

KOLOREKTAL MALAKOPLAKİ

Etyoloji, Morfogenez ve Patogeneze İlişkin Histokimyasal ve Elektronmikroskopik Bir Çalışma*

Dr. Bedri Uzunlimalıoğlu**

Dr. Akgün Hiçsönmez*****

Dr. Deniz Balta***

Dr. Behçet Tınaztepe*****

Dr. Nebil Büyükpamukçu****

Dr. İlhan Kerse*****

ÖZET

5 yaşında bir kız çocuğunda bulunan bir kolo-rektal malakoplaki vakası sunulmuştur. Bu vakanın kaynaklarına göre 10 yaş grubunun altında ve bu yerleşimde dünya literatüründe 6 ncı vakayı oluşturduğu görülmektedir. Işık mikroskopi düzeyinde V-H histiositlerinin içinde patognomonik M-G cisimciklerini de içeren malakoplaki için karakteristik iltihabi reaksiyon mezokolon ve bölgesel lenf nodlarının da tutulması ile başlıca kolon mukoza ve submukozasında bulunmuştur.

Kolonun lenfoid follikülleri hiperplastik olarak dikkati çekmiştir.

Elektronmikroskopik düzeyde, mor-

SUMMARY

A case of colo-rectal malakoplakia in a 5 year old girl has been presented. This is believed to be the sixth case in the world literature at this location under the age of 10. At light microscopic level, characteristic inflammatory reaction for malakoplakia with patognomonik M-G bodies in V-H histiocytes was seen mainly in the mucosa and submucosa of the colon with involvement of the mesocolon and the regional lymph nodes. Lymphoid follicles of the colon were found to be hyperplastic.

At E.M. level, bacteria morphologically indistinguishable from E-coli

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, Histoloji-Embryoloji ve Pediatrik Cerrahi Bilim Dalları ortak çalışması.

** Patoloji Profesörü

*** Histoloji ve Embryoloji uzman asistanı

**** Pediatrik Cerrahi Doçenti

***** Pediatrik Cerrahi Profesörü ve Bilim Dalı Başkanı

***** Patoloji Profesörü

***** Histoloji ve Embryoloji Profesörü ve Bilim Dalı Başkanı

folojik açıdan E. Coli den ayırdanmayan bakteriler hücre arası mesafelerde olduğu gibi V-H histiositlerinde de izlenmiştir. TEM ve histokimyasal bulguların ışığında M-G cisimciklerinin morfogenezi incelenmiştir.

Bu hastalığın patogenezi bilinmemektedir. Vakamızda önemli sayıda mikrograflarda «blast transformasyonunun» yokluğu, patogenetik önemde muhtemel bir lenfosit bozukluğunun morfolojik belirtisi olarak yorumlanmıştır.

were noted in V-H histiocytes as well as in the extra cellular spaces. The morphogenesis of M-G bodies has been evaluated in the light of TEM and histochemical findings.

The pathogenesis of this disease is unknown. The virtual absence of «blast transformation» in a considerable number of micrographs in our case is thought to be of the morphological expression of possible underlying lymphocyte abnormality of pathogenetic significance.

Michaelis ve Gutmann²⁰ 1902 yılında üriner sistemi tutan, sitoplazmalarında bir kısmı konsantrik lameller yapıda inklüzyonlar içeren makrofajlardan zengin, yumuşak kıvamda, sarı - kahverengi mukozal plaklarla nitelenen yeni bir morfolojik antite tanımlamışlardır. Bunu izleyen yılda Von-Hansemann³⁹ tarafından bu antite etimolojik açıdan Grekçe Malakos: yumuşak, ve plax : plak terimlerinden alınan malakoplakia terimi ile adlandırılmıştır. Malakoplaki için karakteristik makrofajlar (histositler) bu otörün adı ile anılmakta (V-H histiositleri), bu hücrelerde bulunan ve lezyon için patognomonik olan konsantrik «hedef» veya «baykuş gözü» görünümündeki cisimcikler de (inklüzyonlar) Michaelis-Gutmann (M-G) cisimcikleri olarak bilinmektedir.

Kendine özgü bir iltihabi reaksiyonla nitelenen bu hastalık, genellikle üriner sistemde bilhassa mesanede görülmekle beraber, son 20 yılda testis^{29, 40}, epididimis^{10, 29, 40}, prostat^{4, 29}, vagina³⁸, endometrium²⁶, retroperitoneum³⁴, deri^{22, 29}, adrenal³¹, beyin²¹, akciğer¹¹, kemik¹¹, konjonktiva⁶, tonsil⁶ gibi değişik anatomik bölgelerde ve gastrointestinal sistemde^{7, 9, 16, 27, 29, 31, 34, 41} tanımlanmıştır. Genellikle ender bir hastalık olan malakoplaki, üriner sistemden sonra en sık olarak gastrointestinal sistemde görülmektedir²⁹. Mide^{23, 29, 41}, apendiks² de tanımlanan vakalar olmakla beraber G.I. sistemde en sık tutulan kısım kolondur²³.

Vakamızın tanımını izleyerek ülkemizde ikinci bir vaka apendikte tanımlanmıştır.³⁶

Hangi sistem veya anatomik bölgede olursa olsun, sistemik bir hastalık niteliği gösteren malakoplakinin yapısal özellikleri temel olarak aynıdır.¹⁶

Son yıllarda elektronmikroskopik gözlemler^{7, 15, 16, 25, 40}, hastalığın etyoloji ve morfogenezeine büyük ölçüde ışık tutmuş olmakla beraber, hastalığın patogenezi bilinmemektedir. Histokimyasal çalışmaların^{16, 34} da ince yapı düzeyindeki gözlemlerle beraber bu konuların aydınlanmasına büyük katkısı olmuştur.

Bu makalede, 5 yaşındaki bir kız çocuğunda tanımladığımız tüm kolonu tutan bir malakoplaki vakasında ışık mikroskobu, histokimyasal ve elektronmikroskopik gözlemlerimiz sunulacak ve bu verilerle literatürün de ışığı altında bu çok ender antitenin etyoloji, morfogenezi ve patogenezi tartışılacaktır.

VAKA TAKDİMİ

5 yaşında kız çocuğu (Prot. No: 197320/74) karın ağrısı, rektal kanama ve defekasyonda güçlük yakınmaları ile Aralık 1974 de Pediatrik Cerrahi Polikliniğine başvurmuştur.

