

# Bağırsağın nöronal bozuklukları: Bağırsağın nöronal displazisi ve ganglion seyrekliği saptanan üç olgunun sunumu

Mete KAYA, A. Serhat BAYKARA, M. Emin BOLEKEN, İlyas ÖZARDALI, Turan KANMAZ, Selçuk YÜCESAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalları, Şanlıurfa

## Özet

Bağırsağın nöronal bozuklukları, bağırsaklarda hareket bozukluğu ile birlikte, yapısal olarak anormal myenterik sinir pleksuslarından kaynaklanır. Bunların arasında en çok bilineni doğumsal ganglion yokluğu (Hirschsprung hastalığı), bağırsağın nöronal displazisi ve ganglion seyrekliğidir; tanı ve tedavileri halen tartışmalıdır. Çalışmamızda bağırsağın nöronal displazisi tanısı alan bir olgu ile ganglion seyrekliği saptanan iki olguda tanı ve tedavi sırasında edindiğimiz deneyimlerin sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Bağırsağın nöronal bozuklukları, nöronal displazi, ganglion seyrekliği

## Summary

**Neuronal intestinal malformations: Three case reports of intestinal neuronal dysplasia and hypoganglionosis**

Neuronal intestinal malformations are caused by morphologically abnormal myenteric plexuses associated with dysmotility of the intestine. Among these malformations, congenital aganglionosis (Hirschsprung's disease), intestinal neuronal dysplasia and hypoganglionosis are well known, but their definition and treatment is still a topic of debate. In this report, we wanted to present our experience with the diagnostic and therapeutic steps of a case with intestinal neuronal dysplasia, and two cases with hypoganglionosis.

**Key words:** Neuronal intestinal malformations, intestinal neuronal dysplasia, hypoganglionosis

## Giriş

Meier-Ruge<sup>(3)</sup> tarafından ilk defa bağırsağın nöronal displazisinin (BND) tanımlanmasının ardından, bağırsağın diğer nöronal bozuklukları olan ganglion seyrekliği (GS), ganglion hücrelerinin olgunlaşmamış olması ve diğer ganglion kusuru tiplerinin de tanımlanmasıyla, içinde doğumsal aganglionozisin de (Hirschsprung hastalığı=HH) bulunduğu bağırsak sinir pleksuslarındaki bu kusurlar, bağırsağın nöronal bozuklukları (BNB) adı altında toplanmıştır<sup>(2,3,6,8,9)</sup>. Önceleri BNB'ler, HH olgularında ganglionsuz parçanın yukarısında bulunmuştur, ancak artık tekbaşına BNB olguları bildirilmektedir<sup>(3)</sup>. BNB'lere özgü klinik bulgu ve belirtiler yoktur, bu nedenle tanıları ancak alınan bağırsak biyopsilerinin özel doku boyama yöntemleri ile incelemeleri sonucu konabilmektedir<sup>(3,9,13)</sup>. Tedavileri halen tartışmalıdır<sup>(11)</sup>. Bu

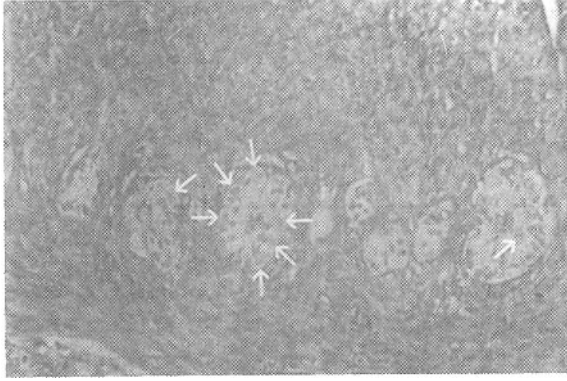
çalışmada HH'a özgü klinik bulgu ve belirtiler ile kliniğimize başvuran 36 hastadan alınan bağırsak örneklerinin incelenmesi sonucu BND ve GS tanısı konan 3 olguya yaklaşımlarımızı literatür ışığında sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

