

İki Köpekte Granüloza Hücre Tümörü

Recai TUNCA * 
Ahmet AYDOĞAN ***

Güneş SERİN **
Hamdi AVCI *

Erkmen Tuğrul EPİKMEN *

- * Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TR-09016 Aydın - TÜRKİYE
** Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, TR-09016 Aydın - TÜRKİYE
*** Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TR-15030 Burdur - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2011-4224

Özet

Granüloza hücre tümörleri, granüloza hücrelerinden köken alan ve ovaryumun en yaygın görülen seks kord-gonadostromal tümörlerdendir. Bu vaka sunumu ile iki köpekte granüloza hücre tümörü klinik ve patolojik bulguları ile tanımlandı. Birinci olguda (iki yaşlı, kırma köpek) klinik olarak orta derecede vulvar ödem ve hemorajik vajinal akıntı ve transabdominal ultrasonografide sağ ovaryum üzerinde 8.0 mm ve 10.0 mm boyutlarında iki kistik yapı dikkati çekti. Önceden kısırlaştırıldığı ve son üç aydır aralıklı olarak seyreden kanamalı vajinal akıntının görüldüğü bildirilen ikinci olguda (dokuz yaşlı, Alman çoban köpeği), klinik muayenede şiddetli vulvar ödem ile transabdominal ultrason muayenesinde sağ paralumbal bölgede hiperekojenik doku ile çevrelenmiş kistik bir yapıya rastlandı. Birinci olguda, makroskopik incelemede her iki ovaryumun dış yüzünde çapları 1.0 mm'den 3.0 mm'ye varan büyüklüklerde, çok sayıda, boz-beyaz renkli ve sert kıvamlı nodüller mevcuttu. Sağ ovaryumun dış yüzünde biri 8.0 mm diğeri 10.0 mm çapında, içleri seröz sıvı dolu kistler bulunmaktaydı. İkinci olguda, sağ ovaryum yüzeyinde biri 1.0 mm diğeri 10.0 mm çapında, boz-beyaz renkte ve sert kıvamlı nodüller bulunmaktaydı. Mikroskopik incelemede; her iki olguda, fibröz stroma ile sınırlandırılmış kistik ya da solid yapılar halinde neoplastik alanlar dikkati çekti. Bu alanlar; sitoplazmaları vakuollü, çekirdekleri yuvarlak ya da oval şekilli, pleomorfik, bir ya da birkaç sıra halinde dizilmiş neoplastik granüloza hücrelerinden oluşmuştu. Bu yapıların bazılarının merkezlerinde eozinofilik globuler Call-Exner cisimciği dikkati çekti. Her iki olguda da post operatif- tedaviyi takiben vulvar ödem ve vajinal kanamada azalma, ilerleyen haftalarda da tam iyileşme sağlandı.

Anahtar sözcükler: Granüloza hücre tümörü, Klinik ve patolojik bulgular, Köpek

Granulosa Cell Tumor in Two Dogs

Summary

Granulosa cell tumors, arised from granulosa cells, are the most common sex-cord gonadostromal tumor of the ovary. In the present report, granulosa cell tumor in two dogs was described with its clinical and pathologic findings. In the first case (2-years-old, mongrel bitch), moderate vulvar edema and hemorrhagic vaginal discharge was observed in clinical examination. In transabdominal ultrasonography, two cysts, 8.0 and 10.0 mm in diameters, were determined on the right ovary. In the second case (9-years-old, German shepherd spayed bitch), severe vulvar edema and hemorrhagic vaginal discharge for three months were reported. A cystic formation surrounded by a hyperechoic tissue was detected in the right paralumbal area during transabdominal ultrasonography. Macroscopically, in the first case surfaces of the both ovary had, many grayish-white nodules with firm in consistency with sizes varying from 1.0 mm to 3.0 mm in diameters. In addition, the surface of the right ovary had also two serous cysts with 8.0 mm and 10.0 mm in diameters. Microscopically, in both cases, cystic or solid neoplastic areas surrounded by fibrous tissue were observed. The neoplastic areas were consisted of one or more rows of pleomorphic granulosa cells with oval or round nuclei and vacuolated cytoplasm. In some of the these neoplastic structures, centrally located globular eosinophilic Call-Exner body were noted. Following postoperative treatment, a decrease in vulvar edema and vaginal bleeding were observed, and full recovery was obtained in both cases in the next weeks.