Fizik muayenede, rektal tuşede ele gelen yumuşak kitle dışında kayda değer bir bulgu saptanmamış ve yapılan rektoskopide, rektumda kahverengimsi sarı, polipoid, yer yer yüzeysel ülserasyon gösteren lezyonlar bulunmuştur. Rutin laboratuvar çalışmaları da anemi dışında normal hudutlar içinde bulunmuştur. Yapılan rektal biyopsi (B-6818-74) sonucu malakoplaki tanısı alan hastaya antibiotik tedavisi (terramycine, yüksek doz) başlanmış ve çocuk kontrole gelmek üzere taburcu edilmiştir. Ocak 1975 de yapılan kontrolde rektal lezyonlarda küçülme izlenmiş ve rektal kanama ve defekasyon güçlüğünün azaldığı öğrenilmiştir. Bu arada rektal biyopsi tekrarlanmış (150 - 75) ve elektronmikroskopik inceleme için de doku örnekleri alınmıştır. Aynı tedaviye devam etmesi salık verilerek taburcu edilen hasta, genel durumunun bozulması ile Nisan 1975 de tekrar kliniğe başvurmuştur. Fizik muayenede karında sağ üst kadranda kitle saptanmış ve kolonun radyolojik tetkikini izleyerek gelişen akut karın tablosu nedeni ile hasta laparotomiye alınmıştır. Tüm kolonun kalınlaştığı, sertleştiği, yer yer omentum ile ince barsak segmentlerine yapışıklıklar gösterdiği dikkati çekmiş ve multipl perforasyon odakları bulunmuştur. Gerek kolon mezosunda ve gerekse kolon dış yüzünde polipoid gri-kahverengi oluşumlar saptanmış ve perforasyon alanlarını içeren subtotal kolektomi ile ileostomi, kolostomi uygulanarak operasyona son verilmiştir. Bunu izleyerek genel durumu git-tikçe bozulan hasta ameliyat sonu ikinci günde yapılan tıbbi tedaviye

cevap vermayerek exitus olmuştur. Vakada otopsi incelenmesi izin alınamaması nedeniyle yapılamamıştır.

MATERYEL VE METOD

Her iki rektal biyopsi örneği ile subtotal kolektomi materyelinden hazırlanan bloklardan elde edilen kesitler Hematoksilen eosin (H+E)'e ek olarak diastase ile önceden muamele edilerek ve edilmeyerek Periodic-Acid-Schiff (PAS), Von-Kossa, Alcian Blue (pH:2.5), Toluidin Blue, Prussian Blue histokimyasal yöntemleri ve gram boyası ile boyanmıştır.^{18,33} Ayrıca kolektomi materyelinden «frozen section» yöntemi ile elde edilen kesitler, Sudan Black ve Klüver Berrara teknikleri ile incelenmiştir.³³ Yine kolektomi materyelinden hazırlanan bazı kesitlere de Alizarin Red-S boya tekniği uygulanmıştır.³³ Sonuçlar ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirilmiştir.

Elektronmikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri, daha önce ayrıntıları tanımlanan yöntem³⁷ ile takip edilmiş, bloklanmış ve elde edilen kesitler aynı yöntem ile boyanarak Carl Zeiss E.M. 9.A transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile incelenmiştir.

BULGULAR

Makroskopik gözlemler : Kolektomi materyeli 40 cm. uzunlukta, ortalama 4 cm. çapta olup dış yüzünde perforasyon odakları ile yer yer 0.7 - 1 cm. arasında değişen yüzeyden kabarık gri-sarımsı renkte yapılar izlenmiştir. Bu oluşumların genellikle kalınlaşma ve sertleşme gösteren kolon mezosunda devam ettiği ve burada 0,5 cm. ile 1 cm. arasında değişen lenf nodülleri saptanmıştır. Kolon açıldığında mukozanın normal yapısını yitirdiği, polipoid yüzeyden kabarık yapılar içerdiği dikkati çekmiştir. (Şekil - 1). Gri-sarımsı kahverengi renkte olan 0,2 ile 0,5 cm. çap arasında değişen bu yapılar mukozaya genellikle hakim olan psödo-polipoid bir görünüm vermektedir. Bunun yanında mukozanın düz, tabanı granüle ülsere alanları da içerdiği dikkati çekmiştir. Psödo-polipoid alanlarda kolon duvarının 1 cm. ye ulaşan kalınlaşma gösterdiği ölçülmüştür.

Makroskopik olarak, yaygın polipoid görünüm, tek odakta (unifokal) izlenen gastrointestinal malakoplaki vakalarından daha ender

olarak görülmektedir.²³ En sık izlenen makroskopik tür olan unifokal lezyonlar genellikle gastrointestinal tümörlerle birlikte görülmektedir.²³ En az görülen makroskopik tür ise çevre doku ve organlara infiltrasyon yapan, büyük boyutlara ulaşabilen tek kitle şeklinde kendini göstermektedir.³¹

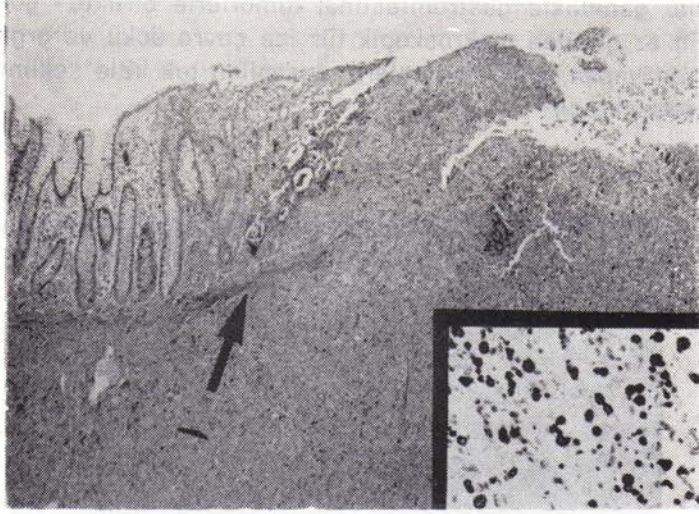


Şekil : 1 — Mukozada yaygın polipoid görünüm. Kolektomi materyeli. (PS-577-75).

Mikroskopik gözlemler : Işık mikroskobu düzeyinde biyopsi örneklerinde izlenen lezyon ile kolektomi materyelindeki bulguların aynı nitelikte olduğu görülmüştür. Bu açıdan bulgular bir arada sunulacaktır. Kendine özgü mikroskopik nitelikleri olan ve temel olarak iltihabi nitelikteki bu doku reaksiyonunun, genellikle mukoza ve submukozayı tuttuğu ve bazı alanlarda kolon dış yüzü ve mezosunda izlenen aynı nitelikteki lezyonlar ile tunika muskularis aracılığı ile direkt devamlılık gösterdiği saptanmıştır.

L. propria ve submukozada belirgin kalınlaşma ve psödopolipoid yapıları oluşturan lezyonlar arasında, yer yer normal kolon mukoza kısımları izlenmiştir (Şekil - 2).

Genellikle lamina propriada bu alanlar üzerinde yüzeysel epitel ve doku kaybı (erozyon - ülserasyon) dikkati çekmiştir (Şekil - 2). Submukozada malakoplaki'ye özgü iltihabi reaksiyonun nodüler biçimde gelişim gösterdiği ve kesin hudutlar ile çevre dokulardan ayrıldığı ve yer yer de çevrede bası belirtileri oluşturduğu saptanmıştır.

