

ÜLKEMİZ KOŞULLARINDA NÖRONAL İNTESTİNAL DİSPLAZİ TANISI KONABİLİR Mİ?*

Gonca TOPUZLU TEKAND,
Ebru YEŞİLDAĞ, Ergun ERDOĞAN,
Afaq Alhaq MOBİN, Temurçin ÜNAL,
Sergülen DERVİŞOĞLU,
Nüvit SARIMURAT, Daver YEKER

Background and Design.- Classic aganglionosis is detected in only 50% of patients presenting with clinical symptoms of Hirschsprung's disease; neuronal intestinal dysplasia (NID) is the real pathology in 20-40% of this group. Herein, the outcome of cases presenting with complaints related to bowel dysmotility and diagnosed to have NID, is evaluated.

Results.- 8 NID cases, admitted to our unit had gastrointestinal decompression, barium enema and anorectal manometry, performed routinely. The full thickness rectal biopsies, peroperative colonic biopsy and anal myectomy samples were histopathologically evaluated with hematoxylin eosin stain (HE). Those cases histopathologically labeled as NID were either given oral Cisapride or surgically treated and followed up. In our domestic environment deprived of immunohistochemical facilities, diagnosis of NID is dependent on the combined experience of the pathologist, using the HE stain, and the clinical presentation of the cases.

Conclusion.- Anorectal manometry and barium enema, provide nonspecific information for NID and pathology reveals the most important diagnostic criteria.

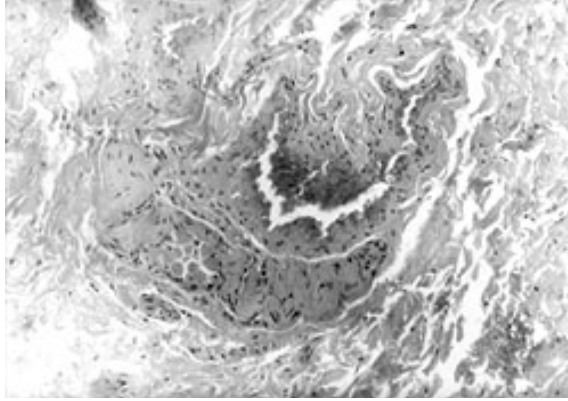
* *Anahtar Kelimeler:* Nöronal intestinal displazi, Hirschsprung hastalığı, Konstipasyon; *Key Words:* Neuronal intestinal dysplasia, Hirschsprung's disease, constipation; *Alındığı Tarih:* 02 Şubat 2000; Uzm. Dr. Gonca Tekand, Dr. Ebru Yeşildağ, Prof. Dr. Ergun Erdoğan, Dr. Afaq Alhaq Mobin, Dr. Temurçin Ünal, Doç. Dr. Nüvit Sarımurat, Prof. Dr. Daver Yeker: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı; Prof. Dr. Sergülen Dervişoğlu: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. E. Erdoğan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.
e-mail: dr.ergun@superonline.com
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s1/011a2.htm>

Topuzlu Tekand G, Yeşildağ E, Erdoğan E, Mobin AA, Ünal T, Dervişoğlu S, Sarımurat N, Yeker D. Can neuronal intestinal dysplasia be diagnosed in our domestic environment? Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 16-19.

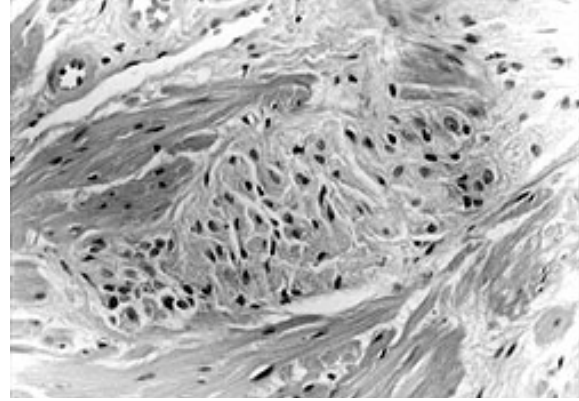
Hirschsprung hastalığının klinik semptomları ile başvuranların sadece %50'sinde klasik aganglionozis saptanmış; aslında tüm olguların %20-40'ında nöronal intestinal displazi (NID) olduğu gösterilmiştir.¹ Ancak, morfolojik ve klinik bulgular arasındaki korelasyonun hala net olarak konulamadığı nöronal intestinal malformasyonlarda, tedavi seçenekleri de farklılık göstermekte, bir kısmı hipotez düzeyinden ileri götürülememektedir.^{2,3} Bu seride, barsak motilitesi bozukluğuna bağlı yakınmalarla başvuran ve NID tanısı konan olgulara uygulanan değişik tedavi seçenekleri ve klinik sonuçlar değerlendirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1990-1999 yılları arasında 4 kız ve 4 erkek toplam 8 olguda patolojik inceleme sonucunda NID tanısı konmuştur. 5 olgunun yenidoğan döneminde başvurduğu gözlenen seride başvuru yaşı 3 günlük ile 7 yaş arasında değişmektedir. Başvuru şikayeti inatçı konstipasyon (n=4), enterokolit (n=1), batin distansiyonu (n=1) ve gastrointestinal sistem perforasyonu (n=1) olarak belirlenmiştir. Tüm olgularda tanıya yönelik olarak barsak dekompresyonu ve hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonraki dönemde 24 saat ara ile lavman opak grafisi, anorektal manometri ve daha sonra histopatolojik inceleme yapılmıştır. Lavman opak grafisi; geçiş zonu varlığı ve kolon dilatasyonunun derecesi açısından değerlendirilmiştir. Anorektal manometride; internal anal sfinkterin rektal uyarı volümümüyle uyumsuz gevşeme cevabı, anorektal hipereksitabilite, anorektal fluktuasyonlarda artmış amplitüd NID ile uyumlu kabul edilmiştir. Histopatolojik inceleme için 5 olguya tam kat rektal biopsi, 2 olguya anal myektomi ve



