

Primer Hepatik Karsinomalarda Alfa-1 Antitripsin Birikimi

Dr. Figen BORAN, Dr. Seyhan VARİNLİ, Dr. Çetin KOÇAK

Özet: Kalıtsal olarak geçen bir hastalık olan Alfa-1-Antitripsin (A-1-AT) eksikliği genellikle pulmoner amfizem ve hepatik siroz ile biraradadır. Bu durumda karaciğerde diastaza dirençli PAS-pozitif globüllerin intrasitoplazmik birikimi gözlenir.

Bu çalışmada 21 karaciğer karsinomu olgusunda parafine gömülmüş karaciğer iğne biyopsi doku örneklerinde retrospektif çalışma yapıldı. Işık mikroskopunda diastaza dirençli PAS pozitif globüllerin izlendiği örneklerde immünoperoksidaz metod ile A-1-AT araştırıldı. Bu tümör olgularının 14'ünde diastaza dirençli PAS pozitif globüller pozitif immünoreaksiyon gösterdi. Bazı tümör olgularında tümöre komşu nonneoplastik karaciğer hücrelerinde de pozitif reaksiyon saptandı. Bu bulgular A-1-AT birikimi ile primer karaciğer karsinomu arasında bir ilişkinin varlığını ortaya koydu. Prospektif çalışmalarla, hepatomalı hastalarda koordine serum ve doku araştırmalarının A-1-AT eksikliğini saptamada daha anlamlı veriler verebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Alfa-1-Antitripsin, hepatosellüler karsinoma, Hereditör hastalıklar, Pulmoner amfizem.

Bir glukoprotein olan A-1-AT Alfa globulin fraksiyonunun majör kısmıdır. Tripsin için insan serumunun inhibitör kapasitesinin yaklaşık %90'ı A-1-AT tarafından karşılanır(6).

Bu antienzim tek kaynağı karaciğerdir,

Summary: A₁-ANTITRYPSIN DEPOSITION IN PRIMER HEPATIC CARCINOMAS

The inherited disorder, A-1-AT deficiency has been associated both with pulmonary emphysema and hepatic cirrhosis. In addition to being affected by fibrosis or cirrhosis the liver contains distinctive PAS-positive, diastase resistant intracytoplasmic globules in periportal hepatocytes. With the use of immuno peroxidase methods, paraffin hepatic carcinoma was tested for alpha-1-antitrypsin (A-1-AT) deposition and was compared for sensitivity with the PAS reaction. Specific A-1-AT immunoreactivity was present in tumor cells in 14 cases, either alone or in combination with positive nonneoplastic hepatocytes. These findings confirm an association between hepatic disposition of A-1-AT and occurrence of primary liver carcinoma. Further are needed to extend these observations.

Key Words: Alpha-1-antitrypsin, Hepatocellular carcinoma. Hereditary disease, Pulmonary emphysema.

diğer proteolitik enzimler örneğin kollegenazı, elastazı, lökosit proteazı da inhibe eder (1-3).

A-1-AT'nin hastalıklardaki önemi ilk kez 1963 yılında Eriksson tarafından ortaya konulmuş ve kronik akciğer hastalığı ile A-1-AT eksikliğinin birarada bulunduğu rapor edilmiştir (1). Eriksson A-1-AT eksikliği ve familial amfizemin yaşanın ilk yıllarında geliştiğini ve bu hastalığın konjenital metabolizma hatası ol-

Çukurova U. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı
Bu çalışma 5-10 Kasım 1991 tarihleri arasında yapılan Dokuzuncu Ulusal Gastroenteroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

