, sebaceöz ya da nöroendokrin diferansiyasyon (NED) gösterebilirler⁴⁻⁶. Bu yazıda literatürde birlikteliği şimdiye kadar bildirilmemiş olan NED gösteren ve aynı zamanda berrak hücrelerden oluşan BHK olgusu sunulmakta ve ayrıncı tanıları ile birlikte tartışılmaktadır.

Olgu

Seksen bir yaşında kadın hasta, sağ kaş üzerinde 18 yıl önce farkettiği yavaş büyüyen kitle nedeni ile dermatoloji kliniğine

başvurdu. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik görülmedi. Dermatolojik muayenesinde sağ kaş lateralinde 3,2x2,8 cm çapında, eritemli, infiltrate zeminde üzeri sert, sarı-siyahımsı kalın krutla kaplı tümöral lezyon saptandı (Resim 1). Eksizyonel biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde minör bir komponent olarak izlenen, epidermis ile ilişkili klasik BHK alanlarının yanı sıra lezyonun daha derin bölümlerinde berrak hücreli komponent saptandı (Resim 2). Her iki komponent morfolojik olarak birbirleri ile geçiş göstermekteydi (Resim 3). Klasik alanlara göre berrak hücreli komponentte daha büyük nodüler yapılar dikkati çekmekteydi. Bu nodülleri geniş ve berrak sitoplazmalı hücreler oluştururken nodüllerin periferinde yer yer palizadik dizilim saptandı. Hücreler belirgin rozetoid dizilimler oluşturmaktaydı (Resim 4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cem Leblebici, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 537 022 79 20 E-posta: deblebici@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 14.03.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2015

Uygulanan immünohistokimyasal çalışmada berrak hücreli komponent kromogranin, CD56, sitokeratin 7, Ber-Ep4 ile yaygın ve kuvvetli pozitif boyanırken, sinaptofizin, sitokeratin 20, EMA, kalponin ve düz kas aktini negatifti. Klasik BHK alanları ise Ber-Ep4, CD56 ve sitokeratin 7 ile pozitif, diğerleri ile negatif boyandı (Resim 5). PAS boyası ile çok az sayıdaki tümör hücre sitoplazmasında diastaz ile solan pozitiflik izlendi. Alcian blue (pH2.5) ve müsikarmen boyaları ile müsin varlığı saptanmamıştır.

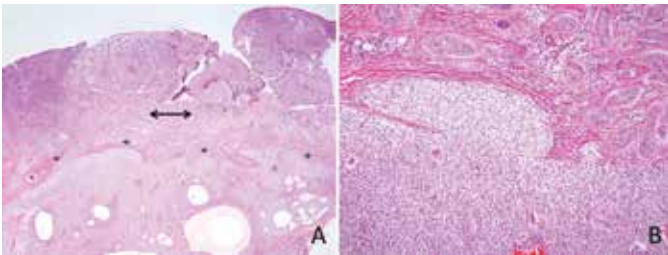
Olguya morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular doğrultusunda NED gösteren berrak hücreli BHK tanısı konuldu.

Tartışma

Nörotransmitter, nöromodülatör ve nöropeptid hormonları ile aksyon ve sinaps yokluğunda dış uyarılara karşı eksositozla sekretuar granülleri salgılayan hücrelere nöroendokrin hücre, bu hücrelerden köken alan tümörlere de nöroendokrin tümörler denir. Nöroendokrin tümörler



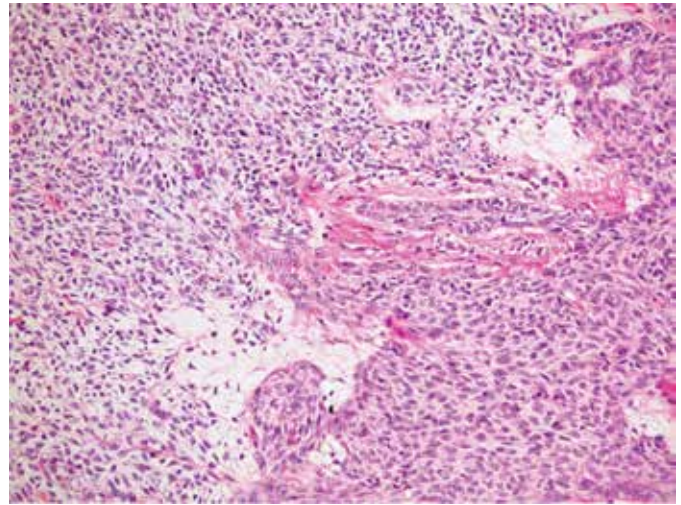
Resim 1. Hastanın sağ kaş lateralinde infiltrate eritemli zeminde üzeri sarı-siyahimsi kalın krutlu tümör



