

GÖZÜN MALİGN MEDULLOEPİTELİOMA'LARI

(Corpus ciliaris kökenli, embriyonal ve adult
tipte iki olgunun histopatolojik incelenmesi)

Dr. Uğur HACIHANEFİOĞLU*

Dr. Rıdvan İLHAN**

ÖZET

Medulloepitelioma gözün retina tabakasının genellikle pars ciliarisinden çıkan nadir bir tümördür.

İstanbul Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsünün 45 senelik (1934-1979) biopsi materyeli içerisinde 44 retinoblastoma'ya karşın 2 medulloepitelioma olgusuna rastlanmıştır. Çok nadir görülmelerinden dolayı bu iki olgunun makroskopik ve mikroskopik özellikleri kaynak bilgileri ışığında değerlendirilmiştir.

SUMMARY

Malignant Medulloepithelioma of the Eye. Medulloepithelioma is a rare tumor which generally originate from the pars ciliaris retina.

During the period 1934 to 1979, two patients with malignant medulloepithelioma of the eye diagnosed at the Department of Pathology, Faculty of Medicine of İstanbul were presented. Because of their rarity, the clinical and pathologic features of these were found worthy to be described in detail.

Retina'nın genellikle pars ciliaris'inden çıktıkları bildirilmiş olan medulloepitelioma'lar çok nadir tümörlerdir. Bunların bir kısmının embriyonal, bir kısmının ise adult karakterde oldukları görülür. 1962 senesinde Andersen¹, literatürden toplamış olduğu 60 medulloepitelioma olgusundan sadece 6 sının embriyonal karakterde malign (dictyoma) olduğunu kaydetmiştir. 1970 senesinde Spelsberg²⁰, corpus ciliaris kökenli adult tipde malign bir medulloepitelioma olgusu tanımlamış ve literatürde buna benzer 35 olgunun bulunduğunu bildirmiştir. 1972 senesinde Sirsat ve ark.¹⁹ 5 yaşındaki bir kız çocuğun-

* İstanbul Üniversitesi, İst. Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü Profesörü

** İstanbul Üniversitesi, İst. Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü Asistanı

da tarif ettikleri malign medulloepitelioma olgusunun, 100 retinoblastoma olgusu içinde tek olgu olduğunu kaydetmişlerdir. Son senelerde Horie ve ark. nın⁸, Zimmerman ve ark. nın^{25,26}, Mullaney'in¹⁵, Morris ve Garner'in¹⁴ ve Green ve ark. nın⁶, gerek embriyonal ve gerekse adult tipte olmak üzere ilginç olguları yayınlanmıştır.

İstanbul Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsünde 1934 den 1978 senesinin ilk 6 ayına kadar inceleme olanağı bulduğumuz 44 retinoblastoma olgusu⁹ içinde henüz yayınlanmamış 2 malign medulloepitelioma olgusunu, göstermiş oldukları ve patolojik özelliklerinden dolayı yayımlamaktayız.

Türkiye'de bu tümörlere ilişkin bir yayına henüz rastlamamız mümkün olmamıştır.

OLGULAR

Olgu No. 1 — (Biopsi Prot. No. 362/39) 17 yaşında erkek; İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Göz Kliniğinde tümör tanısıyla sağ gözü çıkartılmıştır. Enükleasyondan bir süre sonra, aynı klinikte, nüks ettiği saptanan bu tümörden histopatolojik tanı için tekrar biopsi materyeli alınarak kürsümüze gönderilmiştir. Gönderilen materyel yumuşak kıvamda, 1 x 0,5 x 0,5 cm ölçülerinde, düzensiz birkaç kitleden oluşmaktadır.

Histolojik tanı için parafin bloklarından hazırlanan kesitler Hem. ve Eosin ile boyanarak incelenmiştir.

