

NÖROJENİK HİPERPLAZİ APPENDİKS OBLİTERASYONU NEDENİ MİDİR ? (1397 olgunun retrospektif incelemesi)

Gül den DİNİZ¹, Melek ÜSTÜN², Gül den ÇENGEL³, Mine TUNAKAN⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çoğu akut appendisit ön tanısıyla çıkartılan appendektomi örneklerinde saptanan oblitere appendikslerdeki nöral doku komponentinin varlığı araştırılmış ve akut appendisit, karsinoid tümör gibi diğer appendiks lezyonlarıyla ilişkisi irdelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Retrospektif olarak taranan 1397 rutin appendektomi materyalinde "*oblitere appendiks*" tanısı almış 66 olgu bulundu. Ancak bunlardan uygun nitelikli 38 tanesi çalışma kapsamına alındı. Bu olguların hematoksil-eosin ve Masson trikrom boyalı preparatları incelendi. Ayrıca materyallerde immünohistokimyasal olarak S-100 protein reaktivitesi araştırıldı.

Bulgular: Işık mikroskopik düzeyde appendiks lümenlerinde nodül yapmaksızın gevşek dizilimli iğsi hücrelerin proliferasyonu ile oluşmuş obstrüksiyon izlendi. Miksoid zemin ve arada kısıklı yağ dokusu da sıklıkla mevcuttu. 38 olgunun 18'inde (% 47,3) iğsi hücrelerde S-100 protein immün reaktivitesi gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada oblitere appendikslerde nöral hiperplazinin oldukça sık görülen bir antite olduğu ve çoğu kez fibröz obliterasyon olarak nitelenen lezyonun gerçekte nörojenik kökenli bir gelişim olabileceği vurgulanmaya çalışıldı.

Anahtar kelimeler : oblitere appendiks, fibröz obliterasyon, nöral hiperplazi.

Is Neurogenous Hyperplasia A Cause of Appendiceal Obliteration ? (A retrospective study of 1397 cases)

SUMMARY

Aim: In this study the presence of neural tissue components was investigated in appendectomy specimens with an obliterated appendix. Relationship of the neural tissue presence with other appendiceal lesions such as carcinoid tumors and acute appendicitis was also evaluated.

Material and method: Retrospective analysis of 1379 consecutive routine appendectomy specimens revealed 66 cases as "obliterated appendix" (an incidence of 4,2%). Only 38 appropriate cases have been included in this study.

Results: By light microscopy, obliteration was located centrally in the appendix without nodule formation. Loose proliferation of spindle cells, usually in a myxoid background, and with entrapped fat tissue was frequently observed. The spindle cells were positive for S-100 protein in 18 of 38 cases (47,3 %).

Conclusion: We emphasise that neurogenous hyperplasia in obliterated appendices is a rather common entity, and that most cases of so-called fibrous obliteration actually represent neurogenic appendicopathy.

Key words: obliterated appendix, fibrous obliteration, neurogenous hyperplasia.

Günümüzde hala kullanılan *oblitere appendiks* terimi tanı olmaktan çok lezyonun yorumlanması olarak kabul edilebilir. Önceleri obliterasyonu yapan etkenin fibrozis olduğuna inanılıp oblitere appendiks ile fibröz obliterasyon eşanlamlı olarak kullanılırken, giderek nöral komponentin varlığı da öne sürülmeye başlamıştır. Tekrarlayan küçük subklinik yangı ataklarının appendiksdeki stromal argirofilik hücrelerin irritasyonu ile nöral doku hiperplazisini tetikledikleri en yaygın iddiadır. Baskın olarak veya tümüyle fibröz dokudan oluşan lezyonların ise bu sürecin son basamağını oluşturduklarına inanılmaktadır.¹⁻⁴

Bu çalışmada çoğu akut appendisit ön tanısıyla çıkartılan appendektomi örneklerinde saptanan

oblitere appendikslerdeki nöral doku komponentinin varlığı araştırılmış ve akut appendisit, karsinoid tümör gibi diğer appendiks lezyonlarıyla ilişkisi irdelenmiştir.⁵⁻⁷

