



Overin Matür Kistik Teratomlarında Melanositler ve Langerhans Hücreleri Arasındaki Histomorfogenetik İlişkiler

The Histomorphogenetic Relationship between Melanocytes and Langerhans Cells in Ovarian Mature Cystic Teratomas

Pelin Yıldız¹, Erol Rüştü Bozkurt², Kemal Behzatoğlu², Meltem Öznur³

Özet / Abstract

Amaç: Biz bu çalışmada; hücre birimleri, organizasyon ve arşitektürel yapılanmalar bakımından orijinaline yakın sayılabilecek genel anlamda bir vücut yapımı gösteren matür kistik teratomlarda epidermisteki melanositler ve Langerhans hücrelerinin varlığı, birbiri ile sayısal ilişkileri ve birlikte bulunmaları halinde embriyolojik kaynakları hakkında fikir yürütebilmeyi amaçladık.

Yöntemler: Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde 2006-2009 yılları arasında rapor edilen 45 matür kistik teratom olgusu çalışmaya alındı. İmmünohistokimyasal olarak; melanositler için Human Melanoma Black-45 (HMB-45) ve Melanoma Antigens (Melan-A) recognized by T cells-1), Langerhans hücreleri için Cluster of Differentiation 1a (CD1a) ve Langerin uygulandı.

Bulgular: Langerhans hücreleri olguların %100'ünde tespit edilmekle birlikte, melanositler %88,2'sinde mevcuttu.

Sonuç: Bizim çalışmamıza göre Langerhans hücrelerinin, melanositlerin köken aldığı bilinen nöral krest dışında bir kaynaktan gelişmiş olabileceği ve bu iki hücre arasında ilişki olamayabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreleri, matür kistik teratomlar, melanosit, nöral krest

Objective: The purpose of this study was to form a view about the existence, numerical relationship and embryological origin of melanocytes and Langerhans cells when they are found together in mature cystic teratomas which have similar cell types and architectural structure to the original vertebrated body.

Methods: Forty five mature cystic teratomas cases, diagnosed in the Ministry of Health İstanbul Education and Research Hospital Pathology Department between 2006-2009 were included in the study. Immunohistochemically, Human Melanoma Black-45 (HMB-45) and Melanoma Antigens (Melan-A) recognized by T cells-1) for melanocytes, Cluster of Differentiation 1a (CD1a) and Langerin for Langerhans cells were applied.

Results: Although Langerhans cells were detected in 100%, melanocytes were established in 88.2% of cases.

Conclusion: According to our study, Langerhans cells could derive from another source except the neural crest where melanocytes evolve and there is no relationship between them.

Key Words: Langerhans cells, mature cystic teratomas, melanocyte, neural crest

Giriş

Matür kistik teratomlar; tüm over tümörlerinin yaklaşık %27-44'ünü, benign over tümörlerinin yaklaşık %58'ini oluşturan tümörlerdir (1). Genellikle iki ya da daha fazla germ tabakasından köken alan çeşitli matür dokulardan oluşur.

Melanositler, nöral krestten göç eden, öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alır, bu nedenle embriyonal dönemde gelişimi kraniokaudal yöndedir. Bu uzantılı hücreler epiderminin bazal tabakasından yerleşmiştir (2, 3).

Langerhans hücreleri, 1868 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanan, tüm stratifiye epitelde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında yerleşen mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir (4, 5). Bugün pek çok kaynakta Langerhans hücrelerinin mezenkimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD34 (+) kök hücrelerinden köken aldığı ileri sürülmektedir (6, 7). Literatürü incelediğimizde melanosit ve Langerhans hücrelerinin ortak embriyolojik kökenden geldiğini savunan tek bir çalışma mevcuttur (8).

Biz bu çalışmada; hücre birimleri, organizasyon ve arşitektürel yapılanmalar bakımından orijinaline yakın sayılabilecek genel anlamda bir vücut yapımı gösteren matür kistik teratomlarda epidermisteki melanositler ve Langerhans hücrelerinin varlığı, birbiri ile sayısal ilişkileri ve birlikte bulunmaları halinde embriyolojik kaynakları hakkında fikir yürütebilmeyi amaçladık.