duğunu rapor etmiş ve kodominant bir miras olarak taşındığını, heterozigot veya monozigot eksikliklerin söz konusu olabileceğini ortaya koymuştur (1). Hastalarda genellikle neonatal sarılık, erken çocukluk evresi sirozu, pulmoner amfizem ve/veya adult evri sirozu mevcuttur. Bu kalıtsal pattern proteaz inhibitörünün (Pi) kontrolü altındadır ve Pi, PiZ genotipi ile ilişkilidir (4). Hepatosellüler karsinomada PiZ geninin ilişkisi giderek artan bir oranda gösterilmeye başlanmış ve bu önemli antiproteolitik enzimin serumdaki düşük değerleri üzerinde durulmuştur.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada 1976-1991 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Hepatosellüler karsinoma tanısı almış geniş bir seri içerisinde 21 olgu ışık mikroskopik düzeyde yeniden incelenerek çalışma grubu için seçildi. Karaciğer iğne biyopsilerinin parafine gömülmüş doku örneklerinden 6-7 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere Hematoksilin-Eosin boyası dışında tüm karaciğer dokularına rutin olarak uygulanan histokimyasal yöntemler uygulandı (Van Gieson, Masson's Trichrome, PAS, diastaz-PAS, Reticulin, Prussian mavisi). Özellikle PAS ve diastazlı PAS boyaları dikkatle değerlendirildi. İntrasitoplazmik globüller içerdiği düşünülen ve A-1-AT globülleri için şüpheli olgular çalışma grubuna alındı. Bu 21 örneği monoklonal avidinbiotin Compmeks yöntem ile immünoperoksidaz boyama uygulandı. Fotoğraflar Reiter marka mikroskopda çekildi.

BULGULAR

Çalışma grubu için seçilen 21 olgunun en genci 32 en yaşlısı 71 yaşında idi. Ortalama yaş 51 olarak saptandı. Vakaların 14'ü erkek, yedisi kadın idi. Böylece erkek kadın oranı 2:1 olarak bulundu. Olguların progresleri hakkında detaylı bir bilgi elde edilemedi. Otopsi arşiv taramalarında bu hastalara ait otopsi

raporuna rastlanmadı. Hasta dosyalarının incelenmesi sonucu yirmi olgunun hiçbirinde kronik pulmoner bir hastalığın karaciğer hastalığına eşlik ettiği gözlenmedi. Yalnızca en yaşlı olguda kronik obsrükatif akciğer hastalığı mevcuttu. Yine hiç bir olguya A-1-AT eksikliğini araştırmak amacıyla koromozom tetkiki uygulanmamıştı. Yirmibir olgunun 17'sinde tümörün sirotik bir zeminde geliştiği gözlemlendi. Diğer dört olguda da portal alanlarda fibrozisin varlığı saptandı. Vakalara ait parafin doku kesitlerine uygulanan PAS ve diastazlı PAS boyaları ile kırmızı pembe renkli immünperoksidaz yöntem ile uygulanan A-1-AT antijeni ile kırmızı-kahverengi renkte intrasellüler inklüzyonların özellikle periportal hepatositlerdeki birikimi izlendi.

Bu inklüzyonların genellikle 3 tipte olduğu gözlemlendi.

1- Tip 1: İrregüler, uzamış, Mallory alkolik hyalen cisimciğini anımsatan inklüzyonlar (Resim-1)

2- Tip 2: Yuvarlak, keskin sınırlı veya oval, genellikle tek cisimcikler (Resim-2).

3- Tip 3: Solid granüler yada globüler, değişik büyüklükte sıklıkla multipl nadiren tek, hematoksilin-eozin ile de gözlenen cisimcikler (Resim-3).

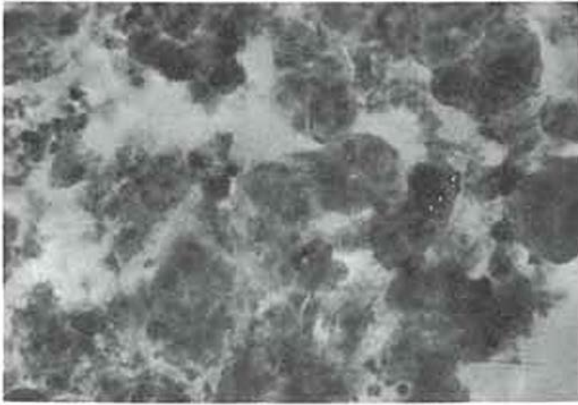
Olguların dördü (%19,1) Tip 1, altısı (%28,6) Tip 2, onbiri (%52,3) Tip 3 inklüzyonlar içermekteydi. Bu inklüzyonların tipi ile tümörün paterni arasında bir ilişki yoktu. Olguların yaklaşık yarısında (%52,3) nonneoplastik karaciğer hücrelerinde de pozitif boyanma saptandı.