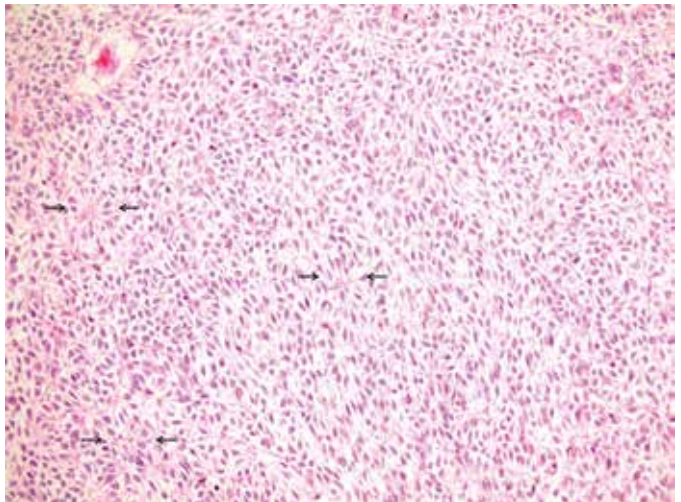
Resim 2. Yüzeşte klasik bazal hücreli karsinom alanlarının yanı sıra derin yerleşimli berrak hücreli komponent: A) İki uçlu ok işaretleri klasik bazal hücreli karsinom, küçük oklar; berrak hücreli karsinom alanları (HE x20). B) Klasik ve berrak hücreli alanlar (HE x100)

non-endokrin özellikler içerebileceği gibi non-endokrin tümörler de NED gösterebilirler. Örneğin derinin primer nöroendokrin karsinomu olan Merkel hücreli karsinom non-endokrin bir tümör olan skuamöz hücreli karsinom ile birlikte (aynı anda ayrı tümörler olarak ya da iç içe geçmiş tümörler olarak) görülebilir. Deride kendisi non-endokrin olmasına rağmen nöroendokrin özellikleri gösterilen (nöroendokrin granüller içeren) ve immünohistokimyasal çalışmalar ile teyit edilen ilk tümör BHK'dır. Daha sonra bazı ter bezi ektrin ve apokrin karsinomlarda da nöroendokrin özellikler gösterilmiştir⁷.

BHK'lar epidermis ya da kıl folikülündeki pluripotent kök hücreden çıktığı düşünülen tümörlerdir⁷. Genellikle NED göstermezler. Şimdiye kadar literatürde bildirilmiş NED gösteren BHK olgu sayısı oldukça azdır⁸⁻¹². Kinoshita ve ark.⁸ periorbital yerleşimli oldukça dekstrüktif özellikte bir olgu bildirmişlerdir. Krowski ve ark.'nın⁹ bildirdiği olgu ise bacakta uzun süreli skar zemininde gelişmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri ilk olguda sitokeratin 7 ve CD56 ile ikinci olguda ise kromogranin ile pozitifdir. Her iki olguda da elektron mikroskopik olarak membranla ilişkili granüllerin varlığı gösterilmiştir. Patel ve ark.'nın¹⁰ bildirdiği NED-BHK olgusu çok sayıda rekürrensler ile



Resim 3. Klasik bazal hücreli karsinom ile geçiş gösteren berrak hücreli bazal hücreli karsinom alanları (HE x200)



Resim 4. Berrak hücreli alanlarda rozet benzeri yapılar (HE x200)