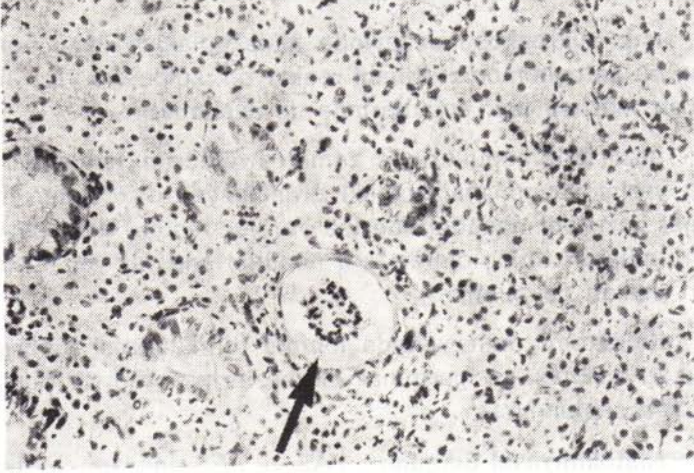


Şekil : 2 — Yüzeysel ülserasyon gösteren ve submukozada devam eden Malakoplaki'ye özgü iltihabi reaksiyon. Ülser alan sağında normal rektum mukozası görülmektedir. Ok hemen bu alanın altında izlenebilen muskularis mukozayı işaret ediyor. (H+E X 30) (Rektal biyopsi 150-75) Inset: Von Kossa ile pozitif reaksiyon veren bol sayıda granüller (X 200) Rektal biyopsi 150 - 75).

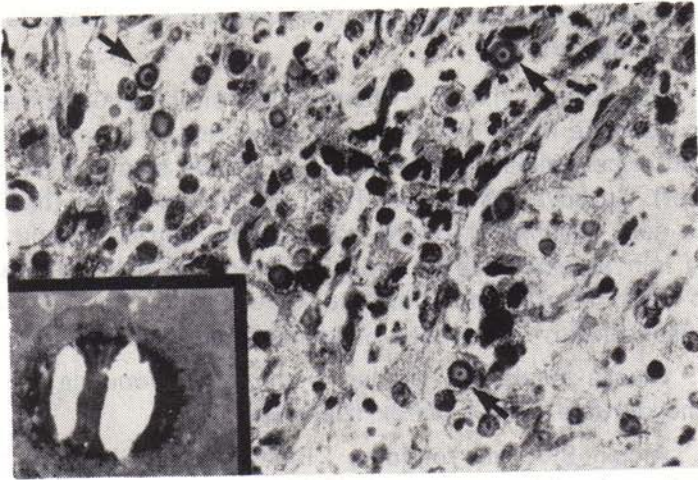
İltihabi reaksiyondaki sınırlılık lamina propriyada daha az belirgin olup, korunmuş mukoza bölümleri ile malakoplaki odakları arasında kript zedelenmesi ve kaybına ait non - spesifik iltihabi reaksiyon ve kript abseleri izlenmiştir (Şekil - 3). Kriptler arasında malakoplaki'ye özgü doku reaksiyonu saptanmıştır. Bu reaksiyonun en belirgin ve hakim unsuru eosinofilik (alsever) granüllü sitoplazmalara sahip Von-Hansemann (V - H) histiositleridir. Işık mikroskopunda bu hücrelerde değişik büyüklükte eosinofilik granüllerin varlığı izlenmiştir. Genellikle poligonal veya oval biçimde olan hücrelerin, sitoplazma hudutları belirgin olup yuvarlak küçük ve tek çekirdekleri vardır. Yer yer sitoplazmada saptanan granüllerin basısına bağlı çekirdeğin böbrek biçimini (reniforme) aldığı dikkati çekmiştir (Şekil - 3, 4).

Von - Hansemann histiositleri içinde sıklıkla, bu eosinofilik granüllerden başka lezyon için patognomonik hedef (target) veya baykuş gözü (owl eye) biçiminde yer yer Michaelis - Gutmann (M - G) cisimcikleri gözlenmiştir (Şekil - 4). Bunlarda genellikle hematoksi-filik (morsever) bir merkez çeperinde açık bir alan (hâle) bulunmakta ve bunun da çeperinde yine morsever değişik yoğunlukta diğer bir

çeper izlenmektedir. Bu yapısal özellik yukarda hedef veya baykuş gözü olarak tanımlanan görünümü oluşturmaktadır. M - G cisimcikleri genellikle yuvarlak olup çeperleri muntazamdır. V - H histiositleri içinde görülmekle beraber daha az oranda hücreler arasında da serbest olarak izlenmişlerdir.



Şekil : 3 — Malakoplaki iltihap dokusu içinde kalan kriptlerdeki değişikliklere dikkat ediniz. Bir kript absesi okla gösterilmiştir. (Rektal biyopsi 6818 - 74) (H+E X 200).



Şekil : 4 — Von-Hansemann histiositleri ve hedef şeklinde Michaelis-Gutmann cisimleri (Okla gösterilmiştir) (H+E X 400) (Rektal biyopsi 150 - 75).
Inset : Bir Michaelis-Gutmann cisimciğinin elektron mikroskopta görünümü (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 7200).

V - H histiositleri arasında daha çok lenfositler ile çok az sayıda plazma hücrelerinden oluşmuş iltihabi reaksiyon vardır. Bu reaksiyona yer yer polimorfonükleer lökositlerin de katıldığı görülmüştür. Bazı alanlarda da lenfositlerin lenfoid follikülü anımsatır biçimde yoğunlaştıkları odaklar dikkati çekmiştir. Ayrıca iltihabi hücreler arasında mast hücreleri mevcuttur.

Işık mikroskobu düzeyinde malakoplakiye özgü öğeleri tanımlanan bu patognomonik iltihabi reaksiyon, kolon dış yüzü ile mezosu ve kolon mezosu lenf nodüllerinde de izlenmiştir.

Bazı lenf nodüllerinde temel strüktürün tamamen oblitere olarak yerini yaygın malakoplaki granülasyon dokusunun aldığı ve yine diğer bazı lenf nodüllerinde ise yer yer lenfoid dokunun korunabildiği görülmüştür. İlginç olarak lenf nodüllerinde yer yer küçük apse odakları dikkati çekmiştir.

Kolektomi materyelinde lenfoid folliküllerde belirgin hiperplazi dikkati çekmiş ve germinal merkezlerinin yapısal açıdan çok aktif olduğu saptanmıştır.

Histokimyasal Bulgular : PAS ve PAS dijesyon yöntemleri ile V-H histiositleri amilaz dijesyonuna dirençli kuvvetle pozitif boyanma göstermiştir. Bunun, H+E kesitlerinde izlenen sitoplazmik granüller ile M - G cisimciklerini içerdiği dikkati çekmiştir.

Sudan Black ile herhangi bir boyanma görülmez iken Klüver Berara fosfolipid reaksiyonu, V-H histiosit granüllerinde kuvvetle pozitif bulunmuştur.