Şekil 1. Hipertrofik periferik sinir şeklindeki pleksusta gruplaşmış, kısmen dejenere ganglion hücreleri görülmektedir (HE x 200)



Şekil 2. Hipertrofik periferik sinir içinde düzensiz dağılımlı, gruplaşma eğiliminde ganglion hücreleri görülmektedir (HE x 200)

gastrointestinal sistem perforasyonu nedeniyle başvuran 1 olguda peroperatif dönemde kolostomiden ve rektumdan biopsi uygulandı. Örnekler Hematoksilin Eosin (HE) boyama ile incelendi. Histopatolojik incelemede periferik sinir hipertrofisi, hiperplazi; ganglion hücre (sayı ve sıklığın artması, hücre dağılımının düzensizliği, gruplaşma eğilimi, ganglion hücre dejenerasyonu); submukoza ve muskuler pleksus değerlendirildi.

BULGULAR

Serideki olguların hiçbirinde lavman opak grafisinde geçiş zonu görülmedi. Anorektal manometri yapılan 8 olgunun hepsinde internal sfinkter relaksasyonu saptandı. Bu iki inceleme sonrasında klinik bulgular ve inceleme sonuçları değerlendirilerek hiçbir olguda NID tanısına varılamadı. Yapılan cerrahi girişimler ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesi 8 olguda da NID tanısıyla sonuçlandı (Şekil 1, 2). Anal myektomi yapılan 2 olguya, gastrointestinal sistem perforasyonlu 1 hastaya kolostomi kapatıldıktan sonra ve rektal biopsi ile tanı konan 4 olguya medikal tedavi olarak Sisaprid 0.2 mg/kg X 4 başlandı. Kolostomisi başka bir merkezde açıldıktan sonra kliniğimize başvuran ve rektal biopsi ile NID tanısı alan olguya Duhamel operasyonu uygulandı. 3 ay ile 3 yıl arasında değişen (ortalama 19 ay) takip süresi sonunda 7

olgunun yakınmaları gerilemiştir. Şu an 14 yaşında olan olgunun anal myektomi ve medikal tedavi sonrası, 1 yıl içinde 2 kez konservatif tedaviye yanıt veren batın distansiyonu sebebiyle hospitalizasyonu gerekmiştir. Sonuç olarak ülkemiz koşullarında NID'de HE boyama ve iyi bir kliniko-patolojik ilişki ile sonuca gidilebilir. Anorektal manometri ve lavman opak grafisi bu seride NID tanısında yetersiz kalmış ve patoloji tek güvenilir tanı yöntemi olarak yerini korumuştur. NID tanısı alan olgularda Sisaprid ile uygulanan medikal tedaviye olumlu yanıt alınmıştır.