TARTIŞMA

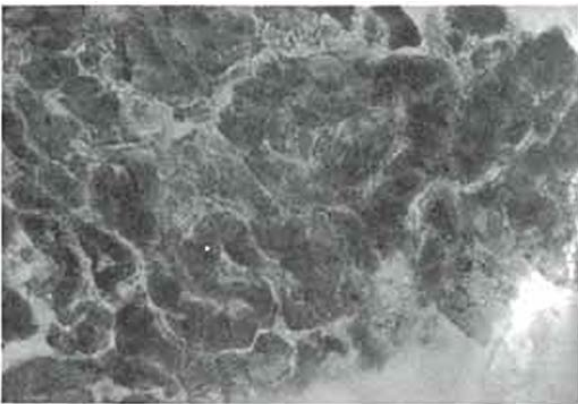
Serum A-1-At sentezini belirleyen kodominant allellerin yalnızca PiZ geni ile ilişkisi açıkça gösterilmiştir (5). Bu genin double-dose varlığı ile homozigot A-1-AT eksikliği ortaya çıkar ve bu durumda serumda konsantrasyo-



Resim 1: Hepatosellüler karsinoma olgusunda intrasitoplazmik, irregüler, Mallory cisimciğini anımsatan (Tip-1) A-1-AT birikimi. Avidin - Biotin Complex A1AT x 750.



Resim 2: Hepatosellüler karsinoma olgusunda intrasitoplazmik globüler A-1-AT birikimi (Tip-2) Avidin Biotin Complex A1AT X 750.



Resim 3: Hepatosellüler karsinomada intrasitoplazmik grânüller veya globüler multipl A-1-AT inklüzyonları (Tip-3) Avidin Biotin Complex A1AT X 750.

nu ancak normalin %10-15'i kadardır (5). Hastalarda kronik akciğer hastalığı yaygındır, ancak klinik bulgular olgudan olguya değişir (5). Bazen Palmer ve arkadaşlarının da belirttiği gibi hiçbir pulmoner manifestasyon göstermeyen A-1-AT eksikliği olguları saptanabilir (5) nitekim Palmer ve arkadaşları çalıştıkları primer karaciğer karsinomalı 21 olgunun hiçbirinde ne pulmoner amfizem nede familial karaciğer hastalığı gözlemediklerini bildirmişlerdir (5). Bu konuda Hogges tarafından yapılan bir başka kapsamlı araştırmada ise 34 olgunun 25'inde (%73,5) oranında amfizem ile seyreden kronik bir akciğer hastalığının bulunduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda olaya eşlik eden kronik akciğer hastalığı tek bir olguda saptanmıştır (%4,5). Bu düşük oranın nedeni Palmer ve arkadaşlarının ileri sürdüğü gibi karaciğer karsinomalarında A-1-AT eksikliğinin kronik akciğer hastalığından bağımsız görülebileceği fikri ile uyumlu olabilir. Ancak, hastalar A-1-AT yönünden araştırılmadıkları için kronik bir akciğer hastalığı gözden kaçırılmış ya da raporlara işlenmemiş de olabilir. Çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında A-1-AT eksikliğinden dolayı hepatoma gelişmesi sıklığında bir tarih belirliliği hatta predispozan bir A-1-AT eksikliğinin oranları hakkında kesin bulgular saptanmamıştır. Larsen 1978'de 246 adult PiZ taşıyıcısının sürvayıcılığını incelediğinde 27 hastanın siroz ve bunların da sekizinin hepatosellüler karsinoma ile sonuçlandığını göstermiştir (4). Govardarajan ve arkadaşları ise 124 hasta ve 2010 sağlıklı olguyu kapsayan serilerinde heterozigot taşıyıcıların progreslerinde hepatosellüler karsinoma saptamadıklarını bildirmişlerdir (4). Benzer çalışmalar İtalya, Yunanistan, İskandinavya hatta yüksek insidanslı tümör bölgesi olan Güney Afrika'da yapılmış ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (4). Bizim çalışmamızda olgularımızda kromozom araştırılması yapılamamıştır. Serum A-1-AT düzeyinin de araştırılmadığı olgularımız yukardaki tartışmaya ışık tutacak özellik taşımamaktadır. Halmer ve arkadaşla-