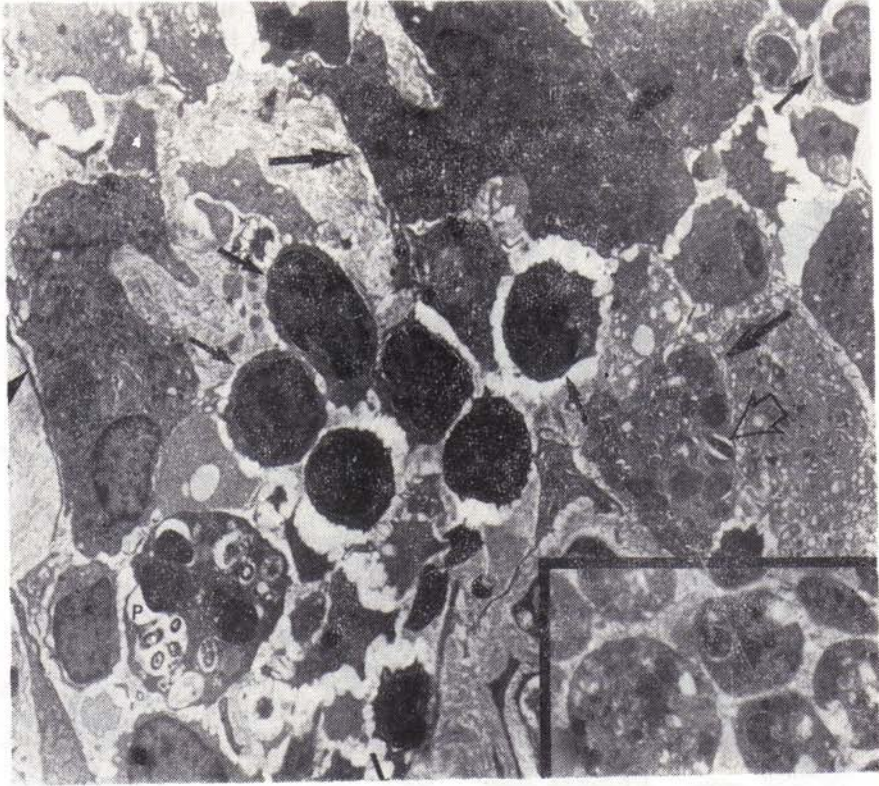
Von Kossa, yine V - H histiositleri sitoplazmalarındaki granüllerin bir kısmı ile M - G cisimciklerini siyah renkte boyayarak bunları H+E kesitlerine oranla daha belirgin bir şekilde ortaya çıkarmıştır (Şekil-2 inset). Bu boyanma yer yer H+E de izlenen target (hedef) veya baykuş gözü biçimindeki M - G görüntüsüne benzemektedir. Fosfat iyonları için karakteristik bu reaksiyon yanında, kalsiyum varlığını spesifik olarak kanıtlayan Alizarin-Red-S reaksiyonu ile M-G cisimciklerinin konsantrik kırmızı turuncu boyanma niteliği gösterilmiştir.

Prusya mavisi ile yapılan Demir reaksiyonu da yer yer M-G cisimciklerinde pozitif olarak izlenmiştir.

Alcian Blue ve Toluidine Blue boyaları ile V - H granülleri ve M - G cisimciklerinin daha kolaylıkla algılanır biçimde belirginlik kazandıkları dikkati çekmiştir.

Gram boyası ile barsak çeperinde V - H histiositleri içinde ve hücreler arasında gram negatif bakteri kümeleri görülmüştür.

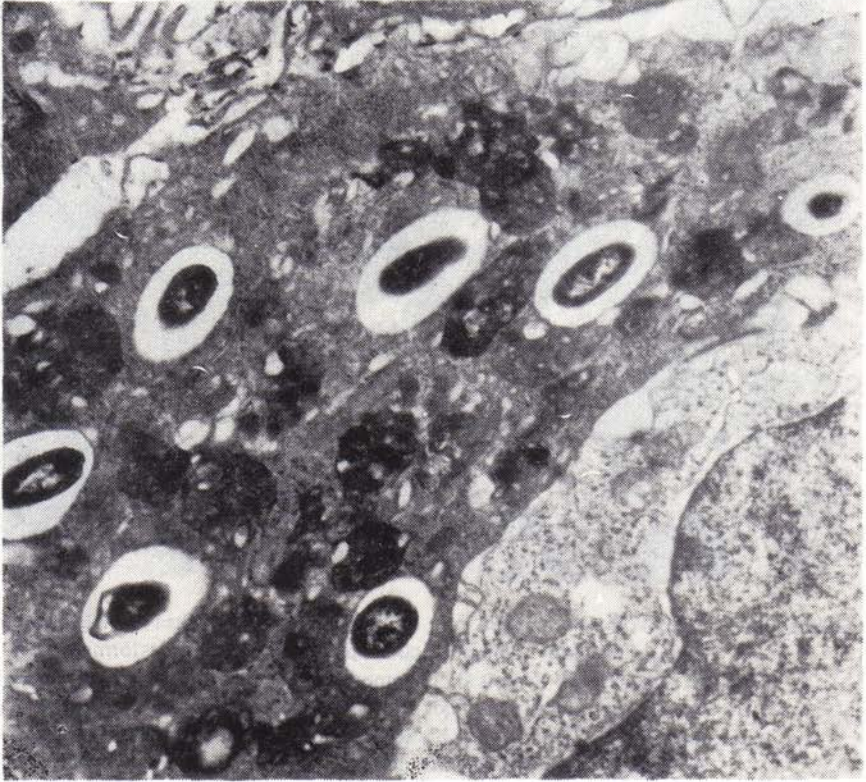
Elektronmikroskopik gözlemler : Transmisyon elektron mikroskopi (TEM) düzeyinde malakoplaki'ye özgü iltihabi reaksiyonu oluşturan ögeler içinde ışık mikroskopunda olduğu gibi V-H histiositleri, en belirgin ve sık izlenen hücresel unsur olarak dikkati çekmiştir (Şekil-5). İltihap hücreleri arasında da hakim unsur küçük lenfositlerdir. Polimorfonükleer lökositler daha az sayıda ve yer yer izlenmiştir (Şekil - 5). Plasma hücreleri ise ender görülmeleri açısından dikkati çekmiştir.



Şekil : 5 — V-H histiositleri (uzun ok) ve küçük lenfositler (kısa ok). Bütün alanlarda lenfositler daima küçük tip olup, «blast transformasyonu» na ait yapısal bir değişiklik izlenmemiştir. Alana giren bir polimorfonükleer lökosit içinde değişik dejenerasyon evrelerinde bakteriler görülmektedir (P) V - H histiositleri sitoplazmalarının fagolizozomlardan zengin olduğu dikkati çekiyor. Bu hücrelerden birinde bütünlüğü korunmuş bir bakteri izlenmektedir (içi boş ok). (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 5400). **Inset :** Bir V-H histiositinin sitoplazmasının ileri büyütmede görünümü. Değişik büyüklük ve matris yapısında fagolizozomlar. (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 14000).

V-H histiositlerinin ışık mikroskopunda poligonal, ovoid ve genel olarak iyi sınırlı görülmelerine karşın TEM düzeyinde belirgin psödo-poid ve üropoid yapılar nedeni ile hücre profili intizamsız girinti ve çıkıntılar göstermektedir (Şekil - 5). Bu hücrelerin en dikkati çeken niteliği sitoplazmalarının lizozom ve fagolizozomlardan çok zengin olmasıdır (Şekil - 5 ve 5 inset), (Şekil - 6). Bu fagolizozomlar ışık mikroskobu düzeyinde V - H histiositlerinde görülen eozinofilik, PAS pozitif granülleri temsil etmektedir.

