

## Eritrodermik Psoriasisli Hastaların Deri ve Serumlarında Karsinoembriyonik Antijen Araştırılması

Fatih Göktay\*, İkbal Esen Aydınöz\*, Nilgün Caferler\*\*  
Şirin Pekcan\*\*\*, Osman Güney\*

\* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği, İstanbul

\*\* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul

\*\*\* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dermatoloji Kliniği, İstanbul

### Özet

Eritrodermik psoriasis, yaygın eritem ve deskuamasyonla karakterize, ateş, lenfadenopati, genel durum bozukluğu gibi sistemik semptomların da eşlik ettiği şiddetli bir psoriasis formudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bir hücre yüzeyi glikoproteinini olan karsinoembriyonik antijen'in (KEA), psoriatik keratinositlerde hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu ile ilişkili olarak ekspresye edildiği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada 14 eritrodermik psoriasisli hastanın formalinde fikse edilmiş, parafinde bloklanmış deri biyopsilerinde, immünohistokimyasal yöntemle, poliklonal ve monoklonal antikorlar kullanarak epidermiste KEA ekspresyonu olup olmadığı araştırıldı. Psoriasisli farklı klinik formlarını gösteren 14 hastalık 2. bir grup olguda da aynı yöntemle KEA varlığı retrospektif olarak araştırıldı. Bir kolon adenokarsinomunun ve psoriatik deride ektrin bezlerin sekretuar ve duktal bölümlerinin boyanması pozitif kontrol olarak değerlendirildi. Eritrodermik hastalardan 12'sinin ve diğer gruptan 1'i jeneralize plak tipi, 1'i de jeneralize püstüler psoriasis olmak üzere toplam 14 hastanın eş zamanlı serum KEA düzeyleri de ölçüldü.

Kullanılan poliklonal antikorla eritrodermik psoriasisli hastaların hepsinde boyanma görülürken, monoklonal antikorla olguların hiçbirinde boyanma saptanmadı. Psoriasisli diğer klinik formlarına sahip 14 olgunun 13'ünde poliklonal antikorla epidermiste hafif ve orta şiddette boyanma görülürken, monoklonal antikorla olguların hiçbirinde boyanma görülmedi. Ölçülen serum KEA düzeylerinin hepsi normal sınırlar içindeydi.

Sonuç olarak, immünohistokimyasal metotla yapılan bu çalışmada, kullanılan monoklonal antikorun tanıdığı KEA molekülü, gerek eritrodermik psoriasis, gerekse psoriasisli diğer klinik formlarının hiçbirinin epidermal keratinositlerinde tespit edilmedi. Ancak, daha önceki çalışmalarda psoriatik keratinositlerde bulunduğu ileri sürülen KEA, olgularımızın keratinositlerinde varsa bile kullandığımız monoklonal antikorun farklı olması nedeniyle gösterilememiş olabilir. Diğer yandan aynı monoklonal antikorla, ektrin bezlerde ve bir kolon adenokarsinomunda reaktivite görülmesi, bu dokularda tespit edilen KEA ile psoriatik keratinositlerde varlığı tartışılan KEA arasında moleküler farklılıklar olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, eritrodermik psoriasis, karsinoembriyonik antijen, keratinositler, hücre adezyon molekülleri, serum karsinoembriyonik antijen.

Göktay F, Aydınöz İE, Caferler N, Pekcan Ş, Güney O. Eritrodermik psoriasisli hastaların deri ve serumlarında karsinoembriyonik antijen araştırılması. TÜRKDERM 2002; 36: 254-260

### Summary

**Background and Design:** Erythrodermic psoriasis is a severe form of psoriasis which is characterized by generalized erythema, desquamation and accompanying systemic symptoms of fever, lymphadenopathy and general poor health. In recent studies, it has been reported that carcinoembryonic antigen (CEA), a cell surface glycoprotein, is expressed in the psoriatic keratinocytes regarding hyperproliferation and abnormal differentiation of these cells.

**Materials and Methods:** In this study, CEA expression was investigated in the formalin fixed paraffin embedded skin biopsies of 14 patients with erythrodermic psoriasis by immunohistochemical staining of polyclonal and monoclonal antibodies. The presence of CEA expression was also investigated with the same method, in the skin biopsies of 14 psoriatic patients who have other clinical forms of the disease. A colonic adenocarcinoma and eccrine glands and ducts of the psoriatic skin specimens served as positive controls. Serum CEA levels were measured synchronously in a total of 14 patients consisting of 12 erythrodermic psoriasis, 1 generalized plaque and 1 generalized pustular type of psoriasis.

**Results:** Positive staining with polyclonal antibody was obtained in all of the patients with erythrodermic psoriasis, while none of them showed positive staining with monoclonal antibody. Mild to moderate staining of the epidermis was seen with polyclonal antibody in 13 of 14 patients presenting with other clinical forms of psoriasis. None of the patients had positive staining with monoclonal antibody. All of the measured serum CEA levels were in normal range.

