

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve human papillomavirus (HPV) infeksiyonunda langerhans hücreleri (LH)*

Dr. Selda Seçkin** Dr. Fehmi Aksoy** Dr. Sevgi Tezcan*** Dr. İlkan Dünder***
Dr. Fırat Ortaç*** Dr. Hikmet Yavuz***

ÖZET

LH çok katlı yassı epitelde antijen üreten dendritik hücrelerdir. Normalde ve patolojik durumlarda serviks epitelinde LH çeşitli yoğunluklarda, dağılımda ve morfolojik özelliklerde saptanabilmektedir. CIN ve HPV infeksiyonunda belirlenen, farklı LH yoğunluğunun malign transformasyonla ilişkisi kesin değildir. 10 HPV infeksiyonlu, 30 CIN'li ve 12 CIN + HPV infeksiyonu bulunduran serviks biopsi materyali LH varlığı açısından anti-S 100 ile immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. Yalnızca CIN'li olgularda anti-S 100 ile boyanma oranı düşük iken, CIN + HPV infeksiyonu olanlarda boyanma oranı yüksek bulunmuştur. CIN ve/veya HPV lezyonları ile LH arasındaki olası ilişki tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Servikal intraepitelyal neoplazi, Human papillomavirüs, Langerhans hücreleri.

GİRİŞ

Langerhans hücreleri (LH) kemik iliği orijinli, monosit-makrofaj serisi hücrelerle aynı yüzey marker karakteristikleri taşıyan hücrelerdir.^{1,2} Tüm vücuda yayılmış olarak bulunurlar; çok katlı yassı epitelde, dermiste bağ dokusunda ve lenfatik kanallarda, deri eklerinde ve lenf nodlarında lokalizedirler.¹ Rutin yöntemle incelemede izlenemeyen LH immünohistokimyasal yöntemlerle (anti-S 100 protein, OKT6), enzim histokimyasal metodlar ile (ATP ase) ve EM ile gözlenebilirler.^{1,3} LH'nin değişen derecelerde dallanmalar gösterebilen dendritik uzantıları ve çubuk ya da raket şeklinde, sitoplazmada değişen miktarlarda yaygın olarak bulunabilen Birbeck granülleri vardır.¹ LH'nin pek çok immunolojik fonksiyonu olduğu bilinmektedir; T lenfositlere antijen üretimi bunlar arasındadır.^{1,3}

* Bu çalışma Jinekoloji Onkoloji Sempozyumunda (7-9 Ekim 1993, Ankara) sunulmuştur.

** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

SUMMARY

LC are antigen-processing dendritic cells of stratified squamous epithelium. LC can be demonstrated in cervix epithelium in normal and pathologic conditions, showing alterations in density, distribution and morphology. The relationship between the difference of LC density observed in CIN, HPV infections and malignancy is not clear. 10 HPV infected cervix, 30 CIN and 12 CIN + HPV infected cervix material were stained by anti-S 100 immunohistochemically to detect LC. In CIN cases, there was depletion of anti-S 100 (+) cells, whereas, in CIN + HPV infected materials LC numbers were increased. The possible relationship between CIN and/or HPV infections and LC were discussed.

Key Words: Cervical intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus, Langerhans cell.

Serviks çok katlı yassı epitelinde normalde bulunan LH'nin CIN, HPV infeksiyonu gibi çeşitli patolojik durumlarda, yoğunluğunda, dağılımında ve morfolojisinde meydana gelen değişiklikler son yıllarda pek çok çalışmanın konusu olmuştur.^{2,4,5,6,7,8,9,10}

Bu çalışmada 10 HPV infeksiyonlu, 30 CIN'li ve 12 CIN+HPV infeksiyonlu toplam 52 serviks biyopsi materyalinde LH varlığı ve morfolojisi immünohistokimyasal yöntemlerden anti-S 100 protein boyaması ile araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

