

OVERİN EPİDERMOİD KİSTLERİ: HISTOGENEZİS YÖNÜNDEN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BİR ÇALIŞMA

Dr. Dilaver DEMİREL (*), Dr. Richard BROWN (**), Dr. Thomas WHEELER (**),
Dr. İbrahim ÖZTEK (*), Dr. İbrahim RAMZY (**)

ÖZET: Bu çalışma ile literatürde bildirilmiş olan 10 olguya, 3 yeni over epidermoid kisti; histogenezisi bilinmeyen benign bir lezyon, olgusu daha ilave ettik. Bu lezyonların orijinini belirleyebilmek amacıyla epidermoid kistlere epitelyal (AE1/AE3, CAM 5.2, Ber-EP4, CEA) ve Müllerian (CA 125, H-PLAP) diferansiasyon için altı immünohistokimyasal marker'dan oluşan bir panel uygulanmıştır. Epidermal kistlerin immünoreaktivite paterni, aynı dokulardaki overin yüzey epiteli, inklüzyon kistleri, rete ovarii ve seröz neoplazmlarla karşılaştırılmıştır. Matür kistik teratomalı dört olgu da karşılaştırma amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Epidermal kistler; granüler tabaka içeren keratinize stratifiye squamous epitelle döşeli olup, AE1/AE3 +, CAM 5.2 -, Ber-EP4 -, ve CA 125 - bulunmuştur. Epidermoid kistli üç olguda da kist çevresinde basık, squamoid döşeyici epitelli inklüzyonlar görülmüştür. Bu inklüzyonlar immünofenotip olarak; epidermoid kistlerin matür squamous epitelinde görülenlerle, overin tipik yüzeyel inklüzyonlarının kolumnar veya küboidal epitelinde görülenler arasında değişen bir patern göstermiştir (AE1/AE3 +, CAM 5.2 +, Ber-EP4+, CA 125+). Matür kistik teratomanın keratinize squamous epitelinin immünofenotip olarak, epidermoid kist ile aynı olduğu görülmüştür. Ancak matür kistik teratomalı olguların 3/4'ünde CEA pozitifliği gösteren squamous metaplazi alanları saptanmıştır. Epidermoid kistlerde buna benzer alanlar izlenmemiştir. Yüzey epiteli ve inklüzyon kistleri de CEA negatifti. Bu sonuçlar, overin epidermoid kistlerinin, büyük olasılıkla yüzeyel epitel inklüzyonlarından gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Over neoplazmları, epidermoid kistler, immünohistokimya.

SUMMARY: Epidermoid cyst of the ovary: An immunohistochemical analysis with considerations on histogenesis. We report three cases of epidermoid cyst (EC) of the ovary, a benign lesion of uncertain histogenesis, to add to ten cases previously reported. In an attempt to determine the origin of these lesions, we applied a panel of six immunohistochemical markers for epithelial (AE1/AE3, Cam 5.2, Ber-EP4, CEA) and Müllerian (CA 125, H-PLAP) differentiation to the epidermoid cysts. The pattern of immunoreactivity was compared to that of ovarian surface epithelium, inclusion cysts, rete ovarii, and serous neoplasms in the same tissue sections. Four cases of mature cystic teratoma (MCT) were also included for comparison. ECs, were lined by keratinized stratified squamous epithelium with a granular cell layer and were AE1/AE3 +, CAM 5.2 -, Ber-EP4 -, CA 125 -. In all three cases of EC, inclusions with flattened "squamoid" lining were observed adjacent to the epidermoid cyst. These inclusions showed a variable immunophenotype that was intermediate between that of mature squamous epithelium lining the EC and the columnar epithelium of typical surface inclusions (AE1/AE3 +, CAM 5.2 +, Ber-EP4 +, CA 125 +). The keratinizing squamous epithelium of the MCT was immunophenotypically identical to ECs; however, in 3/4 cases of MCT, areas of CEA + squamous metaplasia were observed. Similar areas were not observed in EC. Surface epithelium and inclusion cysts were also negative for CEA. These results suggested that epidermoid cysts of the ovary probably originate from altered inclusions of ovarian surface epithelium.

KEY WORDS: Ovarian neoplasms, epidermoid cysts, immunohistochemistry.