**Olgu 1:** 14 aylık erkek, doğumundan itibaren kabızlık, karında şişkinlik, kusma ve gelişme geriliği ile kliniğimize getirildi. Mekonyumunu doğumunun ikinci günü çıkarmış olduğu öğrenildi. Muayenesinde karında şişkinlik vardı. Hassasiyet ve direnç yoktu. Rektal tuşede patlayıcı şekilde dışkı çıkışı oldu. Çekilen ayakta düz karın grafisinde çok sayıda hava-sıvı seviyeleri gözlemlendi. Mide sondası takıldı ve safıralı sıvı boşalması gözlemlendi. Biyokimyasal değerler, sodyum: 128 mEq/L (135-150 mEq/L), potasyum: 2.8 mEq/L (3.5-5.5 mEq/L) olarak ölçüldü. Karın ultrasonografisi normaldi. Baryumlu kalın bağırsak grafisinde rektal bölgede dar parça ve rektosigmoid

**Adres:** Dr. Mete Kaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı 63100, Şanlıurfa  
**Yayına kabul tarihi:** 12.01.2004

bölgeden itibaren genişlemiş kalın bağırsak izlendi. Hastanın bağırsak tıkanıklığı bulgularının olması nedeniyle ve radyolojik inceleme sonucu HH düşünülerek, sağ transvers loop kolostomi yapıldı. Ameliyatta alınan tam kat rektum örneğinin Hematoksilin-Eosin (H-E) boyama ile yapılan incelemelerinde mukoza altı ve myenterik pleksuslarda geniş bazofilik sitoplazmalı çekirdekçisi belirgin olan dev ganglion hücreleri izlendi (Resim 1). Hasta BND olarak değerlendirildi. Genel durumu düzelen hastanın izleminde kolostomi aşağısındaki bağırsağın normal çapa indiği gözlemlendi ve 2 ay sonra kolostomisi kapatıldı. Olgumuz izlem sırasında iki kez yüksek ateş, kusma, karında şişme, kötü kokulu dışkı ve kabızlık ile kendini gösteren enterokolit ataklarıyla kliniğimize getirildi ve medikal yaklaşım ile tedavi edildi. Hasta dört kez hastanede yatarak tedavi gördü ve toplam olarak 79 gün hastanede yattı. Hasta 3 yıldır izlenmekte olup haftada 4 veya daha fazla sayıda dışkılamaktadır.



**Resim 1.** Mukoza altı ödemli ve hiperemik olup, kalınlaşmış sinir pleksuslarında artmış sayıda, geniş bazofilik sitoplazmalı çekirdekçisi belirgin olan dev ganglion hücreleri (Oklar) (H-E, X100).

**Olgu 2:** Doğumunun ardından karın şişkinliği, safralı kusma ve kabızlık yakınmaları ile kliniğimize getirilen 3 günlük kız hastanın öyküsünde mekonyumunu doğumunun ikinci günü çıkardığı öğrenildi. Muayenede karın şiş bulundu. Biyokimyasal değerler normaldi. Ayakta düz karın grafisinde çok sayıda hava-sıvı seviyeleri görüldü. Baryumlu distal kalın bağırsak grafisinde rektosigmoid bölgede dar parçayı izleyen genişlemiş kalın bağırsak saptandı. Olgumuzda bağırsak tıkanıklığı bulgularının olması ve radyolojik incelmede HH ile uyumlu görünüm olma-

sı nedeniyle, sağ transvers loop kolostomi yapıldı. Ameliyatta alınan tam kat rektum örneğinin H-E boyama ile yapılan incelemelerinde, kas tabakası içinde ve mukoza altında kalınlaşmış periferik sinir lifleri arasında sayıca az ganglion hücreleri izlendi (Resim 2). Hastaya GS tanısı konuldu ve bir yıl izlemin ardından kolostomisi kapatıldı. Ameliyat sonrası klinik durum normal seyretti. Olgumuz iki kez hastanede yatarak tedavi gördü ve toplam olarak 18 gün hastanede kaldı. Kolostomi kapatılmasının üzerinden 4 yıl geçmiş olan hasta günde en az bir kez dışkılamaktadır.