52 serviks biopsi materyali, rutin takipten sonra kesit alınıp HE ile boyanmış ve incelenmiştir. CIN ve HPV infeksiyonu bulguları açısından değerlendirilen olguların tümünden yeniden kesitler elde edilmiştir. Immünohistokimyasal metod ile anti-papillomavirus ve anti-S 100 ile boyanmıştır. Ayrıca 10 histerektomi materyalinin servikisinden elde edilen kesitlere de kontrol olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-I:

| | | |
|-----------------------|---------|---|
| HPV İnfeksiyonu | 10 Olgu | Koilositik Atipi ve Anti-Papillomavirus (+) |
| CIN | 30 Olgu | 18 CIN I 10 CIN II 2 CIN III |
| CIN + HPV İnfeksiyonu | 12 Olgu | 8 CIN I 4 CIN II ve Koilositik Atipi veya Anti-Papillomavirus (+) |

Tablo-II:

| | |
|------------------------------------|----------------|
| | Anti-S 100 (+) |
| 10 HPV İnfeksiyonlu servikte | 2 |
| 30 CIN li servikte | 1 |
| 12 CIN + HPV infeksiyonlu servikte | 4 |

dirmek amacı ile anti-S 100 protein boyası uygulanmıştır.

BULGULAR

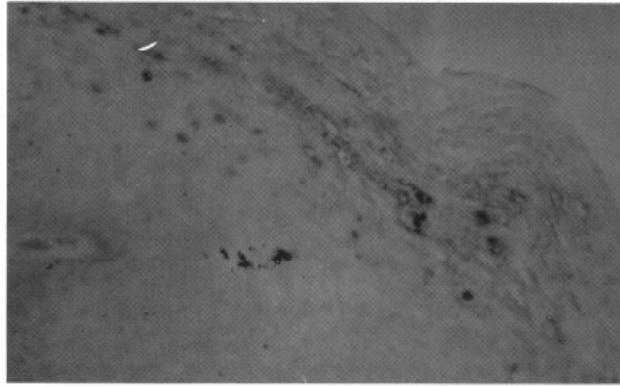
52 serviks biopsi materyalinden 10'unda HPV infeksiyonu bulguları (koilositik atipi) saptanmıştır. HE boyası ile elde edilen bu sonuca 2 olguda immün boyama da (+) olarak eşlik etmektedir. CIN olarak belirlenen 30 olgunun 18'i CIN I, 10'u CIN II, 2'si CIN III tanısı almışlardır. Anti-papillomavirus ile yapılan immün boyamada olguların hiçbirinde pozitivite saptanmamıştır. Ayrıca, 7 CIN I, 4 CIN II olgusunda HE ile koilositik atipi bulunmazken, immün boyama sonucu (+) olarak belirlenmiştir. Bir CIN I olgusunda ise hem HE, hem de anti-papillomavirus ile boyanma HPV infeksiyonu yönünde sonuç vermiştir; böylece, 12 olgu HPV infeksiyonu+CIN olarak ele alınmıştır (Tablo I).

Anti-S 100 protein uygulanan serviks kontrol materyallerinden dendritik uzantıları belirgin LH değişen yoğunluklarda saptanmışlardır. Çalışmaya alınan 10 HPV infeksiyonlu servikte 2 olguda, 30 CIN'li servikte 1 olguda, 12 CIN+HPV infeksiyonlu servikte 4 olguda anti-S 100 protein ile (+) sonuç elde edilmiştir (Tablo II). Anti-S 100 (+) LH, 4 CIN I, 1 CIN II olgusunda saptanmıştır (Resim 1,2).

