

Nesidioblastosis: Bir Otopsi Olgusu

Dr. Sema Özuysal*, Dr. Hülya Öztürk Türeyen*, Dr. Ömer Yerci*,

Dr. Nilgün Köksal**, Dr. Şahsine Tolunay*

ÖZET

Persistan Neonatal Hiperinsülinemik Hipogliseminin (PNHH) altta yatan endokrin pankreas patolojileri "Nesidioblastosis" başlığı altında toplanır ve heterojen bir gruptur. Nesidioblastosis pankreasın duktal epitelinin pankreas adacıklarına differansiasyonu sürecidir. Bu makalede hiperinsülinemik hipoglisemi ile seyreden, 18 günlükken eksitus olan ve otopsi ile nesidioblastosis ve atnalı böbrek tanısı konan erkek infantın klinikopatolojik özellikleri sunulmuş ve histopatolojik tanı güçlükleri literatür bilgisi eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nesidioblastosis, hiperinsulinizm

GİRİŞ

Persistan Neonatal Hiperinsülinemik Hipoglisemi (PNHH) nadir görülen bir hastalıktır. Persistan neonatal hipoglisemilerin %50'sini oluşturur ve neonatal hipogliseminin geçici tiplerinden çok daha az görülür (1). Klinik önemi uzun süren ve ağır hipogliseminin nörolojik ve kardiyak hasar yapmasından kaynaklanır (2). Bu komplikasyonları önlemek için hastalığın hemen farkına varılması, spesifik tanının konulması ve yeterli cerrahi tedavinin yapılması gereklidir.

Nesidioblastosis ilk kez 1938'de Laidlaw tarafından tanımlanmıştır (3,4). Nesidioblastoma Laidlaw tarafından adacık hücreli tümöre verilen addır. Nesidioblast duktustan köken alan ve adacıkları oluşturan hücrenin adıdır. Nesidioblastosis adacıkların duktuslardan neoproliferasyonudur ve yıllar içerisinde hiperinsülinemik hipoglisemili çocuklardaki patolojik bulgular için tercih edilen isim olmuştur (5,6). Pankreas duktal hücrelerinden tomurcuklanan endokrin hücre adacıkları ile karakterizedir. Nesidioblastosisin 2 ana formu vardır: fokal ve diffüz tip. Her iki tip de eşit sıklıkta görülür (1). Fokal nesidioblastosisde adacık benzeri hücre kümelerinin nodüler hiperplazisi mevcuttur. Unifokal veya multifokal olabilir. Diffüz nesidioblastosis bütün pankreası tutar.

OLGU SUNUMU

Olgu (Otopsi protokol no 19/96) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde 18 gün boyunca neonatal hipoglisemi, sepsis ve konvülsiyon tanıları ile takipte iken genel durumu kötüleşerek eksitus olan ve otopsisi yapılan 18 günlük, 5500gr ağırlığında erkek bebektir. Hikayesinden 23 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden yaşayan çocuk olarak Yalova Devlet Hastanesinde, miadından 10-15 gün önce, iriliği nedeniyle sezeryan ile 5000gr olarak doğur-

SUMMARY

Nesidioblastosis: An autopsy case

The morphological abnormalities of the endocrine pancreas that underlie Persistent Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia (PNHH) and are included under the heading "nesidioblastosis" appear to be heterogeneous. Nesidioblastosis is the process of differentiation of pancreatic islets from ductular epithelium. The clinicopathologic features of an infant who presented with hyperinsulinemic hypoglycemia, died at the age of 18 days and had nesidioblastosis diagnosed by autopsy are presented and histopathological diagnostic difficulties are discussed together with the literature.