GİRİŞ

Overin epidermoid kistleri; kist duvarında deri ekleri ve diğer teratomatöz elemanların bulunmadığı, keratinize squamous epitelle döşeli kistler olarak tanımlanır (1,2). Epidermoid kistler testiste tüm testiküler tümörlerin % 1'ini oluşturmalarına karşın overde çok ender görülürler (3,4,5). Literatürde klinik ve histolojik özellikleriyle sadece 10 adet over epidermoid kisti olgusu bildirilmiştir (1,2,6). Epidermoid kistler; testiste sıklıkla genç hastalarda görülmesine karşın overde genellikle yaşlı hastalarda saptanmıştır (1,2, 4-6). Kistler küçük çaplı oluşları nedeniyle tüm olgularda tesadüfen ortaya çıkmıştır. Overin epidermoid kisti klinik olarak problemli bir lezyon olmamakla beraber histogenezisi açısından ilgi konusudur. Bunların orijini için overin yüzey epiteli, rete ovarii, Walthard yuvaları, monodermal teratomatöz gelişim ve deriden implantasyon gibi öne sürülmüş bazı olasılıklar söz konusudur (1,2,6). Overin epidermoid kistlerinin gelişimi için kanıtlar non-teratomatöz orijin lehine olmakla birlikte (1,2,6), testiküler epidermoid kistler için germ hücre orijini genel bir kabul görmüştür (3-5).

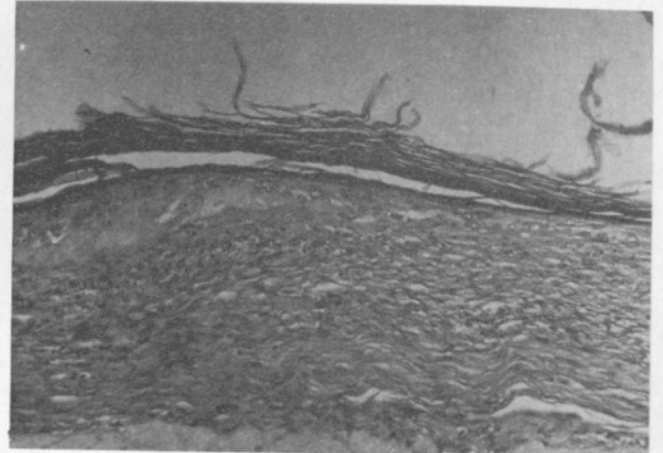
Bu çalışmada klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularıyla birlikte 3 over epidermoid kisti olgusu sunulmuştur. Çalışmaya ayrıca karşılaştırma amacıyla overin dört dermoid kisti de dahil edilmiştir. Bilgilerimize göre bu çalışma, overin epidermoid kistleri üzerine yapılan ilk immünohistokimyasal çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Overin epidermoid kistine sahip üç olgu ve matür kistik teratomalı dört olgu The Methodist Hospital ve Ben Taub General Hospital'ın (Houston, TX, USA) cerrahi patoloji arşivinden çıkarıldı.

Hematoksilen ve eosin boyalı kesitlerin gözden geçirilmesinden sonra her olgudan ilgilenilen yapıların bulunduğu (örn: yüzey epiteli, rete ovarii, inklüzyon kistleri) 2-4 blok immünohistokimyasal boyama için seçildi.

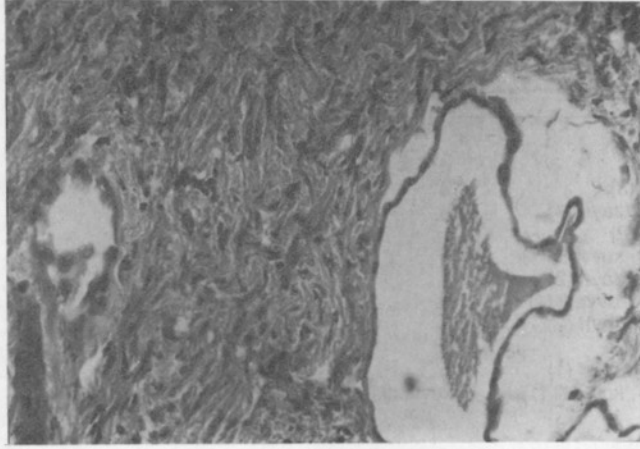
İmmünohistokimyasal çalışmalar avidin-biotin complex tekniği (Vector Elite ABC kit) kullanılarak, formalinde fikse