**Resim 2.** Kas tabakası içinde ve mukoza altında kalınlaşmış periferik sinir lifleri arasında bu mikroskopik alanda yalnız bir ganglion hücresi görülüyor (Ok) (H-E, X100).

**Olgu 3:** 2 yaşında kız, doğumundan itibaren safralı kusma, karında şişkinlik, kabızlık yakınmaları ile getirildi. Mekonyumunu doğumunun ikinci günü çıkarmış. Muayenede karında şişkinlik vardı. Rektal tuşede patlayıcı şekilde dışkı çıkışı oldu. Çekilen ayakta düz karın grafisinde çok sayıda hava-sıvı seviyesi görüldü. Mide sondasından safralı sıvı boşalması gözlemlendi. Biyokimyasal değerler normaldi. Baryumlu distal kalın bağırsak grafisinde dar rektum parçasının yukarısında geçiş bölgesi ve genişlemiş kalın bağırsak bölümü görüldü. Alınan rektum örneğinin H-E boyama ile yapılan incelemelerinde kas tabakası içinde az sayıda ganglion hücresi görüldü (Resim 3). Patolojik tam GS olarak konuldu. Ağızdan beslenme kesildi, mide sondası takıldı, geniş etki alanlı antibiyotik ve boşaltıcı lavmanlar başlandı. Tedaviye yanıt veren hasta düzenli beslenme ve dışkılama gözlenince taburcu edildi. Olgumuz toplam olarak 22 gün hastanede yatmıştır, haftada en az 4 kez dışkılamaktadır ve 4 yıldan beri izlenmektedir.



Resim 3. Kas tabakası içinde mikroskopik alanda bir ganglion hücresi görülmektedir (Ok) (H-E, X200).

### Tartışma

BNB'li olguların klinik bulgu ve belirtileri HH'ye benzer olduğundan, bu hastalıklar daha önce yalnızca HH, HH benzeri bozukluklar veya değişik biçimli HH olarak adlandırılmıştır (3,4,8). Gerçekten de bu olguların çoğu mekonyum çıkışı gecikmesi, kabızlık, bağırsak tıkanıklığı bulguları, ishal ve enterokolit atağı ile kendilerini göstermektedir. Ure ve ark. (13) BNB'li olguların yaklaşık % 60'ında ana belirtinin kabızlık ve mekonyum çıkışı gecikmesi olduğu, % 30'unda bağırsak tıkanması, % 6'sında enterokolit, % 4'ünde taşma inkontinansi bulunduğunu saptamışlar; bağırsak tıkanıklığının klasik HH ile karşılaştırıldığında BND'lilerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. BNB'li üç olgumuzda da bağırsak tıkanması bulgularının yanında, mekonyum çıkışının gecikmesi, karında şişkinlik ve kabızlık öyküleri vardı.

Tip A ve tip B olarak sınıflandırılabilen BND'nin tekbaşına sıklığı rektum örneklerinde % 0.3 ile % 40 arasında değişmektedir (6,8,9). Gillick ve ark. (2) HH ön tanısı konan 418 hastadan alınan rektum örnekleri sonucu BND sıklığının % 7.8 olduğunu bulmuşlardır. Bununla beraber, HH semptomları ile incelenen olguların yalnız % 50'sinde klasik HH tablosunun bulunduğu, olguların % 20-40'ında BND'nin etken olduğu belirtilmektedir (12). GS'nin görülme sıklığı ise değişkenlik göstermektedir. Ure ve ark. (13) 141 BNB'li olgunun biyopsilerini ayrıntılı bir şekilde incelemişler ve bu olguların, % 28'inde tekbaşına ganglion yokluğu, % 24'ünde ganglion yokluğu+BND, % 14'ünde BND, % 6'sında GS ve % 28'inde diğer bozuklukları saptamıştır.