Yöntemler

Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde 2006-2009 yılları arasında rapor edilen 45 adet matür kistik teratom olgusu çalışmaya alındı. Olguların tümü formalinde fikse edilmişti. Doku takibinden sonra hazırlanan parafin bloklar ve H&E preparatlar arşivden

¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Pelin Yıldız, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 603 10 28
E-posta: drpelinyildiz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:
25.08.2011

Kabul Tarihi/Accepted:
20.06.2013

© Copyright 2014 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine
www.istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

bulundu. Olgulara ait H&E boyalı kesitler tekrar gözden geçirilerek immünohistokimyasal çalışma için uygun parafin bloklar seçildi. Yeni kesitler alınıp, immünohistokimyasal olarak CD1a, Langerin, HMB-45 ve Melan-A ile işleme tabi tutuldu.

Hazırlanan preparatları ışık mikroskopunda inceledik. Olguların morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini kaydettik. Her olguda aynı alandaki hücreleri karşılaştırmamız mümkün olmadığından, olgularda epidermiste rastgele seçilen x 400'lük büyütmeye 10 alandaki Melanosit/Keratinosit ve Langerhans hücresi/Keratinosit oranları değerlendirildi. Tüm vakalarımızda Langerhans hücresi mevcut olduğundan, melanosit görülme yüzdesi hesaplandı.

Melanositler için HMB-45 ve Melan-A, Langerhans hücreleri için CD1a ve Langerin immünohistokimyasal boyaları karşılaştırıldı. Melanosit-Keratinosit ve Langerhans-Keratinosit ortalaması alındı.

Çalışmamızda toplam 45 olguya CD1a (Neomarkers), Langerin (Novocastra), HMB-45 (Neomarkers) ve Melan-A (Neomarkers) antikoları uygulandı. İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin – avidin – biotin yöntemiyle yapıldı. Olgulara immünohistokimyasal yöntem ile boyama için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan "pozitif şarj"lı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. İmmünohistokimyasal boyama LEİCA BOND cihazında yapıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı analizi ile yapıldı. Gruplar arasında fark olup olmadığını kontrol etmek için "One sample T test" ve gruplar arasında ilişkiyi değerlendirmek için "Pearson's chi square" testi kullanıldı.

Bulgular

Histopatolojik incelemede sadece 2 olgu deri ekleri içermeyen epidermisten, 25 olgu ise epidermis ve deri eklerinden oluşmaktaydı. Geriye kalan 18 olgu ise epidermise ek olarak değişen miktarlarda diğer germ yapıklarına ait elemanlar içermekteydi. Ektodermal elemanlar deri, kemik, diş minesi ve saçtan oluşmaktaydı. Endodermal elemanlar yalnızca 3 vakada mevcut olup; 2'sinde solunum tipi epitele, 1'inde GİS (Gastrointestinal sistem) epiteline aitti. Mezodermal tabakaya ait elemanlar büyük oranda kıkırdaktan oluşan destek dokuları içermekteydi.

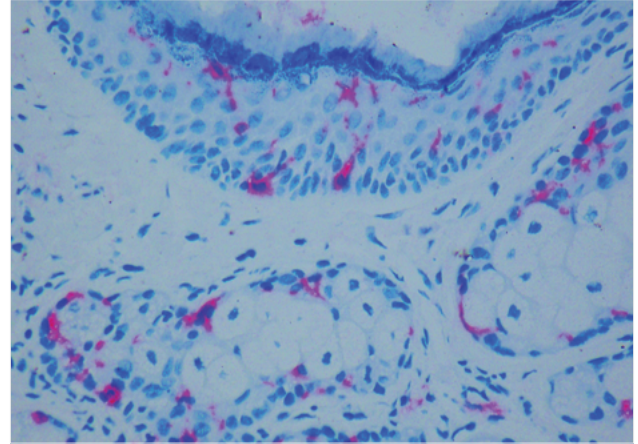
İmmünohistokimyasal çalışmada HMB-45 ve Melan-A epidermis bazal tabakasında yerleşimli melanositlerin belirlenmesine yardımcı oldu. CD1a ve Langerin ile epidermis ve kıl foliküllerini içeren deri eklerinin farklı suprabazal tabakalarındaki Langerhans hücreleri işaretlendi (Resim 1). Boyanmada, tüm olgularda Langerhans hücreleri bulundu, 8 olguda ise melanositler ne HMB-45 ne de Melan-A ile saptanabildi (Resim 2). HMB-45 ve/veya Melan-A ile olgularımızın %88,2 sinde melanositler saptandı, %11,8 'inde ise görülmedi (Resim 3).