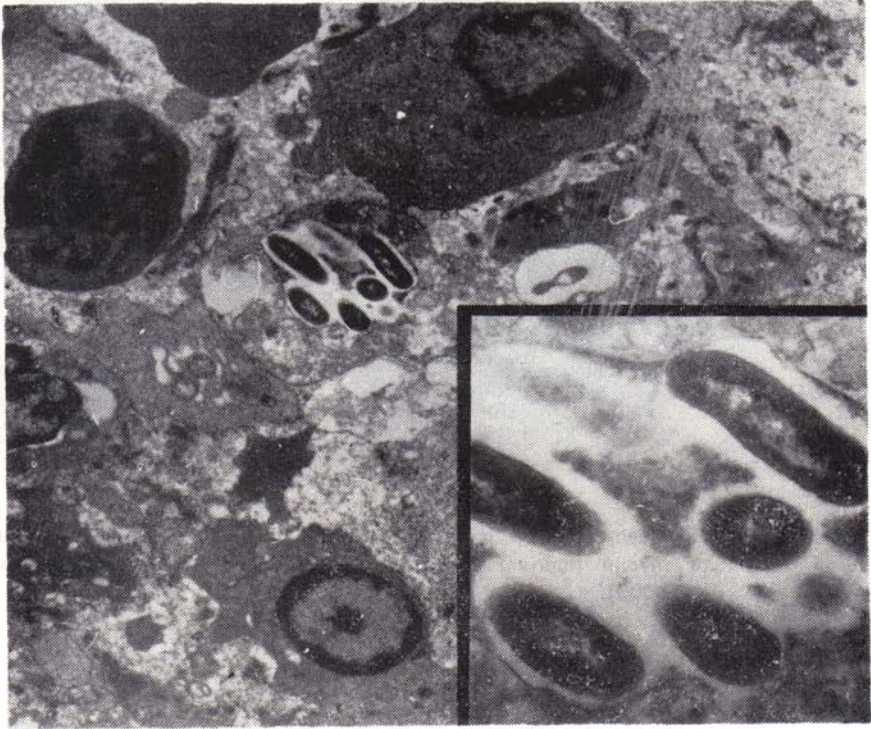
Fagolizozomlar değişik büyüklük ve şekilde izlenmiştir. Bir hücre içindeki fagolizozomlar arasında olduğu kadar, komşu hücre fagolizozomları arasında da matriks yapıları açısından farklılık dikkati çekmiştir (Şekil - 5 inset ve Şekil - 6). Değişik alanlardan elde edilen



Şekil : 6 — V-H histiositinde dejenerasyon gösteren fakat tanınabilen bakteriler ile fagolizozomlar görülmektedir. (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 14000).

fotoğraflarda (micrograph) içlerinde fagosite edilmiş intakt bakteriler (Şekil-7 ve 7 inset) ile bunların değişik yıkım evrelerini yansıtan matrikse sahip fagolizozomlar görülmüştür (Şekil-5 ve 5 inset, 6). Sıklıkla aynı V - H histositinde, değişik yıkım evrelerini yansıtan fagolizozomların varlığı bir hücrede değişik zaman birimlerinde olan fagositoz işlevine ikincil olarak yorumlanabilir. Daha az bir olasılıkla bu fagolizozomlarda izlenen değişimlerin değişik bir zaman sürecinde gelişmesine bağlanabilir.

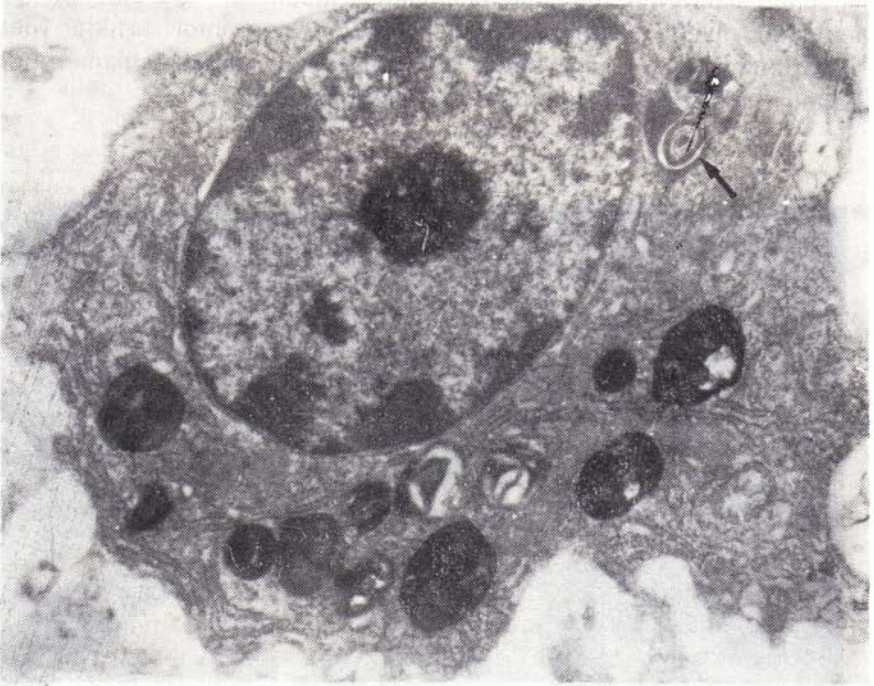
Fagolizozomlar içinde intakt bakteriler ile dejenere fakat tanımlanabilen bakteriler, parçalanmış bakteri kısımları veya parmak izini anımsatır myelin şekilleri yanında granüler veya amorf artıklar (debris) izlenmiştir. Bu son yapılar çok muhtemel olarak tamamen dezentegre olan bakteri kısımlarını yansıtmaktadır.



Şekil : 7 — Alanda mononükleer hücreler ve fagosite edilmiş bir bakteri grubu izleniyor. (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 7200). Inset: Bakterilerin ileri büyütmede görünüşleri. Yapıları E. coli morfolojisine uymaktadır. (Uranil asetat - kurşun sitrat X 32400).

Bütün bu evrelerde fagolizozomlar çevresinde membran sistemi izlenebilmektedir. Daha ileri evrelerde ise membran önce kısmen, sonra tamamen kaybolmakta ve bu yapılar içinde morfolojik olarak kalsium fosfat yapısına uyan kristal birikimi yeralmakta ve M-G cisimcikleri (calcospherid) oluşmaktadır (Şekil - 4 inset).

İlginç olmak üzere polimorfonükleer lökositlerde izlenen bakteri fagositozu yanında az sayıda plazma hücrelerinin de bu işlevi yüklediği dikkati çekmiştir (Şekil - 8).



Şekil : 8 — Bir plazma hücresi içinde fagolizozomlar. Ok parmak izini anımsatır myelin figürünü göstermektedir. (Uranil asetat ve kurşun sitrat X 14000).