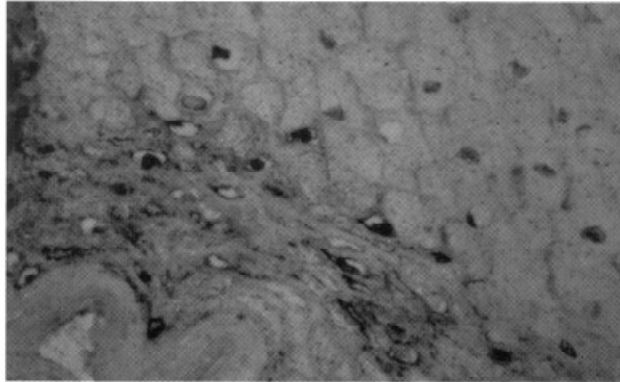
TARTIŞMA

Bazı deneysel çalışmalar LH'nin çok katlı yassı epitelde, malignite gelişimini engellemek amacı ile immün cevapta belli bir rol oynadığını ileri sürmektedirler.² HPV'nin ise çeşitli lokalizasyonlarda malignite gelişimi ile olan ilişkisi belirlenmiştir.²

Servikte HPV infeksiyonunda LH sayısında azalma



Resim 1: Anti-S 100 (+) CIN I olgusu (x 100).



Resim 2: Anti-S 100 (+) CIN II olgusu (x 200).

saptanan çalışmalar bulunmaktadır.^{2,3,4} LH'de azalma virusun direkt sitotoksik etkisine bağlı olabilir veya LH'nin epitelden rejyonel lenfoid dokuya göç ettiğini gösterebilir.⁴ Koilositozis ve viral replikasyon ile ilişkili olduğu belirlenen LH sayısında düşme lokal immün cevapta da azalmaya neden olur ve bu durum da HPV 16 ve 18 varlığında serviks kanseri gelişimine eşlik edebilir.² Öte yandan, klinik olarak farklı değerlendirilmelerine rağmen, HPV'nin tiplerinin serviksin epitelyal immün sisteminin afferent kolu üzerindeki etkilerinin değişik olmadığını belirtenler bulunmaktadır.^{8,10} Ayrıca persistan HPV infeksiyonunun lokal immün cevaptaki bozukluktan ve malign transformasyondan sorumlu olabileceği de ileri sürülmüştür.¹⁰

LH'nin azalmasının HPV'nin subtipi ve kopya sayısı ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir.⁷ Aynı şekilde LH'nin subpopulasyonları olduğu ve bunların anti-S 100 ve OKT6 ile ayrı ayrı veya birlikte boyanabileceği de ortaya konmuştur.¹¹ Ayrıca çeşitli boyalarla (anti-S100, OKT6, MHC Class II, ATPase) elde edilen farklı sonuçlar servikte LH'nin heterojenitesini göstermektedir.⁶ Anti-S100 ile dokuda bulunan LH'nin sağlıklı olarak gösterilebileceğini savunanlar¹ yanında, karşılaştırmalı çalışmalarda, anti-S100 ile gösterilebilen LH sayısının OKT6 veya ATPase ile gösterilenin yaklaşık 1/3'ü olduğunu öne sürenler bulunmaktadır.⁶

Olgularımızda anti-S100 ile boyanma sonuçları incelendiğinde, sadece HPV enfeksiyonlu olgularda ve HPV+CIN'li grupta, tek başına CIN'li gruba göre anti-S100 (+) LH'de artış görülmektedir veya kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, normal serviks dokusundaki LH popülasyonuna daha yakın sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum HPV tiplerine bağlı olabilir. Tiplendirme yapılamamış olmakla beraber, HPV+CIN'li grupta anti-S100 pozitivitesi saptanan 4 olgunun 3'ünde ve sadece CIN'li grupta boyanma bulunan tek olguda Grade I'dir; yani anti-S100 (+) CIN'li olgular düşük gradelidir ve eşlik eden HPV tipi de benign olarak kabul edilen tipler (HPV6,11) olabilir. Bu nedenle, immün cevap sırasında LH varlığında büyük bir değişikliğe yol açmamış olabileceği düşünülebilir.