BND ve GS'nin kesin tanısı rektum örnekleriyle konmaktadır (1,11). BND histopatolojik olarak bağırsak sinir pleksuslarında ganglion fazlalığı ve dev ganglionların yanısıra, yanlış yerleşimli ganglion hücreleri veya artmış asetilkolinesteraza sahip kalınlaşmış olmuş sinir liflerinin görülmesi ile karakterize bir hastalıktır (2,5,7). GS tanısı ise, biyopsilerde miyenterik pleksusta ganglion sayısının azalması ve küçük boyutlu ganglion hücrelerinin görülmesi ile konmaktadır (4). BND'li olgumuzdan alınan tam kat rektum örneğinin patolojik incelemelerinde sayıca artmış, geniş bazofilik sitoplazmalı, çekirdekçiği belirgin olan dev ganglion hücreleri görüldü. Ayrıca parasempatik sinir lifleri kalınlaşmıştı. Asetilkolinesteraz aktivitesini göstermek için immünohistokimyasal boyama yapılamadı. GS tanısı konan iki olgumuzdan aldığımız rektum örneğinde ganglion hücre sayılarının azalmış olduğu görüldü.

Miyenterik pleksusun, nöral ve glial stroma hacminin geleneksel histopatolojik yöntemler ile değerlendirilmesi zordur, bununla birlikte immünohistokimyasal, floresan mikroskopisi ya da iki boyutlu görüntüleme yöntemleri ile BND ve GS'nin tanısı daha doğru konabilmektedir (3,4,8,13). Tekant ve ark. (12) ülkemizde immünohistokimyasal yöntemlerin yetersizliği nedeniyle BND tanısının zor konabildiğini, ancak deneyimli patologların H-E ile hazırlanan örnekleri, klinik başvurularla birlikte değerlendirmesi halinde tanı koyabileceğini bildirmişlerdir. Bizim olgularımıza da BND ve GS tanıları rutin H-E boyama yöntemi ile konmuştur.

Özellikle BND tanısının konmasında rutin H-E boyama ile önemli zorluklarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (7). Ülkemizde bu yöntem dışında bağırsakta sinir pleksuslarının ve ganglion hücrelerinin değerlendirilmesine önemli olan immünohistokimyasal boyama yöntemleri rutin uygulamaya girmemiştir (12). Bu nedenle BNB'lerin tanısında izlenecek yol; şüpheli olgularda bağırsak örneklerinin immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile incelenmesi, bunun mümkün olmadığı yalnız H-E boyama yapılabilen merkezlerde BNB'lerin değerlendirilmesinin deneyimli patologlar tarafından yapılmasıdır.

HH olguları hariç BNB'li hastaların tedavisinde boşaltıcı lavmanlar ve dışkı yumuşatıcıların yeterli olacağı bildirilmektedir (2,7,8). BND'li olgularda en az 6