Kesitlerde değişik yapı karakterleri gösteren, bazıları iyi diferansiye hatta organoid diyebileceğimiz yapılar seçilmektedir. Kıvrıntılı tabakalar ve lümenler oluşturan tübüler yapıların genellikle çok sıralı prizmatik ve oldukça iyi diferansiye hücrelerle döşeli oldukları görülmektedir (Şekil 1-5). Bu hücrelerin lümenlerine bakan proksimal kenarlarının hemen üzerinde çok ince ve düzenli bir membran seçilmektedir (Şekil 4). Bazal membrana doğru hücresel elemanların daha anaplastik oldukları, polarite kaybı ile birlikte yer yer çevre dokuya doğru küçük hücre grupları halinde kitleler oluşturdıkları dikkati çekmektedir. Embriyonik retina benzeyen bu yapıların içerisinde bazı hücrelerin glial hücrelere benzedikleri görülmektedir. Ayrıca tek sıralı veya iki sıralı hücrelerle döşeli, geniş, düzensiz kıvrımlı boşluklar ve lümenlerine doğru papiller oluşumlar veya mu-

koid madde içerisine doğru giderek bu bölgelerde çeperleri üst üste gelecek şekilde sıkışık alveoler, yer yer retiküler ve bazı alanlarda oldukça düzenli halkasal oluşumlar bulunmaktadır. Bu oluşumların da iç yüzeylerinde primer optik vezikülü düşündüren membranöz bir yapı yer almaktadır (Şekil 3). Hücreler genellikle yuvarlak, oval, hiperkromatik görünüştedir. Yer yer hücre zenginliğine karşılık hücreler genellikle üniform görünümündedir. Materyelin sadece bir iki alanında iyi diferansiye bir retinoblastomu andıran, gerçek rozetimsi yapıların yanı sıra psödorozetler veya sadece yarım halkalanma ve trabeküler dizilme biçiminde hücre kümelenmeleri bulunmaktadır (Şekil 5). Hücreden zengin olan bu alanların yukarıda tarif edilen ve pars ciliaris retinaya benzeyen doku özelliğine doğru bir geçiş gösterdiği, fakat bütünüyle tümörün pars ciliaris retinanın yapısal özelliklerini taklit ettiği izlenimi alınmaktadır.

Melanin pigmentasyonu görülmemiştir. Teratoid alanların bulunmamasına karşın, embriyonal retina gibi oldukça iyi diferansiye organoid yapılar yer almaktadır. Hücreler genellikle iyi diferansiyedir. Sadece iki bölgede tümöral gelişme malign tümör karakterinde indiferansiye bir özellik göstermektedir.

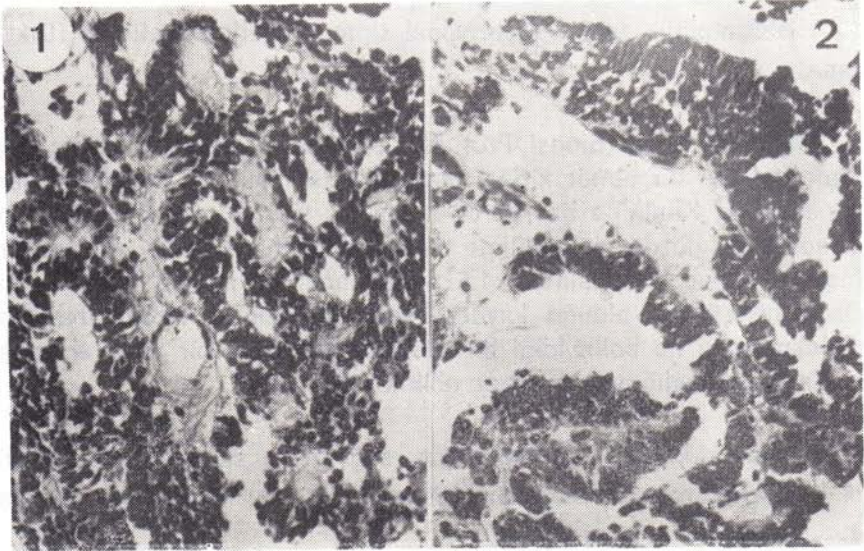
Histopatolojik tanı : Embriyonal tipte medullo-epitelioma (Dikt-yoma).