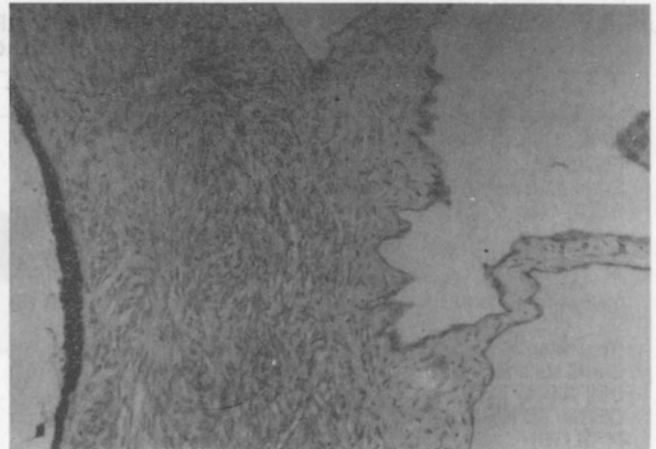
Resim 1 : Granüler tabaka içeren epidermoid kist döşeyici epiteli, (H&E, X200).

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

** Baylor College of Medicine, The Methodist Hospital, Department of Pathology, Houston, TX, USA.



Resim 2 : Bir veya daha fazla katlı squamoid epitelle döşeli kistler, (H&E, X200).



Resim 3 : Solda inklüzyon kisti kuvvetli pankeratin pozitivitesi gösterirken sağda squamoid epitelle döşeli kistler bu marker için zayıf boyanmaktadır. (AE1/AE3, X200).

edilmiş, parafinde bloklanan dokular üzerinde yapıldı. Epitelyal diferansiasyonu göstermek amacıyla monoklonal primer antikorlar; AE1/AE3 (antikeratin kokteyl, 1:100, Boehringer Mannheim), Cam 5.2 (düşük molekül ağırlıklı keratin, predilue, Becton-Dickinson), Ber-EP4 (panepitelyal, 1:100, Dako) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) (1:150, Zymed) kullanılmıştır. Kesitler pronase (Ber-EP4, CEA, % 0.05, oda ısısında 15 dakika) veya tripsin (AE1/AE3, Cam 5.2 % 0.1, 37 derecede 30 dakika) ile predigesyona tabi tutulmuştur. Ayrıca Müllerian diferansiasyon marker'ları olarak monoklonal CA 125 (1:10, Signet) ve poliklonal human plasental alkaline fosfatase (H-PLAP)'ı tanıyan antikorlar (Dako, 1:250)

da çalışmaya dahil edilmişlerdir. İmmünoreaktivitenin yaygınlık ve derecesini belirleyebilmek amacıyla immün boyalı lamalar iki araştırmacı tarafından (DD, RB) birbirinden bağımsız olarak incelenmiştir.

BULGULAR

Klinik ve bazı patolojik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur. Olguların birincisi uterus prolapsusu, diğerleri ise sağ ve sol adneksal kistik kitleler nedeni ile opere edilirken, üç olguda da total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforek-

TABLO 1: OVERİN EPİDERMOİD KİSTLERİ

	Olgu Sayısı	Yaş	İrk	Sağ/sol	Lokalizasyon	Çap (mm)	Birlikte görülen yapılar
MORE							
Olgu 1	1	41	?	Sağ	Hilar	6	Folikül kistleri
Olgu 2	2	48	?	Sağ	Medüller	12	Leiomyoma uteri multiple folliküler kistler granuloza
NOGALES Ve SILVERBERG							
Olgu 1	3	43	?	Sol	Subkortikal	12	Leiomyoma uteri
Olgu 2	4	53	?	Sol	Subkortikal	2	Adenomyozis uteri
Olgu 3	5	29	?	Sağ	Subkortikal	3	?
Olgu 4	6	33	.	Sol	Hilar	6	Leiomyoma uteri
Olgu 5	7	64	?	Sol	Subkortikal	14	Endometrial adenoakantoma
YOUNG VE GRUBU							
Olgu 1	8	21	?	Sol	Medüller	46	Sağ overde dermoid kist
Olgu 2	9	39	.	Sağ	Medüller	3	Seröz kistadenoma
Olgu 3	10	46	.	Sağ	medüller	2	Adenomyozis, inklüzyon kistleri, sol overde endometrioma
SUNULAN ÇALIŞMA							
Olgu 1	11	66	Beyaz	Sol	Subkortikal	24	İnklüzyon kistleri. SEDKY, rete ovarii
Olgu 2	12	58	Beyaz	Sağ	Subkortikal	26	Seröz kistadenoma, inklüzyon kistleri
Olgu 3	13	52	Siyah	Sağ	Subkortikal	16	SEDKY, rete ovarii. DMPST, inklüzyon kistleri, SEDKY

SEDKY: squamoid epitelle döşeli kistik yapılar, DMPST: Düşük malignite potansiyelli seröz tümör.

