

Metastatik adenokarsinomada pseudo-gaucher hücreleri

Bengür Taşkiran¹, Bülent Sözmen², Sadi Bener², Sakine Leyla Aslan²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Edirne

²İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Amaç: Metastatik solid tümörler klinik ve mikroskopik olarak Gaucher hastalığını taklit edebilir. Ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. **Olgu sunumu:** Hiperkalsemi, hepatosplenomegali ve yaygın kemik ağrıları ile başvuran 33 yaşındaki hastaya kemiğe metastatik malignite düşünülerek ayırıcı tanı biyopsi yapıldı. Mikroskopik incelemesinde PAS pozitif, nükleusları periferde iten birikimler içeren hücreler izlendi. İlk aşamada kemik iliğinin Gaucher hücrelerince infiltrasyonu olarak rapor edildi. Klinik de Gaucher hastalığının yetişkin formuyla uyumlu idi. Ancak elektron mikroskopisi ve enzim tayini yapılamadı. Bu arada ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide şüpheli ovarian kisti izlendi. CA 125 düzeyi yüksek bulundu. Bunun üzerine kemik iliği materyali ek boyamalarla (Alcian blue, diastase PAS ve sitokeratin) yeniden değerlendirildi. Sonuçta taşlı yüzük hücreli adenokarsinom metastazı olarak değerlendirildi. Benzer hücrelere endometriyal küretaj materyalinde de izlendi. Söz konusu hücreler pseudo Gaucher hücreleri olarak tanımlandı. Metastatik adenokarsinom tanısı ile üç seans kemoterapi uygulandı. **Sonuç:** Klinik ve pseudo Gaucher hücreleri ile metastatik adenokarsinomu Gaucher hastalığından ayırmak zor olabilir. Vakamız hematolojik malignansi dışında malignant solid tümörlerde de pseudo Gaucher hücrelerinin izlenebileceğine dair bir örnektir.

Anahtar kelimeler: Pseudo-Gaucher hücresi, adenokarsinoma, Gaucher hastalığı

Pseudo-gaucher cells in metastatic adenocarcinoma

Objective: Metastatic solid tumours may present with clinical and microscopic features resembling Gaucher's disease. Meticulous attention must be paid in differential diagnosis. **Case report:** A thirty-three years old woman was admitted to the hospital due to hypercalcemia, hepatosplenomegaly, and severe bone pain. Metastasis to bone marrow was suggested and bone marrow biopsy was done for definite diagnosis. PAS positive deposits displacing nuclei to the periphery were observed in microscopy. Gaucher's disease involving bone marrow was the pathologic diagnosis at first evaluation. Clinical features were compatible with the adult form of Gaucher's disease. Electron microscopy and enzymatic assay were unavailable. Ultrasonography and computed tomography yielded suspected cyst in the ovary. CA 125 level was high. Reconsideration of the bone marrow biopsy and additional staining (Alcian blue, diastase PAS, and cytokeratin) proved to be signet cell adenocarcinoma metastasis. Similar cells were present on endometrial curettage specimen. The stated cells were termed pseudo Gaucher cells. Three sessions of chemotherapy were administered for metastatic adenocarcinoma. **Conclusion:** It may be difficult to differentiate metastatic adenocarcinoma from Gaucher's disease in terms of clinical features and pseudo-Gaucher cells. Our patient represents an example to the presence of pseudo-Gaucher cells in solid tumours as well as in haematologic malignancies.