Olgu No. 2 — (Biopsi Prot. No. 346/46) 46 yaşında kadın; Sağ gözde gelişen bir tümör kitlesi nedeniyle İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Göz Kliniğine baş vuran hasta bir travma geçirdiğini ve daha sonra bu gözde bir küçülme meydana geldiğini ifade etmektedir. Hastaneye baş vurmasından 1,5 sene önce de glökom tanısıyla bu gözün çıkartılmış olduğu kaydedilmektedir. Koroid tabakasında kemikleşmelerin de belirtildiği bu zamanda herhangi bir tümöral gelişmenin bulunmadığına da işaret edilmektedir.

Hastanın kliniğe son gelişinde, sağ gözde sert kıvamda tümöral kitle görülmüş ve buradan histopatolojik tanı için biopsi alınmıştır.

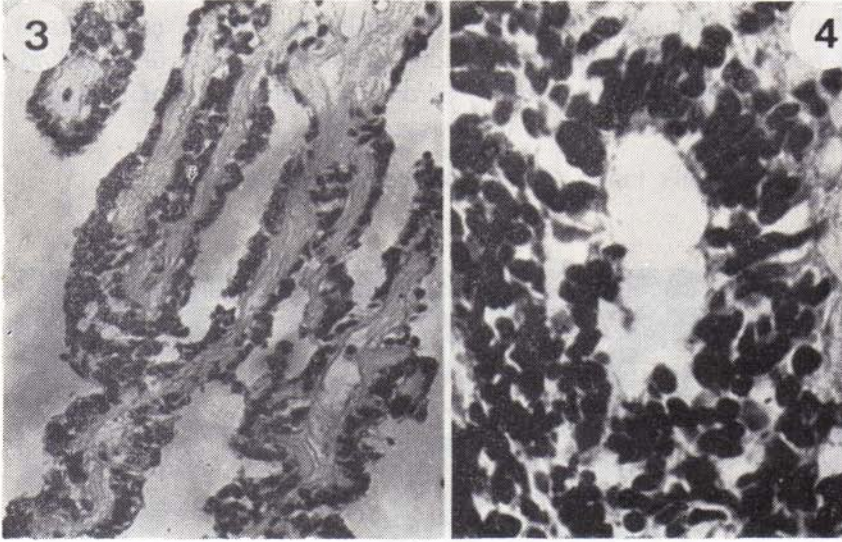
İstanbul Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsüne gönderilen biopsi materyelinin makroskopik özellikleri kaydedilmemiştir. Elimizde bulunan iki kesitte, gönderilen materyelin yaklaşık 2 cm. çaplarında bir kitle olduğu anlaşılmaktadır.

Materyelin parafin bloklarından yapılan kesitler Hem. ve Eosin ile boyanarak incelenmiştir. Bazı alanlarında lobüler yapı ve hücre hayalleri gösteren pembe-mor renkte genişçe nekroz alanları görülmektedir. Damardan zengin ve yer yer geniş ve ödemli bağ dokusu demetleriyle irili ufaklı nodüler bölgelere ayrılan tümör dokusu bazı alanlarda gevşek ve ödemlidir. Bu bölgelerde ince bağ dokusu demetleri arasında septumları döşeyen hücresel alanlardan ibaret alveoler bir yapı, bazı alanlarda birkaç sıralı tübüler ve lümen içerisine doğru girerek papiller yapılar oluşturan gelişme alanları saptanmaktadır (Şekil 6 ve 7). Hücrelerde hiperkromazi ve atipi vardır. Prizmatik ve kübik hücrelerin döşemiş oldukları bazı lümenlerin iç yüzünde ince membranöz bir doku bulunmaktadır (Şekil 8). Hücreler bazı alanlarda tek sıralı, bazı alanlarda da psödostratifiye veya çok sıralıdır. Papiller tarzda geniş kıvrımlı boşluklar içerisine açılan oluşumlarda küçük kitleler oluşturan hücre kopuşmaları vardır. Bu hücrelerin sitoplazmaları açık pembe renkte ve yer yer ince köpüksü veya berrak şişkin görünümündedir. Alveoler ve tübüler yapıların yanı sıra özellikle nodüllerin çevresine doğru ve hatta nodüller arası fibröz doku içine giren daha atipik, hiçbir yapısal özellik göster-