TABLO 2: EPİDERMOİD KİSTLER, KOMŞU YAPILARI VE DERMOİD KİSTLERİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULARI

	AE1/AE3	Cam 5.2	Ber-EP4	CEA	CA 125	PLAP
EPİDERMOİD KİSTLER (3 OLGU)						
Squamous epitel (3)	+, zayıf (3)	- (3)	- (3)	- (3)	- (3)	- (3)
SEDKY (3)	+, zayıf (3)	+, zayıf (3)	+, zayıf (1) - (2)	- (3)	- (3)	- (3)
Yüzey epiteli (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (1) +, zayıf (2)	- (3)	+, zayıf (1) - (2)	- (3)
İnklüzyon kistleri (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (1) +, zayıf (2)	- (3)	+, zayıf (1) - (2)	- (3)
Rete ovarii (2)	+, kuvvetli (2)	+, kuvvetli (2)	- (2)	- (2)	- (2)	- (2)
Seröz kistadenoma (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, zayıf (1)	- (1)	+, zayıf (1)	- (1)
DMPST (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, zayıf (1)
DERMOİD KİSTLER (4 OLGU)						
Squamous epitel	+, kuvvetli (2) +, zayıf (2)	- (4)	- (4)	+, kuvvetli (1) +, zayıf (2) - (1)	- (4)	- (4)
Kolumnar bronşial epitel (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (3)	+, kuvvetli (2) +, zayıf (1)	+, kuvvetli (3)	- (3)	- (3)
Dermoid ekler (4)	+, kuvvetli (4)	+, kuvvetli (3) +, zayıf (1)	- (4)	+, kuvvetli (1) +, zayıf (1) - (2)	- (4)	- (4)
Gastrik epitel (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	+, zayıf (1)	+, zayıf (1)	- (1)	- (1)
Seröz ve müsinöz glandlar (1)	+, kuvvetli (1)	+, kuvvetli (1)	- (1)	+, zayıf (1)	- (1)	- (1)

SEDKY: Squamous epitel ile döşeli kistik yapılar, DMPST: Düşük malignite potansiyelli seröz tümör. (): yukarıdaki yapılara sahip olgu sayısı.

tomi uygulandı. Üçüncü hastaya ilave olarak omentektomi ve periaortik lenf nod diseksiyonu da yapıldı. Üç olguda da epidermoid kist tesadüfen saptandı. Makroskopik incelemede; birinci olguda multiple kistler, ikinci olguda epidermoid kisti düşündüren yapı görülmüş, üçüncü olguda ise raporda kiste ilişkin bilgi verilmemiştir. İkinci olguda kist 1 mm kalınlıkta sedef rengi kapsüle sahip olup içi koyu sarı renkli keratinize materyalle doluydu. Kistin içinde kıl yapısı görülmüdü. Histopatolojik olarak kistler granüler tabaka içeren keratinize squamous epitel ile döşeliydi (Şekil 1). Kist epiteli yoğun fibröz bir band ile çevriliydi. Kist kavitesi keratin materyal ile doluydu. Kist duvarında veya komşu over dokusunda adneksal yapı veya teratoid eleman görülmüdü. İkinci ve üçüncü olgularda sırasıyla bir seröz kistadenoma ve düşük malignite potansiyelli seröz tümör (DMPST) saptandı. Rete ovarii birinci ve ikinci olgularda epidermoid kistlere komşu olarak görüldü. Üç olguda da epidermoid kist çevresinde multiple inklüzyon kistleri bir veya daha fazla katlı, squamous görünümlü (squamoid) epitel ile döşeli kistler izlendi (Şekil 2). Bu kistler yapısal olarak inklüzyon kistlerine benzer mekle birlikte, epitelyal görünümleri bakımından bunlardan farklıydı. Ancak bu kistlerin hiçbir epidermoid kistlerle devamlılık göstermedi.