Araştırmada ele alınan olgularda immünohistokimyasal olarak Langerhans hücrelerinin CD1a ve Langerin ile boyanmaları ve melanositlerin Melan-A ve HMB-45 ile boyanmaları açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler yapılırken t testinden yararlanılmıştır.

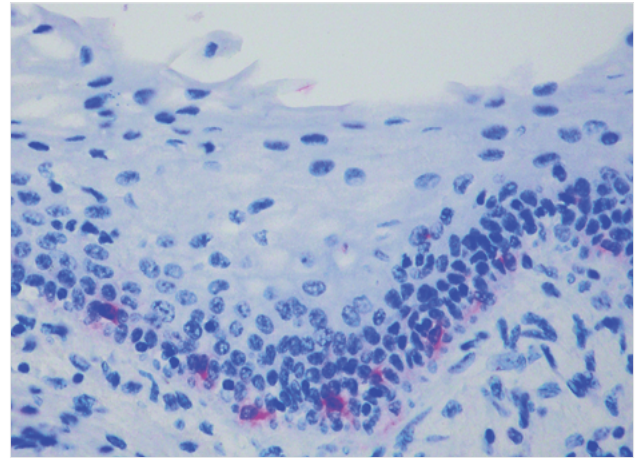
İlk olarak kurulan hipotezi ele alındığında, yapılan test sonucunda göre hipotez red edilmiştir. Yani olgular arasında CD1a ve Lange-

rin boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca CD1a ve Langerin boyanmalarına bakıldığında; CD1a ile daha çok Langerhans hücresi boyanmakta olduğu görülmektedir (Tablo 1).

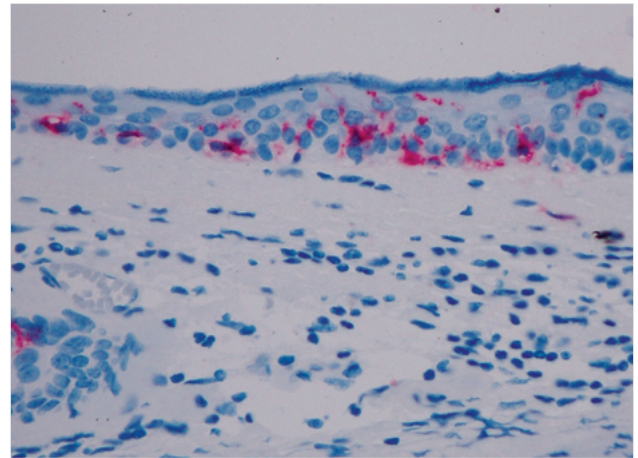
İkinci hipotez için yapılan t test sonuçlarına göre hipotez red edilmiştir. Yani immünohistokimyasal olarak melanositlerin Melan-A



Resim 1. Melanosit izlenmeyen olgularda; Langerin (+) Langerhans hücreleri (x400)



Resim 2. Melanosit izlenmeyen olgularda; CD1a (+) Langerhans hücreleri (x400)



Resim 3. Melanositlerde Melan-A (+) liği (x400)

ve HMB-45 ile boyanmaları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca Melan-A ve HMB-45 ile boyanmalarına bakıldığında; HMB-45 ile daha fazla boyanma tespit edilmiştir (Tablo 2).

Olgularımızın Melanosit/ Langerhans hücresi oranlarının hesaplayarak yeni bir değişken oluşturulmuştur. Daha sonra, bu oranın tanımlayıcı istatistikleri ve farklılığı ölçmek için kullanılan "one sample t test" ine ilişkin değerleri verilmiştir (Tablo 3). Burada görüldüğü gibi $p < 0,05$ 'ten olduğu için hipotez red edilmiştir. Yani hastalar arasında Melanosit/ Langerhans hücresi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p = 0,00$).

Tartışma

Matür kistik teratomlar benign olmakla birlikte olağan dışı gelişimi ve insan vücudundaki herhangi bir dokuyu çok iyi tekrar yapabilme becerisi açısından hala yoğun araştırmaların konusudur. Hücre birimleri ve arşitektürel yapıları bakımından orijinaline yakın bir vücut yapımı gösteren matür kistik teratomlar, fetiform teratomlardan çok daha sık görülmeleri nedeniyle insan vücut organizasyonunun nasıl yapılandığını araştırmakta yol gösterici olabilir. Çok nadir görülen ve malforme fetüse benzer (fetiform yapı) yüksek derecede farklılaşmış ve organize yapılar oluşturan bu fetiform teratomlar bu tür embriyonal ilişkileri incelemek için iyi