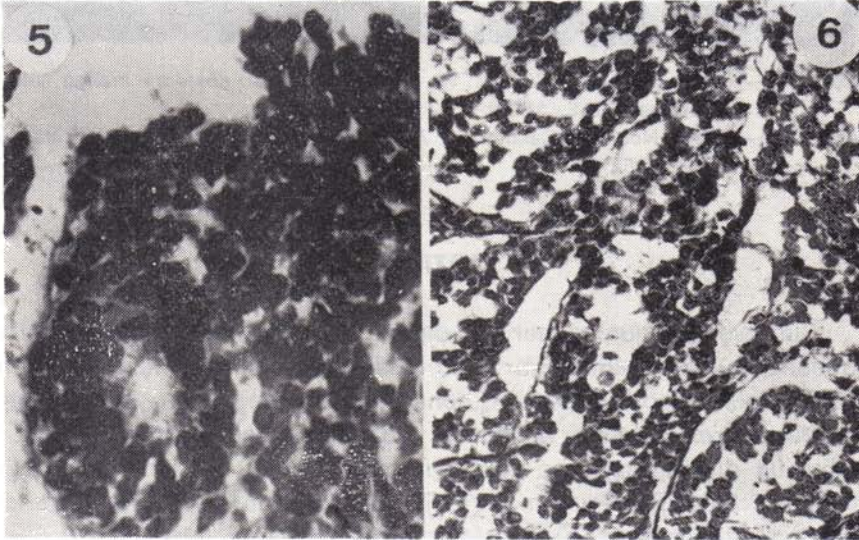
Şekil : 1 — (Olgu No. 1) - Embriyonal tipte medullo-epitelioma (Dictyoma). Embriyonik retinaya benzeyen tümöral yapı. (H.E. 200x)

Şekil : 2 — (Olgu No. 1) - Embriyonik retina tabakalarına benzeyen çok katlı hücrelerle döşeli membranöz ve optik vezikülün iç tabakasına uyan alanlar (H.E. 200x)



Şekil : 3 — (Olgu No. 1) - Pars ciliaris retinaya benziyen ve genellikle tek sıralı epitelle döşeli, birbirini içine geçmiş tübüler ve papiller gelişme bölgeleri. Arada mukoid bir stroma. (H.E. 200x)

Şekil : 4 — (Olgu No. 1) - Primer optik veziküle uyan, çok sıralı hücrelerden oluşan kaviter alanlardan biri ve iç yüzünü döşiyen ince membranöz bir yüzey. (H.E. 600x)

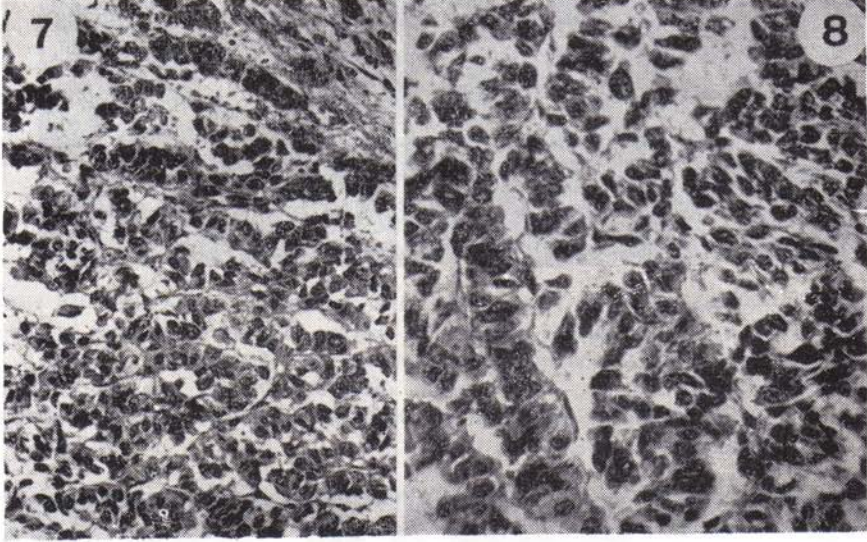


Şekil : 5 — (Olgu No. 1) - Retinoblastomaya benziyen hücresel alanlar ve primer optik veziküle uyan gerçek rozet (H.E. 600x)