GEREÇ VE YÖNTEM

1994 ile 1998 yılları arasındaki 5 yıllık sürede İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji laboratuvarına akut appendisit ön tanısıyla gönderilen 1397 appendektomi materyali retrospektif olarak incelendi. Bunlardan karsinoid tümör, metastatik tümör, enflamasyon, perforasyon veya lenfoid doku hiperplazisi izlenenler çalışmaya alınmadı. Oblitere appendiks tanısı almış toplam 66 olgunun preparatları

¹ Dr. Behçet Uz Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

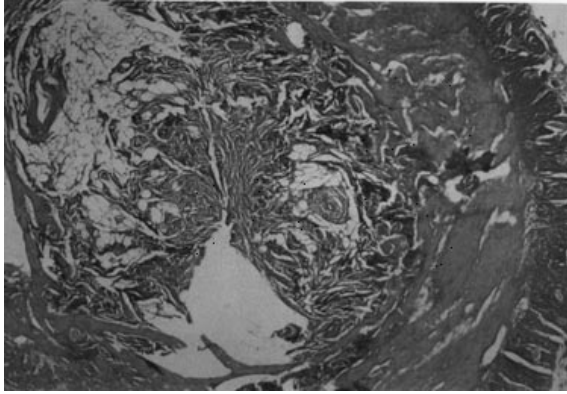
³ Yozgat Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, YOZGAT

⁴ Atatürk Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

tekrar incelendi ve tümünde lümenin iç hücreli mezenkimal dokuyla kaplı olduğu görüldü. Olguların bir bölümü bloktaki dokunun yeni kesit alıp özel boyama yapmaya elverişli bulunmaması ya da klinik bilgilerin olmaması gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye elverişli 38 olgunun hematoksilin-eosin ve Masson trikrom boyalı preparatları incelendi. Ayrıca materyallerde immünohistokimyasal olarak S-100 protein reaktivitesi araştırıldı.

BULGULAR

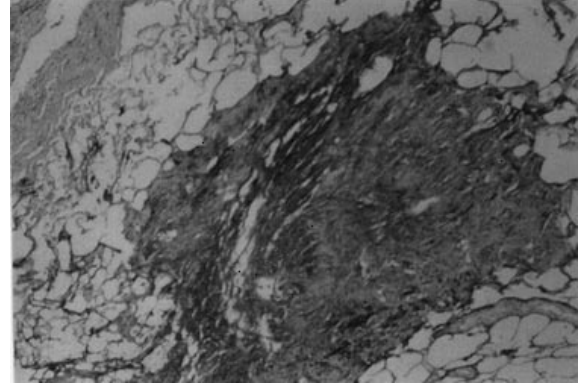
5 yıllık sürede incelenen 1397 appendektomi materyalinde lenfoid doku hiperplazisi, fekalom, parazit vb olmaksızın lümeni oblitere izlenen apendiks sayısı toplam 66 (% 4,2) olarak bulundu. Ancak bunlardan obliterasyona neden olan doku içerisinde nöral komponenti araştırmaya uygun 38 olgu çalışma kapsamına alındı.



Resim 1 : Apendiks lümeninin fibroadipöz natürde dokuyla obliterasyonu (Masson Trikrom boyama X100).

İncelenen 38 olgunun 13'ü erkek (% 34,2), 25'i kadındı (% 65,8). Yaşları 15- 80 arasında değişiyordu (ort: 43,76). 38 olgunun 17'sinde (%44,7) obliterasyonu yapan doku tümüyle bağ dokusundan oluşmakta olup nöral komponent izlenmedi (Resim 1). 7 olguda fokal (%18,4), 11 olguda (%28,9) diffüz ve güçlü olmak üzere 18'sinde (% 47,3) S-100 protein pozitifliği (Resim 2) saptandı. 3 olguda ise (% 8) oblitere lümen Masson trikrom boyamada kırmızı renkte boyandı ancak S-100 protein reaktivitesi yoktu. Bu olgularda zaman ve saklama koşulları nedeniyle dokudaki antijenik özelliğin ya da dokunun boyanabilirliğinin azalmış olabileceği düşünüldü.