**Conclusion:** In this study, the CEA molecule which is recognized by monoclonal antibody we used, was not found in the epidermal keratinocytes of the patients either with erythrodermic or other clinical forms of psoriasis. However, the presence of the CEA in the epidermal keratinocytes which has been suggested in the previous studies, even if any exists in our cases, couldn't have been showed because of the difference of the monoclonal antibody we used. On the other hand, determination of the positive reactivity with this monoclonal antibody in the eccrine glands and a colonic adenocarcinoma implied that there may be molecular differences between the CEA found in this tissues and in the psoriatic keratinocytes.

**Key Words:** Psoriasis, erythrodermic psoriasis, carcinoembryonic antigen, keratinocytes, cell adhesion molecules, serum carcinoembryonic antigen.

Göktay F, Aydınöz İE, Caferler N, Pekcan Ş, Güney O. Investigation of carcinoembryonic antigen in the skin and sera of patients with erythrodermic psoriasis. TÜRKDERM 2002; 36: 254-260

**Alındığı Tarih:** 20.08.2002 - **Kabul Tarihi:** 11.11.2002

**Yazışma Adresi:** Uzm.Dr. Fatih Göktay, Büyük İhsaniye Mah. Sultan Cem Cad. 1. Form Apt. K: 1 D: 4 42040 Selçuklu/Konya  
Tel: (0532) 396 54 23 E-posta: fatihgoktay@hotmail.com

Eritrodermik psoriasis (EP), psoriasisli hastaların yaşamlarının herhangi bir döneminde karşılaşılabilecekleri, yaygın eritem, değişik derecelerde deskuamasyonla seyreden, genel durum bozukluğu, ateş, lenfadenopati ve protein kaybının da eşlik edebileceği bir klinik formdur. Patogenezinde inflamasyon, hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu sözkonusudur<sup>1,2</sup>.

Karsinoembriyonik antijen (KEA) hücre yüzeyi glikoproteinleri ailesinin bir üyesidir. Tümör belirteci olmasının yanında, malign tümör hücrelerinin metastazında ve bazı organların inflamatuvar hastalıklarının gelişiminde adezyon molekülü olarak rol oynar<sup>3</sup>. Normal deride ise ektrin ve apokrin ter bezlerinde eksprese edilmektedir<sup>4</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik egzema, psoriasis vulgaris (PV), palmoplantar püstüloz, liken planus gibi çeşitli inflamatuvar dermatozlarda, verruka vulgaris, skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı, seboreik keratoz, senil keratoz gibi hiperkeratoz ve hiperproliferasyonla karakterize hastalıklarda da eksprese edildiği gösterilmiştir<sup>5-9</sup>. PV'li hastalarda, poliklonal antikolar (PoAk) ve monoklonal antikolarla (MoAk) yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda epidermal hücre tabakasının üst kısımlarında normalden farklı olarak KEA ekspresyonu tespit edilmiş ve bunun inflamatuvar cevaptan çok hiperproliferatif keratinositlerin diferansiyasyon bozukluğu ile ilişkili bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür<sup>5-9</sup>.

Eksfoliyatif dermatitler arasında yer alan eritrodermik psoriasis nasıl geliştiği hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Son yıllarda araştırmacılar bu tablonun IL-1, IL-2, IL-8, intersellüler adezyon molekülü-1, tümör nekrozis faktör, interferon gamma gibi sitokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin arasındaki karmaşık bir etkileşime ikincil olarak gelişebileceğine inanmaktadır<sup>10</sup>. Bu çalışmada da normalde bir adezyon molekülü olarak görev yapan ve son yıllarda PV'li olguların epidermal keratinositlerinde eksprese edildiği öne sürülen KEA'nın, farklı bir klinik tablo olan EP patogenezinde rolünün olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla EP'li hastaların formalinle fikse edilmiş, parafinde bloklanmış doku örneklerinde immünohistokimyasal metotla, PoAk ve MoAk'lar kullanılarak keratinositlerde KEA ekspresyonunun olup olmadığına bakıldı ve hastaların eş zamanlı olarak serum KEA düzeyleri ölçüldü. Bunlara ek olarak, retrospektif şekilde, aynı immünohistokimyasal yöntemle, psoriasisin diğer bazı klinik tiplerine ait doku örneklerinde de KEA ekspresyonu araştırıldı. PoAk, içlerinde 180 Kd ağırlığındaki klasik KEA'nın de bulunduğu, KEA gen ailesi ürünlerinden herhangi birinin ekspresyonunu, MoAk ise sadece 180 Kd ağırlığındaki klasik KEA ekspresyonunu tespit edebilmek amacıyla kullanıldı.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya 1999-2001 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran yaşları 21 ile 74 arasında değişen 13'ü erkek, 1'i kadın toplam 14 tane EP'li hasta alındı. Bu hastaların klinik tanıları, anamnezde psoriasis bulunması ve histopatolojik değerlendirme ile doğrulandı. Bunlara ilaveten retrospektif şekilde, histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış, yaşları 17 ile 69 arasında değişen biri jeneralize plak tipi psoriasis (♂), 2'si jeneralize püstüller psoriasis (1♂, 1♀), 2'si guttat psoriasis (2♀), 3'ü lokalize püstüller psoriasis (3♀, 6'sı PV(2♂, 4♀) olmak üzere toplam 14 hasta daha değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların formalinde fikse edilmiş, parafinde bloklanmış doku örneklerinde immünohistokimyasal metotla PoAk ve MoAk'lar kullanılarak KEA ekspresyonuna bakıldı. 14 EP'li hastanın 12'sinde serum KEA düzeyine bakıldı. Retrospektif olgulardan sadece 2'sinin serum KEA düzeyleri mevcuttu.

