

Hipofiz Adenomlarında Hormon Ekspresyonlarının İmmunohistokimyasal Olarak Araştırılması*

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF HORMONE EXPRESSION IN PITUITARY ADENOMAS

Burcu KANDEMİR*, Dilek TOP*, Mustafa KUZUCUOĞLU*, Nichal MOUMİN*, Erdener ÖZER**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. sınıf öğrencisi*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Amaç: Hipofiz adenomları kafa içi neoplazilerinin %10-25' ini oluşturur ve hormon ekspresyon özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Bu çalışmanın amacı hipofiz adenomlarının hormon ekspresyonlarını immunohistokimyasal yöntemle araştırmak ve hormon ekspresyonunu ile klinik özellikleri arasındaki korelasyonu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 22'si erkek ve 21'i kadın olmak üzere, yaşları 13 ile 76 arasında değişen (yaş ortalaması 44) toplam 43 hasta dahil edildi. İmmuno - peroksidaz yöntemiyle prolaktin (PRL) hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) proteinlerine karşı geliştirilen primer antikorlar kullanılarak olgulara ait parafin kesitlerde hormon ekspresyonu araştırıldı. Olgulara ait klinik veriler hasta dosyalarından tarandı.

Bulgular: İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucu hipofiz adenomlarından 14'ünün (%32.5) PRL hücreli, 4'ünün (%9.3) GH hücreli, 3'ünün (%6.9) ACTH hücreli ve 6'sının (%13.9) mikst tip hücreli (GH ve PRL hücreli) olduğu görüldü. Kalan 16 olguda (%37.2) her üç hormonun ekspresyonu saptanmadı. Başlıca başvuru şikayetleri baş ağrısı ve görme kaybı iken, %45 olguda nöks görüldü.

Sonuç: Hormon salgılayan hipofiz adenomları içerisinde en sık görüleni PRL hücreli adenomlardır. Bunlar sıklıkla amenore ve galaktore şikayetiyle gelmekte ve olguların yarısına yakını nöks etmektedir.

Anahtar sözcükler: Hipofiz adenomu, immunohistokimya, prolaktinoma

SUMMARY

Objective: Pituitary adenomas constitute ten percent of intracranial neoplasms and are classified according to hormone expression. The aim of this study is to investigate hormone expression in pituitary adenomas using immunohistochemistry and evaluate the correlation between hormone expression and clinical features.

Material and Method: The present study included overall 43 patients. Of those, 22 were male and 21 female. The ages ranged between 13 and 76 years (mean 44). Hormonal expressions of the adenomas were investigated with immunoperoxidase method using prolactin hormone (PRL), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) antibodies in paraffine sections. Clinical data were obtained from the patient records.

Results: Immunohistochemically, the most common hormone expressing adenoma was prolactin cell adenoma, as 14 cases (32.5%) showed immunopositivity for PRL antibody. Of 43 pituitary adenomas, four (9.3%) expressed GH, three (6.9%)

Erdener ÖZER

DEÜTF Patoloji ABD

İnciraltı, 35340 İzmir

Tel: 232 2777777-3407

e-mail: erdener.ozer@deu.edu.tr

* Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Özel Çalışma Modülü olarak yapılmıştır.

ACTH and six (13.9%) were mixed cell type. The remaining 16 cases (37.2 %) did not show any positive staining for three antibodies. The chief presenting

symptoms were headache and vision loss. Recurrence occurred in 45% of patients. **Conclusion:** PRL cell adenomas are the commonest among the secreting pituitary adenomas. These patients frequently present with amenorrhea and galactorrhea and recurrence occurs in approximately half of the patients.

Key words: Pituitary adenoma, immunohistochemistry, prolactinoma

Hipofiz adenomları, hipofizin epitel hücre orijinli benign davranış gösteren bir grup neoplazileridir ve kafaiçi neoplazilerinin %10'unu oluştururlar. Bu oran görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve otopsi serilerinin değerlendirilmesi ile %25 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (1,2). Hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında son yıllarda köken aldıkları hücre tipi göz önünde tutulmaktadır. Bu sınıflamaya göre hipofiz adenomları içinde en sık prolaktin (PRL) hücreli adenomlar %20-30 oranları ile görülür ve en sık görülen adenom grubudur (3).