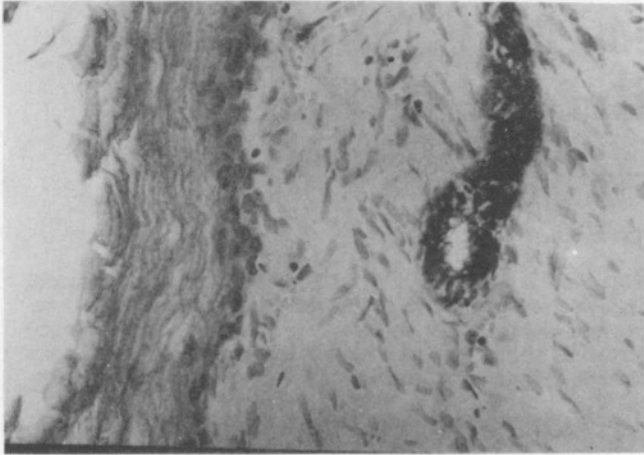
Epidermoid kistler ve komşu yapılarının ve dermoid kistlerin immünohistokimyasal bulguları Tablo 2'de sunulmuştur (Şekil 3,4,5).

TARTIŞMA

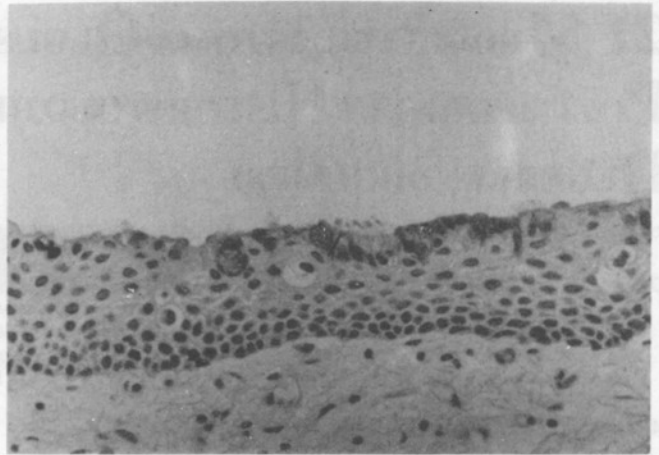
Gonadal epidermoid kistlerin histogenezisi kesin olarak bilinmemektedir. İngilizce literatürde 10 olgu histogenezis üzerine yorumlarla birlikte bildirilmiştir (1,2,6). More (1) deriden implantasyon, yüzey epitelin squamous metaplazisi ve başka diferansiasyon gösteren dokuları oblitere olan bir te-

ratomanın unilateral gelişmesi gibi birkaç olası orijinden söz etmiştir. Nogales ve Silverberg (1) çöломik epitelyal orijin olasılığını savunmakla birlikte teratoid veya rete ovarii orijini olasılıklarını da gözardı etmemişlerdir. Young ve grubu epidermoid kistlerin duvarında Brenner tümörlerinde görülenlere benzer şekilde epitelyal yuvalar ve kistik yapılar saptamışlardır. Onlar bu kistik yapıların döşeyici epitelinde keratinizasyon görmüşler ve bunların epidermoid kistlerin gelişiminin erken evrelerini yansıtabileceğini bildirmişlerdir. Biz olgularımızda epidermoid kiste komşu over dokusunda Walthard yuvalarını görmedik. Ancak bu alanda bir veya daha fazla katlı, basık, squamoid epitel ile döşeli kistik yapılar mevcuttu. Bu kistler döşeyici epitelini dışında yüzey epitelinin inklüzyon kistlerine benziyordu. Biz ayrıca aynı kiste kolumnar epiteliden yassı epitele kadar değişen döşeyici epitelin bulunduğu çok sayıda inklüzyon kisti gördük. AE1/AE3, Cam 5.2, Ber-EP4, CEA, PLAP ve CA 125 için inklüzyon kistlerinin immünohistokimyasal boyanma paterni overin yüzey epitelininki ile tamamen aynı idi. Bu her iki yapı da AE1/AE3 ve Cam 5.2 için kuvvetli boyanma gösterdi. Bu yapılar ayrıca Ber-EP4 için bir olguda kuvvetli ve iki olguda zayıf boyanma gösterdiler. Squamoid epitel ile döşeli kistik yapılar ise AE1/AE3 ve Cam 5.2 ile zayıf reaksiyon verdiler. Bu yapılar Ber-EP4 için bir olguda zayıf pozitif reaksiyon, iki olguda ise negatif reaksiyon gösterdiler. Epidermoid kistin döşeyici epiteli, AE1/AE3 için zayıf pozitif, Cam 5.2 ve Ber-EP4 için ise negatifti.