Bütün hastalarda doku örnekleme; tedaviye başlamadan önce, lezyonlu deriden, lokal anestezi sağlamak amacıyla 1cc %2 α-n propilaminopropion-o-toluidid hidroklorid ( Citanest, Astra Södertalje İsveç Lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) solüsyonunun intradermal injeksiyonunu takiben bir kullanımlık steril 4 mm. lik punch aleti ile yapıldı. Formalinde fikse edilip, parafinde bloklanmış doku örneklerinden 3-5 µm'lik kesitler alındı. Hematoksilen-Eosin ile boyanarak hazırlanmış preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal inceleme için aynı bloklardan alınan 3-5 µm'lik kesitler 37 °C'de etüvde deparafinize edildi. Ksilen ve alkolden geçirilip %3'lük metanol içinde hazırlanmış hidrojen peroksit ile 20 dk. muamele edildi. Distile sudan geçirilip fosfatla tamponlanmış serum fizyolojikte (FTSF) 5 dk bekletildi. 5-10 dk protein blokajı yapıldı. Kesitlere primer antikor olarak oda sıcaklığında, 60 dk süreyle, PoAk'la boyama için, saflaştırılmış tavşan anti serum immünglobulin fraksiyonu olan DAKO Rabbit Anti-Human CEA (kod no: A0115, Dako Co. Copenhagen Denmark) , monoklonal boyama için fareden elde edilmiş IgG1 fraksiyonunda monoklonal anti-KEA antikor (katolog no:030100270, Quartett Immunodiagnostika und Biotechnologie GmbH Schichauweg 16, 12307 Berlin, Germany) uygulandı. Kesitler FTSF'de 2x5 dk bekletildi. Sekonder antikor (TP125 BN Labvision) 20 dk süreyle uygulandıktan sonra tekrar FTSF ile 2x5 dk yıkandı. İşaretleyici olarak TS 125 HR labvision 20 dk süreyle kullanıldı. FTSF ile 2x5 dk yıkandı. kromojen AEC (3 amino etil karbazol) 15 dk uygu-

landı. Kesitler musluk suyu ile yıkanarak Mayer Hematoksilen ile zıt boyama yapıldı. Aktif kapama maddesi ve lamel ile kapatılan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Daha önceden tanı konulmuş bir kolon adenokarsinomu, yukarıdaki metodla PoAk ve MoAk'larla eş zamanlı olarak boyandı ve pozitif kontrol olarak kullanıldı. Araştırmaya alınan deri biyopsilerinde, normal deride de KEA ekspresyonu ettiği bilinen eklin bezlerin sekretuar ve duktal bölümlerinin boyanması da pozitif kontrol olarak değerlendirildi. PoAk ve MoAk'larla kahverengi-kırmızı sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti kalitatif olarak değerlendirildi. Boyanma yoksa (-), zayıf boyanma (+), orta şiddette boyanma (++) , kuvvetli boyanma ise (+++) olarak derecelendirildi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerin tümü Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde aynı patoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

14 eritrodermik hastanın 12'sinde tedaviye başlanmadan önce, serum KEA düzeyi bakıldı. Retrospektif 14 olgunun ise sadece 2'sinde serum KEA düzeyi bakılmıştı. Hastaların serum KEA düzeyleri hastanemizin Biyokimya Bölümü'nde chemiluminescent microparticle immunoassay yöntemiyle ölçüldü. Laboratuvarımızın belirlediği serum KEA düzeyinin normal sınırları sigara içmeyenler için 0 - 4.1 ng/mL, sigara içenler için ise 0 - 9.8 ng/mL idi.

