



Ny immunohistokemisk analys av P57 kommer att förbättra diagnostiken av hydatidosa (druvbörd).

# Ny analys förbättrar diagnostiken av druvbörd

Av Pawel Burian (Överläkare) och Anna-Lisa Kotzur (Biomedicinsk analytiker) Klinisk patologi, Skövde

*Ny immunohistokemisk analys avseende P57 (KIP2) förbättrar diagnostiken av mola hydatidosa*

Trofoblasttumörer utgör en grupp tumörer vars gemensamma nämnare är deras ursprung från moderkakan, placentan. I gruppen ingår partiell och komplett druvbörd, mola hydatidosa, samt den maligna motsvarigheten choriocarcinom.

Dessa molatumörer kan vara svåra att morfologisk särskilja speciellt i tidigt skede av graviditeten.

## Ny metodik

Vi har introducerat en immunohistokemisk metod som väsentligt underlättar denna differentialdiagnostik. Metoden

baseras på kunskapen att komplett mola till skillnad mot partiell mola endast innehåller genetiskt material från fadern.

Incidensen av mola hydatidosa ligger i Europa och Nordamerika mellan 0,5—1 fall per 1000 graviditeter men ligger betydligt högre i andra delar av världen t.ex Sydostasien.

Patienter med mola har ofta vaginala blödningar och en livmoder större än förväntat med hänsyn till graviditetstiden. Preeklampsi d.v.s. graviditetsinducerad hypertension med ödem och proteinuri drabbar en fjärdedel av patienterna och inträffar inte sällan redan under första trimestern.

## Svår differentialdiagnostik

Serum och urin HCG är påtagligt förhöjda och ultraljudsundersökning visar i typiska fall avsaknad av foster och en snöstormslignande bild. Vid partiell mola finns ett foster initialt men det

dör vanligen redan i graviditetsvecka 6—8.

På patologavdelningen undersöks insänt vävnadsmaterial från spontana och inducerade aborter ofta med molafrågeställning. I typiska fall av mola är exeresmaterialet rikligt med makroskopiskt synliga blåsor (cystiskt uppdrivna vätskefyllda chorionvilli). Dock är den morfologiska differentialdiagnostiken mellan komplett och inkomplett mola i praktiken ofta svår.

Det kan därtill vara besvärligt att i tidiga stadier av graviditeten skilja mellan mola och normala aborter där fostret har varit dött en tid och placenta visar hydrop degeneration med sekundär förstoring av chorionvilli

## Viktig diagnostik

Det är kliniskt betydelsefullt att korrekt diagnosticera molavandling av placentan eftersom komplett mola övergår i malignt choriocarcinom i ca 1—3 ▶

**CAPIO DIAGNOSTIK FINNS** även med på utställningen i samband med Svenska läkaresällskapets Riksstämman.

I monter kommer det att finnas representanter från både laboratoriemedicin och radiologi och de kommer att erbjuda olika aktiviteter och material om våra tjänster. Besökare får exempelvis chans att testa sina koles-

terolvärden och se de nya diagnostiska möjligheter som modern radiologi kan erbjuda.

Capio finns i monter A04:28 och vi delar denna gång monter med Capio S:t Görans Sjukhus, Capio Anorexi Center, Capio Axess Akuten och Capio Medocular. Övriga aktiviteter blir massage, ögonundersökning och frågesport.

**CAPIO DIAGNOSTIK UTFÖR** numera analys av B-Bly, B-Kadmium och B-Kvicksilver. Analysen utförs på Capio Diagnostiks laboratorium i Köpenhamn. För mer information kontakta något av Capio Diagnostiks laboratorier inom klinisk kemi.

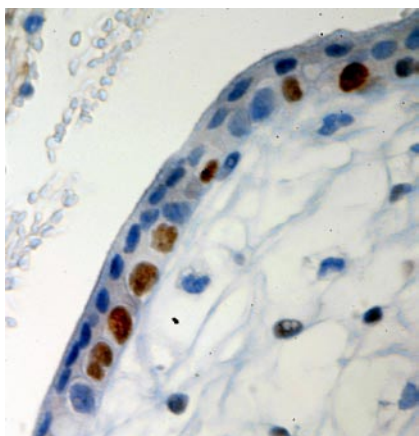


Fig 1. Partiell mola: P57 positiva cytotrofoblaster och villösa mesenkymala celler (brunfärgade kärnor).

► procent av fallen under det att partiell mola nästan aldrig blir malign.

Därtill medför komplett mola persisterande behandlingskrävande sjukdom i ca 10—40 procent av fallen jämfört med endast i 2—8 procent av fallen vid partiell mola.