Şekil : 6 — (Olgu No. 2) - Adült tipte medulloepitelioma. Retinal epitelle döşeli membranöz, tübüler ve rozetimsi tümör bölgeleri (H.E. 200x)

meyen hücre kümeleri ve trabeküler dizilmeler dikkati çekmektedir. Bazı hücrelerin sitoplazmaları içinde kahve renkli granüller halinde melanin pigmenti görülmektedir. Stromada eozinofil lökosit ve plazma hücrelerinden oluşan bir infiltrasyon vardır.

Histopatolojik tanı : Adült tipte medulloepitelioma.



Şekil : 7 — (Olgu No. 2) - Tübüler ve duktal oluşumlar gösteren malign tümör gelişmesi. (H.E. 200x)

Şekil : 8 — (Olgu No. 2) - Şekil 6 ve 7 nin daha büyük büyütme ile görünümü. (H.E. 325x)

TARTIŞMA

Sunmuş olduğumuz her iki olguda da ayrıntılı klinik bilgi elde etmemiz mümkün olmamıştır. İlk olguda histolojik tanı için bize gönderilmiş olan biopsi materyeli, daha önce enükleasyonu yapılmış göz tümörünün rezidivinden alınmıştır. Bu bilgi çerçevesinde, tümörün bulbus'un dışına taşan ve orbitayı tutan malign bir tümör olduğu anlaşılmaktadır. Bu olgunun histolojik yapısı medulloepitelioma'nın karakteristik embriyonal türüne (dictyoma) tamamen uymaktadır.

Retinanın genellikle pars ciliaris'inden çıktıkları bildirilen bu tipteki tümörlerde, embriyonik retinanın tüm yapısal özellikleri görülür. Andersen¹, bu tümörün 6 haftalık bir fötusun embriyonik retinasına uy-

gun bir diferansiyasyon gösterdiğini (dictyoma) daha sonraki deferansiyasyon dönemlerinde ise olayın ancak adult türde bir medulloepitelioma olabileceğini kaydetmektedir.

Bu tümörlerde embriyonik retinaya çok benzeyen; a) çok sıralı hücrelerle dşeli tümöral doku tabakaları, b) primitif optik vezikül ve bunun kenar kısımlarında sıklıkla rudimenter koni ve çomaklara benzer yaygın, kısa ve kaba protoplazmik uzantılar ve bunların üzerini örten ince membranöz oluşumlar, c) tek sıralı, bazen de çift sıralı hücrelerin dşedikleri siliar epitele (pars ciliaris retina) benzeyen pigmentsiz tabakalar ve bunların yaptıkları kıvrımlar ve tübüler yapılar, d) bu oluşumların arasında vitröz doku olarak nitelendirilen PAS pozitif mukoid bir maddenin varlığı bu tümörler için karakteristik bulunur. Bu oluşumların tümü sunmuş olduğumuz ilk olguda bulunmaktadır.

İlk olgumuzda pars ciliaris retinaya benzer pigmentsiz alanların bulunması bu tümörün corpus ciliaristen çıkmış olduğunu düşündürmektedir. Literatürde tarif edilen bu tümörlerin büyük çoğunluğu pars ciliaris retinadan çıkmış tümörlerdir. Medulloepiteliomanın corpus ciliaris'den çıkması bile, bu bölgedeki medüller epitelin (retinadaki germinal hücrelerin türevleri) oldukça geç dönemlerde olgunlaşmasına bağlanmıştır²⁵. Bununla birlikte gözün arka bölgesinden ¹⁵ ve iris'ten¹ çıktıkları bildirilen nadir bazı olgular da tanımlanmıştır.