## Bulgular

Eritrodermik psoriasisli 14 hastanın 13'ü (%93) erkek, 1'i (%0.7) kadındı. Doku örneklerinin PoAk'la yapılan immünohistokimyasal incelemesinde epidermin üst tabakalarındaki keratinositlerde 3 olguda hafif (+), 4 olguda hafif-orta (+/++), 4 olguda orta (++) , 3 olguda orta-şiddetli (++)/+++ derecede boyanma tespit edildi. (Tablo 1) (Şekil 1). Aynı olguların MoAk'la yapılan immünohistokimyasal incelemesinde ise örneklerin hiçbirinde epidermiste reaktivite yoktu (Tablo 1) (Şekil 2). Sadece 4 olgunun biyopsi alanlarında sebace bez yapıları izlendi. Bu yapıların PoAk'la reaktivite verdiği halde MoAk'la reaktivite vermediği görüldü. Polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltratı görülen 13 olgunun hepsinde hücreler PoAk'la boyanma gösterirken, bu boyanma MoAk'la hiçbir olguda gözlenmedi. Bir olguda ise PNL infiltrasyonu yoktu. Olgulardan 9'unun biyopsi alanında kıl folikülü yer alıyordu. Bu foliküllerin epitel hücrelerinde PoAk'la boyanma görülürken, MoAk'la reaktivite yoktu. Bir olgunun biyopsi alanında eklin ter bezine rastlanmadı. Geri kalan 13 olgunun hepsinde eklin bez ve duktuslarda PoAk'la reaktivite görülürken, MoAk'la 11 olguda boyanma tespit edildi (Tablo 1) (Şekil 2).

Retrospektif olarak değerlendirilen farklı klinik formlardaki psoriasis olgularının aynı metodla yapılan epidermal KEA ekspresyonu araştırmasının sonuçları ise sırasıyla şöyleydi. PoAk'la jeneralize plak tipi psoriasisli 1 olguda epidermiste orta şiddette (++) , jeneralize püs-

**Tablo 1: Eritrodermik psoriasisli hastaların serum KEA düzeyleri ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları**

	Yaş	Cins	Klinik	Sigara	KEA ng/dL	EK		EK	
						PoAk	MoAk	PoAk	MoAk
1	30	E	EP	+	3.42	++	-	+++	+
2	50	E	EP	-	1.69	+/++	-	+++	+
3	21	E	EP	-	1.49	++/+++	-	+++	+
4	74	E	EP	+	2.87	++/+++	-	+++	-
5	62	E	EP	+	8.64	+	-	+++	+
6	46	E	EP	+	5.30	+/++	-	+++	+/++
7	24	E	EP	+	9.07	++	-	+	+
8	45	E	EP	-	7.41	++/+++	-	+++	+
9	50	E	EP	+	4.57	++	-	+++	+
10	36	E	EP	+	5.89	+/++	-	+++	+
11	43	E	EP	+	9.72	+/++	-	+++	-
12	30	E	EP	-	5.90	+	-	Ø	Ø
13	55	E	EP			+	-	+++	+++
14	54	K	EP			++	-	+++	++

E:Erkek, K:Kadın, EP:Eritrodermik psoriasis, EK:Epidermal keratinositler, EB:Eklin bez, PoAk:Poliklonal antikor, MoAk:Monoklonal antikor, Ø:eklin bez biyopsi alanında izlenmedi.

tüleri psoriasisli 2 olgunun birinde orta(++), diğerinde ise hafif şiddette(+), guttat psoriasisli 2 olguda hafif şiddette(+), lokalize püstüleri psoriasisli 3 olguda hafif(+), PV'li 6 olgunun ise 4'ünde hafif(+), 1'inde hafif orta(+/++) şiddette boyanma görüldü. PV'li olguların birinde ise reaktivite gözlenmedi. Farklı klinik formlara sahip bu 14 olgunun hiçbirinin epidermisinde MoAk'la KEA ekspresyonu tespit edilmedi. Bu olguların 13'ünde biyopsi alanında ektrin bez yapıları mevcuttu ve PoAk'la olguların 11'inde kuvvetli olmak üzere tümünde boyanma tespit edildi. MoAk'la ise 6 olguda hafif(+), bir olguda orta(++), şiddette olmak üzere toplam 7 olguda bo-

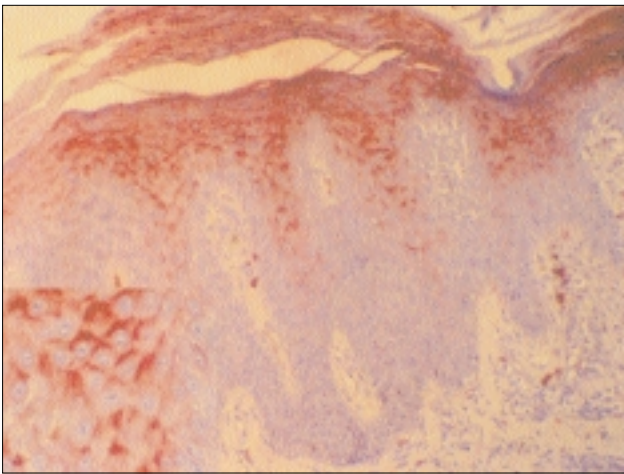
yanma izlendi (Tablo 2). Bütün olgularda PNL infiltrasyonu vardı, bu hücreler PoAk'la boyanma gösterirken, MoAk'la sadece jeneralize püstüleri psoriasisli bir olguda reaktivite tespit edildi. Olgulardan alınan biyopsi örneklerine giren sebese bez yapılarında PoAk'la boyanma görülürken MoAk'la boyanma gözlenmedi. Yine biyopsi alanındaki kıl foliküllerinde PoAk'la boyanma görülürken MoAk'la bu yapılarda reaktivite yoktu.