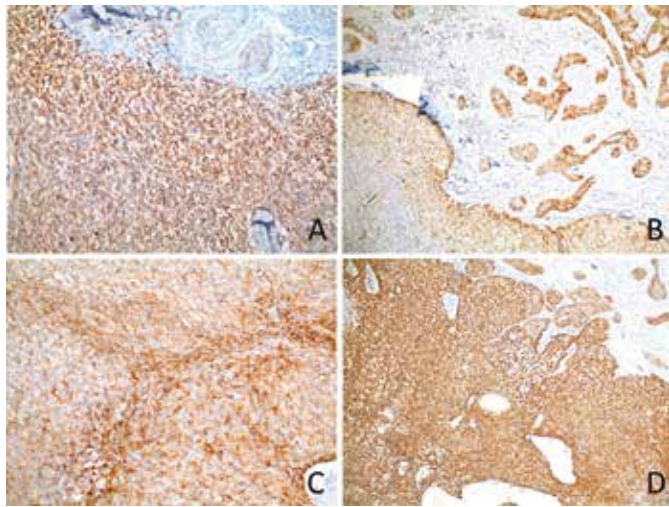
gitmiş ve sonrasında metastatik az diferansiye nöroendokrin karsinom gelişmiştir. Bu olguda da immünohistokimyasal çalışmada kromogranin pozitifliği mevcuttur. Tawfik ve ark.¹¹ bazal hücreli nevus sendromlu bir olguda oldukça agresif seyirli metastatik BHK olgusu bildirmişlerdir.

Sunulan olguda nöroendokrin tümörlerin bilinen en önemli morfolojik özelliklerinden birisi olan rozet benzeri yapılaşmanın gözlenmesi, genel nöroendokrin işaretleyici olarak bilinen kromogranin ve CD56 ile pozitifliğin saptanması ile NED gösterilmiştir.

BHK'da NED oldukça az rastlanılmakta olup NED'in kökeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Morfolojik olarak kuşkulanan olgularda kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi immünohistokimyasal işaretleyicilerin kullanılması gerekmektedir. NED, BHK hücrelerinde sonradan kazanılan bir özellik olabileceği gibi diğer bir ihtimalle de bu tümörler derinin nöroendokrin hücrelerinin (Merkel hücrelerinin) geliştiği ortak bir kök hücreden de çıkabilirler¹³.

Tümörler sitoplazmik glukojen veya lipid birikimine ya da birtakım dejeneratif değişikliklere bağlı olarak berrak hücreli olarak görünebilir. BHK'nın berrak hücreli varyantı ilk olarak 1984 yılında Barr ve ark.¹⁴ tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığından bu yana literatürde 33 olgu bildirilmiştir¹⁵. Kim ve ark.'nın¹⁶ berrak hücreli BHK olgusunda ise berrak hücrelerde glukojenin yanı sıra sialomusin birikimini saptamışlardır. Berrak hücreli BHK'e ait frozen dokusunda bir olguda yağ boyaları çalışılmış, ancak lipid birikimi saptanmamıştır¹⁷. İki ayrı araştırmacı hem benzer şekilde berrak hücrelerde glukojen ve hafif mürin birikimini, hem de elektron mikroskopisi ile tümör hücre sitoplazmalarında fagolizozomları göstermişlerdir^{18,19}. Misago ve ark.⁶ ise berrak hücreli değişikliğin trikilemmal diferansiyasyonu temsil ettiğini savunmuşlardır.

Şu anda genel olarak kabul edilen görüş BHK'da izlenen berrak hücreli değişikliğin glukojenin ziyade lizozom birikimine bağlı olduğu ve dejeneratif bir olayı temsil ettiğidir. Berrak hücreli değişikliğin granüler hücreli BHK varyantında olduğu gibi zamanla lizozomların birbirleri ile kaynaşarak dejenerasyon olduğı ve berrak vakuollere dönüştüğü kabul edilmektedir¹.



Resim 5. İmmünohistokimyasal çalışma: **A)** Berrak hücreli alanlarda kromogranin ekspresyonu, **B)** Klasik ve berrak hücreli alanlarda CD56 ekspresyonu, **C)** Berrak hücreli alanlarda Ber-Ep4 ekspresyonu, **D)** Klasik ve berrak hücreli alanlarda CK7 ekspresyonu

Literatürde oldukça az sayıda olgu sunulduğu için berrak hücreli değişikliğin prognostik önemi hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Olguların hepsinde berrak hücreli komponent yanı sıra klasik BHK alanları da saptanmıştır. Ancak incelediğimiz makalelerin hiçbirinde bu olgulara immünohistokimyasal olarak kromogranin ya da sinaptofizin gibi genel nöroendokrin işaretleyici çalışılmamıştır^{1,14-19}. Sunulan olgu berrak hücreli değişiklik ile birlikte NED gösteren ilk olgudur.