TARTIŞMA

Hirschsprung hastalığı gastrointestinal kanalda submukozal ve intramuskular pleksuslarda ganglion hücresi yokluğuna bağlı gelişen konjenital, fonksiyonel bir intestinal obstruksiyon tablosudur.⁴ NID ilk kez 1971 yılında Meier-Ruge tarafından, Hirschsprung hastalığı semptomlarına benzer bulguları olan hastalarda tanımlanmıştır.⁵ Aslında Hirschsprung hastalığı semptomları ile tetkik edilen olguların sadece % 50'sinde klasik aganglionozis tablosunun bulunduğu, olguların %20-40'ında NID'nin etken olduğu saptanmıştır.¹ Yeterli aganglionik barsak segmenti rezeksiyonu yapılmasına rağmen bazı Hirschsprung hastalarında, operasyondan sonra inatçı barsak disfonksiyonu devam etmektedir. *Pull*

through operasyonundan sonra %6-20 olguda enterokolit ve %11-35 olguda konstipasyon ve soiling şikayetlerinin sürdüğü bildirilmekte, aşağı çekilen segmentte ganglion hücrelerinin varlığının tatminkar sonuç için yeterli olmadığı gerçeği ile karşılaşılmaktadır.⁶ NID ve Hirschsprung hastalığı olguların %26'sında aynı anda bulunabilir.^{4,7}

NID Tip A nadir görülür ve tüm nöronal intestinal malformasyonların %2'sidir. Myenterik pleksusla beraber submüköz arterleri ve mukozayı da etkileyen sempatik innervasyonun konjenital aplazisi, hipoplazisi ya da immatüritesiyle ilişkilidir.^{1,3,7}

NID Tip B sık görülen tiptir ve parasempatik submüköz pleksusun malformasyonudur. Hirschsprung hastalıklı olgularda görülen tip de sıklıkla budur.^{3,7} Klasik aganglionozisten ayrımı çok iyi tariflense de nöronal intestinal malformasyonların morfolojik ve klinik bulguları arasındaki korelasyon hala çok belirgin değildir ve tedavi seçenekleri farklılık gösterir.^{2,3} NID'li olgularda en sık şikayet bu seride de olduğu üzere konstipasyondur. Çocukluk döneminde konstipasyon tek başına veya diğer şikayetlerle beraber çözülmesi gereken sık bir problem olarak karşımıza çıkar. Az bir grupta da olsa bazen, konvansiyonel tedavi metodları yetersiz kalır ve olgu barsak boşaltımı için sıklıkla hastaneye başvurmaya durumundadır.^{8,9} Bu tip olgularda ön planda Hirschsprung hastalığı düşünülmekte, buna yönelik tanısal incelemelerde NID tanısına ulaşılabilmektedir. Hastanın dekompresyonu ve stabilizasyonu sağlandıktan sonra çekilen lavman opak grafisinde geçiş zonu görülmesi Hirschsprung tanısı için anlamlı iken NID'de izole olgularda geçiş zonu görülmez ve sadece kolon dilatasyonu saptanabilir. Bu seride de olguların lavman opak grafilerinde geçiş zonu görülmemiş, dilate kolon segmentleri izlenmiştir. Anorektal manometrik incelemede, Hirschsprung hastalığından farklı olan ve NID için spesifik bulgular vardır. Bunlar; internal anal sfinkterin rektal uyarı volümüyle uyumsuz gevşeme cevabı, anorektal hipereksitabilite, anorektal fluktuasyonlarda artmış amplitüd olarak sayılabilir.¹⁰ Serimizdeki olguların

anorektal manometrik incelemelerinde internal sfinkter relaksasyon yanıtı mevcuttu, böylece Hirschsprung hastalığı tanısından uzaklaşıldı, ancak NID için spesifik anorektal manometrik bulgular gözlenemedi. Tüm olgularda NID tanısı histopatolojik inceleme sonunda konuldu. Hirschsprung ve benzer diğer hastalıkların araştırılmasında histokimyasal ve immunohistokimyasal tekniklerin gelişiminin önemli rolü olmuştur.^{11,12}

Histopatolojik incelemede NID düşündürülen bulgular; hiperganglionozis, dev ganglionlar (7'den fazla ganglion hücresi içermesi), lamina propria'da ektopik ganglion hücresi varlığı ve mukoza, muskularis mukoza ve submukozal damarlarda artmış asetilkolin esteraz aktivitesi olarak sayılabilir.^{3,6} Sunulan seride alınan biopsi materyallerinin HE ile boyanması sonrasındaki incelemelerde ganglionlarda dejenerasyon, periferik sinir hipertrofisi, kalın muskularis mukoza, ganglion hücrelerinde düzensiz dağılım gözlenmiş ve NID tanısı konmuştur. Literatürde izole NID tanısının anorektal manometri ve histokimyasal inceleme kombinasyonu ile rahatlıkla konulabileceği bildirilmektedir.¹³ Bazı serilerde elektromanometrik NID tanısıyla, histokimyasal inceleme ile varılan son tanı arasındaki korelasyonun %100 olduğu belirtilmektedir.¹⁰ Sunulan seride ise NID tanısına histopatolojik inceleme ile ulaşılmış, diğer tanı yöntemleri yetersiz kalmıştır. NID'in sık görülen tipinde (Tip B) tedavi yaklaşımı konservatiftir ve nadiren barsak rezeksiyonu gerekebilir.