Çalışmaya alınan 14 EP'li hastanın 12'sinde serum KEA düzeyi bakıldı. Bu 12 olgunun 8'inde sigara kullanma öyküsü vardı; biyopsi yapıldığı ve serum KEA düzeyi

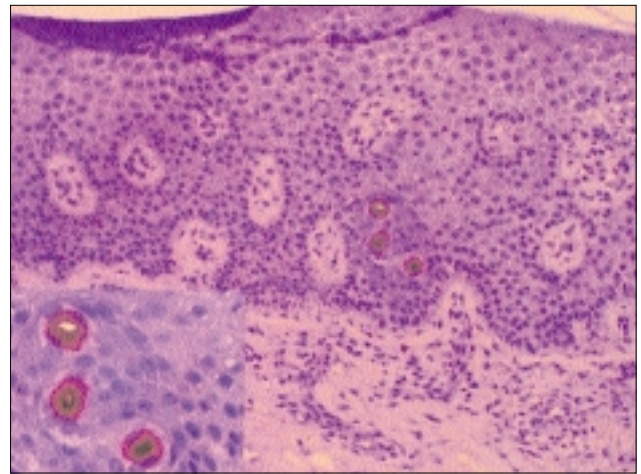
**Tablo II: Retrospektif olarak değerlendirilen, farklı psoriasis kliniklerine sahip hastaların serum KEA düzeyleri ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları.**

	Yaş	Cins	Klinik	Sigara	KEA ng/dL	EK		EK	
						PoAk	MoAk	PoAk	MoAk
1	45	E	Jeneralize plak tip	-	1.11	++	-	+++	+
2	63	E	Jeneralize PP	-	2.36	++	-	++	++
3	17	K	Jeneralize PP			+	-	++	+
4	25	K	Guttat psoriasis			+	-	+/+++	-
5	28	K	Guttat psoriasis			+	-	+++	-
6	26	K	Lokalize PP			+	-	+++	-
7	50	K	Lokalize PP			+	-	+++	+
8	50	K	Lokalize PP			+	-	+++	-
9	40	E	Psoriasis vulgaris			+/+++	-	∅	∅
10	69	K	Psoriasis vulgaris			+	-	+++	+
11	17	K	Psoriasis vulgaris			+	-	+++	+
12	35	K	Psoriasis vulgaris			+	-	+++	-
13	25	K	Psoriasis vulgaris			-	-	+++	+
14	30	E	Psoriasis vulgaris			+	-	+++	-

E:Erkek, K:Kadın, PP:Püstüleri psoriasis, EK:Epidermal keratinositler, EB:Ektrin bez, PoAk:Poliklonal antikor, MoAk:Monoklonal antikor, ∅:ektrin bez biyopsi alanında izlenmedi.



**Şekil 1:** Eritrodermik psoriasisli bir olgunun üst epidermal keratinositlerinde sitoplazmik ve membranöz reaktivite. (PoAk x 200, 400) .



**Şekil 2:** Eritrodermik psoriasisli bir olguya ait keratinositlerde reaktivite yokluğu. Ektrin duktuslarda KEA ekspresyonu (MoAk x 200, 400) .

bakmak için kan alındığı esnada sigara içimi devam ediyordu. Olguların tümünde serum KEA düzeyleri sigara içenler ve içmeyenler için ayrı ayrı belirlenen normal referans aralıkları içindeydi (Tablo 1). Retrospektif olarak değerlendirilen biri jeneralize plak tipi, biri de jeneralize püstüler psoriasisli 2 olgunun serum KEA değerleri de normal sınırlar içindeydi (Tablo 2).

### Tartışma

Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriatik keratinositlerce eksprese edildiği ileri sürülen KEA, 180 kDa ağırlığında ileri derecede glikozillenmiş bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. İlk kez 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından kolorektal karsinomalarda bir onkofetal tümör belirteci olarak tanımlanmıştır. Bunun yanısıra tümör hücrelerinin metastazında ve bazı organların inflamatuvar hastalıklarının ortaya çıkmasında rol oynayan bir intercellüler adezyon molekülü olarak da görev yapmaktadır<sup>3,5</sup>. Psoriatik hastalarda ise KEA ekspresyonu, epidermin üst kısımlarında yani diferansiyasyonun son aşamalarının gerçekleştiği seviyelerde görülmektedir<sup>6,9</sup>. Ancak normal deride keratinizasyonun hiçbir aşamasında KEA ekspresyonuna rastlanmaması, psoriatik hastalarda saptanan KEA ekspresyonunun, hiperproliferatif keratinositlerin terminal diferansiyasyon aşamasındaki bir bozuklukla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür<sup>6,8</sup>. Akut ve subakut egzemada ise inflamatuvar bir süreç bulunmasına rağmen KEA'nin tespit edilememesi, inflamasyonun KEA ekspresyonunda tekbaşına etkili olmadığı şeklinde yorumlanmıştır<sup>6</sup>. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, Bowen gibi hiperproliferasyon gösteren malign hastalıklarda da KEA'nin varlığı, bu antijenin inflamatuvar ya da neoplastik olsun özellikle hiperproliferasyonla yakından ilişkili olduğunu düşündürmüştür<sup>5</sup>.