Key words: Pseudo-Gaucher cell, adenocarcinoma, Gaucher's disease

Genel Tıp Derg 2007;17(2):115-118

Yazışma Adresi: Dr. Bengür Taşkiran, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Edirne

e-posta: barbe7426@yahoo.com

Pseudo-Gaucher hücreleri çeşitli hematolojik, hastalıklarda (akut/kronik lösemiler, myeloma myelodisplazi, lenfomalar) ve enfeksiyonlarda tanımlanmıştır (1-7). Işık mikroskopisinde gerçek Gaucher hücrelerinden ayıramayabilir. Pseudo

Gaucher hücrelerinin hızlı hücre katabolizmasına bağlı olarak artan globozid ve gangliozidlerin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Glikojen yıkımındaki bozukluktan kaynaklanan Gaucher hücreleri ile bu açıdan benzerlik gösterir. Elektron mikroskopisinde pseudo Gaucher hücrelerinde yoğun heterojen inklüzyonlar izlenirken gerçek Gaucher hücrelerinde tubular formasyon gözlenir. Bu birikim buruşturulmuş kağıt görünümü verir. Gerçek Gaucher hücrelerinde yoğun birikimler ya da hücre artıkları gözlenmez. Bu tubular oluşumların birikmiş glukoserebrozid molekülleri içeren lizozomlar olduğu belirlenmiştir (8,9). Gerçek ve pseudo Gaucher hücrelerinin kesin ve net olarak ayırımında elektron mikroskopi ve enzim analizleri yardımcıdır. Ancak bu iki tekniğin her yerde mümkün olmadığı bilinmektedir.

Olgu Sunumu

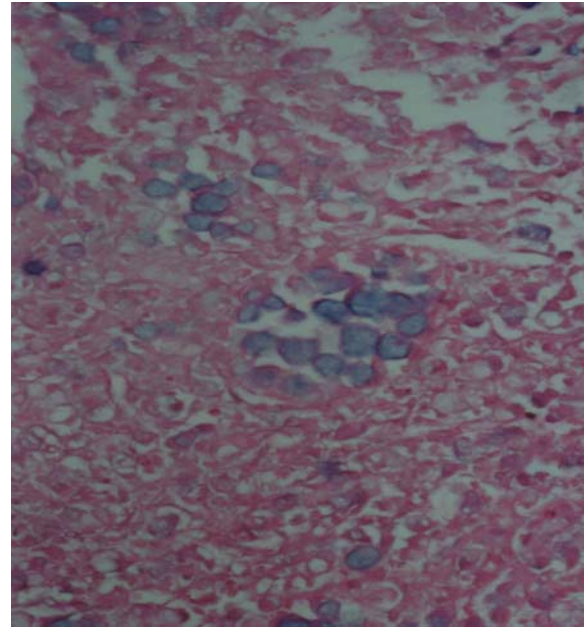
Otuzüç yaşında kadın hasta 2002 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları kliniğine bulantı, kusma, halsizlik ve yaygın kemik ağrısı ile başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin 9.4 g/dL, platelet 78500 /mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 42 mm/saat, ALP 440 U/L, üre 83 mg/dL, kreatinin 2.86 mg/dL, kalsiyum 15.9 mg/dL ve fosfor 3.0 mg/dL bulundu. Kalsiyum, üre ve kreatinin değerleri hidrasyon, zorlu diürez, 0.5 mg/gün prednizolon ve pamidronatın aşamalı tedavisiyle normale döndü.

Bisitopenisinin de olması sebebiyle kemik metastazının bulunduğu hiperkalsemik süreç olarak değerlendirilip yapılan kemik sintigrafisinde sağ sternoklaviküler eklem, sağ omuz eklemi, femur ve tibiada fokal aktivite artışı izlendi. DEXA'da osteoporoz izlendi. Kemik metastazı yapan primer odak araştırmasında toraks BT normal bulundu. Abdominal BT'de sol overde kalın duvarla çevrili kistik kitle izlendi. Abdominal ultrasonografide retansiyon kisti olarak yorumlandı. Sağ overde ise hidrosalpinksü düşündürülen 70x30 mm boyutunda kitle izlendi. Sol paraaortik alanda renal hilus düzeyinde ve iliak bifurkasyonda 1 cm.den küçük çok sayıda LAP izlendi. Ayrıca difüz hepatosplenomegali belirlendi. CA-125 değeri yüksek bulundu (125.1 U/mL). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, kolonoskopi ve mamografide odak belirlenemedi. Serviksten alınan smear

örneğinde benin enflamatuar değişiklikler izlendi. Bunun üzerine endometrial küretaj ile kemik iliği biyopsisi yapıldı.