Key Words : Nesidioblastosis, hiperinsulinizm

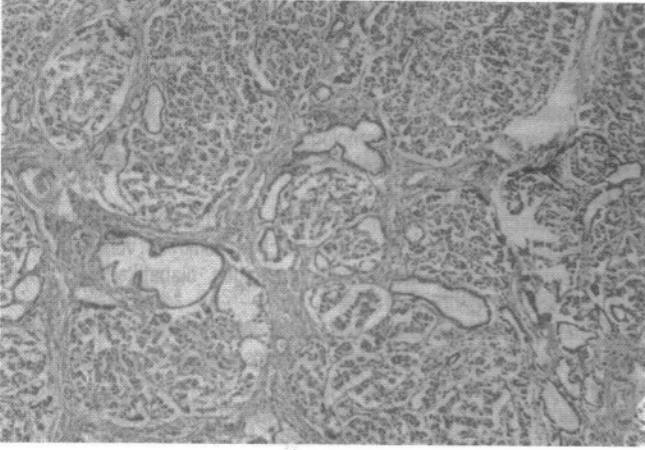
tulduğu, doğar doğmaz ağlamadığı, genel durumunun orta, emmesinin zayıf olduğu, hipoglisemi, konvülsiyonları ve solunum sıkıntısı olması nedeniyle ÜÜTF ÇSH Bölümüne sevk edildiği, hamileliği sırasında annenin kan şekerlerinin normal, sezeryanda ise yüksek olduğu öğrenildi. Hastanede yattığı sürece genel durumu orta-kötü seyreden bebeğin kan şekerleri 40mg/dL'nin altında olduğundan Glukoz, Steroid ve Diazoksit tedavisi verildi, Somatostatin ile hafif cevap alındı. Ancak hipoglisemileri inatçı bir şekilde devam etti. İnsülin seviyesi yüksek bulundu. Konvülsiyonları için Luminalize edildi. Abdominal distansiyonu olması nedeniyle yapılan ultrasonografide nekrotizan enterokolit ile uyumlu bulundu. Hastanede yattığı süre boyunca antibiyotik tedavisi alan ve cevap alınmadığı için tedavisi sürekli değiştirilen bebeğin kan kültürlerinde S.aureus ve Klebsiella üredi. Pankreas CT planlandığı halde yatışının 18. gününde genel durumu daha da kötüleşince respiratöre bağlandı ve aynı gün eksitus oldu. Yapılan otopsi incelemesinde pankreasta Nesidioblastosis, ince barsaklarda nekrotizan enterokolitis ve atnalı böbrek saplandı.

Otopsi Bulguları: Makroskopik: Barsaklarda, özellikle ince barsak serozasında daha belirgin olmak üzere kahverengi renk değişim alanları mevcuttur. Sol retroperitoneal lokalizasyonda saptanan böbrek atnalı şeklindedir. Pankreas 4.5x0.8x0.5cm boyutlarında dış yüzeyi ve kesit yüzeyleri gri pembe renkte, homojen görünümündedir. Patolojik görünüm mevcut değildir.

Mikroskopik: Pankreas dokusunun tamamından hazırlanan kesitlerde bazı alanlarda birbirinden ayrı ve multifokal yerleşimli olarak adacık hücrelerinde düzensiz proliferasyonlar dikkati çekmektedir. Duktuslarla kanşık olarak hiperplazik adacık hücrelerinin oluşturduğu nodüler tarzda proliferasyon

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Bursa

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bursa



Resim : Hiperplazik adacık hücreleri ile karışım halinde bulunan duktuslardan oluşan duktuli-insuler kompleksler (HEEx200)

alanları (duktuloinsuler kompleks) keskin bir sınırla ayrılmaksızın normal pankreas dokusu ile devamlılık göstermektedir (Resim). İnce barsak mukozasında yaygın nekroz, submukozada birkaç alanda lümeninde materyal bulunmayan ve döşeyici epiteli seçilmeyen kistik boşluklar izlenmektedir.