Keywords: Granulosa cell tumor, Clinical and pathological findings, Dog



İletişim (Correspondence)



+90 256 2470700/233



rtunca26@hotmail.com

GİRİŞ

Ovaryum tümörleri başlıca dokuz grupta sınıflandırılır¹. Granüloza hücre tümörü bu sınıflandırmada seks kord stromal tümörleri içerisinde yer alır¹⁻⁴. Granüloza hücre tümörü, granüloza hücrelerinden köken alan ve genellikle inek, koyun ve kısırta tek taraflı⁵; köpeklerde çift taraflı şekillenen ovaryum tümörlerindedir³. Sığır ve kısırlarda sıklıkla görülen bu tümöre diğer memeli hayvanlarda daha az rastlandığı bildirilmiştir^{4,6}. Tümörün evcil hayvanlarda görülme sıklığı yaşın ilerlemesiyle birlikte artarken, her yaş grubu hayvanda görüldüğü belirtilmiştir³. Özellikle köpeklerde diğer tümörlere kıyasla daha genç yaşlarda oluştuğu vurgulanmaktadır³.

Mikroskopik olarak granüloza hücre tümörleri; oval ya da yuvarlak çekirdekli, soluk sitoplazmalı, uniform tümör hücrelerinin foliküler yapıda dizilim göstermesiyle karakterizedir³. Bazı alanlarda ise bağ dokusuyla birbirinden ayrılmış bez benzeri ya da rozet şeklinde adacıklar ve trabeküller şekillendirdikleri dikkati çeker^{3,4}. Bu yapıların kimilerinde etrafı tümör hücrelerince kuşatılmış, Call-Exner cisimciği adı verilen hiyalinize eozinofilik globüler yapılar bulunur. Bu bulgular tümör için diagnostik olarak kabul edilir².

Ulaşılabilen literatür bilgileri doğrultusunda granüloza hücre tümörü Türkiye'de az sayıda evcil hayvan türünde tanımlanmıştır^{6,7}. Sunulan olguda iki köpekte saptanan granüloza hücre tümörü klinik, makroskopik ve mikroskopik bulguları ile tanımlanmıştır.

OLGULARIN TANIMI

Çalışma materyalini, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Kliniğine getirilen iki köpekten total olarak ekstirpe edilen ovaryumları oluşturdu.

Alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi ve rutin işlemler sonrası parafinde bloklandı. Bu parafin bloklardan alınan kesitler (4-6 µm) Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson's Trichrome ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Birinci olgunun materyalini sokak köpeklerinin kısırlaştırılma programı sırasında kliniğe getirilen 2 yaşlı kırma köpek oluşturdu. Ovariektomi öncesi yapılan klinik değerlendirmede orta derecede vulvar ödem ve hemorajik vajinal akıntı sorunu yaşadığı bildirildi. Transabdominal ultrasonografide ise sağ ovaryum üzerinde 8.0 mm ve 10.0 mm boyutlarında iki kistik yapı dikkati çekti. Sol ovaryumda ise belirgin bir değişime rastlanmadı.

İkinci olgu ise 9 yaşlı Alman çoban köpeği olup, 6 ay önce ovaryohistektomi operasyonu geçirdiği ve son üç aydır aralıklı kanamalı vajinal akıntı olduğu bildirildi. Klinik muayenede şiddetli vulvar ödem; transabdominal ultrason muayenesinde ise sağ paralumbal bölgede hiperekojenik doku ile çevrelenmiş kistik bir yapıya rastlandı (Şekil 1A).

Her iki olguda da alınan vajinal sürüntü örneklerinde keratinize superfisyel hücrelerin baskın olduğu görüldü.

