89 Sistit olgusunda mesane yüzey epitel değişiklikleri

Dr. İlkser Akpolat* Dr. Ayşe Sertçelik Dr. Handan Özdemir*** Dr. Zişan Özgüler******

ÖZET

Bu araştırma Brunn's nest (BN), sistitis sistika (SS), sistitis glandularis (SG), yassı epitel metaplazisi (YEM) ve değişici epitel hiperplazisi (DEH) gibi yüzey epiteli değişikliklerinin tümör içermeyen mesane biopsi materyallerindeki sıklığı, iltihabi değişiklikler ile ilişkisi ve SS, SG olgularının müsin profilini saptamaya yönelik bir ön çalışma olarak planlanmıştır.

Tümör içermeyen 89 mesane biopsi materyalinin değerlendirilmesinde 19BN, 12 SS, 14 SG, 19 YEM ve 26 DEH saptanmıştır. Yirmialtı DEH olgusunda 9 IUN1, 16 IUN2 ve 1 IUN3 gözlenmiştir. Bu yüzey epitel değişikliklerinin büyük oranda kronik iltihabi değişikliklerle birlikte olması dikkat çekmiştir. Yedi SS ve 12 SG olgusunun müsin profili nötral müsin veya sialomüsin olarak saptanmıştır.

Küçük biopsi örneklerinde çalışmamıza karşın bu lezyonların oldukça yüksek oranlarda bulunması prekanseröz nitelik taşımadıklarını telkin etmektedir. Bu lezyonların sıklıkla bir arada ve kronik iltihapla birlikte bulunması değişici epitelin kronik iltihaba ortak bir cevabı olarak gelişmiş olabileceklerini düşündürmektedir. Ancak bu durumun bir koinsidans olup olmadığı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistitis sistika ve SG'de benzer müsin profilinin saptanması ortak gelişim yolunu takip ettiklerini destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, nontümoral ürotelial değişiklikler, müsin histokimyası, sistit

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate 1) the frequency of transitional epithelial changes (Brunn's nest [BN], cystitis cystica [CC], cystitis glandularis [CG], squamous metaplasia [SM] and urothelial hyperplasia [UH]), 2) the relationship between these lesions with inflammatory reactions and 3) mucin profile of CC and CG in bladder biopsy specimens without tumor.

The results of 89 biopsy spesimens were as follows: 19 BN, 12 CC, 14 CG, 19 SM and 26 UH (9 IUN1, 16 IUN2 and 1 IUN3). It was interesting to note that these epithelial changes were together with inflammatory changes in most of the cases. The mucin profile of 7 CC and 12 CG were determined as neutral mucin or sialomucin.

Although the biopsy specimens were small, high frequency of these lesions may be against these lesions precancerous potential. These lesions are together with themselves and with chronic inflammation in most of the cases and these suggest that these lesions may be result of chronic inflammation in transitional epithelial but more studies are needed. The same mucin profile in CC and CG may be a clue that these lesions follow a common developmental way.

Key Words: Bladder, mucin profile, nonneoplastic urothelial changes

GİRİŞ

Mesane epitelinde gözlenen Brunn's nest (BN), sistitis sistika (SS), sistitis glandularis (SG), yassı epitel metaplazisi (YEM) ve değişici epitel hiperplazisi (DEH) gibi değişikliklerin sıklığı, önemi günümüze dek yoğun tartışmalara neden olmuştur. Bu lezyonların prekanseröz nitelik taşıdıklarından normal epitelin bir varyantı olduklarına ve kronik irritasyona bağlı geliştiklerine dek pek çok görüş öne sürülmüştür.[1-3] Mesane epitelindeki hiperplastik ve neoplastik değişikliklerde müsin histokimyası uygulanmış ve bu lezyonların histogenezi açıklanmaya çalışılmıştır, ancak bu konudaki çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada tümör içermeyen biopsi materyallerinde bu lezyonların sıklığı, iltihabi değişikliklerle ilişkisi ve müsin profili araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

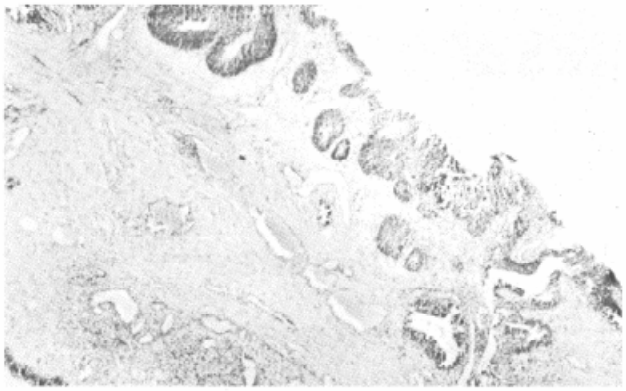
Ocak 1992-Mayıs 1993 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında incelenmiş 89 adet mesane biopsi materyaline ait Hematoksilen & Eosin kesitler yeniden değerlendirilerek çalışmaya alın-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim dalı Profesörü