rı yaptıkları çalışmalarda primer karaciğer tümörlü olgularda irregüler, tek globüler, multipl globüler veya granüler olmak üzere üç tip intrasitoplazmik inklüzyondan söz etmişlerdir (1,3). Bu çalışmada da her üç tip hücrel inklüzyon saptanmıştır.

Palmer ve arkadaşları ile Eriksson ve arkadaşları değişik araştırma gruplarında nonneoplastik karaciğer hücrelerinde de %50-60 oranında intrasitoplazmik inklüzyonun görüldüğünü bildirmişlerdir (1,2,3,7). Bu çalışmada incelenen 21 olgunun onbirinde (%52,3) A-1-AT inklüzyonlarının periportal nonneoplastik hepatositlerde de izlendiği dikkati çekmiştir. Yine araştırmacılar A-1-AT depozitlerinin görüldüğü karaciğer tümör olgularında yüksek oranlarda siroz veya portal fibrozisin varlığına dikkat çekmişlerdir (1,3,6). Yaptığımız bu çalışmada tümöre eşlik eden siroz olguları %80,9 oranında bulundu. Diğer olgularda ise portal fibrozis saptandı.

KAYNAKLAR

1. Palmer, EP., Wolfe, HJ.: Alpha-one-antitrypsin Deposition in Primary Hepatic Carcinomas. Arch. Pathol Lab. Med. 100: 232-236, 1976.
2. Eriksson S, Hagerstrand I: Cirrhosis and malignant hepatoma in alpha-one-antitrypsin deficiency. Acta Med. Scand 195: 451-458.
3. Palmer, EP., Wolfe, HJ., Gherardi, GJ.: Hepatic Changes in Adult alpha-one-antitrypsin Deficiency. Gastroenterology 65: 284-293, 1973
4. Mac Sween, RN., Anthony, PP., Scheuer, PJ.: Pathology of the Liver. Churchill Livingstone, Edinburgh,

SONUÇ

İlk kez 1963'de Eriksson tarafından A-1-AT eksikliği ve yaşamın ilk yıllarında gelişen amfizemin birlikte görüldüğü bir hastalık olarak ileri sürülen ve pek çok araştırmaya konu olan, 1986 yılında ise yine Eriksson tarafından A-1-AT eksikliği ile siroz ve primer karaciğer karsinomaları arasında belirgin bir ilişkinin bulunduğu savunulan ve böylece yeni bir boyut kazanan bu hastalık çalışmamıza konu olmuştur. Çalışmamızın sonucunda PAS ve diastazlı PAS boyanmanın az sensitif ve az spesifik olduğu gözlenmiş, A-1-AT depozisyonunu dokuda aramak için daha kullanışlı bir metod olan immünperoksidaz reaksiyonunun uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Histokimyasal, immünohistokimyasal metodların eş zamanlı kullanımı ve serum tetkiklerinin yardımıyla A-1-AT'nin daha yüksek insidansı saptanabilir. Ayrıca prospektif serum ve doku çalışmaları ile A-1-AT depozisyonunun araştırılması primer hepatik karsinomalarda gerekli ve önemlidir.

London, Melbourne and New York, 1987, Second Edition pp: 603, 606.

5. Berg, NO., Eriksson, S.: Liver Disease in Adults with Alpha-one-antitrypsin Deficiency. New Eng J. Med. 21: 1264-1267, 1972
6. Williams, WD, Fajardo, LF.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. A Hereditary Enigma, Am. J. Clin. Pathol. 61: 311-320, 1974.
7. Gitlin, D., Perricelli, A.: Synthesis of Serum Albumin, Prealbumin, Alpha-fetoprotein, Alpha-1-Antitrypsin and Transferrin by Human Yolk Sac. Nature 228: 995-997, 1970.