

ALFA-1 ANTİTRİPSİN YETERSİZLİĞİ (Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal Çalışma)

Doç. Dr. Uğur Çevikbaş*, Doç. Dr. Semra Sökücü**, Dr. Cüneyt Öngüt*,
Uzm. Dr. Mübeccel Demirkol**

ÖZET: İki aylık erkek çocukta doğumdan sonra görülen sarılık şikayeti nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Neonatal hepatit düşünülerek karaciğer iğne biopsisi uygulandı. Histopatolojik olarak ağır kolestaz, perilobüler bağ dokusu artışı saptandı. Alfa-1-Antitripsin yetersizliği düşünüldü. Dört ay sonra uygulanan iğne biopsisinde siroza gidiş görüldü. Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal (PAP) metodlarla Alfa-1-Antitripsin yetersizliği olduğu saptandı.

Vakanın nadir oluşu ve ağır seyretmesi nedeni ile yayınlamayı uygun gördük.

RESUME: 'L' Insuffisance du Alpha-1-Antitripsin: Un enfant de deux mois souffrait de L'ictère qui a commence quinze jours apres la naissance. On a execute une ponction biopsie hepatique. Dans L'examen Histopathologique on a observe une cholestase severe et une augmentation du tisseu fibreux dans les region perilobulaires. On a considere la maladie du L'Insuffisance du Alpha-1-Antitripsin 4 mois hotiques. Avec les methodes histochimiques et. Immunohistochimiques (PAP) on a precise L'Insuffisance de Alpha-1-Antitripsin.

En raison de la rarete de cette maladie qui une prognose grave on a decide de L'examiner profondement.

GİRİŞ

Alfa-1-Antitripsin (AAT) yetersizliği çocukluk çağıının kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanır. AAT karaciğerde sentez edilir. Bu, küçük molekülü bir glikoproteindir. Serumda Alfa-1-globülününü % 80-90'ını oluşturur. İn vitro olarak tripsin ve diğer protezların inhibitörüdür(5). Genetik olarak belirlenen çok varyantı vardır.

Bunlarla ilgili allel genleri otozomal dominant olarak iletilir. AAT yetersizliği kronik karaciğer hastalığı şeklinde görülmesi daha sonra siroza dönüşmesi ve komplikasyon olarak hepatoselüler karsinom gelişmesi nedeniyle nadir görülmesine karşın önemli karaciğer hastalıklarından biridir (1). Ayrıca neonatal hepatit, ekstra ve intrahepatik safra yolu anormallikleri ile birlikte görülebilir. Nadiren de akciğer enfizemi veya diğer organ hastalıkları ile birlikte olabilir (3,6). Hastalıkta siroz gelişmişse siroz makro, mikro veya mikst tipte gelişebilir.

Vakamız iki aylıkken kliniğimize müracaat etmiştir. Yapılan klinik, laboratuvar ve histopatolojik tetkiklerde AAT yetersizliğini destekler bulgular saptandı. Dört ay sonra yapılan tetkiklerde ise kesin AAT yetersizliği tanısı kondu. AAT yetersizliği, nadir görülmesi, hastanın takibi ve ağır seyretmesi nedeniyle çalışma kapsamına alındı.

MATERYEL VE METOD

Vakaya ayrı zamanda iki defa karaciğer iğne biopsisi yapıldı. Bu biopsi materyaline H.E. boyası dışında, Gomorinin gümüş, Masson trikrom, PAS, PAS+D, Demir ve ayrıca İmmunohistokimyasal (PAP) (7) boya metodları uygulandı.

* - İ.Ü.İ. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı - İstanbul.

** - İ.Ü.İ. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı - İstanbul.

8. Ulusal Patoloji Sempozyumunda tebliğ edilmiştir. 8-10 Ekim 1987 Samsun.

VAKA

İki aylık erkek çocukta, doğumdan birkaç gün sonra sarılık başlamış, zaman zaman akolik dışkı ve koyu idrar şikayetleri nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Çocuğun doğumu miadında ve normal olmuş. Anne ve baba birinci derecede akrabadır. Fizik muayenede karaciğer 4 parmak ele geldi. Sintigrafide neonatol hepatit düşünüldü. Ultrasonografide ise safra yollarında ve diğer yapılarda patoloji saptanmadı. Laboratuvar bulgularında karaciğer fonksiyon testlerinde normalden sapmalar görüldü. AAT düzeyi düşük bulundu. Hastaya iğne biopsisi yapıldı. AAT yetersizliği düşünülerek taburcu edildi.