Hormon salgılayan adenomlar, salgıladıkları hormonların sistemik etkilerine bağlı olarak bir klinik tablo ortaya çıkarırlar. Hipofiz adenomları genelde tek hücre tipinden oluştuklarından tek hormon salgılayıcılar, ancak birden fazla hormon salgılayan adenomlar (mikst tip) da vardır. Hormon salgılamayan hipofiz adenomları (null hücreli adenomlar) ise parankimi yıkıma uğraup, hipopitüitarizme bağlı klinik bulgulara neden olurlar. Hipofiz adenomlarından çapı 10 mm'den büyük olanlara makroadenom, 10 mm'den küçük olanlara mikroadenom olarak adlandırılır (4).

Histolojik olarak null hücreli adenomlar kromofobik ya da granüler eozinofilik sitoplazmalı hücre içerirler. PRL hücreli ve büyüme hormonu (GH) hücreli adenomların çoğu kromofobik ya da asidofiliktir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadotrop hormon (LH ve FSH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan adenomlar bazofilik ya da kromofobiktir (5). Bu nedenle histolojik özelliklerine göre hipofiz adenomları artık sınıflandırılmamaktadır. Kromofob adenomlar genelde makroadenom iken, prolaktin hücreli ve ACTH hücreli adenomlar genelde mikroadenom özelliindedir (4).

Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenen hipofiz adenomlarının hormon ekspresyon özelliklerinin immüno-

histokimyasal olarak araştırılması ve klinik özellikleri ile korele edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1989-2001 tarihleri arasında hipofiz adenomu tanısıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesinde tedavi görmüş, 22'si (%51) erkek, 21'i (%49) kadın olmak üzere, toplam 43 hasta dahil edildi. Olgularımızın en küçüğü 13, en büyüğü 76 yaşında olup, yaş ortalaması 44 idi.

Hastaların biyopsi numaralarından DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı (ABD) Arşivindeki patoloji raporlarına ulaşıldı. Bu raporlardan 43 hastanın yaşı, cinsiyeti, patolojik ve klinik tanısı, klinik bulguları ve dosya numaraları öğrenildi. Dosya numarası öğrenilen hastaların 21'inin dosyasına DEÜTF Hastanesi Arşivinden ulaşıldı. Bu dosyalardan hastaların tümör boyutu, radyoterapi ya da cerrahi görüp görmediği, kan hormon düzeyleri ve nüks edip etmediği hakkında bilgi edinildi.

Adenomların hormon salgılama özelliklerini araştırmak amacıyla yine hastaların biyopsi numaralarından DEÜTF Patoloji ABD Arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı ve bu bloklar immunohistokimyasal boyama ile incelendi. İnceleme kısaca şu şekilde yapıldı: Parafin bloklardan poli-L-lizin kaplı lamalara kesilen doku kesitleri, önce ksilolde deparafinize ve daha sonra rehidrate edildi. %3'lük hidrojen peroksidad solüsyonunda endojen peroksidad aktivitesi bloke edildi. PRL, ACTH ve GH proteinlerine karşı geliştirilen primer antikorlar (DAKO) kesitler üzerine 30 dakika uygulandı ve fosfat-tampon solüsyonunda (PBS) (0.01 mol/lit, PH:7.5) yıkandı. Ardından 10 dakika süreyle biyotinlenmiş sekonder antikorlar ve streptavidin-peroksidad kompleksi (DAKO) uygulandı. 5 dakika süreyle uygulanan %0.03'lük diamin benzidin (Sigma) ile peroksidad aktivitesi görünür hale getirildi. Deiyonize suda tutulduktan sonra hemotoksilen ile boyanan ve dehidrate edilen kesitler lamel ile kapatıldı.

Ayrıca her antikor için pozitif kontrol olarak uygun doku kesitleri de immunohistokimyasal olarak boyandı.

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 10.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel fark χ^2 testi kullanılarak değerlendirildi ve p değerinin 0.05 ve daha küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Immunohistokimyasal değerlendirme sonucu hipofiz adenomlarından 14'ünün (%32.5) PRL hücreli, 16'sının (%37.2) null hücreli, 4'ünün (%9.3) GH hücreli, 3'ünün (%6.9) ACTH hücreli ve 6'sının (%13.9) mikst tip (GH ve PRL hücreli) olduğu görüldü.