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi



Resim 1: Sistitis sistika ve Brunn's nest (H&E x 40).

mıştır. Hastaların yaş ortalaması 46 (7-78 arası) idi ve 61 hasta erkek, 28 hasta kadın idi. Bu çalışmada BN, SS, SG, YEM ve DEH sıklığı ve iltihabi değişikliklerle ilişkisi ile SS ve SG'de müsin profili araştırılmıştır. Müsin profilini saptamak amacı ile PAS, diastazlı PAS (d-PAS), PAS/alcian Blue (AB), AB (pH 2.5), AB-high iron diamine (HID) (pH 2.5) boyaları uygulanmıştır. PAS ve d-PAS pozitifliği nötral müsin varlığını gösterirken AB pozitifliği asit müsin varlığını göstermektedir. AB-HID kullanılarak asit müsinler tiplendirilmiştir; mavi boyanma sialomüsin, siyah boyanma sülfomüsin varlığını göstermektedir. Bu boyama yöntemlerinde kontrol olarak ince ve kalın bağırsak mukozası kullanılmıştır.

İltihabi hücre infiltrasyonu hücre tipi ve miktarı olarak incelenmiş +, ++ ve +++ olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza konu olan BN, SS, SG, YEM ve DEH aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Brunn's nest: Lamina propriada yer alan yüzeyel epiteli ile ilişkili veya komşu değişici epitel adacıkları (Resim 1).

Sistitis sistika: BN'in merkezinde sellüler debris ve ekstrasellüler müsin birikimi ile oluşan değişici epitel ile döşeli kistik yapılar (Resim 1).

Sistitis glandularis: Glandüler metaplazi göstererek müsin sekrete eden kolumnar veya kübik epitel ile döşeli kistik yapılardır. Metaplazinin en ileri döneminde goblet hücreleri vardır.

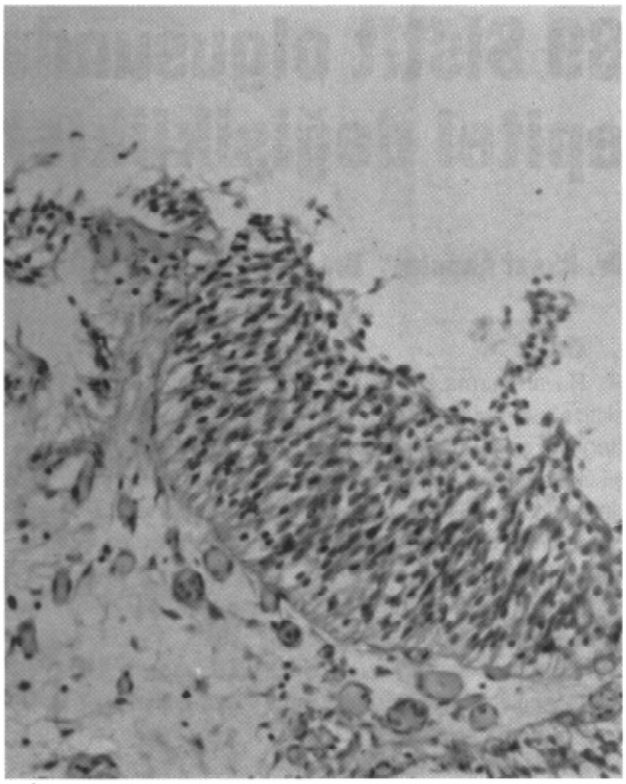
Yassı epitel metaplazisi: Değişici epitelin tamamen veya kısmi olarak yerini yassı epitele bırakmasıdır ve iki formu vardır;

Nonkeratinize form: Vaginal epitele benzer özelliktedir. Sıklıkla postmenapozal kadınlarda ve trigonda bulunur.

Keratinize form: Kronik inflamasyon, taş, divertikül, şistozomiazis gibi patolojik olaylara eşlik eder.

