

HİRSCHPRUNG HASTALIĞI VE İLİŞKİLİ MALFORMASYONLARDA GÜNCEL MORFOLOJİK YAKLAŞIMLAR

CURRENT MORPHOLOGIC APPROACHES IN HIRSCHPRUNG DISEASE AND RELATED MALFORMATIONS

Erdener ÖZER
Esra ARUN

SUMMARY

Congenital aganglionosis or Hirschprung's disease is a congenital absence of intramural parasympathic ganglion cells in the distal gastrointestinal tract, associated with nonfunction of the affected segment and subsequent proximal colonic obstruction. The diagnosis of Hirschprung's disease requires histological demonstration of aganglionosis in rectal tissue. Definitive treatment involves resecting and bypassing the aganglionic segment and bringing normally innervated colon distally to the internal sphincter.

This review presents the state of our recent knowledge of classical aganglionsis and related disorders which include hypoganglionosis, intestinal neuronal dysplasia, and so on. We want to emphasize the morphological differentiation of these neuronal malformations.

(Key Words: Aganglionosis, ColonHypoganglionosis, Intestinal neuronal dysplasia)

ÖZET

Hirschprung hastalığı ya da aganglionozis, distal gastrointestinal traktüste intramural parasempatik ganglion hücrelerin doğuştan yokluğu sonucu, etkilenen segmentte fonksiyon kaybına ve proksimal kolonik obstrüksiyona yol açar. Bu hastalığın tanısı rektal dokuda aganglionozisin histolojik olarak gösterilmesi ile konur. Kesin tedavi aganglionik segmentin rezeksiyonu ve normal inerve olan kısmın distal olarak iç sfinkterle birleştirilmesidir.

Bu derlemede klasik aganglionozis ile hipoganglionozis, intestinal nöronal displazi gibi ilişkili lezyonlar hakkında son bilgiler gözden geçirilmekte ve klinik ayrımı olanaksız olan bu malformasyonlar arasında morfolojik ayırıcı tanı incelenmektedir.

(Anahtar sözcükler: Aganglionozis, Hipoganglionozis, İntestinal nöronal displazi Kolon)

Patoloji Bilim Dalı (Uz.Dr.E Özer, Öğr. Gör.)
Dokuz Eylül Tıp Fakültesi 35340 İZMİR
Çocuk Kliniği (Dr.E Arun)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Yenisehir İZMİR

Yazışma: Dr.F Özer

Nöronal intestinal malformasyonlar morfolojik olarak, aganglionozis (Hirschprung hastalığı) ile başlıca intestinal nöronal displazi (İND) ve hipoganglionozisin yer aldığı yalancı Hirschprung sendromlarından oluşmaktadır (Tablo1). Ancak her iki gruba içeren kombine formlar görülebilmektedir. Bu malformasyonlar öncelikle parasempatik (kolinerjik) inervasyonu ilgilendirmekle beraber, bazı durumlarda sempatik ve vazoaaktif intestinal peptid ile ilişkili inervasyon da olaya katılır (1,2). Yalancı Hirschprung sendromları nöronal olmayan nedenlerle de gelişebilmektedir.

TABLO 1: Noronal İntestinal Malformasyonların Morfolojik Sınıflandırılması

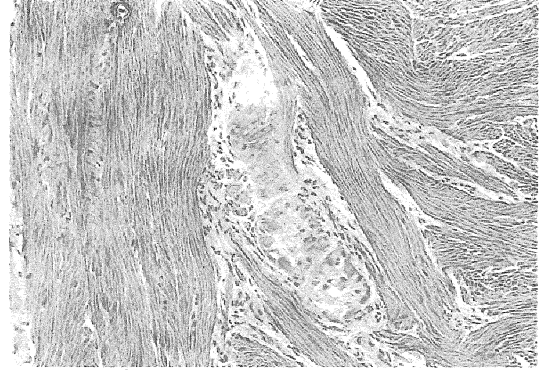
1. Hirschprung Hastalığı (Aganglionozis, Konjenital Megakolon)
 - tip A
 - tip B
 - İND benzeri lezyonlar
2. İntestinal Nöronal Displazi (İND)
3. Hipoganglionozis
4. Diğer Malformasyonlar

İntestinal nöronal malformasyonların klinik olarak yapılabilmektedir. Bu derlemede klasik aganglionozis, intestinal nöronal displazi, hipoganglionozis ve diğer ilişkili lezyonlar hakkında son bilgiler gözden geçirilmekte ve bu güncel bilgilerin ışığında intestinal nöronal malformasyonların morfolojik ayırıcı tanısı yapılmaktadır.