TARTIŞMA

Kendine özgü bir iltihabi reaksiyon olan malakoplaki gastrointestinal sistemde, üriner sisteme oranla daha da ender olarak görülür.^{12, 23, 31} Günümüze dek yayınlanmış olan 25 gastrointestinal (G.İ.) malakoplaki vakası içinde kolon (22 vaka ile) en sık tutulan anato-

mik bölge olarak dikkati çekmektedir.²³ İlk kolonik malakoplaki vakaları 1965 yılında Turner ve Lattes³⁴ ile Gonzales - Angulo⁹ tarafından yayınlanmıştır. Bu 22 kolonik malakoplaki vakasından ancak 5 i 10 yaşın altındadır.^{9,14,16,28,31} Bu açıdan vakamız literatürde bu yaş dönemi içinde G.İ. sistemde tanımlanan 6 ıncı vakayı oluşturmaktadır. 1975 yılında yapılan geniş bir literatür taramasında ise, tüm sistemleri içeren 170 malakoplaki vakası içinde 13 yaşın altında ancak 9 vaka bulunmuştur³. Bu da çocukluk döneminde, ergin döneme oranla malakoplakinin çok daha ender bir hastalık olduğunu düşündürür niteliktedir. İlginç olarak, kolonik malakoplaki vakalarının yarısından fazlası (% 58) çocukluk ve ihtiyarlık gibi iki uç yaş döneminde görülmektedir. 9 vaka da 72 ve daha ileri yaş grubunda saptanmıştır.²³

Vakamızda malakoplaki rektumu da içine alan tüm kolonda izlenmiştir. Çocukluk döneminde tanımlanmış 5 vakadan yalnız birinde, malakoplaki tüm kolonda,⁹ diğer 4 ünde ise, sol kolonda bulunmuştur.^{14,16,28,31} Bu vakalardan birinde splenik flexure de bulunan lezyonun sol adrenalde saptanan malakoplaki kitlesi ile direkt devamlılığı gösterilmiştir.³¹ Vakamızda olduğu gibi bölgesel lenf nodüllerinin ve kolon mezosunun tutulması literatürde yalnız Gonzales-Angulo ve ark. tarafından 5 yaşında bir çocukta izlenmiştir.⁹

Üriner sistemde olduğu gibi, kolonun malakoplaki vakalarında da buna özgü diagnostik bir klinik tablo yoktur.²⁹ Vakamız, defekasyonda güçlük, karın ağrısı ve rektal kanama yakınmaları ile başvurmuştur. Literatürde çocukluk döneminde yayınlanmış malakoplaki vakalarında karın ağrısı ve rektal kanama ile kanlı diare sık rastlanan semptomları oluşturmaktadır.³¹ Rektoskopi ve sistoskopi gibi özel yöntemler ile lezyonun direkt gözlenmesi tecrübeli bir gözlemciye bu tanıyı düşündürebilirse de, kesin tanı histopatolojik incelemeye bağlıdır.

Vakamızda ışık mikroskobu düzeyinde eozinofilik değişik büyüklükte granüller ile hedef veya baykuş gözü görünümünde yer yer konsantrik yapıda patognomonik Michaelis-Gutmann (M - G) cisimciklerini (Calcospherid) içeren karakteristik Von-Hanseman histiositlerinin varlığı malakoplaki tanısının kolaylıkla konmasını sağlamıştır. Vakamız gerek makroskopik ve gerekse mikroskopik açıdan Rywlin ve arkadaşlarının²⁷ Malakoplaki tanımı için önerdikleri katı kriterlere uyumaktadır.

Tanı, karakteristik V - H histiositlerinin tam gelişmediği ve patognomonik M - G cisimciklerinin görülmediği «Prediagnostik» dönem de ise güçlük gösterebilir.³² Bu dönemde bazı araştırmacılar histiositlerde hafif de olsa pozitif demir reaksiyonunun malakoplaki için tanımsal olacağını vurgularken,³⁰ Lou ve Teplitz erken dönemde tanıda TEM düzeyinde fagolizozomlar içinde bakteri ve bakteri yıkım ürünleri ile kalsiyum fosfat kristallerinin gösterilmesi gerekliliğini savunmaktadır.¹⁶

Malakoplaki'nin, bir enfeksiyöz etkene ikincil kronik iltihabi reaksiyon olduğu genel olarak kabul edilmekle beraber, sorumlu etyolojik etken ve/veya etkenler kesin kez kanıtlanmamıştır.^{15, 16, 30} Tüberküloz basili, değişik fungus, virus ve diğer spesifik etkenler sorumlu tutulmuş fakat çok az bilimsel destek görmüştür.^{19, 34} Buna karşıt, gittikçe artan sayıda yayında indirekt olarak gram negatif bakteriler ve bilhassa E. coli veya Aerobakter-Klebsiella'nın spesifik olarak sorumlu etken/etkenler olabileceği kaydedilmektedir.¹⁶ Bu öneriyi destekleyen bulgular, sık olarak ışık mikroskobu düzeyinde histiositler içinde gram negatif bakterilerin gösterilmesi;³⁹ üriner sistem malakoplaki vakalarının çoğunda E. coli'lerin hâkim olduğu bakteriyuri bulunması;³ ve streptomisin gibi antibiyotiklerin tedavide etkin olması⁵ şeklinde özetlenebilir. Ayrıca E. coli ile invivo^{13, 24} ve invitro³ malakoplakiye benzer lezyonların oluşturulması da bu görüşleri desteklemektedir.

Vakamızın dışkı kültüründe non-patogen E. coli üretilmiş ve ışık mikroskobu düzeyinde de histiositler içinde gram-negatif bakteriler gösterilmiştir. Ayrıca TEM düzeyinde V-H histiositleri içinde değişik dezentegrasyon döneminde olduğu kadar bütünlüğünü koruyan, yeni fagosite edilmiş bakteriler de saptanmıştır. Bu bakterilerin TEM düzeyinde yapıları E-coli morfolojisine uymaktadır.¹⁶ Vakamızda tanıyı izleyerek uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile geçici nitelikte de olsa rektal lezyonlarda küçülme ve defekasyon güçlüğünde azalma sağlanmıştır. Bu gözlemler, malakoplaki etyolojisinde bakterilerin daha da spesifik olarak E. coli nin sorumlu olduğu görüşünü kuvvetle destekler niteliktedir.

V-H histiositlerinde izlediğimiz bakteriler, fagolizozomlar içinde değişik yıkım (desintegration) dönemlerinde izlenmiştir. Histokimyasal yöntemlerle dijesyona dayanıklı kuvvetle pozitif PAS reaksiyo-

nu ve Klüver Barrera pozitifliği ışık mikroskobu düzeyinde V - H histiositlerinin granüllerinde izlenmiştir. Bunların TEM düzeyinde karşıları fagolizozomlardır ve bu histokimyasal yöntemler büyük bir olasılıkla bakteri dejenerasyonuna ikincil fagolizozomlarda serbest kalan bakteri duvarına ait polisakkarit ve fosfolipidler ile reaksiyon vermektedir. Bakteri dejenerasyonu ile paralel olarak genişleme gösteren fagolizozomlarda, daha ileri dönemde matriks ve membran dejenerasyonunu izleyerek kristalin niteliğinde genellikle konsantrik madde birikimi yer almakta ve ışık mikroskobu düzeyinde izlenen baykuş gözü görünümündeki M-G cisimcikleri gelişmektedir. Uyguladığımız Alizarin-S ve Von Kossa histokimyasal yöntemleri toplanan kristalin materyelin kalsiyum fosfat olduğunu kanıtlamaktadır. Histokimyasal yöntemler yanında «x-ray diffraction» ve «microprobe» analiz teknikleri ile de M-G cisimciklerinde kalsiyum fosfat olduğu gösterilmiştir.¹³

Son zamanlarda yapılan elektron mikroskopik incelemeler, az sayıda da olsa yalnız malakoplaki etyolojisine ışık tutmakla kalmamış aynı zamanda bakteri fagositozu ile başlayan olayların hücresel düzeyde gelişimi ve V-H histiositlerinde bulunan granüller ile M - G cisimciklerinin morfogenezi ve bunların bakteriler ile olan ilişkilerine de büyük ölçüde açıklık kazandırmıştır.^{15,16} Gözlemlerimiz bu konudaki görüşlerle tam bir uyum içindedir.