Değişici epitel hiperplazisi: Intraurotelial neo-plazi adı altında toplanmış ve üç gruba ayrılmıştır.[4]

Basit urotelial hiperplazi (IUN1): Epitelial hücre tabakalarında belirgin bir artış vardır, nükleer anomali



Resim 2: Basit urotelial hiperplazi (IUN1) (H&E x 100)



Resim 3: Atipik urotelial hiperplazi (IUN2) (H&E x 100)

Tablo-I: Epitelyal değişikliklerin cinsiyete göre dağılımı

Cins	BN	SS	SG	YEM	DEH	TOPLAM
K	5 (%18)	4 (%14)	4 (%14)	13 (%46)	8 (%28)	28 (%100)
E	14 (%23)	8 (%13)	10 (%16)	6 (%10)	18 (%30)	61 (%100
TOPLAM	19 (%22)	12 (%14)	14 (%16)	19 (%22)	26 (%30)	89 (%100)

BN: Brunn's Nest SS: Sistitis Sistika SG: Sistitis Glandülaris YEM: Yassı Epitel Metaplazisi DEH: Değişici Epitel Hiperplazisi

gözlenmez (Resim 2).

Atipik urotelial hiperplazi (IUN2): Basit hiperplaziye göre nükleuslar belirgin olarak genişlemiştir ancak belirgin hiperkromazi yoktur (Resim 3).

Belirgin atipik urotelial hiperplazi (IUN3): Belirgin anormal genişlemiş, hiperkromatik nükleuslu hücreler içerir. IUN2'ye göre nükleuslarda pleomorfizm daha belirgindir. Bulgular Ca insitudan daha hafiftir ancak ayırım daha çok subjektiftir.

SONUÇLAR

Hematoksilen&Eosin kesitlerinin yeniden değerlendirilmesinde 39 kronik nonspesifik sistit, 7 hemorajik sistit, 13 ülseratif sistit, 2 süpüratif sistit, 19 folliküler sistit, 1 granülomatöz sistit ve 8 yassı epitel metaplazisi saptanmıştır. Dört kesitte ise folliküler sistit ile ülseratif sistit birliktedir. Bu kesitlerde yüzey epitel değişiklikleri incelendiğinde 19 BN, 12 CC, 14 SG, 26 DEH ve 19 YEM saptanmıştır. Yirmialtı DEH vakasının sınıflandırılması 9 IUN1, 16 IUN2 ve 1 IUN3 şeklindedir. Bu yüzey epitel değişikliklerinin kadın-erkek dağılımı Tablo I'de gösterilmektedir. YEM'nin kadınlarda daha fazla olması dikkat çekicidir. Yüzey epitel değişiklikleri sıklıkla bir arada bulunmaktadır (Tablo II).

Tüm lezyolarda kronik iltihabi infiltrasyonun göstergesi olan mononükleer hücre infiltrasyonu hakimdir. Brunn's nest olgularının %100'ü (19/19), SS'nin %100'ü (12/12), SG'nin %93'ü (13/14), YEM'in %89'u (17/19) ve DEH'in %96'sında (25/26) kronik iltihabi hücre infiltrasyonu lamina propriada gözlenmiştir. Kronik iltihabi infiltrasyonun derecesi ile yüzey epitel değişikliklerin tipleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Materyallerin çok küçük olması nedeni ile 7 SS ve 12 SG vakasına müsin boyası uygulanabilmiştir. Yedi SS vakasının 3 tanesinde ekstrasellüler alanda nötral müsin, 4 tanesinde sialomüsin ve 12 SG vakasının 5 tanesinde intrasellüler alanda nötral müsin, 7 tanesinde sialomüsin saptanmıştır.

TARTIŞMA

Mesane epitelinde gözlenen BN, SS, SG, YEM ve DEH gibi lezyonların sıklığı ve önemi günümüze dek yoğun tartışmalara neden olmuştur. Klinik olarak SS ve SG

Tablo-II: Epitelyal değişikliklerin birlikteliği

	DL	DEH	DL+DEH	TOPLAM
BN	11 (%58)	4 (%21)	3 (%16)	12 (%63)
SS	11 (%91)	5 (%42)	4 (%33)	12 (%100)
SG	4 (%29)	6 (%43)	-	10 (%72)
YEM	6 (%23)	4 (%15)	1 (%4)	9 (%34)