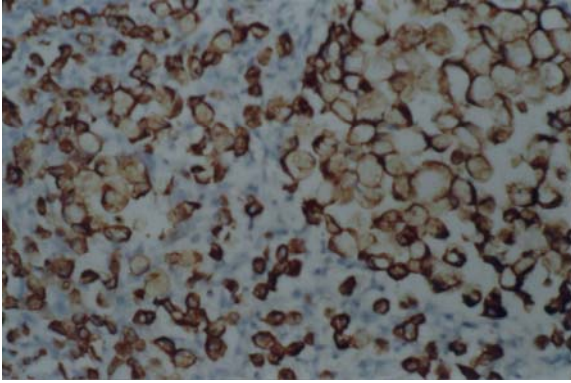
Kemik iliğinin ilk incelemesinde nükleusu kenara iten yoğun inklüzyon cisimcikleri Gaucher hücreleri olarak değerlendirildi. Klinik ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Ancak teknik olanaksızlıklar nedeniyle enzimatik ve genetik inceleme yapılamadı.

Bunun üzerine patolojik ile tekrar görüşüldü. Hem endometrial küretaj materyali hem kemik iliği birlikte değerlendirildi. İntrasitoplazmik boyamada Alcian blue (AB) pozitif, PAS ve diastase PAS pozitif saptandı (Şekil 1). Sitokeratin immünohistokimyasal boyamada pozitif belirlendi. (Şekil 2). Taşlı yüzük hücreleri olarak değerlendirildi ve bu da müsinöz hücreli tümörün metastatik infiltrasyonu olarak yorumlandı.



Şekil 1. Karsinoma hücrelerinde intrasitoplazmik mukus (PAS-AB, x 220).

Hastada karaciğer ve kemik metastazları sebebiyle overlere yönelik açık biyopsi düşünülmüdü. Primer odağa ait patolojik tanı belirlenemediği için primer odağı bilinmeyen metastatik inoperabl kanser tanısı ile üç seans sisplatin, epirubisin ve siklofosfamidden oluşan kemoterapi uygulandı. Bu süreç esnasında hastanın durumunda bir değişiklik olmadı.



Şekil 2. Karsinoma hücrelerinde immünohistokimyasal boyama ile sitokeratin pozitifliği (Cytokeratin, DAKO, x 220).

Tartışma

Gaucher hastalığı β -glukoserebrosidaz enziminin üretimindeki genetik bir defektten kaynaklanan lizozomda glikojen birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Erişkin yaşta görülen tipi hepatosplenomegali ve kemik ağrıları ile karakterizedir. Osteopeni, çoklu fraktür ve distal femurda karakteristik Erlenmeyer flask deformitesi izlenebilir (10).

Hastamızda metastaza bağlı kemik iliği tutulumu sonucu hiperkalsemik tablo ve bisitopeni ilk planda düşünülmekte iken kemik iliği biyopsisinde ışık mikroskopisindeki görünüm ve histiyositlerin tıpkı Gaucher hücreleri gibi PAS pozitif olması Gaucher hastalığını ayırıcı tanıda değerlendirmemize yol açtı. Glukoserebrozidlerin lektinle ve tartrat-resistant asid fosfataz (TRAP) ile kuvvetli boyama gösterdiği bilinmektedir (11,12). Ancak bizde bu boyamalar yapılamadı; ancak daha sonra PAS, d-PAS, AB ve sitokeratin boyaları ile pozitiflik saptandı.