Bu bulguların ışığında, M-G cisimciklerinin fagosite edilmiş bakterilerin fagolizozomlar içinde değişik desentegrasyon evrelerini yansıtan asidofilik granüllerde, kalsiyum fosfat tuzlarının çökmesi sonucu oluştuklarını söyleyebiliriz.

Yer yer bakterileri histiositler dışında polimorfonükleer lökositler ve hatta plasma hücreleri içinde fagosite edilmiş olarak izledik. Bu hücre fagolizozomlarında değişik evrelerde V-H histiositlerini anımsatır bakteri dejenerasyonu ve buna bağlı matriks değişimleri olmakla beraber, son evreyi yansıtan M-G cisimciklerine rastlamadık. Bu gözlem, M-G cisimciklerini içeren V-H histiositlerinin tamamen intakt olmasına karşıt, diğer hücrelerin bu dönemde dejenere olarak hücreler arasında serbest olarak izlenen M-G cisimciklerine kaynak olabileceklerini düşündürür niteliktedir. İlginç olmak üzere aynı V-H hücrelerinde intakt bakteriler ile değişik dejenerasyon evresinde granüller ve son evreyi yansıtan M-G cisimcikleri görülmektedir. Bu gözlem, aynı hücrenin fagolizozomlarında bakteri dejenerasyonunun değişik zaman sürecinde olduğunu veya daha büyük bir ola-

sıklıkla fagositoz fenomeninin değişik zaman birimlerinde birbirini izleyen şekilde olabileceği düşündürmektedir.¹⁶

Malakoplaki etyolojisinde bakterilerin önemi belirginlik kazanmış olmakla beraber, hastalığın patogenezi karanlıktır ve bu konuya ilişkin birçok soru yanıtsız kalmaktadır. Malakoplaki gerçekten bir bakteriyel hastalık ise ve gerçekten *E. coli* gibi barsak florasının temel unsurlarından bir bakteri bu hastalığa yol açabiliyorsa, malakoplaki diğer bakteriyel enfeksiyonların aksine neden çok ender olarak görülmektedir?

Bu sorunu genellikle konak faktörleri ve immün sistemin durumu ile açıklama eğilimi vardır. Gerçekten eski literatürde yayınlanmış malakoplaki vakalarının çoğunda, tüberküloz, sarkoidoz, akciğer nö-kardiozu, kanser, lenfoma gibi immün sistemin bozukluğu bilhassa hücrel immünitenin değişikliği ile seyrettiği bilinen hastalıklar mevcuttur.^{2,3,23} Yine bunu destekler nitelikte malakoplaki vakaları, alfa-zincir hastalığında⁸ kombine immün yetmezlikte¹⁶ ve bir heroin-man'da¹² tanımlanmıştır. Bununla beraber, malakoplaki patogenezi açıklayacak belirli bir immünolojik defekt gösterilememiştir. Lou ve Teplitz¹⁶ klasik tanımlanmış türlere uymayan kombine immün yetmezlik saptanan bir çocukta malakoplaki vakası tanımlarken, Abdou ve ark.¹ hypogammaglobulinemik ve fakat hücrel immünite testlerinin normal olduğu 28 yaşında bir malakoplaki vakası tanımlamışlardır. Bu vakada kanda B ve T lenfositleri normal oranlarda bulunurken, kan monositlerinin biokimyasal ve fonksiyonel açıdan anormal oldukları, düşük «cyclic GMP» düzeyi gösterdikleri ve fagositoz sonunda β -glucuronidase salgılamadıkları saptanmış ve ilginç olarak bu bozuklukların *in vivo* ve *in vitro* kolinerjik antagonistlerle düzeldiği gözlenmiştir.¹

Histiosit cevabının bozuk olduğu diğer bazı araştırmacılar tarafından da ileri sürülmüş ve bir grub da, fagolizozomlarda asidifikasyonun düşüklüğüne bağlı olarak, bakteri sindiriminin yetersiz olduğunu ileri sürmüştür.³⁵

Bütün bu değişik gözlem ve önerilerden de anlaşılabilceği gibi malakoplaki patogenezinde sorumlu belirli bir immünolojik defekt veya lizozomal bozukluk kesin kez kanıtlanamamıştır.

Vakamız hücrel ve humoral immünite açısından incelenememiştir. Buna karşıt kolon lenfoid folliküllerinde izlenen belirgin hiperplazi ve germinal merkez aktivitesi dolaylı olarak humoral bir yetmezliğin bulunmadığını düşündürmektedir. İlginç olarak TEM düze-

yinde ilzenen lenfositler daima küçük lenfosit tipinde olup makrofajlar çevresinde morfolojik açıdan «blast transformasyonu» gösteren lenfositler görülmemiştir. «Blast Transformasyonunun» görülmemesi, bir hücresel immünite, lenfosit-makrofaj ilişkisi bozukluğunun morfolojik belirtisi olabilir. Bu gözlemimizi destekleyen bir bulgu da bir malakoplaki vakasında kan lenfositlerinin phytohemagglutinin, concanavalin A ve pokeweed mitogen'lerine verdikleri cevabın çok zayıf oluşunun gösterilmiş olmasıdır.¹ Yine diğer bir vakada da serum immünoglobulinleri ile B lenfositleri sayısal olarak normal bulunurken T hücrelerinde belirgin azalma yanında «Null» lenfositlerde artma izlenmiş K (Killer) hücre sitotoksik aktivitesinde de önemli azalma saptanmıştır.¹⁷ Bu bulgular T lenfosit fonksiyonunda edinsel bir bozukluk olarak yorumlanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada makrofaj cevabı da anormal olarak dikkati çekmiştir.¹⁷