Kısırlaştırma isteği ile gelen birinci olguda bilateral ovariektomi uygulandı. Operasyon sonrası alınan her iki ovaryum histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. İkinci olgunun anamnezinde, bilateral ovariyohistektomi operasyonu geçirdiği belirtilmesine karşın, yapılan ultrasonografik incelemede sağ ovaryum dokusunun tam olarak ekstirpe edilmediği görüldü. Ultrasonografi ile belirlenen şüpheli kitlenin uzaklaştırılması amacıyla sağ paralumbal bölgeden laparotomi gerçekleştirildi ve alınan kitle histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

Her iki olguda da postoperatif birinci haftanın sonunda vajinal kanama ve vulvar ödemde önemli oranda azalma, ilerleyen haftalarda ise tam iyileşme sağlandı.



Şekil 1. A- Sağ paralumbal bölgede hiperekojenik doku ile çevrelenmiş kistik yapı (oklar, olgu no; 1). **B-** Her iki ovaryumun dış yüzünde, çapları 1.0 mm'den 3.0 mm'ye varan büyüklüklerde, boz-beyaz renkli ve sert kıvamlı nodüller (olgu no; 1). **C-** Ovaryum yüzeyinde sert kıvamlı nodüller (ok, olgu no; 2)

Fig 1. A- Transabdominal ultrasonography. A hyperechoic tissue with cystic structure was detected in the right paralumbal area (arrows). **B-** Grayish-white nodules with firm in consistency with sizes varying from 1.0 mm to 3.0 mm in diameters on external surface of the both ovary (case no; 1). **C-** Nodules with firm in consistency on the surface of ovarium (arrow, case no; 2)

Birinci olguda, sol ovaryum 25.0x10.0x8.0 mm boyutlarında ve 2.11 g ağırlığında; sağ ovaryum 25.0x10.0x10.0 mm boyutlarında ve 1.87 g ağırlığındaydı. Ovaryumların dış yüzünde, çapları 1.0 mm'den 3.0 mm'ye varan büyüklüklerde, çok sayıda, boz-beyaz renkli ve sert kıvamlı nodüller mevcuttu (Şekil 1B). Sağ ovaryumun dış yüzünde biri 8.0 mm diğeri 10.0 mm çapında, içleri seröz sıvı dolu kistler bulunmaktaydı.

İkinci olguda, sağ ovaryum 40.0x13.0x33.0 mm boyutlarında ve 20 g ağırlığındaydı. Yüzeyinde ise biri 1.0 mm diğeri 10.0 mm çapında boz-beyaz renkte ve sert kıvamlı nodüller mevcuttu (Şekil 1C).

İki olgudan alınan ovaryumların kesit yüzlerinde boz-beyaz renkli sert alanlardan oluşan lobuler görünümün yanında kanama odakları ve kistik yapılar göze çarptı.

Mikroskopik olarak, birinci olguda ovaryumların korteks ve medullasında, ikinci olguda ise ovaryumun medullasında Masson's Trichrome boyama tekniği ile mavi renkte boyanan fibröz stroma ile sınırlandırılmış kistik ya da adacıklar halinde neoplastik alanlar dikkati çekti. Bu neoplastik alanlar (Şekil 2A); vakuoler sitoplazmalı, çekirdekleri yuvarlak ya da oval şekilli, pleomorfik, bir ya da birkaç sıra halinde dizilmiş neoplastik granüloza hücrelerinden oluşmuştu. Bu yapıların bazılarında rozet formasyonları ile granüloza hücreleri tarafından kuşatılmış ve merkezlerinde eozinofilik renkte proteinöz materyal içeren Call-Exner cisimciği dikkati çekti (Şekil 2A). Kimi alanlarda tümöral hücrelerden yoğun adacıklar şeklinde, kimi alanlarda ise sertoli hücre tümörünü andıran tubu-