Bu bulgular ışığında uygulanan regresyon analizinde, ANOVA modelinde nöral ve fibröz doku proliferasyonunun yaşla ($p= 0.185$) ve cinsle ($p= 0.864$) ilgisi saptanmadı. Yine pearson korelasyon analizinde bu 4 parametrenin birbiriyle istatistiksel ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).



Resim 2 : Apendiks lümeni hemen tümüyle S-100 protein immün reaktivitesi gösteren nöral dokuyla oblitere görünümde (X400).

TARTIŞMA

Genel cerrahi servislerinden en sık gönderilen materyal olan appendektomilere konulan oblitere apendiks tanısı çoğu kez klinisyen için doyumsuzluk kaynağı, patolog için ise bir soru işaretidir. Çünkü zaten akut appendisit etiyopatogenesinde fekalom, parazit, taş, lenfoid doku hiperplazisi benzeri lümeni kapatan bir etken sonucu biriken sekresyonun basıncıyla kırılan mukozal direnç ve bu alandan invaze olan mikroorganizmanın başlattığı apendiks yangısına yol açan bir dizi reaksiyon suçlanmakta olup, bu süreç hayvanlarda deneysel olarak gösterilmiştir.¹

O halde yangısal reaksiyonun hiç olmadığı veya minimal izlendiği ve hematoksilin-eosin ile boyalı preparat bazında, lümenin fibroadipöz doku benzeri dokuyla kaplı olduğu görülen bu antite nereye oturtulabilir? Sessiz seyreden bir akut yangısal atağın iyileşmesi sırasında tetiklenen fibro ya da myofibroblastların oluşturduğu bir nedbe dokusu mudur yoksa özellikle son 20 yılda daha yoğun olarak iddia edildiği gibi nöral kökenli hücrelerden kaynaklanan gerçek bir neoplazi mi?³

Lezyonun kökeni ve gelişimiyle ilgili çelişkili bulgular nomenklatür konusunda da karmaşa yaratmış ve benzer görünümlü lezyonlar için inceleyen patoloğa göre değişen farklı tanımlar ortaya çıkmıştır : oblitere apendiks, fibröz obliterasyon, apendisiyel nöroma, nörojenik apendisit- apendikopati, ekstraepitelial enterokromofin hücre ve Schwann hücrelerinin obliteratif lezyonu, kronik apendisit ve nörofibrom bu tanımlara örnektir. Nasıl adlandırılmış olursa olsun oblitere apendikslerin oranı literatürde % 35'lere kadar çıkmaktadır.^{2,4}

Olsen ve Holck 237 olguluk serilerinde oblitere apendiks oranını rutin cerrahi appendektomi spesmenlerinde % 22 bulmuşlardır. Buna karşılık otopsi materyallerindeki oran % 58'dir. Yazarlar bu farkı otopsi olgularının ileri yaş grubunda olmasına bağlamışlar ve sadece obliterasyonun değil, nörojenik

hiperplazinin de yaşla arttığını iddia etmişlerdir. Nitekim sessiz yangı ataklarının fibrozis yanı sıra, nörojen doku ve argirofilik hücrelerde hiperplaziye yol açtığı Crohn hastalığı, lenfogranüloma venereum gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda iyi ortaya konmuş bir fenomendir.³

Çalışmamızda literatürdeki oblitere appendiks oranlarından çok daha düşük bir oran elde ettik. Bunun nedenini hasta popülasyonunun daha genç, akut appendisit ön tanısıyla opere edilen, komplike olmayan olgulardan oluşmasına bağlamaktayız. Nitekim appendiks lezyonlarının incelendiği benzer 4000 olgulu bir çalışmada Stephensen J'ye göre insidental olgularda % 15,1 bulunan obliterasyon oranı semptomatik olgularda % 4,7'ye kadar düşmektedir.⁴

Çalışmamızda kadın hasta oranı (% 65,8), literatürdeki diğer bazı çalışmalar gibi daha yüksek bulunmuştur. Bu farklı olguların tamamının semptomlu olmasına ve genital sistem hastalıklarının yansıyan ağrısı nedeniyle opere edilen, bir anlamda insidental uygulanmış appendektomilerin oranının kadınlarda erkeklerden çok daha sık olmasına bağlamaktayız. Nitekim hiç bir çalışmada cinsiyet farkı anlamlı bulunmamış ve özellikle otopsi serilerinde bu fark, kadın yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlanmıştır.^{1,4}