Tüm olguların ilk başvuru şikayetleri arasında en sık baş ağrısı ve görme kaybının, ikinci sırayı ise amenore ve impotans şikayetlerinin yer aldığı görülmektedir (Tablo I). Baş ağrısı ve görme kaybı ile gelen hastaların çoğunu null hücreli adenomlar oluşturmaktaydı (sırasıyla, %55 ve %61). Akromegali nedeniyle başvuranlar sadece GH hücreli ve mikst tip adenomlu olgulardır (sırasıyla, %33 ve %66). Amenore ve impotans şikayetleri PRL hücreli olgularda daha sık (%46) görülmektedir. Galaktorenin sadece PRL hücreli ve mikst tip adenomlu olgularda bulunduğu izlendi (sırasıyla, %66 ve %33). Kuşingoid görünüme ise bir ACTH hücreli adenomlu olguda rastlandı.

Prolaktin hücreli, ACTH hücreli ve mikst tip

adenomların kadınlarda, null hücreli adenomların ise erkeklerde daha sık olduğu izlendi ($p < 0.05$, χ^2 test). GH hücreli adenomlar iki cinsiyet arasında aynı sıklıkta görülmektedir (Tablo II). Olgularımızda yaş ile hormon ekspresyonu arasında istatistiksel bir ilişki yoktu.

Tümör boyutu değerlendirilebilen 25 olgunun 6'sı (%24) mikroadenom iken, 19'u (%76) makroadenom özelliğindedir. Ayrıca bütün adenom çeşitlerinde makroadenomun daha baskın olduğu görüldü. PRL ve GH hücreli adenomlarda %66.6, kromofob adenomlarda %80, ACTH hücreli adenomlarda %100, mikst tipte %75 oranında makroadenom paterni vardı (Tablo III). İstatistiksel analiz gruplar arasında makro ve mikroadenom oranı açısından bir fark ortaya koymadı (χ^2 testi).

Değerlendirilebilen 22 olgunun 10 tanesinin nüks etmesi gözlemlendi. Bu 10 olguyu, PRL hücreli adenomların 3'ü (%43), null hücrelilerin 3'ü (%33), ACTH hücrelilerin 1'i (%50) ve mikst tip adenomların 3'ü (%100) oluşturmaktaydı. Nüks oranı değerlendirilebilen olgularda, PRL hücreli adenomlarda nüks oranının, null hücreli adenomlara göre daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$, χ^2 test). Kalan 12 adenomun nüks edip etmediğine dair sağlıklı bir bilgiye ulaşılamadı. Dosyaları sağlıklı olarak değerlendirilebilen 22 hastanın hepsi cerrahi tedavi görmüştü. Bu hastaların 9'u radyoterapi görmüş olup, kalan hastalar hakkında kesin bir bilgimiz bulunmamaktadır.

Tablo I. Hipofiz adenomlarında hormon ekspresyonları ve hastaların kliniğe başvuru şikayetleri

	Baş ağrısı	Görme kaybı	Akromegali	Amenore İmpotans	Galaktore	Kuşingoid görünüm
PRL hücreli Adenom	5	6	—	6	4	—
Null hücreli Adenom	11	13	—	2	—	—
GH hücreli Adenom	2	1	3	1	—	—
ACTH hücreli Adenom	1	1	—	1	—	1
GH ve PRL Adenom	1	—	6	3	2	—
Toplam	20	21	9	13	6	1

Tablo II. Olguların cinsiyet ve hormon ekspresyon özelliklerine göre dağılımı

	Kadın(n=21)	Erkek(n=22)	Toplam (n=43)
PRL hücreli adenom	9*	5*	14*
Null hücreli adenom	4	12	16
GH hücreli adenom	2	2	4
ACTH hücreli adenom	2	1	3
Mikst hücreli adenom	4	2	6

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (χ^2 test, $p<0.05$).

