

KİSTİK İNTRAKRANİAL TÜMÖRLERDE KİST SIVISI, BOS VE SERUMDA İMMÜNOGLOBULİN DEĞERLERİ

IMMUNOGLOBULIN VALUES IN THE CYSTS FLUID OF INTRACRANIAL CYSTIC TUMORS

Erdal ÇETİNALP, Mustafa KAYACAN, Alp İskender GÖÇER, Hüseyin BAĞDATOĞLU, Ziya UZUNYÜPOĞLU, Sebahattin HACIYAKUPOĞLU.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.B.D.

Türk Nöroşirürji Dergisi 2 : 27-30, 1991

ÖZET : Kliniğimizde takip edilen ve kistik komponent içeren 7 astrositom, 1 adeno karsinom metastazi, 1 medulloblastom ve 1 oligodendrogliom kist sıvılarında immüno globulin değerleri analiz edildi. Sonuçlar serum albumini baz alınarak serum immüno globulin değerleri ile ve beyin omurilik sıvısında immüno globulin değerleri ile karşılaştırıldı. Çalışmada tümör kist sıvısında genel olarak immüno globulin tespit edilmedi. Sadece adeno karsinom metastazlı olgunun kist sıvısında immüno globulin değerleri saptandı, ancak anlamlı düzeyde değildi. Ancak, beyin omurilik sıvısında immüno globulin değerleri genelde yüksekti.

Bu çalışmada her ne kadar kist sıvısında immüno globulin artmasa da beyin omurilik sıvısında artmış olmasının intrakranial tümörlerin immüno lojik yönden daha detaylı yöntemlerle incelenmesinin yararlı olacağı ve tümör kist sıvısında immün faktörlerin saptanabileceği, bu faktörlerin de muhtemelen malign ve benign tümör ayırımına katkıda bulunabileceği kanısı doğmuştur.

Anahtar Kelimeleri : İmmüno globulinler, Medulloblastoma, Oligodendroglioma.

SUMMARY : The levels of immunoglobulins in the cyst fluid which were obtained from ten intracranial cystic tumors were determined by radioimmunoassay fluid immunoglobulin values. The serum albumin values were taken as the base in evaluation.

In this study, the levels of immunoglobulins in the cerebrospinal fluid were generally in measurable values, however, we could not find any immunoglobulins in the cyst fluid. If more sensitive methods can be used, the measurable values of immunoglobulins in the cerebrospinal fluid can aid us in differentiation of malign and benign tumors, or the degree of malignancy.

Key Words : Astrocytoma, Immunoglobulins, Medulloblastoma, Oligodendroglioma.

GİRİŞ

Birçok araştırmacı tarafından Merkezi Sinir Sistemi (M.S.S.) lenfatik drenajının olmaması ve kan-beyin bariyerinin selektif olarak immün cevaptan korunması sebebiyle beyin immüno lojik yönden ayrıcalıklı bir bölge olarak düşünülmüştür (4).

Çözünür kan grubu antijenleri ve antikorlarının bazı astrositom, hemanjioblastom ve oligodendrogliom olgularının kist sıvısında bulunduğu bilinmektedir. A ve B kan grubu antikorlarının kist sıvısında IgG ve IgM olabileceği bildirilmiştir (1).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda kistik intrakranial tümörü olan 10 olgu incelenmiştir. Hastaların tümünde fizik ve nörolojik muayene bulguları patolojinin yerleşimi ile uyumludur. Hastaların öz ve soy geçmişlerinde bilinen hiçbir hastalıkları yoktu. Özellikle immün yetmezlik olmamasına dikkat edilmiş olup, serum

materyali alınmadan önce hastalara kan transfüzyonu yapılmamış, kist sıvısı operasyon sırasında, beyin omurilik sıvısı (BOS) ise preoperatif alınmıştır. Ayrıca BOS ve kist sıvısının mikroskopik yönden düzeyde eritrosit görülmemiştir. Olguların hepsinin birinci operasyonudur.

Tümör kist sıvıları 10 dakika süreyle 1200 devir / dk. ile santrifüj edildikten sonra analiz için -70°C da saklandı. Bu materyaller radioimmünassay metodu ile tayin edildiler. Bu laboratuara göre serum normal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Kist sıvısında ve BOS'ta immüno globulinlerin olmaması gerekmektedir. Sonuçlar serum albumin baz alınarak %leri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan olguların 7'sinde astrositom grade 1-4 arası, birinde adeno karsinom metastazı (primer odak tespit edilememiştir), birinde medulloblastom ve birisinde de oligodendrogliom histopatolojik tanı olarak konulmuştur (Tablo 2).