Retinanın pars ciliaris bölgesinden çıkan bu tümörler embriyonik retina halinde bir gelişme eğilimi gösterirler. Tümörün çıkmış olduğu hücreler retina'nın germinal hücrelerinin deriveleridir. Diferansiye olmadan retinada kalabilen bu hücreler daha sonra tüm embriyonik retina yapılarını içeren bir neoplazma oluşturabilirler. Bu tümörlerde saptanan^{2, 4, 10, 17} glial dokular^{2, 22, 23} tümörün pluripotent primitif dokudan kaynaklandığı görüşünü destekler. Mullaney¹⁵, tümörü bir gelişme anomalisi olarak kabul etmekte ve tümörün hiperplastik vitröz kalıntılardan çıktığını ileri sürmektedir. Zimmerman da²⁵ bu nadir tümörleri teratoid bir medullo-epitelioma olarak tanımlamaktadır. Daha sonraki senelerde Zimmerman ve ark²⁶, optik vezikülün pluripotent olduğunu tartışarak tümörün, kıkırdak dokusu, rabdomiyoplastik elemanlar gibi dokuları da içeren mezodermal bir diferansiyasyon gösterebileceğini kaydetmişlerdir. Tüm bu gözlem ve bulgular medüller epitelin pluripotent nitelikte olduğunu gösterir.

Tümör tümüyle hamartomatöz özellikler göstermesine karşın malign karakterdedir. Timm ve Fritsch'in²¹, Reese'in¹⁶, Malone'nin¹² tarif

ettikleri olgularda intrakranial yayılma ve akciğer metastazları bildirilmiştir.

Genellikle embriyonal tipteki medulloepiteliomalar (dictioma) bebeklik çağının veya küçük çocukluk yaşının tümörleridir. Literatürde yayınlanmış olan bu tipteki tümörlerde en büyük hasta 9 yaşında bulunmaktadır¹⁵. Sunmuş olduğumuz ilk olguda ise hasta 7 yaşındadır. Tümörün ilk başlangıç yaşını bilmemekle beraber bu olgumuzun yaşı bu tümör türü için oldukça yüksektir.

İkinci olgumuz adult tipte bir medulloepiteliomadır. Literatürde adult tip medulloepitelioma olarak tanımlanan olgular oldukça heterogen (değişken) bir tümör grubunu kapsar. Bu olgularda belirli bir tablo olmadığı için kollektif bir tanımlama yapılamamıştır. Olgumuzda da görüldüğü gibi bu gruptaki tümörlerde pigment epitel embriyonal tipe oranla daha çok bulunur. Bu nedenle epitel hücreleri genellikle değişen derecelerde melanin pigmenti taşır. Hattâ, adult tipte medulloepitelioma olarak tanımlanan bazı olguların gerçekte epiteloid tipte gelişme gösteren malign melanom oldukları da kaydedilmiştir.¹

Adult tip medulloepitelioma daha ziyade yetişkin yaşın tümörüdür. Nadiren küçük çocuklarda da görülebilmelerine karşın^{5,7,18} genellikle 50-65 yaşları arasında bulunur⁸. Bu tümörlerin gelişimi birçok olguda, evvelce geçirilmiş olan iltihabi olaylara, travmaya bağlanmıştır. Tümöre sıklıkla çocukluktan beri kör ve atrofik olan yetişkenlerin gözlerinde rastlanmıştır^{11,18,24}. Bu olgularda fibrotik doku gelişmesi veya kemikleşme gibi daha önce geçirilmiş bazı olayların varlığı tümörün sekonder olarak geliştiğini gösterir. Burada, bazı patolojik uyarıların etkisi altında siliar epitelin hiperplaziye uğradığı ve tümör gelişmesi için uygun bir zemin oluşturduğu söylenebilir. Nitekim bazı tümörlerin histolojik yapısında siliar epitel proliferasyonuna benzer bir gelişme seçilebilir. Fakat patolojik bir olay olmadan da spontan olarak gelişen tümör olguları tarif edilmiştir^{3,13}. Sunmuş olduğumuz ikinci olguda kaydedilen tümör öncesi travma, gözde küçülme, kemikleşme gibi bulgular bu tümörler için oldukça karakteristiktir.

KAYNAKLAR

1. Andersen, S.R.: Medulloepithelioma of the retina. In Zimmerman, L.E. (ed) : Tumor of the Eye and adnexa, Vol. 2, p. 483. Brown and Co., Boston, 1962.
2. Böck, J.: Zur kenntnis des Dictyoma retinae. Ztschr. F. Augenh. 69 : 17, 1929.