Tablo III. Değerlendirilebilen 25 olgunun tümör boyutuna göre dağılımı

	PRL hücreli adenom	Null hücreli adenom	GH hücreli adenom	ACTH hücreli adenom	GH ve PRL hücreli adenom	Toplam
Mikroadenom	2	2	1	-	1	6
Makroadenom	4	8	2	2	3	19
Toplam	6	10	3	2	4	25

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki immunohistokimyasal boyama ile hormon ekspresyon özelliklerini değerlendirdiğimiz hipofiz adenomlarını, bu özellikleri ile sınıflandırdığımızda, literatür ile uyumlu bir dağılım göstermektedirler (3,6). Çalışma grubumuzda en sıklıkla PRL hücreli adenomlar ve null hücreli adenomlar görülmektedir. Bu ikinci gruptaki olguları, diğer hipofiz hormonlarına yönelik immunohistokimyasal boyama yapmadan, null hücreli olarak kabul etmek sakıncalı ise de, bu alt grupların oranının daha düşük olması ve elde edilen klinik verilerin ışığında, bu olgular null hücreli adenomlar olarak değerlendirilmiştir.

Hipofiz adenomlarının 20-50 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (7). Yapılan çalışmalar null hücreli adenomların 31-50 yaşları arasında ve erkeklerde baskın olarak görüldüğünü, GH hücreli adenomların da kromofoblara bu bakımdan paralellik gösterdiğini, ama erişkinlik öncesinde gigantizm nedeniyle erken dönemde teşhis edildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca ACTH hücreli adenomların ise genelde yaşamın erken dönemlerinde Cushing sendromu gibi belirtilerle kendini gösterdiği ve özellikle kadınlarda 8 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (8). Bizim incelediğimiz 43 hastanın

ortalama yaşı 44 olup, %51'i erkek, %49'u kadındır. Null hücreli adenom ve GH hücreli adenom dışındaki adenom çeşitleri kadınlarda, kromofob hücreli adenomlar ise erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür. Değerlendirdiğimiz olgular daha önceki çalışmalarla bu bakımdan uyumlu bulunmuştur.

Fonksiyonel olmayan adenomlar genelde makroadenomdurlar ve hastaların %75'i görme bozuklukları (optik kiazmaya bası nedeniyle bitemporal hemianopsi), %50'si hipopitüitariz nedeniyle kliniğe başvururlar. Ayrıca hastaların büyük bir çoğunluğunda başağrısı, bulantı, kusma gibi klinik belirtiler bulunur (8,9). Bizim çalışmamızda değerlendirilen olgulardan başağrısı ve vizyon kaybı ile başvuran hastaların çoğunluğunu, literatürle uyumlu olarak null hücreli adenomlar oluşturmaktadır.

PRL hücreli adenomlarda kadın hastaların %80'i sekonder amenore ve galaktore, erkek hastaların ise çoğunluğu libido kaybı, jinekomasti, impotans gibi bulgular ile kliniğe başvururlar (6-8). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak amenore ve impotans ile başvuran olguların %69'unun, galaktore ile başvuran olguların ise tamamının PRL hücreli adenom ve mikst tip adenomlu olgular olduğu görülmüştür.

GH hücreli adenomlarda büyüme çağındaki hastaların gigantizm, erişkin hastaların ise akromegali (el ve ayaklarda büyüme) ile kliniğe başvurduğu görülmektedir. ACTH hücreli adenomlarda hastalar ise kliniğe kuşingoid görünüm (plektorik yağlanma, aydede yüz, mor strialar vb.) ile başvururlar. Kadın hastalarda amenore, erkek hastalarda impotans görülür (8,9). Olgularımızdaki klinik bulgular literatür ile uyumludur.