Tablo I : İmmünglobulinlerin Normal Serum Değerleri

Ig G : 8.02 – 17.6 mg/ml
Ig M : 0.65 – 2.80 mg/ml
Ig A : 0.93 – 4.45 mg/ml

Tablo II : Araştırılan 10 olgunun klinik verileri

OLGU NO	YAŞ CİNSİYET	TÜMÖRÜN CİNSİ	KAN GRUBU	SERUM TOTAP PROTEİNİ mg/ml	SERUM ALBUMİNİ mg/ml
1	40, E	Astrositom G III	A Rh (-)	66	39
2	16, K	İndifferansiye Astrositom	0 Rh (+)	65	45
3	9, E	Astrositom G I	0 Rh (+)	64	44
4	23, E	Astrositom G II	A Rh (+)	73	47
5	38, K	Ostrositom G II	A Rh (+)	70	36
6	33, E	Astrositom G I	AB Rh (+)	72	40
7	5, K	Astrositom G I-II	B Rh (+)	66	39
8	60, K	Adeno Ca, metastazi	0 Rh (+)	65	45
9	7, K	Medulloblastom	AB Rh (+)	76	40
10	48, K	Oligodendrogliom	0 Rh (+)	76	38

Tablo III : Araştırılan 10 olgunun IgG düzeyleri (mg/ml)

OLGU NO	SERUM IgG DÜZEYİ	* SERUM IgG/ALB.(%)	KİST IgG DÜZEYİ	** KİST IgG/ SERUM ALB.	BOS IgG DÜZEYİ
1	13.70	35.1	—	—	0.70
2	7.00	15.6	—	—	0.57
3	7.00	15.9	—	—	0.31
4	12.50	26.6	—	—	1.01
5	12.50	34.2	—	—	2.40
6	12.50	31.2	—	—	2.34
7	12.50	32.1	—	—	—
8	13.70	31.9	0.1	0.22	0.31
9	12.50	31.2	—	—	0.86
10	15.60	41.1	—	—	1.03

Tablo IV : Araştırılan 10 olgunun Ig A düzeyleri (mg/ml)

OLGU NO	SERUM IgA DÜZEYİ	* SERUM IgA / ALB (%)	KİST IgA DÜZEYİ	** KİST IgA/ SERUM ALB.	BOS IgA DÜZEYİ
1	3.09	7.9	—	—	—
2	—	—	—	—	—
3	1.90	4.2	—	—	—
4	1.62	3.4	—	—	0.01
5	2.10	5.8	—	—	0.08
6	2.10	5.2	—	—	0.08
7	0.70	1.7	—	—	—
8	2.31	5.4	0.02	0.03	—
9	3.00	7.5	—	—	—
10	4.19	11.0	—	—	0.03

Tablo V : Araştırılan 10 olgunun IgM düzeyleri (mg/ml)

OLGU NO	SERUM IgM DÜZEYİ	* SERUM IgM / ALB. (%)	KİST IgM DÜZEYİ	** KİST IgM/ SERUM ALB.	BOS IgM DÜZEYİ
1	1.68	4.3	—	—	—
2	3.19	7.1	0.01	0.03	—
3	2.00	4.5	—	—	—
4	1.03	2.2	—	—	—
5	1.60	4.4	—	—	0.02
6	2.61	6.5	—	—	0.03
7	1.60	4.1	—	—	—
8	0.89	2.1	0.01	0.01	—
9	1.10	2.7	—	—	—
10	2.17	5.7	—	—	0.03

* Serum immünoğlobulin konsantrasyonu / Total serum albumini X 100

** Kist immünoğlobulin konsantrasyonu / Total serum albumini X 100

Çalışmaya alınan 7'sinde astrositom grade 1-4 arası, birinde adeno karsinom metastazi (primer odak tespit edilememiştir), birinde medulloblastom ve birisinde de oligodendrogliom histopatolojik tanı olarak konulmuştur (Tablo 2).

SONUÇLAR

Çalışmamızda özellikle BOS IgG değerlerinde artış tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu artış özellikle 2 astrositom olgusunda belirgindir (Tablo 3'de, 5 ve 6 nolu olgular). Bu 2 olgunun IgA ve IgM değerleri de yüksekti (Tablo 4 ve 5). Bir astrositom olgusunda BOS'ta ve kist sıvısında immünoğlobulin tespit edilemedi (7 nolu olgu). Bir astrositom olgusunun kist sıvısında sadece IgM tespit edildi (2 nolu olgu). Adeno karsinom metastazının kist sıvısında her 3 immünoğlobulin de tespit edildi (8 nolu olgu). Bu iki olgu hariç diğerlerinin kist sıvısında immünoğlobulin saptanmadı. 3 astrositom olgusunun BOS'unda IgA; 2 astrositom olgusunun BOS'unda IgM; bir oligodendrogliom olgusunun BOS'unda ise IgA ve Ig M tespit edildi, ancak anlamlı değerin altındaydı (<0.15).

TARTIŞMA

Tümör kistlerinin oluşumunda farklı görüşler bildirilmiş olup, tümörün beslenmesi ile tümör hücre nekrozu arasındaki ilişki suçlanmıştır. Ayrıca tümör kist sıvısında olası tümör hücresi orijinli bazı lizozomal enzimlerin varlığı gösterilmiş ve bu enzimler de kist oluşumunda sorumlu tutulmuştur (6).

Tümör hücrelerinde immünoproteinlerin bulunmadığı bilinmektedir (4). O halde kist sıvısında bulunacak immünoproteinlerin nekrotik hücre orijinli olamayacağı düşünülebilir.