Tablo 1. CD 1a ve Langerin Karşılaştırılması

	Langerin	df	Sig.	Ortalama	C.I. (%95)	
					Alt	Üst
CD1a	27,383	509	0,00	4	4	5
Langerin	32,538	509	0,00	3	3	4

CD 1a: Cluster of Differentiation 1a

İmmünohistokimyasal olarak Langerhans hücrelerinin CD1a ve Langerin ile boyanmaları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 2. Melan-A ve HMB-45 Karşılaştırılması

	t	df	Sig.	Ortalama Fark	C.I. (%95)	
					Alt	Üst
HMB-45	13,875	509	0,00	2	2	3
Melan-A	12,451	509	0,00	1	1	1

Melan A/MART-1: Melanoma Antigens recognized by T cells-1

HMB-45: Human Melanoma Black-45

İmmünohistokimyasal olarak melanositlerin Melan-A ve HMB-45 ile boyanmaları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 3. Melanosit-Langerhans Ortalaması

	Sıklık	Ortalama	Standart	Standart	C.I. (%95)	
					Alt	Üst
	510	0,27	0,6	0,03		
Melanosit/Langerhans	t	df	Sig.	C.I. (%95)		
	10,1	509	0,00	0,22	0,32	

Hastalar arasında Melanosit/ Langerhans hücresi oranları arasında fark görülmektedir

bir materyal oluşturmakla birlikte çok az görülmeleri nedeniyle bu araştırma için kullanılmadı (9, 10).

Melanositler, nöral krestten göç eden öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alırlar. Gelişimleri de bununla uyumlu olarak kraniokaudal yönde olur (11). Melanositler göz, iç kulak, kıl matriksi, müköz membranlar ve santral sinir sisteminde de bulunmakla birlikte, insanlarda en çok çalışma derideki melanositlerle yapılmıştır. Epiderminin stratum bazalesinde yerleşimlidir. Genellikle komşu keratinositlerden küçüktür. Çevresine berrak bir boşluk bulunan elonge ya da ovoid nüveye sahiptir. Melanositlerin dendritik yapısı H&E kesitlerde genellikle seçilememektedir.

1868 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanan Langerhans hücreleri, tüm stratifiye epitellerde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında yerleşen mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir. Bu hücrelerin derinin çok katlı skuamöz epitelin dışında oküler, oral ve vajinal yüzeylerdeki mukozal epitel tabakasında immatür formda buldukları düşünülmektedir. Epitel bariyerini aşan patojenleri yakalayıp matürasyon fazına geçtikten sonra bu bilgiyi lenfatikler yoluyla lenf nodlarındaki T hücrelerine sundukları öne sürülmektedir (12-14). Son çalışmalarda ise dokulardan köken alan migratuar Langerhans hücrelerinin; T hücrelerine antijen sunumunda indirek göreve sahip olduğu, bunu da lenf nodlarında yerleşimli Langerhans hücrelerine antijen sunarak gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (15).

20.yüzyılın ortalarında Masson, Langerhans hücrelerinin melanositlerle ilişkili olabileceğini, 1963 yılında ise Breathnach ise nöral bir eleman gibi görev yaptığını savunmuştur (16). Bunları takiben pek çok çalışma yapılmış olup bu hücrelerin kemik iliğinden kaynaklanan monositik, myeloid ya da lenfoid orijinli olduğu hipotezi ortaya konmuştur (17). Bugün pek çok kaynakta Langerhans hücrelerinin mezenkimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD 34 (+) kök hücrelerinden köken aldığı ileri sürülmektedir (4-7).

C tipinde bir lektin yapısında, Langerhans hücrelerinin yüzeyinde yerleşimli endositik bir reseptör olan Langerinin Birbeck granüllerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür (18). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Birbeck granülleri ve Langerinin immünite için zorunlu olmadığı fakat Langerhans hücrelerini diğer dendritik hücrelerden ayırmada en uygun belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (19). Langerhans hücreleri S100, CD1a ve daha spesifik olarak Langerin ile belirlenmektedir.

Literatürde; overin matür kistik teratomlarındaki melanositler ve Langerhans hücreleri ile ilişkisine dair sadece bir yayın mevcuttur (8). Bu 30 olgulu çalışmada, deri eklerinin olmadığı sadece epidermal tabakadan oluşan 7 olguda Melan-A ve HMB-45 ile melanositler, CD1a ile Langerhans hücreleri saptanmamış olup, S100 ile de bu hücreler gösterilememiştir. Her üç germ yaprağına ait elemanın bulunduğu, dağınık halde bulunan epiderminde melanositlerin saptanmadığı vakalarda Langerhans hücrelerinin olmayışı dikkatlerini çekmiştir.