NED-BHK olgularında nöroendokrin markerlerin pozitifliği nedeniyle derinin primer nöroendokrin karsinomu (Merkel hücreli karsinom) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 1). Derinin primer nöroendokrin karsinomları BHK'ya göre daha nadir rastlanılmasına rağmen prognozu BHK'ya göre oldukça kötü olan tümörlerdir. Sıklıkla yüz ve ekstremitelerde rastlanılan primer kutanöz nöroendokrin tümörlerin kesin orijini bilinmemekle birlikte epidermal Merkel hücreleri, dermal nöroendokrin hücreler ya da epidermal kök hücreler olarak bildirilmiştir. Bu tümörler klasik olarak dermiste lokalize olup sıklıkla subkutan yağ dokuya yayılım gösterirler. Mitotik aktivite belirgin olup vasküler ve lenfatik infiltrasyon olguların çoğunda görülmekte ve kötü prognoz belirteçleri olarak kabul edilmektedirler. Epidermis ile ilişkinin saptanması, tümör hücrelerinde belirgin periferik palizadlaşma, müsinoz stroma varlığı, tümör hücre adalarının etrafında retraksiyon artefaktı gibi BHK'ya özgü morfolojik özellikler Merkel hücreli karsinomda bulunmaz. Ayrıca Merkel hücreli karsinomda BHK'ların aksine sitokeratin 20 pozitifliği beklenir²⁰.

Berrak hücrelerden oluşan diğer malign tümörler (skuamöz hücreli karsinom, trikilemmal karsinom, sebace karsinom, melanom, metastatik karsinomlar) de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (Tablo 2). Berrak hücreli skuamöz hücreli karsinomda periferik palizad izlenmez. Tipik skuamöz hücreli karsinom alanlarının varlığı ve BerEP4 ile boyanmaması ile BHK'dan ayrılabilir. Trikilemmal karsinomda ise yer yer de olsa kalın bazal membran görülür ve berrak hücreler daha abondan glukojen içerir (yaygın PAS pozitifliği). Sebace neoplaziler

Tablo 1. Berrak hücreli nöroendokrin diferansiyasyon bazal hücreli karsinomlar ve primer nöroendokrin karsinom ayırıcı tanısında kullanılacak morfolojik ve immünohistokimyasal parametreler

| | Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren BHK | Nöroendokrin tümör (Merkel) |
|--|---|-----------------------------|
| Tümörün epidermisle ilişkisi | + | - |
| Tümör hücre adalarının etrafında retraksiyon artefaktı | + | - |
| Kromogranin | + | +/- |
| CD56 | + | + |
| NSE | +/- | + |
| CK7 | + | -/+ |
| CK 20 | - | + |
| Ber-Ep4 | + | + |
| EMA | - | + |

BHK: Berrak hücreli karsinom

Tablo 2. Berrak hücreli nöroendokrin diferansiyasyon bazal hücreli karsinomlar ve diğer berrak hücreli malign tümörler ile ayırıcı tanıda kullanılacak morfolojik ve immünohistokimyasal parametreler

| | Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren BHK | Skvamöz hücreli karsinom | Triklemmal karsinom | Sebase karsinom | Melanom |
|-----------------------|---|--------------------------|---------------------|-----------------|---------|
| Rozetoid dizilim | + | - | - | - | - |
| Epidermisle ilişki | + | + | + | + | + |
| Retraksiyon artefaktı | + | - | - | - | - |
| Kromogranin | + | .* | - | - | .* |
| CD56 | + | - | - | - | .* |
| S-100 | - | - | - | - | + |
| Ber-Ep4 | + | - | - | - | - |
| EMA | - | + | - | + | +/- |

*: Nadiren nöroendokrin diferansiyasyon gösteren olgularda pozitif, BHK: Berrak hücreli karsinom

tipik olarak CEA ve EMA pozitifliği gösterir. Taze doku elde edilebilir ve yağ boyaları (Oil Red O ve Sudan IV) pozitif sonuç verebilir. S-100 boyası ile balon hücreli melanomlar ekarte edilebilir. Berrak hücreli metastatik karsinomlar (böbrek ya da akciğer gibi) genellikle epidermis ile bağlantı göstermezler. Berrak hücreli ektrin porokarsinom ya da hidradenomdan ayırmada CEA ile duktal diferansiyasyon alanlarının gösterilmesi önemlidir.