HİRSCHPRUNG HASTALIĞI

(Aganglionozis, konjenital megakolon)

Bu malformasyon, submukozal (Meisner) ve myenterik (Auerbach) sinir pleksuslarında, ganglion hücrelerinin doğumsal ve tam yokluğu ile karakterize bir durumdur (Resim 1). Vagal nöral kabarcığın (crest) hücrelerinin embriyonik yaşamın 5-7 haftasındaki kranyo-kaudal göçünde bir defekt bulunmaktadır. RET onkogeninin bu göçte rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle



Resim 1: Myenterik (Auerbach) pleksusunda ganglion hücreleri X200 büyütme. RHSC BN: 95-308.

bu genin mutasyonlarının patogenezdaki rolü tartışılmaktadır (3).

Çoğunlukla ilk 3 ayda barsak tıkanması bulguları (karında şişme, kusma, mekonyum gecikmesi ve ishal) ile karşımıza çıkar. Daha ileri yaşlarda, hatta erişkinlerde kronik kabızlık temel semptomdur. İnsidansı 5000 canlı doğumda 1'dir ve erkeklerde daha siktir. Ender olarak ailesel olgular bildirilmiştir (1). Bu hastalığın intestinal malrotasyonlar, kolonik atrezi ve imperfore anüs gibi diğer malformasyonlarla ya da Down sendromu ve Waardenburg sendromu (pigmentasyon anomalileri ve sensorinöral sağırılık) gibi bir dizi hastalıkla birlikteliği bildirilmiştir (4-6). Radyolojik olarak %90 olguda distal mikrokolon ve oldukça dilate proksimal segmentin görülmesi tanıya yardımcıdır, ancak tutulum seviyesi genişledikçe radyolojinin tanıya katkısı azalır.

Hirschprung hastalığı, malformasyonun tuttuğu seviyeye göre sınıflandırılır:

1- Sınırlı segment: Görülme oranı %75'tir. Anal internal sfinkter, rektum distal sigmoid kolon tutulur.

2- Uzun segment (subtotal kolonik): %15 oranında görülür. Ek olarak transvers kolon da tutulmuştur.

3- Total kolonik (Zuelger - Wilson sendromu): %5 olguda tüm kolon tutulmuştur.

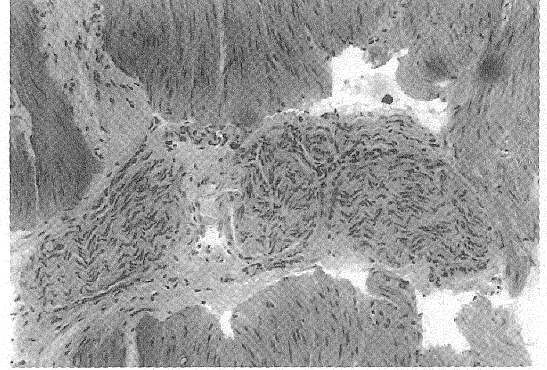
4- Kısa-ultra kısa segment: %4 oranında internal anal sfinkter ve distal rektumu içeren

3 cm uzunluğunda dar bir alan tutulmuştur.

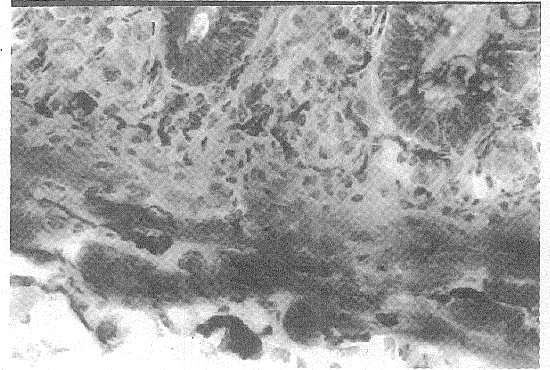
5- Zonal (skip) segment: Varlığı tartışmalı seyrek görülen bir lezyondur. Tüm kolon tutulmasına karşın, transvers kolonu inervasyonu normaldir. CMV enfeksiyonuna bağlı lokal ganglion hücre harabiyeti sonucu geliştiği düşünülmektedir (1).