TARTIŞMA

Hiperinsülinemiye bağlı hipoglisemide adacık lezyonları geniş bir spektrum oluşturur. Bu spektrumun bir ucunda normal histolojik yapısını korumuş pankreas, diğer ucunda adacık hücreli adenom vardır. Nesidioblastosis, nesidioblastoma, adacık hiperplazisi, adacık hipertrofisi bu spektruma dahil olarak literatürde kullanılan patolojik terimlerdir (7). Ancak patolojik kriterlerde fikir birliği sağlanamadığından ayırtıcı tanıda güçlükler ortaya çıkmaktadır. Bazı yazılarda terimlerin birbirlerinin yerine kullanılabildikleri dikkati çekmektedir.

Pankreasın adacık hücreleri embriyolojik olarak pankreatik duktuslardan köken alırlar. Fetal pankreasta 3. trimesterde endokrin doku volümü en fazladır ve sentroasiner dokulardan köken alan, küçük topluluklar ve hatta tek tek endokrin hücrelerden oluşan periferik endokrin hücre toplulukları terimde bile endokrin komponentin çoğunluğunu teşkil edebilir. Bu morfolojik patternin iyi tanınmaması "nesidioblastosis" patolojik tanısına yol açmaktadır. Nesidioblastosis veya duktuslardan yeni adacıklar tomurcuklanması süreci, hayatın bu dönemi için normal gelişimsel bir süreçtir. Olgumuzun miadından 10-15 gün önce doğması bu adaları açıklayabilir, ancak klinik seyir nesidioblastosisin patolojik düzeyde olduğunu ispatlamaktadır.

Goossens Nesidioblastosisi fokal ve diffüz olarak 2 tipe ayırır (1). Fokal olan tipi unifokal veya multifokal olabilir. Diffüz tipi de B hücre hipertrofisi ile birlikte olan ve olmayan lezyonlar olarak iki grupta incelenir. Bizim olgumuz multifokal tipte, adacık büyüklükleri ve kontürleri değişkenlik gösteren ve duktuloinsuler komplekslere çok sık rastlanan bir olgudur.

Heitz ve arkadaşları PNHH'li 7 olguda immünohistokimya ve Elektron Mikroskobu kullanarak kalitatif ve kantitatif çalışmalar yapmışlardır ve endokrin dokunun kapladığı alanın kontrol grubuna göre 5 kat arttığını ve proliferasyonda sadece B hücrelerinin değil, Langerhans adacıklarını oluşturan bütün diğer hücre tiplerinin de yer aldığını göstermişlerdir (8). Bütün olgularda ortak özelliğin duktus epitelinden tomurcuklanmalar olması ve duktus epitel hücreleri arasında endokrin hücrelere rastlanması olduğunu farkederek, değişik proliferasyon patternlerinin aslında aynı temel defektin morfolojik varyasyonları olduğu sonucuna varmışlardır.

Diabetik Anne Çocukları(DAÇ)'nda da maternal hipoglisemiye bağlı olarak adacık hipertrofisi olur Adacık volümü sadece doğumdan önceki 24 saatteki maternal kan glukozu yüksekliği ile korele bulunmuştur, ortalama gestasyonel seviye ile korelasyon göstermemektedir. Bu olgulardaki total adacık volümü artışı B hücrelerindeki artışa bağlıdır (6). Duktuloinsuler kompleksler görülmez. Bu nesidioblastosisten ayırtıcı tanısında önemlidir. Ancak literatürde DAÇ'larındaki endokrin pankreas değişiklikleri için nesidioblastosis terimini kullananlar da vardır (9). Olgumuzda annenin sezeryan sırasında kan şekeri yüksek olarak tespit edilmiştir, ancak histopatolojik özellikleri DAÇ'larındaki adacık hiperirofisine uygun değildir.