Null hücreli adenomlar erken dönemde klinik bulgu vermediğinden genelde makroadenom özelliğindedirler. Hormon salgılayan adenomlardan PRL hücreli adenomlar kadınlarda genelde mikroadenom özelliğinde olmasına karşın, erkeklerde impotans ve libido kaybı gibi klinik bulgular önemsenmediğinden genelde makroadenom boyutuna ulaştığında teşhis edilirler. Yine GH hücreli adenomlar, akromegaliye neden olduğundan erken dönemde tanınmayabilir ve genelde büyük boyutlara ulaştıklarında tanı konur. ACTH hücreli adenomlar her iki cinste de mikroadenom iken teşhis edilirler (4). Bizim çalışmamızda kromofob hücreli adenomların ve mikst tip adenomların büyük bir çoğunluğuna, prolaktin hücreli adenom ve GH hücreli adenomların ise yarısından fazlasına makroadenom iken tanı konmuştur. Çalışmamızda PRL hücreli adenomu olan erkek olguların daha sık makroadenom özelliğinde olması çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Buna karşın kadın olgularımızda PRL hücreli adenomların makroadenom olarak görülmesi, ACTH hücreli adenom özelliğindeki 2 olgunun her ikisinde de makroadenom olması, önceki çalışmalarla uyumlu bulunmamıştır. Bu uyumsuzluğun olgu sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinin amacı yer kaplayan büyük adenomlarda görme ile ilgili sorunları ve aşırı hormon salgılayanlarda ise hipersekresyonu durdurmaktır (10). PRL hücreli adenomlarda bromokriptin ile tedaviye yanıt alınmıyorsa cerrahi tedavi endikasyonu vardır. GH hücreli adenomlarda ilaç tedavisine iyi yanıt alınmadığından, genelde cerrahi tedavi tercih edilir. ACTH hücreli adenomlarda cerrahi dışında tedavi seçeneği yoktur. Null hücreli adenomlarda da bastı bulgularını ortadan kaldırmak için

cerrahi tercih edilir ve bunlar genelde daha ileriki dönemlerde nüks etmezler (6). Bizim çalışmamızda değerlendirilen tüm olguların cerrahi tedavi gördüğü gözlenmiştir. Cerrahi, büyük tümörlerin aşırı sekresyonunu iyileştirmede nadiren başarılıdır. Bu hastalar hastaların %70-80 arasında nüks ettiği görülür. Radyoterapi ile bu oran düşürülebilir (11). Bizim çalışmamızdaki hastaların yarıya yakınında adenomların nüks ettiği ve nüks etme oranının PRL hücreli adenomlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Radyoterapi tek başına ya da cerrahi tedavi ile beraber opere edilemeyen ve tedaviyi reddeden hastalar için etkin bir alternatif tedavi şeklidir. Ayrıca cerrahi sonucu düzelme olmadığı durumlarda da tercih edilebildiği bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda değerlendirilebilen 22 hastanın 9'u için radyoterapi tercih edilmiştir. Ancak halen olgular hakkında sağlıklı bir veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hormon salgılayan hipofiz adenomlu olgularımızın çoğunluğunu PRL hücreli adenomların oluşturduğunu gözlemlemekteyiz. Olgularımızın klinikopatolojik bulguları, tedavisi ve prognozu benzer şekilde literatür ile uyumludur. Ancak olgularla ilgili dosyalarda veri yetersizliği nedeniyle, bu konuda gerçekçi bir çıkarım yapmak mümkün değildir.

TEŞEKKÜR

Yazarlar Prof.Dr.M.Şerafettin CANDAY'a bu çalışmanın gereği olarak serisini kullanmaya izin verdiği için teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Mephee SJ, Lingappé VR, Ganong WF, Lange JD. Pathophysiology of Disease. Second Edition. Connecticut: Appleton & Lange. 1997;461-463.
2. McComb DJ, Ryan N, Horvarth E, et al. Subclinical adenomas of the human pituitary gland. Arch Path Lab Med 1983;107:488.
3. Asa SL. The pathology of pituitary tumours. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28:13-43.
4. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randell RV. Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification. J Neurosurg 1986;65:733-744.

5. Gelen T, Yaz M, Tuncer R, Özkaynak C, Karpuzoğlu G. Hipofiz adenomları. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995;12:123-127.
6. Horwarth E, Kovacs K, Smith HS, et al. A novel type of pituitary adenoma: morphologic features and clinical correlations. J Endocrinol Metab 1998;66:1111-1118.
7. Scheithauer BW, Laws ER, Kovacs K, et al. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Semin Diagn Pathol 1987;4:205-211.
8. Horvath E, Kovacs K. Pathology of prolactin cell adenomas of the human pituitary. Semin Diagn Pathol 1986;3:4-17.
9. Yamada S, Alba T, Sano T, et al. Growth hormone producing pituitary adenomas; correlations between clinical characteristics and morphology. Neurosurgery 1993;33:20-27.
10. Scheithauer BW, Kovacs K, Laws ER, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurg 1986;65:733-744.
11. Selman WR, Laws ER, Scheithauer BW. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg 1986;64:402-407.