BN: Brunn's Nest YEM: Yassı Epitel Metaplazisi
SG: Sistitis Glandülaris DEH: Değişici Epitel Hiperplazisi
SS: Sistitis Sistika DL: DİĞER LEZYON (SS, SG, YEM'den biri veya fazlası)

sıklıkla kronik infeksiyon ve irritasyon ile birlikte gözlenmiş ve uzamış infeksiyonların metaplastik değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür.[3] 1971 yılında Hill ve arkadaşları E. Coli ile yaptıkları deneysel bir çalışmada BN ve SG gelişimini göstermişlerdir.[5] Bazı çalışmalarda ise BN, SS, SG ve YEM'nin normal epitelin bir varyantı olduğu öne sürülmüş iken bazı çalışmalarda da SS ve SG'nin malign lezyonlarla bir arada bulunması nedeni ile premalign bir potansiyel taşıyabilecekleri üzerinde durulmuştur.[2,6,7] SG'nin adenokarsinoma dönüştüğünü gösteren az sayıda çalışma da vardır.[1] Sistitis sistikanın sıklıkla değişici epitel karsinomu ile birlikte olduğu da literatürde bildirilmiştir.[7]

Mesane yüzey epitelinin neoplastik ve metaplastik olaylarında çok az araştırmada müsin histokimyası çalışılmış ve bu lezyonların histogenezi açıklanmaya çalışılmıştır. Mesanede müsin salgılayan epitel bulunması bu organın embryonel kloakadan köken alması ile açıklanmaktadır. Bazı araştırmacılar müsin tipi ile urakal ve yüzey epitel kökenli adenokarsinomların ayırtedilebileceğini öne sürmüşlerdir, ancak müsin profilinin ayırıcı tanı açısından önemli olmadığını öne süren çalışmalar da vardır.[8,9] Bu araştırıcılara göre müsin histokimyası histogenezi açıklamaktan çok epitelin diferansiasyonunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Yine aynı araştırıcılara göre karsinomlarda görülen glandüler lezyonlar mesane epitelinin plastisitesine bağlı gelişmektedir ve mutlak kolonik tipte

olmak zorunda değildir.

Literatürde genel olarak mesanede iki tip müsin profilinin varlığı dikkati çekmektedir. Sialo ve/veya nötral müsinler SS, değişici epitel karsinomu, mikst değişici epitel karsinomu-adeno karsinom, kolloid karsinomda bildirilmiştir. Değişen miktarlarda sulfomüsin ve acylated sialomüsinlere ek olarak nötral müsin varlığı ikinci tip müsin profilidir ve SG, intestinal metaplazi ve adenokarsinomda bildirilmiştir.[9] Bizim olgularımızda SG'de sülfomüsin saptanmamıştır, ancak bu bulgumuz olgu sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Mesane yüzey epitelinin diğer bir lezyonu da hiperplazilerdir. Hiperplastik değişiklikler kronik ihtihabi olaylarla birlikte bulunduğu gibi neoplastik olaylarla da birlikte olabilmektedir; bu nedenle hiperplastik değişikliklerin en azından bir kısmının premalign nitelik taşıdığı üzerinde durulmaktadır.[10]

Bizim çalışmamızda SS, SG, BN, YEM ve DEH (IUN1, IUN2) küçük biopsi örneklerinde incelemeye karşın oldukça yüksek oranda bulunmuştur; bu bulgumuz bu lezyonların premalign nitelik taşımadığını telkin etmektedir. Yine bu lezyonların sıklıkla bir arada ve kronik iltihapla birlikte bulunması değişici epitelin kronik iltihaba cevabı olarak gelişmiş olabileceklerini düşündürmektedir. Ancak bunun bir koinsidans olup olmadığı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca olgularımızda SS ve SG'de benzer müsin profilinin saptanması ortak bir gelişim yolunu takip ettiklerini destekleyen diğer bir bulgu olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1 Edwards PD, Hurm HA, Jaecshke WH. Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma.J Urology 1972; 108: 568-570.

2 Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ.The prevalance and significance of Brunn's nest, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. J Urology 1979; 122: 317-321.

3 Mostofi FK. Potentialities of bladder epithelium. J Urology 1954; 71: 705-9.

4 Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. Acta Cytol 1985; 29: 810-816.

5 Hill GS. Experimental production of pyelourethritis cystica and glandularis. Invest Urol 1971; 9: 1-6.

6 Kittredge WE, Collett AJ, MorganC. Adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis glandularis. J Urology 1964; 91: 145-150.

7 Sarma KP. Cystitis cystica with bladder cancer. J Urology 1978; 120: 169-175.

8 Wells M, Anderson K. Mucin histochemistry of cystitis glandularis and primary adenocarcinoma of the urinary bladder. Arch Pathol Med 1985; 109: 59-61.

9 McWilliam LJ, Newbould M.A study of vesical adenocarcinoma, intestinal metaplasia and related lesions using mucin histochemistry. Histopathology 1990; 17: 225-230.

10 Tumors of the urinary tract and prostate in urinary sediment. In: Koss LG, editors. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 4th. ed. (Vol 2), J.B. Lippincott Company: Philadelphia, 1992; 934-1017.