EP'li olguların bir bölümünde, psoriasisin tipik histopatolojik bulguları görülmektedir<sup>2</sup>. Bir ekzfoliyatif dermatit olan bu tabloda da inflamasyon, epidermiste germinatif hücre sayısında ve mitotik hızda artma (hiperproliferasyon) ve matürasyon bozukluğu sözkonusudur<sup>10</sup>. Literatürde Inoue ve arkadaşlarının<sup>11</sup> bildirdikleri 2 olgu dışında EP'li hastalarda KEA araştırılmasına dair bir veriye rastlanmamıştır. Bu çalışmada ise 14 EP'li hastanın formalinde fikse edilip, parafinde bloklanmış doku örneklerinde immünohistokimyasal teknikle PoAk ve MoAk'lar kullanılarak epidermal keratinositlerde KEA ekspresyonu olup olmadığı ve serum KEA düzeyleri araştırıldı. EP'li hastaların tümünde ölçülen serum KEA düzeyleri normal bulundu. PoAk'la olguların tümünde reaktivite görülürken, MoAk'la hiçbir olguda ekspresyon tespit edilmedi. Oysa kullandığımız MoAk'la, biopsi alanında

ekrin ter bezi yapılarının izlendiği 13 olgunun 11'inde, bu bezlerin sekretuar ve duktal hücrelerinde normalde beklenen KEA reaktivitesi görüldü (Şekil 2). Gerek kolon adenokarsinomu olgusunun gerekse deri preparatlarındaki ektrin ter bezlerinin MoAk'la boyanması immünohistokimyasal işlemin usulüne uygun yapıldığını göstermektedir. Bu aşamada EP'e özgü bilinmeyen bir nedenle epidermal keratinositlerdeki KEA ekspresyonunun ortadan kalkabileceği ihtimali düşünüldü. Bu düşünceyle farklı klinik özellikler gösteren jeneralize plak tipi, püstüler, guttat ve PV'li 14 hastadan oluşan ikinci bir grup olguda da aynı yöntemle KEA varlığı retrospektif olarak araştırıldı. 14 olgunun 13'ünde PoAk'la keratinositlerde ekspresyon görülürken, MoAk'la bu ekspresyona hiçbir olguda rastlanmadı. Bu olgularda da ektrin bezler 13 hastada PoAk, 7 hastada MoAk'la değişik derecelerde boyandı (Tablo 2). Bir olgunun kesitlerinde ektrin ter bezine rastlanmadı. Özetle, kullanılan MoAk'la çalışmaya alınan psoriatik hastaların hiçbirinin epidermal keratinositlerinde KEA ekspresyonu saptanmadı.

Egawa ve arkadaşlarının<sup>6</sup> 1996 yılında bir PoAk ve 5 farklı MoAk'la yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada, çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının doku örneklerinde KEA ve KEA'le ilişkili antijenlerin varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan PV'li 33 olgunun deri örneklerinin 25'i formalinde fikse edilerek, 8'i dondurularak hazırlanmıştır. PoAk'la formalinde fikse edilmiş preparatların 21'inde zayıf ve orta derecede boyanma görülmüştür. Çalışmacıların kullandığı MoAk'lardan sadece 2 tanesi KEA'e spesifiktir. Bu antikordardan biri ile formalin fiksasyonu ile hazırlanan 25 preparatın sadece 1'inde epidermal keratinositlerde hafif derecede ekspresyon görülürken, diğeri ile hiçbir örnekte reaktivite tespit edilmemiştir. Dondurularak hazırlanan 8 preparatın 8'inde de hem PoAk'la hem de bu iki MoAk'la reaktivite tespit edilmiştir. Bu çalışmada KEA'e spesifik olduğu ifade edilen F84-46 kodlu üçüncü bir MoAk'la formalin fiksasyonu ile hazırlanmış 25 preparatın 11'indeki epidermal keratinositlerde ekspresyon görülmüştür; ancak aynı yazarlar tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada bu MoAk'un biliyer glikoprotein (BGP) ile çapraz reaksiyon verdiği bildirildiğinden tartışmaya alınmamıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde formalinle fikse edilmiş preparatlarda MoAk'larla 25 olgudan 24'ünde KEA saptanamamıştır. Oysa dondurularak hazırlanmış kesitlerle KEA spesifik MoAk'larla tüm olgularda boyanma olması yöntem farklılığının bu sonuçlarda etkili olduğunu düşündürmüştür.