### Tumörgenetik och P57

Komplett och partiell mola har helt olika genetisk bakgrund. De flesta kompletta molafall har en normal kromosomuppsättning 46XX. Dock härör samtliga kromosomer från fadern och orsaken är en fördubbling av spermies (23 kromosomer) pronukleus i en tom äggcell som saknar egen arvs-massa. Partiell mola å andra sidan har som regel tre kromosomuppsättningar - två från fadern och en från modern (69XXX, 69XXY eller 69XYY) - och orsaken är att två spermier befruktat en äggcell.

### Ökad celledelning

P57 (KIP2) är ett protein som deltar i regleringen av cellcykeln (ref 1, 2). Muterat p57 eller brist på proteinet förekommer vid vissa genetiska sjukdomar t.ex. Beckwith-Wiedmanns syndrom där det bl.a. leder till ökad celledelning och utveckling av abnorma placentor på liknande sätt som vid mola. P57 genen är lokaliserad till en region på kromosom 11 där det finns ytterligare gener av tumörsuppressor typ.

Bortfall av suppressorgener anses bidra till utvecklingen av en rad vanliga tumörsjukdomar såsom cancer i bröst, lungor, äggstockar, njure, urinblåsa och testikel.

Vanligen uttrycks generna från

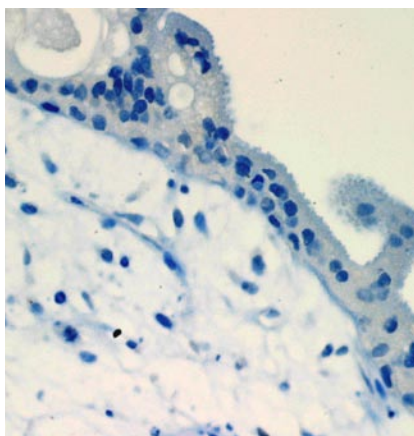


Fig 2. Komplet mola: P57 saknas i tumörcellerna (endast blåfärgade kärnor).

modern i samma utsträckning som de från fadern. P57 tillhör dock en liten avvikande grupp av gener där bara moderns gen kommer till uttryck. P57 genen från fadern är tystad, imprintad, och den biokemiska mekanismen bakom detta är att faderns gen metyleras.

Vid komplett mola finns bara DNA från fadern och P57 kan således inte uttryckas i tumörvävnaden. Däremot uttrycks P57 i såväl normalt abortmaterial som i vävnad från inkomplett mola eftersom dessa vävnader innehåller både maternellt och paternellt DNA.

### Immunohistokemisk metod för P57

Under senare år har det kommit flera rapporter som belyser värdet av P57 i diagnostiken av molar särskilt i tidiga skeden av graviditeten (ref 3, 4). Vi har därför satt upp en immunokemisk metod för påvisande av P57 proteinet in situ i vävnader. Resultaten visar att P57 uttrycks i cytotrofoblaster och villösa mesenkymceller såväl i normalt abortmaterial inklusive de med hydrop degeneration som i vävnad från kända fall av inkomplett mola (Fig 1).

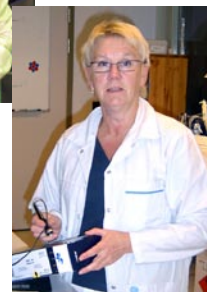
P57 saknas å andra sidan i samtliga testade fall av komplett mola (Fig 2). Vävnadsfragment från moderns graviditetsförändrade livmoderslemhinna, deciduan, kan användas som positiv intern kontroll.

### Slutsats

P57 metoden fungerar bra och kommer att bli till god hjälp vid problem rörande moladiagnostiken särskilt i tidiga skeden av molautvecklingen. ■

## fakta

Mola hydatidosa och andra trofoblastsjukdomar uppstår, som namnet antyder, ur trofoblasterna, det yttre cellagret av embryot. Vid normal implantation invaderar trofoblasterna livmoderslemhinnan, blodkärl och myometrium för att etablera en fetomaternell cirkulation. Denna process är noggrant reglerad av en mängd faktorer. En ohämmad invasion ses vid mola hydatidosa och andra trofoblastsjukdomar (Källa: Läkartidningen)



Pawel Burian är överläkare och Anna-Lisa Kotzur är biomedicinsk analytiker. Båda är verksamma inom klinisk patologi på Capio Diagnostiks laboratorium i Skövde.

### Referenser

1. Lee MH, Reynisdottir I, Massague J. Cloning of p57KIP2, a cyclin-dependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution. *Genes Dev* 9(6):639—49, 1995.
2. Matsuoka S, Edwards MC, Bai C et al. P57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 9(6):650—62, 1995.
3. Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S et al. Discrimination of complete hydatiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *Am J Surg Pathol* 25(10):1225—30, 2001
4. Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS et al. P57KIP2 immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Hum Pathol* 36(2):180—6, 2005.