Murray ve arkadaşlarının çalışmasında kist sıvısındaki immünoğlobulin değerlerinin serum immünoğlobulin değerleri ile BOS'a göre daha uyumlu olduğunu bildirilmiştir (3). Ancak bizim çalışmamız bu gözlemi doğrulamamaktadır. Bizim olgularımızda BOS immünoğlobulin değerleri, serumda saptanan immünoğlobulin değerleri ile daha uyumlu görünmektedir.

Kist sıvısında 10 olgudan sadece metastatik olan da IgG, IgA ve IgM ölçülebilir düzeyde bulunmuştur. Söz konusu farklılık kist sıvısının alınış yönteminden kaynaklanabilir. Kanımızca, alınan örneklerin kansız olması sonucu önemli derecede etkileyecektir.

Bizim serimizde sadece adeno karsinom metastazının kist sıvısında immünoğlobulin değerlerinin yüksek bulunup diğer glial tümörlerin kist sıvısında saptanamamasına yeterli bir açıklama getirilememiştir. Malign intrakranial tümörlerde kapiller yatağın endotel hücreleri arasında 500-1000 Å luk patolojik aralıklar meydana geldiği gösterilmiştir (2). Normalde bu aralıklar belirli büyüklükteki immünoproteinlerin BOS'a ve kist sıvısına geçişini sağlayabilir. Hemen tüm vakalarda BOS'ta IgG saptanabilmesine karşın birçok olguda IgM ve IgA'nın gösterilememesi bu immünoproteinlerin yokluğundan olmayıp serumdaki miktarlarına göre BOS'da daha düşük düzeylerde olması ve kist sıvısında daha da düşük düzeyde olmasına bağlanabilir. Bu amaçla daha spesifik ve hassas yöntemlere gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Beysin tümörlerinden özellikle meningiom, astrositom olgularında Serum IgM düzeylerinin artmış olabileceği ve bu düzeylerle, astrositomların malignansi indexlerinin oluşturulabileceği bildirilmiştir (1).

Ancak bizim serimizde olgulardan sadece birinde (Tablo 5, olgu no 2) yüksek düzeyde bulunmuştur ve indifferensiyasyon derecesinin, diğerlerine göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Mahaley ve arkadaşları operasyonda alınan taze gliom dokusunun homojenize edip daha sonra anti-jen olarak kullanarak tavşanlarda radyoaktif iyotla işaretli anti gliom antikorunu göstermişler ve tümör rekürrensi ile gelen hastalara aynı taraf internal karotis arterden enjekte edilmiş, işaretli antikorlar 23 olgunun scan'inin 18'inde rekürrens bölgelerinde daha çok tespit edilmiştir. Daha sonra anti gliom antikorları ikinci kez opere edilen hastaların tümör dokusunun histolojik kesitlerinde radyoaktif olarak gösterilmiştir. Bu antikorlar normal beyin tümör hücrelerine spesifik olarak bağlanmaktadır. Bu çalışma, serum immünoproteinlerinin insan beyin tümör hücrelerine ulaştığını göstermektedir (4). Son 10 yılda primer intrakranial neoplazmların tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak immunoterapinin kombinasyonlara eklenmesiyle tedavide yeni ufuklar açılmış olup, bunlardan anti gliom antikorları kullanılarak gliomalı hastalarda immunoterapinin etkinliğinin daha da artacağı ileri sürülmektedir (5).

Bu çalışmada her ne kadar kist sıvısında immü-noglobulin düzeyleri artmasa da BOS'ta artmış olma-

sının intrakranial tümörlerin immünolojik yönünün daha detaylı inceleme yöntemleri ile tümör kist sıvısında ve BOS'ta immün faktörlerin tespit edilebileceği, bu faktörlerin muhtemel malign ve benign tümör ayırımına katkıda bulunabileceği kanısı doğmuştur. Tedavisinde cerrahi ile birlikte immünoterapi uygulamasının da etkili olabileceğini akla getirmiştir.

Yazışma Adresi : Dr. Erdal ÇETİNALP
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji A.B.D.
Balcalı / ADANA
Tel : 9(71) 14 78 51 - 70)3211-2)

KAYNAKLAR

1. Hekim N, Sayin E, Demirkaya E, et al: Serum Ig M level as an index of malignancy in brain tumours. Acta Neurochirur 59:227-230, 1981
2. Long DN: Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human brain tumors. J Neurosurg 32:127-144, 1970
3. Murray KJ, Ausman JI, Chou SN et al: Immunoproteins in human tumor brain cyst fluids. J Neurosurg 46:314-319, 1977
4. Murray KJ, Kay NE, Douglas SD: Blood group antigens and antibodies in human brain tumor cysts. J Neurosurg 48:164-169, 1978
5. Nanda, A, Liwnicz B, Atkinson BF et al: Monoclonal antibodies with cytotoxic reactivities against human gliomas. J Neurosurg 71:892-897, 1989
6. Rubinstein LJ: Tumours of central neuroepithelial origin, in Russel DS, Rubinstein LJ (eds): Pathology of Tumours of the Nervous System. 5th ed. London, Edward Arnold (Hodder-Stoughton), 1989 pp. 83-350