Hasta dört ay sonra kliniğimize müracaat ettiğinde sarılığın zaman zaman azalıp çoğaldığı ve hepatosplenomegolinin arttığı saptandı. Hastaya ikinci defa iğne biopsisi uygulandı ve hasta kontrole çağırılmak üzere haliyle taburcu edildi.

Morfolojik Bulgular: Makroskopik olarak birinci biopside karaciğer dokusu yumuşak hafif sarı renkte görüldü. İkinci biopside ise sarı renk artmış, doku hafif sertleşmiş ve parçalı olarak dikkati çekti.

Histolojik olarak birinci biopside lobuler yapıda ve portal bölgelerde yer yer patolojik değişiklikler saptandı. Portal bölgelerde genişleme, hafif genç bağ dokusu artışı ve yer yer iltihap hücreleri görüldü. Ayrıca bazı portal bölgelerde safra kanalı yokluğu, hipoplazisi veya proliferasyonu dikkati çekti. Perilobuler hepatositler yer yer kaybolmuştu. Buradaki mevcut olan hepatositlerde ise safra birikimi görüldü (Resim 1). Ayrıca stoplazmada globüller saptandı. Bu globüller PAS+Diazotaz boyası ile pozitif boyama gösterdi. PAP metodu ile, uygulanan AAT için yeterli özellik görülmedi. Gümüş ve Masson trikrom boyalarında bağ dokusu artışı saptandı. Orcein boyasında HB_sAg için özellik yoktu. Demir boyası negatif saptandı.

İkinci defa yapılan iğne biopsisinde ise histopatolojik görünümün daha ağır seyrettiği dikkati çekti. Bağ dokusu yer yer lobusları kuşatmıştı. Bazı lobuslular pseudolobulus şekline dönüştüğü görüldü (Resim 2). Stoplazmadaki globüller PAS+Diazotaz ile (Resim 3) ve PAP yöntemi ile uygulanan AAT belirgin olarak boyanma özelliği gösterdi. Siroza gidiş dikkati çekti.

Vakanın parafin bloğundan yapılan Elektron mikroskopik çalışmasından kesin netice elde edilmedi.

TARTIŞMA

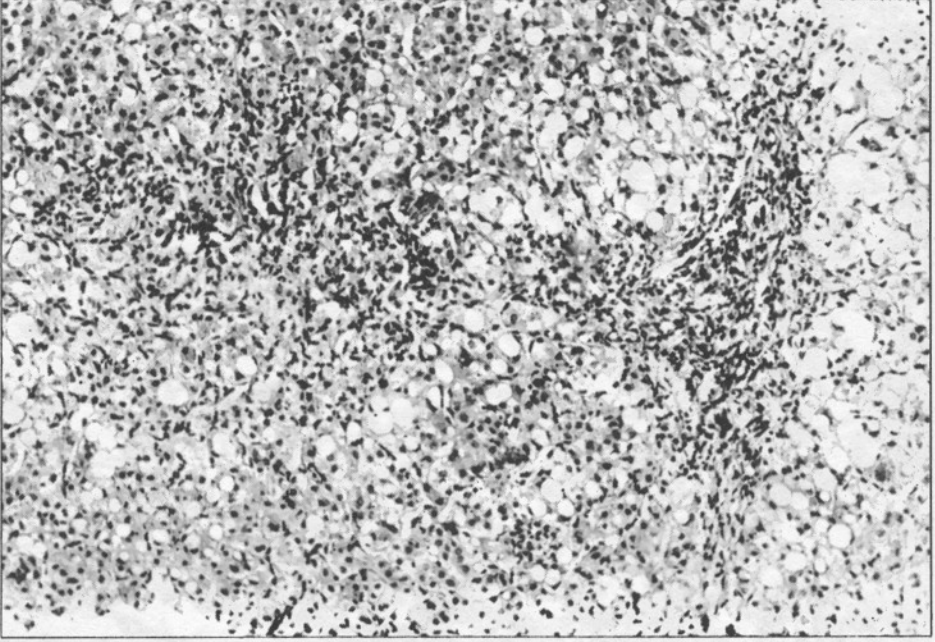
AAT yetersizliği çocukluk çağında görülen karaciğerin nadir hastalıklarından biridir. Erişkinlerde bu hastalık daha nadir görülür.