Sadece CIN'li olgularımızda LH'de azalma görülmektedir. Bu grupta yer alan 30 olgunun birinde LH saptanmıştır. Bu durum maturasyon yokluğuna, epitelyal hücreler tarafından üretilen kemotaktik faktöre veya LH maturasyonuna inhibitör etki yapan bir faktöre bağlı olabilir.¹⁰ CIN'li olgularda LH sayısında artma veya azalma saptanan çalışmalar bulunduğu bilinmektedir.^{2,4,5,6,10} CIN de LH sayısında artma saptayan bir çalışma bunun neoplastik

transformasyonun şiddeti ile direkt ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır.⁵ Ayrıca CIN de keratinizasyon prosesinde gözlenen değişikliklerin LH de azalmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür.⁸ Farklı çalışmalarda saptanan LH de artma ya da azalma şeklindeki sonuçlar kullanılan tekniklerin değişik oluşundan ileri gelebilir. Ayrıca bu çalışmaların hemen hepsinde mevcut LH de morfolojik değişikliklerden söz edilmektedir.¹⁰ Boyanma saptadığımız olguların tamamında kontrol olgularımızın aksine LH'nin dendritik uzantılarını kaybettiğini ve yuvarlaklaştığını saptadık.

Sonuç olarak, CIN de, HPV enfeksiyonunda ve HPV+CIN'li olgularda LH sayısında ve morfolojisinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. HPV enfeksiyonlu ve HPV'nin CIN'e eşlik ettiği olgularda LH de azalma daha az oranda iken, yalnız CIN'li olgularda çok belirgindir. CIN'li olgulardaki bu belirgin azalma, HPV'den farklı onkogenik etkilere (sigara, onkogenler, diğer bakteriyel ve viral etkenler gibi) immün cevabın bozulmasında veya anti-S100 ile eksprese olan fonksiyonunun bozulmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Hammar S. Langerhans Cells. *Pathol Annual* 1988; 23: 293-328.
- 2 McArdle JP, Muller HK. Quantitative Assessment of Langerhans' Cells in Human Cervical Intraepithelial Neoplasia and Wart Virus Infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 509-515.
- 3 Morris HHB, Gatter KC, Stein H, Mason DY. Langerhans' Cells in Human Cervical Epithelium: an immunohistological study. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 400-411.
- 4 Morris HHB, Gatter KC, Sykes G, Casemore V, Mason DY. Langerhans' Cells in Human Cervical Epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 412-420.
- 5 Caorsi I, Figueroa CD. Langerhans' Cell Density in the Normal Exocervical Epithelium and in the Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:993-998.
- 6 Tay SK, Jenkins D, Maddox P, Champion M, Singer A. Subpopulations of Langerhans' Cells in Cervical Neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 10-15.
- 7 Hawthorn RJS, Murdoch JB, MacLean AB-MacKie RM. Langerhans' Cells and Subtypes of Human Papillomavirus in Cervical Intraepithelial Neoplasia. *BMJ* 1988; 297: 643-646.
- 8 Viac J, Guerin-Revirchon I, Chardonnet Y, Bremond A. Langerhans Cells and Epithelial Cell Modifications in Cervical Intraepithelial Neoplasia: correlation with HPV infection. *Immunobiol* 1990; 180: 328-338.
- 9 Barton SE, Hollingworth A, Maddox PH, Edwards R, Cuzick J, McCance DJ, et al. Possible Cofactors in the Etiology of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Reproductive Med* 1989; 34: 613-616.
- 10 Morelli AE, Sananes C, DiPaola G, Paredes A, Fainboim L. Relationship Between Types of Human Papillomavirus and Langerhans' Cells in Cervical Condyloma and Intraepithelial Neoplasia. *AJCP* 1993; 99: 200-206.
- 11 Maddox PH, Tay SK, Jenkins D. A New Fixed Cryosection Technique for the Simultaneous Immunohistochemical Demonstration of T6 and S100 Antigens. *Histochem J* 1987; 19: 35-38.