Histopatolojik tanısı için submukozal aspirasyon ya da tüm duvarı içeren uzunlamasına rektal biyopsi yapılır. Bu iki yöntemden hangisinin seçileceği merkezden merkeze değişmektedir. Submukozal biyopsinin pektinat çizginin 2-3 cm yukarisından alınması önemlidir. Böylece bu çizginin 1 cm yukarisına kadar var olan fizyolojik hipoganglionik segmentin, ultrakısa segment tip ile karışması önlenir. Submukozal biyopsilerin tam kat biyopsiye kıyasla bazı sakıncaları vardır. Birincisi submukozal ganglion hücreleri daha az yoğunluktadır. Bu nedenle yokluğunu kabul etmek için en az 50 kesite ihtiyaç duyulacağından frozın incelemelerde pratik değildir. İkincisi bu ganglion hücreleri, özellikle yenidoğan döneminde yeterince olgun olmadıkları için daha zor seçilir. Bu olgun olmayan ganglion hücreleri, sitoplazmaları az nükleusları koyu ve nükleolusları belirsiz olmaları, yanısıra pleksusların dışarisında izole ya da kümeler halinde bulunmaları ile tanınabilirler. Tüm duvarları içeren longitudinal biyopsi genel anestezi altında alınmasına karşın, genellikle 3-4 seri kesit yeterli olduğundan frozın için avantaj oluşturmaktadırlar (Resim 2).

Histokimyasal teknikler histopatolojik tanıda oldukça spesifik sonuçlar vermektedir. enzimatik histokimyasal boyalar içerisinde asetil kolinesteraz (Karnovsky-Roots) yöntemi 10 dakika gibi hızlı sonuçlar verebilmektedir (7). Bu yöntem ile olguların büyük bir kısmında, gerek lamina propria ve muskuler mukozada, gerekse submukozada hipertrofik nonmyelinize sinir fibrilleri gösterilebilmektedir (Resim 3). Ancak bu noktada ultrakısa segment tipinde sinir fibrillerinin hipertrofik olmadığı, yenidoğan döneminde yalancı negatif ve intestinal



Resim 2: Frozın kesitte myenterik (Auerbach) pleksusunda ganglion hücrelerinin yokluğu ve hipertrofik sinir fibrilleri X200 büyütme RHSC BN: 94-808.



Resim 3: Asetil kolinesteraz boyası ile gösterilen lamina propria ve submukozada hipertrofik non-myelinize sinir fibrilleri X400 büyütme. RHSC BN: 94-808.

nöronal displazili olgularda yalancı pozitifliğin görülebileceği unutulmamalıdır. İmunohistokimyasal olarak ganglion hücreleri NSE (nöron spesifik enolaz) ile, hem sinir fibrilleri hem de ganglion hücreleri S-100 ile gösterilebilirler.

Hirschprung hastalığının cerrahi tedavi yöntemi merkezden merkeze değişmektedir. Temel hedef aganglionik segmentin rezeksiyonu ve normal inerve olan distal segmentin iç segmente birleştirilmesidir. Cerrahinin başarısı ve prognoz, erken tanı ve tedaviye, malformasyonun tutulum seviyesine, perforasyon ya da enterokolit gelişimine bağlıdır. Enterokolit gelişimi ya nekrotizan enterokolit

tablosu, ya da daha geç dönemde lenfodümler diversiyon koliti şeklinde gözlenir.

İntestinal Nöronal Displazi

İlk kez 1971 yılında Meier-Ruge tarafından tanımlanan nöral kabarcığın ender görülen gelişimsel ve neoplastik anomalisi olmasına karşın, varlığı ve geçerliliği konusunda tartışmalar sürmektedir (8). Tedavi protokolü net değildir.

İntestinal nöronal displazinin (İND) çeşitli tipleri tanımlanmıştır:

1- İND tip A: Yenidoğan döneminde akut spastik kolon ve epizodik kanlı feçes bulguları ile karşımıza çıkan ender görülen bir tablodur. Myenterik pleksusun hipoplastik ve aplastik inervasyonu ile karakterizedir. Mukozal biyopsilerde genellikle ülserasyon ve yangısal bulguları görülmesine karşın, submukozal pleksus normaldir.

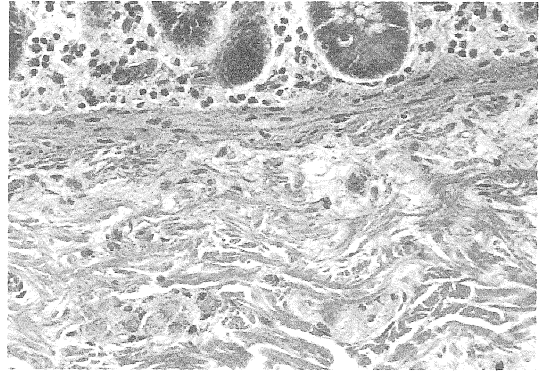
2- İND tip B: en sık görülen tiptir. İzole bir durum olabileceği gibi, Hirschprung hastalığı ya da kolonik striktürler gibi obs-trüktif intestinal patolojiler eşlik edebilir. İND tip A'ya benzer klinik bulgular yanısıra, daha büyük çocuklarda konstipasyon belirgindir. Yaygın formuna megakistik-Mikrokolon-intestinal hipoperistaltizm sendromu denir.