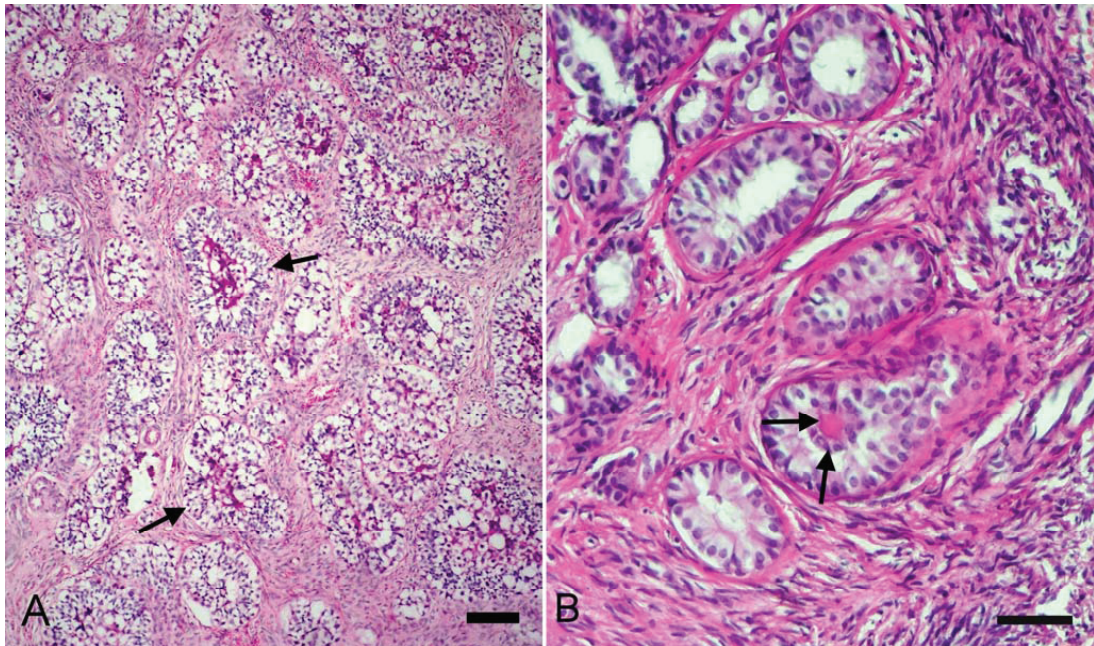
ler yapılar ile intersitisyumda yer yer kanama odakları belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ovaryumun germinal kordostromal tümörlerinden granüloza hücre tümörü, tekem ve luteom birbirlerinden bağımsız olarak oluşabileceği gibi tümöral dokuda birlikte de buldukları bildirilmiştir^{2,8,9}. Özellikle üç tümörün birlikte şekillendiği olgularda histopatolojik tanının zorlaşması nedeniyle, bu tümörlerin ayırıcı tanıları için immunohistokimyasal tekniklere ya da kan hormon-enzim seviyelerinin ölçülmesine gereksinim duyulmaktadır¹⁰⁻¹². Sunulan çalışmada ise histopatolojik olarak kesin tanı için yeterli olan ve benzer granüloza hücre tümörü olgularının pek azında rastlandığı bildirilen tümöral hücrelerin rozet biçiminde dizilişi ile birlikte Call-Exner cisimciklerinin varlığı her iki olguda da bu tümörün tanımlanmasında yeterli olmuştur^{3,7,13}.

Granüloza hücre tümörlerinin hem insanlarda hem de hayvanlarda klinik muayenede abdominal şişkinliğe neden oldukları bildirilmektedir^{7,14}. Çalışma olgularında ise tümöral oluşumlar oldukça küçük boyutlarda saptanmıştır. Tümörün köken aldığı ovaryum hücrelerinin endokrin özelliği nedeniyle bir takım hormonal dengesizliklere neden olduğu bilinmesine karşın sunulan olgularda seksüel davranış bozukluklarına rastlanılmamıştır¹⁵.

Granüloza hücre tümörleri, pleomorfik değişiklikler, mitotik aktivite ve metastazik özelliklerine göre benign



Şekil 2. A- Bağ doku ile sınırlanmış neoplastik alanlar (oklar, Olgu no, 1), HE., Bar: 100 µm. **B-** Call-Exner cisimciği (oklar, olgu no; 2). HE., Bar: 50 µm