Klinik olarak değerlendirildiğinde hepatosplenomegali, hipersplenizme bağlı bisitopeni ve yoğun kemik ağrıları ile Gaucher hastalığının erişkin tipiyle uyumlu bulundu. Yüksek kalsiyum ve ALP düzeyi, literatürde nadir olarak bildirilen bir Gaucher tablosu ile karşılaştığımızı düşündürdü (13).

Hastanın BT ve USG'sindeki overlere ait şüpheli görünüm ve CA 125'in yüksek çıkması ile Gaucher hastalığından uzaklaşılarak metastatik malignansi arandı. Bu arada kemik iliğinin tekrar değerlendirilmesi ile taşlı yüzük hücreleri olarak

değerlendirildi ve bunun da müsinoz hücreli tümörün metastatik infiltrasyonu olarak yorumlandı. Müsinoz adenokarsinomlarda hücrelerdeki büyük vakuoller nükleusları periferde iterek taşlı yüzük hücresi olarak tanımlanan görünüme yol açabilir.

Sonuç

Metastatik müsinoz adenokarsinoma gerek klinik gerek mikroskopik görünümüyle Gaucher hastalığı ile karışabilir. Hematolojik hastalıklar ve enfeksiyöz ajanlar dışında solid tümörde pseudo Gaucher hücreleri sadece tek bir vakada bildirilmiştir; bu da benin bir tümördür. Üstelik Gaucher hastalığına solid tümörlerin de eşlik edebilmektedir. Vakamız hematolojik malignansi dışında malignant solid tümörlerde de pseudo Gaucher hücrelerinin izlenebileceğine dair bir örnektir. Bu açıdan ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Scullin DC Jr, Shelburne JD, Cohen HJ. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Am J Med* 1979;67:347-52.
2. Howard MR, Kesteven PJ. Sea blue histiocytosis: A common abnormality of the bone marrow in myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol*. 1993;46:1030-2.
3. Zidar BL, Hartsock RJ, Lee RE, Glew RH, LaMarco KL, Pugh RP, et al. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1987;87:533-6.
4. Busche G, Buhr T, Georgii A. Histopathology of chronic myeloid leukemia in diagnostic biopsies of bone marrow. *Pathologie* 1995;16:70-4.
5. Knox-Macaulay H, Bhusnurmath S, Alwaily A. Pseudo-Gaucher's cells in association with common acute lymphoblastic leukemia. *South Med J* 1997;90:69-71.
6. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1996;81:282-3.
7. Dunn P, Kuo MC, Sun CF. Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: a report of two cases. *J Clin Pathol* 2005;58:1113-4.
8. Bogoeva B, Petrusevska G. Immunohistochemical and ultrastructural features of Gaucher's cells: Five case reports. *Acta Med Croatica* 2001;55:131-4.
9. Hayhoe FG, Flemans RJ, Cowling DC. Acquired lipidosis of marrow macrophages: birefringent blue crystals and Gaucher-like cells, sea-blue histiocytes, and grey-green crystals. *J Clin Pathol* 1979;32:420-8.
10. McGovern MM. Lysosomal storage disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, eds. The McGraw-Hill Companies. 1998. p.2174-5.
11. Schindelmeiser J, Radzun HJ, Munstermann D. Tartrate-resistant, purple acid phosphatase in Gaucher cells of the

- spleen. Immuno- and cytochemical analysis. *Pathol Res Pract* 1991;187:209-13.
12. Matsubara T, Yoshiya S, Maeda M, Shiba R, Hirohata K. Histologic and histochemical investigation of Gaucher cells. *Clin Orthop* 1982;166:233-42.
 13. Byrne CD, Bermann L, Constant C, Cox TM. Pathological bone fractures preceded by sustained hypercalcaemia in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:709-10.
 14. Gaucher L, Patra P, Despins P, Delumeau J, Ordroneau J, Audouin AF. A rare tumor: benign sclerosing pneumocytoma with an intrascissural development. *Poumon Coeur* 1983;39:321-6.