Sonuç

İnsan vücuduna en yakın neoplazi olan overin matür kistik teratomlarına ait embriyonik dokularda, bu iki hücre tipinin ilişkili olabileceği söylenmiş, immünohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopik bulguları ile Langerhans hücrelerinin melanositler gibi nöral krest kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür.

45 olguluk çalışmamızda sadece 2 olgunun deri ekleri içermeyen epidermisten, 25 olgunun ise epidermis ve deri eklerinden oluştuğunu gördük. Geriye kalan 18 olgu ise epidermis ve eklerinin yanında değişen miktarlarda diğer germ yapraklarına ait elemanlar içermekteydi.

Çalışmamızda toplam 45 olguya yapılan kesitlere Langerhans hücrelerini belirlemek amacıyla CD1a, Langerin, melanositleri belirlemek amacıyla HMB-45 ve Melan-A antikorları uygulandı. Her olguda aynı alandaki hücreleri karşılaştırmamız mümkün olmadığından, olgularda rastgele seçilen 10 alandaki Melanosit/Keratinosit ve Langerhans hücresi/Keratinosit oranlarını değerlendirdik. Boyanmada dikkat çeken; tüm olgularda Langerhans hücrelerinin CD1a ve/veya Langerin ile pozitif bulunup, 8 olguda melanositlerin ne HMB-45 ne de Melan-A ile saptanamamasıydı.

Bizim çalışmamızda da CD1a ile daha çok Langerhans hücresi boyandığını gördük. Ayrıca melanositlerde HMB-45 ile Melan-A'ya göre daha fazla boyanma gözlemledik (20).

Melanosit/Keratinosit ve Langerhans/Keratinosit sayımını ışık mikroskobu ile H&E kesitlerde yaptık ve standart ortalamasını verdik. Literatürde mm²'ye düşen sayı olarak hesaplanan bu ölçümler son dönemde lazer tarama mikroskoplarıyla üç boyutlu olarak yapılmaktadır (21). Aynı alanları sayamamız nedeniyle ideal koşullar sağlanamamakla birlikte, Muretto'nun yayınında da bu yöntemle değinilmemiştir (8). Ek olarak bu çalışmada Langerhans hücreleri için spesifik olduğu bilinen Langerin kullanılmamıştır. Hem Langerhans hem de melanositleri boyayan nonspesifik bir belirteç olan S100 kullanılmıştır. Melanosit/Keratinosit ve Langerhans/Keratinosit için yaptığımız istatistik ile çalışmamızda örneklediğimiz olgu sayısının melanosit ve Langerhans hücreleri arasında bağlantı kurabilmek için yetersiz olduğu sonucuna vardık.

Aslında omurgalı embriyolar üzerinde çok daha iyi bulgulara ulaşılabilecek bu çalışmayı insan vücuduna en yakın tümör olan matür kistik teratomlarla yaptık. Normal embriyogenez modeli olarak kabul edilebilir bir tümör olan matür kistik teratomlarda Langerhans hücrelerinin, melanositlerin köken aldığı bugün için bilinen nöral krest dışında bir kaynaktan gelişmiş olabileceği ve bu iki hücre arasında embriyolojik gelişme yerleri (nöral krest) olarak ilişki olamayabileceği sonucuna vardık. Ancak, Langerhans hücreleri yine de melanositler gibi nöral krest kaynaklı olup, epidermal yerleşimleri esnasında birbirlerinden farklı bir davranış da gösteriyor olabilirler.

İleride, omurgalı embriyolarında ve embriyonal yapılanma düzenini en iyi taklit eden bir neoplazi olan matür kistik teratomlarda yapılacak daha geniş çalışmalar Langerhans hücrelerinin kaynağını aydınlatmaya yardımcı olacaktır. Genel olarak, bu çalışmada olduğu gibi, tümörögenezi araştırarak embriyogenez, embriyogenez kullanarak tümörögenez hakkında daha aydınlatıcı bilgilere ulaşılabileceğini düşünüyoruz. Bu ilişkilerin anlaşılmasında ilk sırada yer alması gereken tümörler; bizim bu çalışmamızda olduğu gibi germ hücreli tümörler olarak görülmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - P.Y., E.R.B.; Tasarım - P.Y., K.B.; Denetleme - P.Y, M.Ö, E.R.B.; Malzemeler - P.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - P.Y.; Analiz ve/veya yorum - P.Y, E.R.B.; Literatür taraması - P.Y.; Yazıyı yazan - P.Y.; Eleştirel inceleme - P.Y, K.B, E.R.B