Hagemeier ve arkadaşları<sup>7</sup>, 1993 yılında 21 PV'li hastanın dondurularak hazırlanmış doku örneklerinde immünohistokimyasal metotla 7 farklı MoAk kullanarak KEA

ve KEA ile ilişkili glikoproteinlerin ekspresyonunu araştırmışlardır. Kullanılan MoAk'dan 3'ü KEA'e spesifiktir. Bunlardan 2'si ile 21 olgunun tümünde parakeratotik tabakanın hemen altındaki keratinositlerde boyanma tespit edilmiştir. KEA'e spesifik diğer MoAk'la (kod:26/5/1) ise boyanma gerçekleşmemiştir. Halbuki aynı MoAk ile KEA taşıdığı bilinen tümör dokuları kolaylıkla boyanmıştır. Yazarlar 26/5/1 kodlu MoAk'un tümör dokusuyla reaksiyon verip, psoriatik keratinositlerle reaksiyon vermemesini, keratinositlerde eksprese edilen KEA ile tümör dokusunda bulunan KEA arasında, epitopik farklılıklar olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da MoAk'larla keratinositlerde boyanma saptanmaması, kullandığımız MoAk'un KEA spersifik olmasına rağmen farklı epitoplarla reaksiyon verme özelliğinden kaynaklanmış olabilir.

Yılmaz ve arkadaşları<sup>8</sup>, 50 kronik plak tipi psoriasisli olgunun formalinde fikse edilmiş, parafinde bloklanmış deri biyopsilerinde epidermal keratinositlerde KEA varlığını araştıran çalışmalarında, kullandıkları PoAk'la 47 olguda, MoAk'la ise 46 olguda çeşitli derecelerde reaktivite tespit etmişlerdir. Bu çalışmada MoAk'la saptanan %92'lik KEA pozitifliği, şimdiye kadarki formalin fiksasyonu ile yapılan çalışmalar içinde bildirilmiş en yüksek orandır. Çalışmamızda kullanılan MoAk'la hiçbir olgunun epidermal keratinositlerinde KEA ekspresyonu tespit edilmemiştir. Her iki çalışmada da formalin fiksasyonu ve MoAk'lar kullanılmasına rağmen sonuçlar arasındaki bu farklılık iki şekilde yorumlanabilir. Yılmaz ve arkadaşlarının<sup>8</sup> çalışmasında kullanılan MoAk, hem kolon adenokarsinomundaki hem de epidermal keratinositlerdeki KEA'in ortak epitoplarıyla reaksiyon veriyor olabilir. Öte yandan KEA'ya spesifik antikor üretimi henüz gelişme safhasında olduğundan, bu antikorların zamanla KEA ile ilişkili diğer glikoproteinlerle çapraz reaksiyon verebileceği gösterilmiştir<sup>5</sup>. Dolayısıyla Yılmaz ve arkadaşlarının<sup>8</sup> çalışmasında MoAk'la elde edilen yüksek boyanma oranı bu çerçevede açıklanabilir.

Inoue ve arkadaşları<sup>11</sup> 1986 yılında epidermal KEA eksprese eden ve serum KEA düzeyi yüksek olan iki EP'li olgu bildirmişlerdir. Ancak bildiri dili Japonca olduğundan metodoloji ile ilgili detaylı bilgiye ulaşamadı. Aynı araştırmacı 1989 yılında immünohistokimyasal metodla 20 PV'li olgunun 10'unda epidermal keratinositlerde KEA varlığını göstermiştir. Bu çalışmada 20 olgudan 7'sinde eş zamanlı olarak ölçülen serum KEA düzeyleri, epidermal boyanma olsun ya da olmasın normal olarak bulunmuştur. Araştırmacılar epidermisteki KEA'in hiperproliferatif skuamöz hücrelerden sentezlendiği görüşünü önesürmüşlerdir<sup>9</sup>.