Klasik histolojik bulguları şunlardır: Hipoplastik submukozal ganglionlar (ganglion hücreleri genelde normalden küçük ve bir pleksusu içinde sayıları 7'den fazladır), dev submukozal ganglion hücreleri, lamina propriada ektopik ganglion hücreleri ve artmış asetil kolin esteraz aktivitesi (9,10). Bu bulgular içerisinde en değerli olanı hipoplastik submukozal ganglion hücrelerinin görülmesidir (Resim 4).

3- İND Benzeri Lezyonlar: Bu gruba intestinal nörofibromatosis (Von Recklinhausen hastalığı) ve ganglionöromatozis (MEN tip II b) dahildir.

Hipoganglionozis

Fizyolojik hipoganglionik segment ve



Resim 4: İntestinal nöronal displazi tip B'de ektopik ve hiperplastik submukozal ganglion hücreleri X200 büyütmeye RHSC BN: 94-297.

Hirschprung hastalığında 1-2 cm uzunluğundaki cerrahi sınır dışında izole formlar ender görülür (11). Hipoganglionozisde ganglion hücresi sayısı hakkında fikir birliği sağlanmış değerler bulunmamaktadır. Ayrıca bu durumda sinir fibrilleri sayıca artmış ya da azalmış olabilir.

Diğer Hirschprung Hastalığı Benzeri Lezyonlar

Kronik idyopatik intestinal psödoobstruksiyonların en sık nedenleri arasında ailesel boş organ myopatisi yer alır. Bu durumda muskuler tabakada dejenerasyon ve fibrozis vardır. Diğer nedenler arasında neonatal kısa sol kolon sendromu, lipid depo hastalıkları, kistik fibrozis ve sistinozis sayılabilir.

SONUÇ

Hirschprung hastalığı ile ilgili yerel ve bölgesel insidanslarımız net olarak bilinmemekte, ancak seyrek olmayan bu antitenin kesin tanısı için histopatolojik inceleme gerekmektedir. Histopatolojik inceleme ayrıca, klinikbulgu veren intestinal nöronal displazi gibi malformasyonların da ayırıcı tanısında yararlı olmaktadır. Güncel literatürde bu malformasyonların morfolojik özellikleri, etyopatogenezi ve tedavi sonuçları hakkında tartışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Quaman SJ, Murray R. Aganglionozis and related disorders. *Hum Pathol.* 1994 ; 25 : 1141-9.
2. Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM. Hirschprung's disease and allied disorders A review. *Eur J Pediatr Surg.* 1994 ; 4 : 260-6.
3. Angrist M, Bolk S, Thiel B, et al. Mutational analysis of the RET receptor tyrosine kinase in Hirschprung's disease, *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 821-30.
4. Poenaru D, Uroz-Tristan J, Leclerc S, Murphy S, Bensoussan AL. Imperforate anus, malrotation and Hirschprung's disease: a rare association. *Eur J Pediatr Surg.* 1995 ; 5 : 187-9.
5. Kim PC- Superina RA, Ein S. Colonic atresia combined with Hirschprung disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Pediatr Surg.* 1995 ; 30 : 1216,7.
6. VanCamp G, Van Thienen MN, Handig I, et al. Chromosome 13q deletion with Waardenburgh syndrome further evidence for a gene involved in neural crest function on 13q *J Med Genet.* 1995 ; 32 : 531-6.
7. Kobayashi H, Wang Y, Hirakawa H, O'Briain DS, Puri P. Intraoperative evaluation of extent of agangliosis by a rapid ecetylcholinesterase histochemical technique. *J Pediatr Surg.* 1995 ; 30 : 248-52.
8. Meier-Ruge WA, Bronnimann PB, Gambassi F, et al. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). *Virchows Arch.* 1995 ; 426 : 549-56.
9. Meier-Ruge WA. Is intestinal neuronal dysplasia really a myth or an invented disease? *Pediatr Surg Int.* 1995 ; 10 : 439.
10. Meier-Ruge WA. Is intestinal neuronal dysplasia really a myth or an invented disease? *Pediatr Surg Int.* 1995 ; 10 : 439.
11. Munakata K, Okabe I, Marita K. Hypoganglionosis. *Pediatr Surg Int* 1992 ; 1 : 8-15.