Berrak hücreli BHK'nın diğer berrak hücreli tümörlerden ayırmada en önemli nokta klasik BHK alanları ile berrak hücreli alanların morfolojik olarak birbirleri ile geçiş göstermesidir. S-100, CEA, EMA ve BerEP4'ü içeren immünohistokimyasal panel yapılması özellikle yüzeysel ya da küçük biyopsilerde tanıya önemli derecede katkıda bulunabilir^{1,15}.

Literatürdeki olgu sayısı çok az olduğu için NED'in ya da berrak hücreli değişikliğinin BHK'nın klinik davranışına olan etkisini ön görmek olası gözükmemektedir.

Sonuç

Olgumuz BHK'nın nadir görülen berrak hücreli varyantı olmasının yanı sıra NED göstermektedir. Literatürde bu birlikteliği ilk defa gösteren olgu olması nedeni ile sunulmaya uygun görülmüştür.

Kaynaklar

1. Forman SB, Ferringer TC: Clear cell basal cell carcinoma: differentiation from other clear cell carcinoma. American journal of Dermatopathology 2007;29:208-9.
2. White GM, Barr RJ, Liao SY: Sign Ring cell basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1991;13:288-9.
3. Barr RJ, Graham JH: Granular cell basal cell carcinoma. A distinct histopathologic entity. Arch Dermatol 1979;115:1067.
4. Ambrojo P, Aguilar A, Simon P, Requena L: Basal cell carcinoma with matrical differentiation. Am J Dermatopathol 1992;14:293-7.

5. Heenan PJ, Bogle MS: Eccrine differentiation in basal cell carcinoma. Invest Dermatol 1993;100:295-299
6. Misago N, Suse T, Uemura T, Narisawa Y: Basal cell carcinoma with sebaceous differentiation. Am J Dermatopathol 2004;26:298-303.
7. Kint A: Histogenetic study of the basal cell epithelioma. Curr Probl Dermatol 1970;3:82-123.
8. Kinoshita Y, Takasu K, Yoshizawa K, Emoto Y, Yukia M, Yuri T: Horrifying basal cell carcinoma: cytological, immunohistochemical and ultrastructural findings. Case Rep Oncol 2014;7:459-64.
9. Krokowski M, Hoch J, Feller AC, Thorns C, Krueger S: Basal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation arising in a scar: A case report. Dermatology Online Journal 2009;15:4.
10. Patel R, Adsay V, Andea A: Basal cell carcinoma with progression to metastatic neuroendocrine carcinoma. Rare Tumours 2010;2:23-6.
11. Tawfik O, Casparian JM, Garrigues N, et al: Neuroendocrine differentiation of a metastatic basal cell carcinoma in a patient with basal cell nevus syndrome. J Cutan Pathol 1999;26:306-30.
12. George E, Swanson PE, Wick MR: Neuroendocrine differentiation in basal cell carcinoma. An immunohistochemical study. Am J Dermatopathol 1989;11:131-5.
13. Schulz T, Hartschuh W: Merkel cells are absent in basal cell carcinomas but frequently found in trichoblastomas. An immunohistochemical study. J Cutan Pathol 1997;24:14-24.
14. Barr RJ, Williamson C: Clear cell basal cell carcinoma. Archives of Dermatology 1984;120:1086.
15. Sarma DP, Olson D, Olivella J, Harbert T, Wang B, Ortman S: Clear cell basal cell carcinoma. Pathology Research International 2011;386921.
16. Kim DY, Cho SB, Chung KY, Kim YC: Clear cell basal cell carcinoma with sialomucin deposition Yonsei Medical Journal 2006;47:870-2.
17. Barnadas MA, Freeman RG: Clear cell basal cell epithelioma: Light and electron microscopic study of an unusual variant. J Cutan Pathol 1998;15:1-7.
18. Oliver GF, Winkelmann RK: Clear-cell basal cell carcinoma: histopathological, histochemical and electron microscopic findings. J Cutan Pathol 1998;15:404-7.
19. Barr RJ, Alpern KS, Santa Cruz DJ, Fretzin DF: Clear cell basal cell carcinoma: An unusual degenerative variant. J Cutan Pathol 1993;20:308-16.
20. Trenkic BM, Krasic D, Katic V, et al: Comparative analysis of clinicopathological and immunohistochemical characteristics of Merkel cell carcinoma. JUBON 2014;19:530-4.