Fig 2. A- Solid neoplastic areas surrounded by fibrous tissue (arrows, case no; 1). Bar: 100 µm. **B-** Call-Exner body including eosinophilic proteinaceous material located centrally (arrows, case no; 2). HE., Bar: 50 µm

ve malign olarak sınıflandırılır ^{2,4,7,14,16}. Çalışmada sunulan olgularda ise pleomorfik değişikliklerin belirgin olmasına karşın, mitotik aktivitenin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Olgulardaki tümörler bu özellikleriyle malign karakterli olarak değerlendirilmiştir. Farklı bildirimlerde ^{7,10,16} tümörün malign karakterde olduğunun bir kriteri olarak belirtilen metastaz özelliğine, sunulan çalışmada yapılan klinik incelemelerde rastlanılmamıştır. Histopatolojik olarak malign karakterde değerlendirdiğimiz bu tümörlerin metastaz yapmamış olması, ovaryumların tümörün gelişim devresinin erken döneminde ovariektomi ile alınması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; sunulan çalışmada iki köpekte şekillenen granüloza hücre tümörü klinik ve patolojik bulgularıyla birlikte tanımlanmış olup, ovariektomi uygulanan hayvanlarda postoperatif birinci haftanın sonunda vajinal kanama ve vulvar ödem gibi klinik bulgularda önemli oranda azalma, ilerleyen haftalarda ise tam iyileşme sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1. Scully RE:** Ovarian tumors. *Am J Pathol*, 87 (3): 686-720, 1977.
- 2. Kennedy PC, Cullen JM, Edwards JF, Goldsmith MH, Larsen S, Munson L, Nielsen S:** Histological classification of tumours of the genital system of domestic animals. 2nd ser. pp. 20-22. *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington DC, 1998.
- 3. Kennedy PC, Miller RB:** The female genital system. In, Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N (Eds): *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed., pp. 349-470. Academic Press, San Diego, 1993.
- 4. MacLachlan NJ, Kennedy PC:** Tumours of the genital system. In, Meuten DJ (Ed): *Tumours in Domestic Animals*, 4th ed. pp. 547-553. Iowa State Press, Iowa, 2002.
- 5. Panciera RJ, Slusher SA, Hayes KEN:** L. Ovarian teratoma and granulosa cell tumor in two mares. *Cornell Vet*, 81, 43-50, 1991.
- 6. Bozkurt MF, Baştan A, Hazıroğlu R:** Granulosa cell tumour in an Angora cat. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 56, 83, 2009.
- 7. Alcigir G, Berkin S, Güvenc T:** Bir kısırakta metastazlı granuloza hücreli tümör olgusu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 43, 177-180, 1996.
- 8. Nielsen SW, Kennedy PC:** Tumors of the Genital Systems. In, Moulton JE (Ed): *Tumours in Domestic Animals*. pp. 479-512. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London, 1990.
- 9. Pelkey TJ, Frierson HF Jr, Mills SE, Stoler MH:** The diagnostic utility of inhibin staining in ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol*, 17, 97-105, 1998.
- 10. Švara T, Gombač M, Juntos P, Pogačnik M:** Malignant ovarian granulosa cell tumour in a ewe. *Acta Vet Brno*, 78, 281-285, 2009.
- 11. McCluggage WG, Young RH:** Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol*, 22, 3-32, 2005.
- 12. Riccardi E, Grieco V, Verganti S, Finazzi M:** Immunohistochemical diagnosis of canine ovarian epithelial and granulosa cell tumors. *J Vet Diagn Invest*, 19, 431-435, 2007.
- 13. Gardner RB, Alcaraz A, Porter BF, Divers TJ:** Udder development, lactation and ascites in a ewe with an ovarian granulosa cell tumour. *Aust Vet J*, 83, 486-488, 2005.
- 14. Kastratovic T, Arsenijevic S, Vukovic I, Mirkovic N, Acimovic L:** Granulosa theca cell tumor: A case report and literature review. *Medicus*, 8 (4): 152-155, 2008.
- 15. Stabenfeldt GH, Hughes JP, Kennedy PC, Meagher DM, Neely DP:** Clinical findings, pathological changes and endocrinological secretory patterns in mares with ovarian tumours. *J Reprod Fertil Suppl*, 27, 277-285, 1979.
- 16. Gelberg HB, McEntee K:** Feline ovarian neoplasms. *Vet Pathol*, 22, 572-576, 1985.