3. Collins, E.T.: Case of primary tumour of the ciliary body of glandular structure. Tr. Ophth. Soc., 14: 83, 1894.
4. Fralick, F.B., Wilder, H.C.: Intraocular dictyoma and glioneuroma. Tr. Am. Ophthal. Soc. 47: 317, 1949.
5. Fuchs, E.: Wucherungen und geschwülste des ciliarepithels. Arch. Ophthal. 68: 534, 1908.
6. Green, W.R., Iliff, W.J., Trotter, R.R.: Malignant teratoid medulloepithelioma of the opticnerve. Arch. Ophthal. 91: 451-454, 1974.
7. Greeves, R.A.: A rare case of primary malignant growth of the ciliary body. Tr. Ophthal. Soc., 31: 261, 1911.
8. Horie, A., Iqata, Y. Tanaka, K.: Electron microscopic study on the so-called malignant medullo-epithelioma (ciliary epithelial carcinoma). Virchows Arch. 355: 284, 1972.
9. İlhan, R., Hacıhanefioğlu, U.: Retinoblastomlar. 44 olgu üzerinde histopatolojik çalışma. İstanbul Tıp Fak. Mec. 42: 68-77, 1979.
10. Klien, B.: Dictyoma retinae. Arch. Ophthal. 22: 432, 1939.
11. Maertens, M.: Eine primäre bösartige epitheliale geschwulst des Augeninnern beim Erwachsenen. Arch. Augenh. 89: 1, 1921.
12. Malone, R.G.S.: Dictyoma. Br. J. Ophthal., 39: 429, 1955.
13. Merkel, F.: Primäres karcinom des ziliarkörpers mit melanotischer pigmentierung. Arch. Augenh. 97: 308, 1926.
14. Morris, A.T., Garner, A.: Medulloepithelioma involving the iris. Br. J. Ophthal., 59: 276, 1975.
15. Mullaney, J.: Primary malignant medulloepithelioma of the retinal stalk. Am. J. Ophthal, 77: 499, 1974.
16. Reese, A.B.: Medulloepithelioma (dictyoma) of the optic nerve. Am. J. Ophthal., 44: 4, 1957.
17. Schepkalowa, W.M.: Dictyoma of retina. Vestnik Oftal., 18: 323, 1941.
18. Schlipp, R.: Ueber einen epithelialen tumor des ciliarkörpers. Arch. Ophthal., 48: 353, 1936.
19. Sirsat, M.V., Shrikhande, S.S., Sampat, M.B.: Medullo-epithelioma (dictyoma) of the eye. Br. J. Ophthal., 56: 362, 1972.
20. Spelsberg, E.: Über das maligne medullo epithelioma (Erwachsenentyp) des Ziliarkörpers. Klin Mbl Augenheilk, 156: 702, 1970.
21. Timm, G., Fritsch, S.: Über epitheliale tumoren des ciliarkörpers. Frankfurt Z Path, 73: 401, 1964.
22. Velhagen, C.: Eine gliomähnliche Geschwulst (Neuroepithelioma gliomatosum Syringomyelodes) des Corpus Ciliare. Klin. Monatsbl. Augenh. 62: 571, 1919.
23. Verhoeff, F.H.: A rare tumor arising from the pars ciliaris retinae (terato-neuroma) of a nature hitherto unrecognized, and its relation to the so-called glioma retinae. Tr. Am. Ophthal. Soc. 10: 351, 1904.
24. Wolter, J.R., James, B.R.: Adult type of medullo-epithelioma of the ciliary body, Am. J. Ophthal., 46: 19, 1958.
25. Zimmerman, L.E.: Verhoeff's «terato-neuroma». A critical reappraisal in light of new observations and current concepts of embryonic tumors. The Fourth Frederick H. Verhoeff Lecture. Am. J. Ophthalmol., 72: 1039, 1971.
26. Zimmerman, L.E., Font, R.L., Andersen, S.R.: Rhabdomyosarcomatous differentiation in malignant intraocular medulloepitheliomas. Cancer, 39: 817, 1972.