aylık konservatif tedaviye karşın bağırsak semptomları sürüyorsa iç miyektomi, şiddetli bağırsak tıkanıklığı olan bebeklerde ise kolostomi yapılabileceği ileri sürülmüştür (7,8,10). Gillick ve ark. (2) 33 BND'li olgunun 21'ini (% 64) konservatif olarak, diğerlerini ise iç sfinkter miyektomisi ve miyektomi+genişlemiş sigmoid bağırsağın çıkarılması ile başarılı bir şekilde tedavi etmişler. GS'li olgularının tedavisinde de ilk olarak konservatif yöntemlerin denenmesi gerektiği, düzelmeyen hastalarda enterostomi ve/veya miyektomi uygulanabileceği bildirilmektedir (4). Ancak GS kötü seyirlidir ve ölüm oranı yaklaşık % 40'bulunmuştur (4). Kobota ve ark. (4) yenidoğan döneminde bulgu veren GS'li 6 hastadan 4'üne laparotomi ve enterostomi, diğer iki hastaya ise yalnız enterostomi uygulamışlar; bu olgulardan üçü kaybedilmiş, üçü ise enterostomileri kapatıldıktan sonra sorunsuz izlenmiştir. Ure ve ark. (13) GS'li bir olgularını enterokolit ve sepsis nedeniyle kaybetmişler, ayrıca rezeksiyon uyguladıkları GS'li hastalarının yarısından fazlasında bulguların sürdüğünü saptadıklarından ileorektostomiden kaçınmak için seyrek ganglionlu parçanın bırakılmasını önermişlerdir. Bağırsak sinir sistemi gelişiminin doğum sonrasında da sürmesi nedeniyle konservatif tedaviyi uzun süre sürdürmenin BNB'li hastalarda olumlu yanıt olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (2,12).

BND'li ve GS'li birer olgumuza HH ön tanısı ile kolostomi yapıldı. Diğer olgumuz geniş etki alanlı antibiyotik, mide sondası ile üst gastrointestinal sistemin dinlendirilmesi ve boşaltıcı lavmanlar uygulanarak konservatif tedavi edildi. Kolostomileri kapatıldıktan sonra BND'li olgumuzda bir kez enterokolit gelişti, ancak halen tüm olgularımız sorunsuz izlenmektedir.

Sonuç olarak ganglion yokluğu dışında nadir rastlanan BNB'lerle özel boyama yöntemlerinin rutin uy-

gulamaya girmesi ile daha sık karşılaşılabileceği bir gerçektir. Günümüzde bu olgulara yaklaşım yöntemleri net bir şekilde belirlenmemiştir, ancak BNB'li olgular arttıkça yaklaşım yöntemleri de yavaş yavaş ortaya çıkacaktır.

## Kaynaklar

- Berger S, Ziebell P, Offsler M, et al: Congenital malformations and perinatal morbidity associated with intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int* 13:474, 1998
- Gillick J, Tazawa H, Puri P: Intestinal neuronal dysplasia: Results of treatment in 33 patients. *J Pediatr Surg* 36:777, 2001
- Holschneider A, Ure BM: Hirschsprung disease, in Aschcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL (eds) : *Pediatric Surgery*. Philadelphia, Pennsylvania. WB Saunders 2000, p:467-468
- Kubota A, Yamauchi K, Yonekura T, et al: Clinicopathologic relationship of hypoganglionosis. *J Pediatr Surg* 36:898, 2001
- Lumb PD, Moore L: Are giant ganglia a reliable marker of intestinal neuronal dysplasia Type B (IND)? *Virchows Arch*. 432:103, 1998
- Milla PJ, Smith VV: Intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17:356, 1993
- Puri P, Wester T: Intestinal neuronal dysplasia. *Semin Pediatr Surg* 7:181, 1998
- Puri P: Variant Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 32:149, 1997
- Ryan DP: Neuronal intestinal dysplasia. *Semin Pediatr Surg* 4:22, 1995
- Schmittenebecher PP, Glück M, Wiebecke B, et al: Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). *Eur J Pediatr Surg* 10:17, 2000
- Schmittenebecher PP, Sacher P, Cholewa D, et al: Hirschsprung disease and intestinal neuronal dysplasia – a frequent association with implications for the postoperative course. *Pediatr Surg Int* 15:553, 1999
- Tekand GT, Yeşildağ E, Erdoğan E, ve ark: Ülkemiz koşullarında nöronal intestinal displazi tanısı konulabilir mi? *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 32:16, 2001
- Ure M, Holschneider AM, Schulten D, et al: Clinical impact of intestinal neuronal malformations: a prospective study in 141 patients. *Pediatr Surg Int* 12:377, 1997