Klinik olarak doğuştan itibaren sarılık görülür. AAT düzeyi serumda düşüktür (9). Bizim vakamızda da doğuştan beri sarılık mevcut olup serumda AAT düşük düzeyde saptandı. Akraba evliliği de bu hastalığı desteklemektedir. Vakada Allel gen tayini memleket koşullarımız nedeniyle yapılmadı.

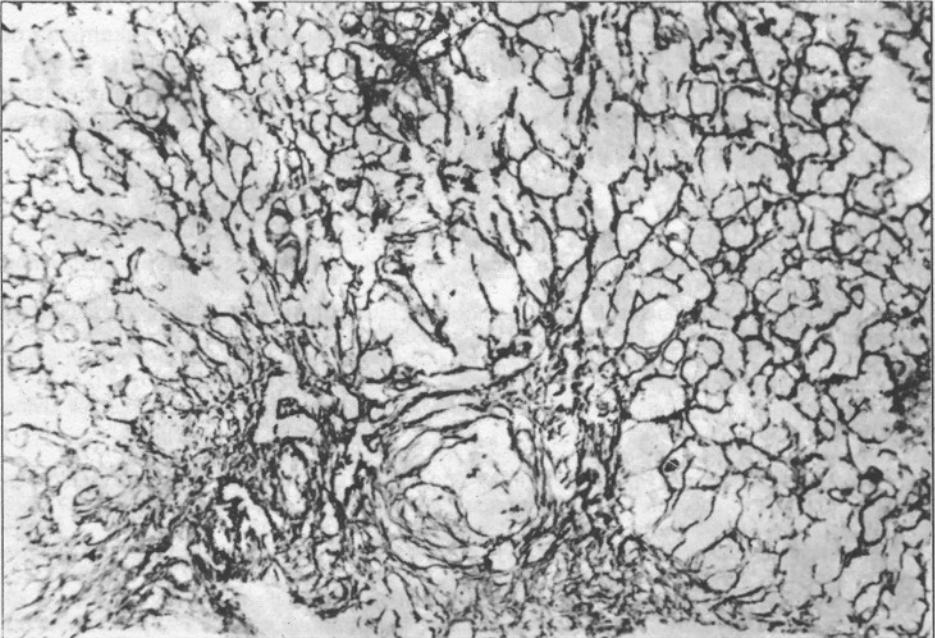
Morfolojik olarak makro ve mikro tipte siroz oluşmaktadır (4). Birinci biopside siroz görünümü saptanamadı. İkinci biopside ise yer yer sert ve parçalı oluşu siroz gelişeceğini kanıtlıyordu.

Histopatolojik olarak hepatositlerde globüllerin varlığı bu hastalığı düşündürür (8). Hadehowel ve arkadaşları (2) AAT yetersizliğini histopatolojik olarak üç şekilde geliştiğini vurgulamaktadır. Bunlardan ikincisinde duktal proliferasyon, portal fibrozis ve çabuk siroza gidiş belirtilmektedir. Prognozunda ağır seyrettiği vurgulanmaktadır.