Malakoplaki patogeneze yönelik yapılacak çalışmalarda bu parametrelerin sistemik olarak incelenmesi gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1 — Abdou, I.N.; Chaiyakit, N.; Saqawa, A.; Regland, C.; et al: Malakoplakia: Evidence for monocyte lysosomal abnormality correctable by cholinergic agonist in vitro and invivo. N. Engl. J. Med. 297: 1413, 1977.
- 2 — Blackshear, W. M. Jr.: Malakoplakia of the appendix: A case report. Am. J. Clin. Pathol. 53: 284, 1970.
- 3 — Bleisch, V.R., Konikov, N.F.: Malakoplakia of urinary bladder. Arch. Path. 54: 388, 1952.
- 4 — Coup, A.J.: Malakoplakia of the prostate. J. Pathol. 119: 119, 1975.
- 5 — Curtis, W.R., Bozzel, J.D., Green, C.L.: Malakoplakia of bladder. Report of a case successfully treated with antituberculosis medical therapy. J. Urol. 80: 78, 1961.
- 6 — Distombes, P., Loubiere, R., Fontanel, A., et al.: Localisations atypique, conjunctivale et amigdalienne de la Malakoplakie. Arch. Ophtalmol. 35: 427, 1975.
- 7 — Finlay-Jones, L.R., Blackwell, J.B., Papadimitriou, J.M.: Malakoplakia of the colon. Amer. J. Clin. Pathol. 50: 320, 1968.
- 8 — Galian, A., Galian, P., Bognel, C., et al.: Association d'une malakoplakie rectale à une maladie des chaînes alpha. Nouv. Presse Med. 2: 707, 1973.
- 9 — Gonzales-Augulo, A., Corral, E., Garcia-Torres, R., Quijano, M.: Malakoplakia of the colon. Gastroenterology 48: 383, 1965.

- 10 — Green, W.O.: Malakoplakia of the epididymis (without testicular involvement): The first reported case. Arch. Pathol. 86: 438, 1968.
- 11 — Gupta, R.K., Schuster, R.A., Christian, W.D.: Autopsy findings in a unique case of malakoplakia: A cytoimmuno histochemical study of Michaelis - Gutmann bodies. Arch. Pathol. 93: 42, 1972.
- 12 — Joyeuse, R., Lott, J.V., Michaelis, M., Gumucio, C.C.: Malakoplakia of the colon and rectum. Report of a case and review of the colon and rectum. Report of a case and review of the literature. Surgery 81: 189, 1977.
- 13 — Kuthy, E., Ormos, J.: X-ray microprobe analysis of Michaelis-Gutmann bodies in human and experimental malakoplakia. Amer. J. Pathol. 90: 411, 1978.
- 14 — Kuzma, J.P.: Polypoid lymphoid hyperplasia of the colon with malakoplakia, Proceedings, Thirty-second seminar on Gastrointestinal disease. Chicago, American Society of Clinical Pathology. sayfa 9, 1966.
- 15 — Lewin, J., Harrell, G.S., Lee, A.S., et al.: Malakoplakia: An electron-microscopic study: Demonstration of bacilli form organisms in malakoplakia macrophages. Gastroenterology 66: 28, 1974.
- 16 — Lou, T.Y., Tepliz, C.: Malakoplakia: Pathogenesis and ultrastructural morphogenesis. A problem of altered macrophage (phagolysosomal) response. Hum. Pathol. 5: 191, 1974.
- 17 — Mac Kay, H.E.: Malakoplakia in ulcerative colitis. Arch. Pathol. Lab. Med. 102: 140, 1978.
- 18 — Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology (Third Edition) Lee G. Luna (Editor) Mc Graw-Hill comp. 1968.
- 19 — McKiel, C.F., Jr. Eisenstein, R.: Mc. Donald, J.H.: Morphological and microbiological studies in malacoplakia. J. Urol. 88: 236, 1962.
- 20 — Michaelis, L., Gutmann, C.: Über Einschlüsse in Blasentumoren. Z. Klin. Med. 47: 208, 1902.
- 21 — Mirra, J.M.: Aortitis and malacoplakia like lesions of the brain in association with neonatal herpes simplex. Amer. J. Clin. Pathol. 56: 104, 1971.
- 22 — Moore, W.M., Stokes, T.L., Cabanas, V.Y.: Malakoplakia of the skin: Report of a case and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. 102: 136, 1978.
- 24 — Okudaira, M., Schwartz, J., Adriano, S.M.: Experimental production of Schaumann bodies by heterogeneous microbial agents in the golden hamster. Lab. Invest. 10: 968, 1961.
- 25 — Price, H.M., Hanrahan, J.B., Florida, R.G.: Morphogenesis of calcium laden cytoplasmic bodies in malakoplakia of the skin: An electron microscopic study. Hum. Pathol. 4: 381, 1973.
- 26 — Rao, N.R.: Malacoplakia of broad ligament, inguinal region, and endometrium. Arch. Pathol. 88: 85, 1969.

- 27 — Rywlin, A.M., Ravel, R., Hurwitz, A.: Malakoplakia of the colon. *Amer. J. Dig. Dis.* 14: 491, 1969.
- 28 — Sanusi, I.D., Tio, F.O.: Gastrointestinal malakoplakia: Report of a case and review of the literature. *Am. J. Gastroenterology.* 62: 4, 1974.
- 29 — Scheiner, C., Dor, A.M., Basbous, D., et al.: La malacoplasie: Formes anatomoclinique, revue de la littérature, à propos de observations personnelles. *Arch. Anat. Pathol.* 23: 199, 1975.
- 30 — Scheiner, C., Dor, A.M., Sudan, N., Bonneau, H.P., Lebreuil, G.: La cellule de von Hansemann Dans La Malacoplasie: Comparasion Avec le Macrophage Dans La Maladie de Whipple. *Arch. Anat. Path.* 23: 209, 1975.
- 31 — Sinclair-Smith, C., Kahn, L.B., Cywes, S.: Malakoplakia in childhood: Case report with ultrastructural observations and review of the literature. *Arch. Pathol.* 99: 198, 1975.
- 32 — Smith, B.H.: Malacoplakia of urinary tract. A. study of twenty-four cases. *Amer. J. Clin. Path.* 43: 409, 1965.
- 33 — Staining Methods. Histologic and histochemical. J.F.A. Mc. Manus Robert W. Mowry. Paul B. Hoeber, Inc. 1960.
- 34 — Turner, J.Y., Lattes, R.: Malakoplakia of colon and retroperitoneum: Report of a case with a histochemical study of the Michaelis-Gutmann inclusion bodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 44: 20, 1965.
- 35 — Thorning, D., Vracko, R.: Malakoplakia. Defect in digestion of phagocytized material due to impaired vacuolar acidification? *Arch. Pathol.* 99: 456, 1975.
- 36 — Uluoğlu, Ö.: Kişisel konuşma.
- 37 — Uzunalımoğlu, B., Batman, F., Özoran, Y., Uzunalımoğlu, Ö., Kerse, I.: «Alfa-zincir Hastalığı» Elektron mikroskopik gözlemler. *Patoloji Bülteni* 5: 33, 1978.
- 38 — Van Der Walt, J.J., Marcus, P.B., de Wet, J.J. et al.: Malakoplakia of the vagina: First case report. *S. Afr. Med. J.* 47: 1342, 1973.
- 39 — Von Hansemann, D.: Über malakoplakie der harnblase. *Virchows Arch.* 173: 302, 1903.
- 40 — Waismann, J., Rampton, J.B.: Malakoplakia of the testis and epididymis. *Arch. Pathol.* 86: 431, 1968.
- 41 — Yunis, E.J., Estevez, J.M., Pinzon, G.J., Moran, T. J.: Malakoplakia. Discussion of pathogenesis and report of pathogenesis and report of three cases including one of fatal gastric and colonic involument. *Arch. Pathol.* 83: 180, 1967.