Sağlıklı bireylerin serumlarında belli miktarlarda KEA tespit edilmektedir. Bu düzey sigara içenlerde biraz daha fazladır. Normalde serumda bulunan KEA'nin nereden kaynaklandığı ve sigara içenlerde neden daha yüksek olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Kashiwabara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içen sağlıklı bireylerde yüksek serum KEA düzeyinin bu hastalarda görülen yüksek nötrofil seviyeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür<sup>12</sup>. Serum KEA düzeyi, kolon adenokarsinomu gibi bazı malign hastalıklarda ve peptik ülser, gastrit, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, hepatit, obstrüktif sarılık, bronşit, amfizem, selim prostat hipertrofisi, renal yetmezlik gibi malignite dışındaki bazı hastalıklarda da yükselmektedir<sup>13</sup>. Çalışmamız EP'li hastaların serum KEA düzeylerinde herhangi bir değişiklik oluşmadığını göstermiştir.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda araştırılan antijenik yapılar, formalin fiksasyonu esnasında gördükleri zarar nedeniyle ortadan kalkabilirler. Dolayısıyla formalinde fikse edilmiş preparatların boyanma yüzdeleri, dondurularak hazırlanmış kesitlerde elde edilen boyanma yüzdelerinden daha düşüktür<sup>14</sup>. Egawa ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada KEA'in formaldehitten etkilenebileceğini ifade etmişlerdir<sup>3</sup>. Diğer taraftan intrasitoplazmik antijenler, membranöz antijenlere nazaran formalin fiksasyonuna daha direçlidirler<sup>14</sup>. KEA hem intrasitoplazmik hem de membranöz boyanma paterni göstermektedir<sup>6</sup>. Buna göre formalin fiksasyonuyla tamamen ortadan kalkması uzak bir ihtimaldir. Çalışmamızın kesitlerinde bulunan ektrin ter bezlerinin de formalin fiksasyonuna rağmen MoAk'la reaktivite göstermiş olması bu görüşü desteklemektedir. Ancak önceki çalışmalarda çeşitli MoAk'larla, hem dondurularak hazırlanmış kesitlerde hem de formalin fiksasyonu ile hazırlanmış kesitlerde gösterilen epidermal keratinositlerdeki KEA ekspresyonu, çalışmamızda kullanılan MoAk'la gösterilememiştir. Bu bulgu ya kullandığımız MoAk'un, psoriatik keratinositlerde eksprese edildiği öne sürülen KEA'in epitoplarından hiçbirini tanımadığını ya da önceki çalışmalarda kullanılan MoAk'ların KEA benzeri moleküllerle çapraz reaksiyon verdiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada EP ve serum KEA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. PoAk'la gerçekleşen reaktivite epidermal keratinositlerde KEA veya KEA ile ilişkili bir molekülün varlığını göstermekle beraber kullanılan MoAk'la psoriasisli olguların hiçbirinde epidermal keratinositlerde KEA saptanmadı. Psoriasisin hangi klinik formunda olursa olsun, 180 kDa ağırlığındaki klasik KEA'in, patogenezdaki rolü tartışılmadan önce, bu molekülün varlığının spesifik olarak ortaya konul-

ması gerekmektedir. Bunun için; KEA'in farklı epitoplarını tanıyan ve KEA ile ilişkili diğer moleküllerle çapraz reaksiyon vermeyen çeşitli MoAk'larla, dondurularak hazırlanan kesitlerde yapılacak yeni immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

### Teşekkür

İmmünohistokimyasal işlemleri gerçekleştiren, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nden teknik sorumlu Sayın Eser Ömeroğlu'na göstermiş olduğu titizlik ve yardımlarından dolayı en içten teşekkürlerimizi sunarız.

### Kaynaklar

1. Alan SB, Alan M: Erythrodermic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:985-991.
2. Tomasini C, Aloï F, Solaroli C, Pippione M: Psoriatic erythroderma: A histopathologic study of forty-five patients. *Dermatology* 1997;194:102-106.
3. Thompson JA, Grunert F, Zimmermann W: Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives. *J Clin Lab Anal* 1991;5:344-366.
4. Metz D, Bhardwaj R, Amann U, et al: Glycoproteins of the carcinoembryonic antigen (CEA) family are expressed in sweat and sebaceous glands of human fetal and adult skin. *J Invest Dermatol* 1996 ;106:64-69.
5. Egawa K, Honda Y, Ono T, Kuroki M: Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen and related antigens in various cutaneous keratinous neoplasm and verruca vulgaris. *Br J Dermatol* 1998;139:178-185.
6. Egawa K, Honda Y, Kuroki M, Inaba Y, Ono T: Carcinoembryonic antigen and related antigens expressed on keratinocytes in inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1996; 134:451-459.
7. Hagemeyer HH, Bhardwaj R, Grunert F, et al: Carcinoembryonic antigen and related glycoproteins in psoriasis. *Pathobiology* 1993;61:19-24.
8. Yılmaz BG, Eskioğlu F, Orhan D, Tulunay Ö: Psoriatic cilt dokusunda karsinoembriyonik antijenin araştırılması. *Turk J Dermatopathol* 2001;10:11-16.
9. Inoue S, Furuya T: Study of carcinoembryonic antigen (CEA) in the epidermis of psoriasis vulgaris. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1989; 99:801-809.
10. Karakayli G, Beckham G, Orengo I, Rosen T: Exfoliative dermatitis. *Am Fam Physician* 1999; 59:625-630.
11. Inoue S, Orihara T, Shimada A, Furuya T: Two cases of psoriatic erythroderma with high values of plasma CEA and the simultaneous co-existence of CEA in the epidermis of the cutaneous lesions. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi*. 1986;96:711-718.
12. Kashiwabara K, Nakamura H, Kiguchi T, Yagyu H, Kishi K, Matsuoka K. Carcinoembryonic antigen and neutrophils in healthy smokers. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35(2):154-159.
13. Norton JA, Fraker DL: Tumor markers. *Textbook of Surgery*. Ed. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. 15'inci baskı. Philadelphia, Saunders. 1997; 534-541.
14. Mehregan AH, Hashimoto K: *Pinkus Guide to Dermatopathology*. 5. baskı. USA, Appleton&Lange, 1991;65-78.