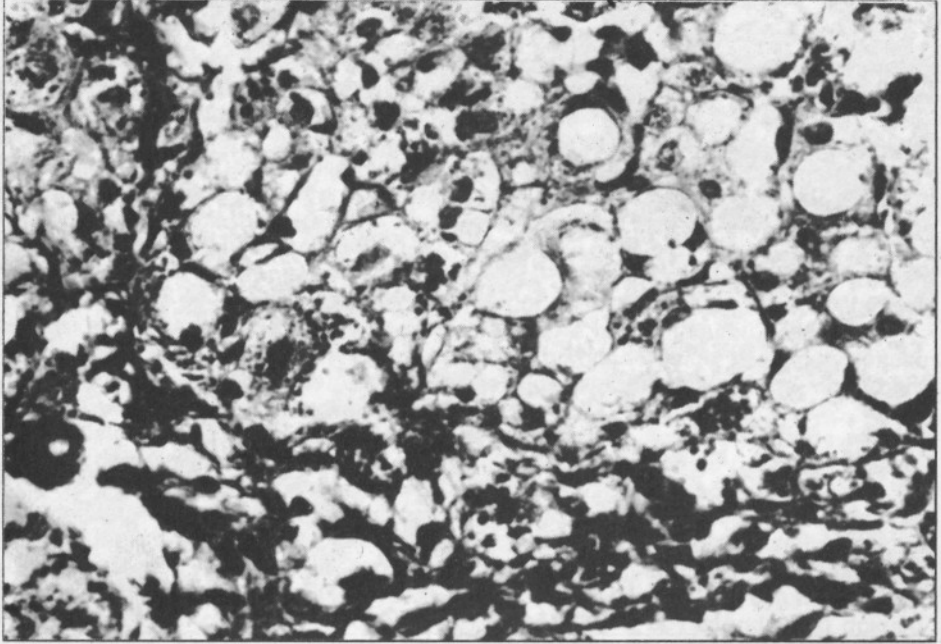
Bizim vakamızda da globüllerin özellikle PAP metodu ile pozitif boyanması bu hastalığı kanıtlamaktadır. Ayrıca özellikle ikinci biopsideki siroza gidişin ağır seyretmesi bu dönemi desteklemektedir.



Resim 1 - Portal bölgede genişleme, iltihap hücreleri, hepatositlerde safra birikimi görülmektedir. (H.E.X50) Prot No: 308 / 987



Resim 2 - İkinci biopside artmış bağ dokusu, pseudolobulasyon görülmektedir. (Gümüş boyasıX125) Prot No: 3112 / 87



Resim 3 - İkinci biopside vakanın hepatositlerinde PAS+D 1a pozitif globüller görülmektedir. (PAS+DX350)

Bu hastalıkta safra yollarında hipoplazide görülmektedir. Bizim vakamızda da aynı görünüm mevcuttur. Hastanın diğer organlarında patoloji saptanmadı.

AAT yetersizliği nadir görülen bir karaciğer hastalığı olması, ayrı zamanlarda iki defa iğne biopsisi yapılarak hastalığın takibi, hızlı seyretmesi ve siroz gelişmesi nedeni ile ilginç vaka olarak değerlendirdik.

KAYNAKLAR

- (1) - Berg N.O. and Eriksson S. : Liver Disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. New Engl. J. Med. 278. 1264. (1972).
- (2) - Hadchovel, M. and Gautier, M. : Histopathologic study of the liver in the early cholestatic phase of alpha-1-antitrypsin deficiency. Jour of Ped. 89, 211-215 (1976).
- (3) - Ganrot P.O., Laurell C.B., and Eriksson S. : Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. Scan. J. Clin. Lab. Invest. 19, 205. (1967).
- (4) - MacSween, R.N.M., Anthony P.P., Schever P.J. : Pathology of the liver. Churchill Livingstone London. p. 104-106. (1979).
- (5) - Morse, J.O. : Alpha-1-antitrypsin deficiency. N. Engl. J. Med. 299.1099 (1978).
- (6) - Odievre, M., Martin, J.P., Hadchovel, M. and Alagille, D. : Alpha-1-antitrypsin deficiency and liver disease in children: Phenotypes manifestations and prognosis, Pediatrics. 57, 226-231. (1976).
- (7) - Palmer, P.E., Delellis R.A., Wolfe : Immunohistochemistry of liver in alpha-1-antitrypsin deficiency. Am. J. Clin. Pathol. 62:350-354, (1974).
- (8) - Qızılbaş. A. and Young-Pang O. : Alpha-1-antitrypsin Liver disease differential diagnosis of PAS-Positive, Diastase-resistant globules in liver cell: Amer. Soc. Clin. Patho. 79: 697-7x2. (1982).
- (9) - Talbot, I.C. and Mowat, A.P. : Liver disease in infancy: histological features and relationship to alpha-1-antitrypsin phenotype. J. of Cl. Path. 28. 559-563 (1975).