Anorektal basınç profili yüksek ve anal sfinkter relaksasyonları rudimanter olgular, sfinkteromyektomiden fayda göreceklidir. NID Tip A'da ise acil enterostomi sıklıkla gerekmektedir.¹ Bu seride de 7 olgu medikal tedavi amacıyla verilen Sisaprid'den fayda görmüş, klinik bulgular gerilemiştir. Histopatolojik inceleme öncesinde yapılan cerrahi girişimler de sadece tanıya yönelik olmakla kalmamış, tedavi üzerine de etkileri olmuştur. Ülkemizde avidin-biotin immunoperoksidaz tekniği, süksinil dehidrogenaz metodu ile boyama, asetilkolinesteraz aktivitesi gibi immunohistokimyasal incelemeler rutin olarak uygulanmadığından

NID tanısı sorunludur.^{7,12} Ancak pediatrik patoloğlarımızın artan bilgi birikimiyle, HE ile hazırlanan örneklerden NID tanısını koymaları mümkün olmakta ve özellikle klinik korelasyon kurulabilen olgularda olumlu tedavi sonuçları alınabilmektedir. Anorektal manometri ve lavman opak grafisi NID tanısında yetersiz kalmakta ve patoloji tek güvenilir tanı yöntemi olarak yerini korumaktadır.

ÖZET

Hirschsprung hastalığının klinik bulguları ile başvuran hastaların yalnızca % 50'sinde klasik aganglionosis belirlenirken, bu grup hastaların %20-40'ında nöronal intestinal displazi (NİD) sorumlu tutulan gerçek patolojidir. Bu çalışmada, NİD tanısı alan ve barsak dismotilitesi yakınmalarıyla başvuran hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1990-1999 yılları arasında 4 kız ve 4 erkek toplam 8 olguda patolojik inceleme sonucunda NİD tanısı konmuştur. Kliniğimize yatırılan tüm olgulara gastrointestinal dekompresyon, lavman opak grafisi ve anorektal manometri rutin olarak uygulandı. Tam kat rektal biyopsiler, peroperatif kolon biyopsileri ve anal miyektomi örnekleri histopatolojik olarak hematoksilen eosin boyasıyla (HE) değerlendirildi. Histopatolojik olarak NİD tanısı alan olgular oral cisapride veya cerrahi tedavi uygulanarak izlendiler.

Sonuç olarak, ülkemiz koşullarında immunohistokimyasal olanakların olmaması nedeniyle, NİD'nin tanısı patoloğun HE boyası ile deneyimi ve olguların klinik başvurularının birlikte değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Anorektal manometri ve lavman opak grafileri NİD için nonspesifik bilgi verdikleri için patoloji, tanı kriteri olarak önemi korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM. Hirschsprung's disease and allied disorders - A review. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 260-266.
2. Ure BM, Holschneider AM, Meier-Ruge W. Neuronal intestinal malformations: A retro- and prospective study on 203 patients. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 279-286.
3. Scharli AF. Neuronal intestinal dysplasia. *Pediatr Surg Int* 1992, 7: 2-7.
4. Kobayashi H, Yamataka A, Fujimoto T, Lane GJ, Miyano T. Mast cells and gut nerve development: Implications for Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 543-548.
5. Wester T, O'Briain S, Puri P. Morphometric aspects of the submucous plexus in whole-mount preparations of normal human distal colon. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 619-622.
6. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R, O'Briain DS, Puri P. Intestinal neuronal dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 253-259.
7. Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P. Is intestinal neuronal dysplasia a disorder of the neuromuscular junction? *J Pediatr Surg* 1996; 31: 575-579.
8. Wheatley JM, Hutson JM, Chow CW, Oliver M, Hurley MR. Slow-transit constipation in childhood. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 829-832.
9. Hutson JM, Chow CW, Borg J. Intractable constipation with a decrease in substance P-immunoreactive fibres: Is it a variant of intestinal neuronal dysplasia? *J Pediatr Surg* 1996; 31: 580-583.
10. Krebs C, Silva MC, Parra MA. Anorectal electro-manometry in the diagnosis of neuronal intestinal dysplasia in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1: 40-44.
11. Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P. Abnormal internal anal sphincter innervation in patients with Hirschsprung's disease and allied disorders. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 794-799.
12. Fadda B, Welskop J, Müntefering H, Meier-Ruge W, Engert J. Achalasia of the anal sphincter. Enzyme-histotopochemical studies of internal sphincter muscle biopsies. *Pediatr Surg Int* 1987; 2: 81-85.
13. Schmidt A. Electromanometrical investigations in patients with isolated neuronal intestinal dysplasia (NID). *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 310-314.