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committe Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - P.Y., E.R.B.; Design - P.Y., K.B.; Supervision - P.Y, M.Ö, E.R.B.; Materials - P.Y.; Data Collection and/or Processing - P.Y.; Analysis and/or Interpretation - P.Y, E.R.B.; Literature Review - P.Y.; Writing - P.Y.; Critical Review - P.Y, K.B, E.R.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Tavassoli FA, Devilee P. WHO histological classification of tumours of the ovary In Tavassoli FA, Devilee P. (eds) WHO classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital organs. IARC Press, Lyon; 2003.pp.114-5.
2. Becker SW Jr, Zimmermann AA. Further studies on melanocytes and melanogenesis in the human fetus and newborn. J Invest Dermatol 1955; 25: 103-12. [\[CrossRef\]](#)
3. Kierszenbaum AL: Örtü Sistemi-Deri. In Histoloji ve Hücre Biyolojisi, çev ed: Prof Ramazan Demir, Ankara, Palme Yayınları, 2006.p.299-318.
4. Foster CA, Holbrook KA. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin: cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. Am J Anat 1989; 184: 157-64. [\[CrossRef\]](#)
5. Foster CA, Holbrook KA, Farr AG. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin: expression of HLA-DR and OKT-6 determinants. J Invest Dermatol 1986; 86: 240-3. [\[CrossRef\]](#)
6. Ross MH, Pawlina W. Cells of the Epidermis. In Histology, 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2006.pp.446-788.
7. Bell D, Young JW, Bancheau J. Dendritic cells. Adv. Immunol. 1999; 72: 255-324. [\[CrossRef\]](#)
8. Muretto P. The relationship of Langerhans cells to melanocytes and Schwann cells in mature cystic teratomas of the ovary. Int J Surg Pathol 2007; 15: 266-71. [\[CrossRef\]](#)
9. Weiss JR, Burgess JR, Kaplan KJ. Fetiform Teratoma (Homunculus). Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2006.pp.1552-6.
10. Greenberg JA, Clancy TE. Fetiform Teratoma (Homunculus) Rev Obstet Gynecol. 2008; 1: 95-6.

11. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol* 2005; 20: 637-43. [\[CrossRef\]](#)
12. Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. *Nat. Rev. Immunol* 2007;7: 543-55. [\[CrossRef\]](#)
13. Steinman RM and Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 351-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Larregina AT and Falo LD. Changing paradigms in cutaneous immunology: Adapting with dendritic cells. *J. Invest. Dermatol* 2005; 124: 1-12. [\[CrossRef\]](#)
15. Carbone, FR, Belz, GT and Heath WR. Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 655-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Breathnach AS. The cell of Langerhans. *Int Rev Cytol* 1965; 18: 1-28. [\[CrossRef\]](#)
17. Galy A, Travis M, Cen D, Chen B. Human T, B, natural killer, and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity* 1995; 3: 459-73. [\[CrossRef\]](#)
18. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, et al. A novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* Jan 2000; 12: 71-81. [\[CrossRef\]](#)
19. Kissenpfennig A, Ait-Yahia S, Clair-Moninot V, Stössel H, Badell E, Bordat Y, et al. Disruption of the Langerin/CD207 gene abolishes Birbeck granules without a marked loss of Langerhans cell function. *Mol. Cell. Biol* 2005; 25: 88-99. [\[CrossRef\]](#)
20. Shabrawi-Caelen, Laila El MD Kerl, Helmut MD Cerroni, Lorenzo MD Melan-A. Not a Helpful Marker in Distinction between Melanoma In Situ on Sun-Damaged Skin and Pigmented Actinic Keratosis cells. *The American Journal of Dermatopathology* 2004.pp.364-6.
21. Bauer J, Bahmer FA, Wörl J, Neuhuber W, Schuler G, Fartasch M. A Strikingly Constant Ratio Exists Between Langerhans Cells and Other Epidermal Cells in Human Skin. A Stereologic Study Using the Optical Disector Method and the Confocal Laser Scanning Microscope *Journal of Investigative Dermatology*; 2001; 116: 313-8.