Neonatal hiperinsülinizmin familial örnekleri tarif edilmiştir ve Otozomal Resesif kalıtım öne sürülmüştür. Genetik predispozisyon bahsedilmektedir (10). Kronik obstrüksiyon yaparak nesidioblastosis deneysel olarak oluşturulabilmektedir (11). Olgumuzda sol retroperitoneal yerleşimli at nalı böbreğin pankreasa bası yapmış olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

PNHH'nin tıbbi tedavisi sık beslenme, IV Glukoz ve Adrenalin, GK, Glukagon ve Diazoksit kullanılarak medikal manipulasyondur. Ancak hipoglisemi bizim olgumuzda da olduğu gibi inatçı bir şekilde devam eder. Genellikle tıbbi tedavi başarısız kalır. Konvülsiyonların harab edici etkisinden ve daha sonraki mental retardasyon tehlikesinden dolayı erken cerrahi yapılmalıdır. Unifokal lezyonu olanlar parsiyel pankreatektomi ile, multifokal veya diffüz olanlar totale yakın pankreatektomi ile tedavi edilir. Ancak preop olarak fokal ve diffüz nesidioblastosis arasında ayırtım yapmak zordur. Pankreatik venöz örnekleme yardımcı olabilir. Günümüzde cerrahi prosedür seçimi eksplorasyon sırasındaki bulgulara göre yönlendirilmektedir (12).

Sonuç olarak PNHH'li bir olguda tıbbi tedavi başarısız kalırsa Nesidioblastosis tanısı hemen akla gelmeli ve hem mental retardasyon gibi kötü sonuçlardan korunmak hem de hayati tehlikeyi ortadan kaldırmak için hemen cerrahi mildahale yapılmalıdır. Olgumuz genel durumu son derece bozuk olması nedeniyle operasyon şansını yakalayamamıştır. Literatürde atnalı böbrek ve nesidioblastosisi bulunan tek olgu olma özelliğine sahip olduğundan ve nesidioblastosisin klinikopatolojik tanı güçlüklerini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Goossens A, Gepts W, Saudubray JM, Bonnefont JP, Fekete N, Heitz PU, et al. Diffuse and focal nesidioblastosis. A clinicopathological study of 24 patients with Persistent Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 766-775.
2. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC and Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535-539.
3. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14:125-134.
4. Martin LW, Ryckman FC, Sheldon CA. Experience with 95% pancreatectomy and splenic salvage for neonatal nesidioblastosis. *Ann Surg* 1984; 200: 355-362.
5. Carney CN. Congenital insulinoma (Nesidioblastoma) Ultrastructural evidence for histogenesis from pancreatic ductal epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:352-356.
6. Jaffe R. The Pancreas. In: Wiggiesworth JS, Singer DB, Textbook of Fetal and Perinatal Pathology 1st. ed. (Vol 2) Boston: Blackwell Scientific Publications, 1021-1055.
7. Thomas CG, Underwood LE, Carney CN, Dolcourt JL, Witt JJ. Neonatal and infantile hypoglycemia due to insulin excess: New aspects of diagnosis and surgical management. *Ann Surg* 1977; 185: 505-517.
8. Heitz PU, Klöppel G, Hacki WH, Polak JM, Pearse AGE. Nesidioblastosis: The pathologic basis of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in infants. Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and Electron Microscopy. *Diabetes* 1977; 26: 632-642.
9. von Dorsche HH, Reiher H, Hahn HJ. Quantitativ-histologische Untersuchungen des fetalen menschlichen pankreas von stoffwechselgesunden frauen und insulinabhängigen diabetikerinnen. *Acta Anatomica* 1984; 118: 139-143.
10. Cherman MP, Haddad MJ, Sa'di AR, Mathew PM. Familial Nesidioblastosis: more evidence for autosomal recessive inheritance. *Ann Trop Paediatr*. 1994; 14: 287-291.
11. Odaira C, Choux R, Payan MJ, Bockman DE, Saries H. Chronic obstructive pancreatitis, nesidioblastosis, and small endocrine pancreatic tumor. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 770-774.
12. Warden MJW, German JC, Buckingham BA. The surgical management of hyperinsulinism in infancy due to nesidioblastosis. *J Ped Surg* 1988; 23:462-465