Appendisyel nörojenik hiperplazi lokalizasyonuna göre intramukozal, submukozal ve obstrüksiyona yol açacak şekilde aksiyel olmak üzere 3 gruba ayrılmaktaysa da bunun pratikte önemi olmadığı vurgulanmaktadır. Oysa çalışmamızda lokalizasyon önemlidir. Çünkü salt aksiyel olup oblitere appendiks tanısı alan olgulara özel tetkikler uygulanmış, diğerlerinde appendiks duvarında olabilecek nöral doku hiperplazisini saptamak için S-100 protein reaktivitesi araştırılmamıştır. Açık ki salt lümendeki hiperplazi göz önüne alındığında % 47,3 olan nörojenik hiperplazi oranı tüm örnekler düşünüldüğünde çok değişebilecektir.^{2,4,5}

Nörointestinal sistemin üyesi olan stromal nöroendokrin hücrelerin her hangi bir şekilde irritasyonunun, hem bu hücrelerin hem de sinir demetlerinin proliferasyonuna yol açtığı ve büyük sinir demetleri oluştuğu argirofilik hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde sürecin son basamağı kabul edilen fibröz obliterasyonda da nöroendokrin hücreler kaybolmaktadır. Bazen çoğalan argirofilik hücreler bir mikrokarsinoid görünümü verirler. Henüz yeterince kanıtlanamamış olsa da kimi araştırmacı appendiksde gelişen yangı, sinir proliferasyonu, fibrosis, karsinoid tümör oluşumu gibi tabloları aynı bütünün farklı parçaları olarak görmektedir. Appendisyel karsinoid tümörün gerçek bir neoplaziden çok abartılı bir reaktif nörojenik hiperplazi olduğu ve bu nedenle prognozunun çok iyi olduğu öne sürülmekte ve her iki durumun da appendiks distalinde sık oluşu kanıt olarak gösterilmektedir. Yine appendiksin

nöroendokrin hücre profilinin özelliği, gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinden farklı olarak periferik sinir sistemiyle ilişkili, S-100 protein reaktivitesi gösteren stromal nöroendokrin hücrelerin varlığı da dikkat çeken bir unsurdur ve periferik sinir sisteminin appendiks karsinoidinin progenitörü olduğu düşünülmektedir.^{3,6,7}

Sonuç olarak, 1397 apendektomi materyalinin % 4,2'i oblitere apendiks olarak bulunmuştur. 18 olguda (% 47,3), s-protein pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada oblitere appendislerde nöral hiperplazinin fazla olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Appendix. In: Rosai J (ed). Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. New York : Mosby, 1996 : 711- 728.
2. Petras RE, Goldblum JR. Appendix. In : Danjanov I, Linder J (eds). Anderson's Pathology, 10th ed. Missouri : Mosby- Year Book, 1996 : 1728- 40.
3. Olsen BS, Holck S. Neurogenous hyperplasia leading to appendiceal obliteration : an Immunohistochemical study of 237 cases. Histopathology 1987, 11 : 843-49.
4. Stanley WM, Cherwitz D, Hagen K, Snover DC. Neuromas of Appendix : A light- Microscopic, Immunohistochemical and Electron- Microscopic Study of 20 Cases. Am J Surg Pathol 1986; 10: 811-15.
5. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. In: Sternberg SS (ed). Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed. New York : Lippincott Williams & Wilkins, 1999 : 1413- 67.
6. Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In : Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds). Pathologic Basis Of Disease, 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Com, 1994 : 755-829.
7. Ashley DJB. Tumors Of Gastrointestinal Hormone-Secreting Cells. In : Ashley DJB (ed). Ewans! Histological Appearances of Tumors, 4th ed. New York : Churchill Livingstone 1990 : 333-53.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. GülDen DİNİZ

Dr. Behçet Uz Hastanesi Alsancak, İZMİR

Geliş tarihi : 09.04.2001

Kabul Tarihi : 10.08.2001