Inklüzyon kistleri ve squamoid epitel ile döşeli kistler arasındaki yakın morfolojik benzerlik squamoid epitel ile döşeli kistlerin; epitelinde squamous benzeri değişiklik gösteren inklüzyon kistleri olabileceğini düşündürmektedir. AE1/AE3, Ber-EP4, ve Cam 5.2 için elde edilen immünohistokimyasal boyamanın inklüzyon kistleri için kuvvetli iken, squamoid epitel ile döşeli kistler için zayıflamakta olması da



Resim 4 : Pankeratin için epidermoid kist ve squamoid epitelde dşeli kist pozitif reaksiyon vermektedir. (AE1/AE3, X200).



Resim 5 : Cam 5.2 için dermoid kistin metaplastik squamous epitelini negatif boyanırken yüzeydeki silyalı epitel pozitiflik göstermektedir. (cam 5.2, X400).

bu hipotezi desteklemektedir. Squamoid epitelde dşeli kistik yapılarıdaki zayıf immünoreaktivite metaplastik değişiklik sürecinde bazı antijenik özelliklerin kaybıyla açıklanabilir. Bulgularımız bu yapıların; epidermoid kistin gelişimine yol açan squamous metaplastik değişiklik süreci içinde, ara evrede bulunabileceğini düşündürmektedir. Epidermoid kistlerin dşeyici epitelinde saptanan zayıf AE1/AE3 pozitifitesi ve negatif Cam 5.2 ve Ber-EP4 reaktivitesi de bu hipotezle uyumludur. Buna benzer ilişki dermoid kistlerin kolumnar bronşial epitel ile metaplastik squamous epitel arasında da bulunmuştur. Bronşial epitel AE1/AE3, Cam 5.2, ve Ber-EP4 için genellikle kuvvetli pozitif reaksiyon verirken, squamous epitel AE1/AE3 için iki olguda zayıf, iki olguda ise kuvvetli boyanma göstermiştir. Ayrıca Cam 5.2 ve ber-EP4 boyamaları squamous epitelde, bronşial epitel ile squamous epitelin metaplastik geçiş zonunda bile, negatifti.

Olgularımızın hiçbirinde rete ovarii'de metaplastik bir değişiklik görülmediğinden biz bu yapıları epidermoid kistin olası bir orijini olarak düşünmedik. Bu gözlemimiz More'un görüşleri ile de uyumludur (6).

Testiküler kistlerin aksine over lezyonlarında;

1- hastaların yaşı olması (testiste 2.-4. dekatta sık),

2- bir ırk baskınlığının belirlenmemesi (testiste beyaz ırk baskınlığı),

3- lateralite eğilimi olmaması (sağ testiste sık) nedeniyle, overin epidermoid kistlerinin teratomatöz orijinli olma olasılığı düşüktür. Klinik özelliklere ilave olarak bazı immüno-

histokimyasal bulgular da teratomatöz orijin hipotezinin aleyhine kanıt oluşturmaktadır. Üç olguda da epidermoid kistin dşeyici epitelini CEA için negatif boyanma gösterirken dermoid kistli dört olgudan üçünde squamous epitelde CEA pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgu dermoid kistte metaplastik squamous epitelin orijini gibi görünen kolumnar bronşial epitelin, antijenik özelliklerini yansıtır olabilir.

Sonuç olarak, bulgularımız overin epidermoid kistin, yüzeyel over inklüzyon kistlerinden squamous metaplastik süreç ile gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nogales FF, Silverberg SG. Epidermoid cysts of the ovary: a report of five cases with histogenetic considerations and ultrastructural findings. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 523-8.
2. Young RH, Prat J, Scully RE. Epidermoid cyst of the ovary. a report of three cases with comments on histogenesis. Am J Clin Pathol 1980; 73: 272-6.
3. Price EB. Epidermoid cysts of the testis: a clinical and pathologic analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. J Urol 1969; 102: 708-13.
4. Shah KH, Maxted WC, Chun B. Epidermoid cysts of the testis: a report of three cases and an analysis of 141 cases from the world literature. Cancer 1981; 47: 577-28.
5. Malek RS, Rosen JS, Farrow GM. Epidermoid cyst of the testis: a critical analysis. Br J Urol 1986; 58: 55-9.
6. More JRS. Epidermoid cyst of the ovary. Gynaecologia 1967; 164: 240-8.