

CASO CLÍNICO**APENDICITIS NEUROPROLIFERATIVA,
CAUSA DE APENDICITIS SIN
CAMBIOS INFLAMATORIOS AGUDOS****Reporte de Tres Casos con Inmunohistoquímica**

Ma. del Consuelo Gómez de Astaiza, MD. Luis Eduardo Miranda, MD.***

RESUMEN

La apendicitis neuroproliferativa es un proceso inflamatorio crónico del apéndice cecal, originado por episodios frustrados de inflamación aguda que conllevan al aumento de las células enterocromafines, las cuales a su vez conducen a la proliferación reactiva de las células de Schwann en la pared del apéndice; es probable que estas células liberen sustancias como serotonina, bradicinina y péptido inhibidor vasoactivo, lo que explicaría el dolor abdominal (1).

Se reportan tres casos de pacientes que consultaron por cuadro clínico de apendicitis aguda que fueron manejados con apendicectomía y en cuyos especímenes quirúrgicos no se evidenció un proceso inflamatorio agudo, sino una proliferación del componente neural con aumento de los mastocitos demostrados por inmunohistoquímica y Giemsa, respectivamente.

Palabras claves: Apendicitis neuroproliferativa, neuroma, neuroinmune, neuropatología, inmunohistoquímica.

La patología neuroproliferativa del apéndice cecal fue descrita en 1928 por Pierre Masson con el nombre de neuroma apendicular, a raíz de la observación de apéndices con proliferación del componente neural en pacientes con cuadros clínicos de apendicitis aguda y cuyos hallazgos histopatológicos no eran los del proceso inflamatorio agudo típico. No fue sino hasta la última década, en la que los avances en inmunología, biología molecular y celular han permitido explicar un poco la etiología, fisiopatología y la asociación causal con la clínica que presenta el paciente (2,3,4).

Pierluigi et al. estudiaron pacientes con dolor abdominal y sospecha de apendicitis en los cuales las apéndices cecales no tenían inflamación aguda y encontraron que en ellas

habían alteraciones neuroquímicas y signos de neuroproliferación. Como se ha sugerido que los neuropéptidos tienen papel en la aparición del dolor, los buscaron con inmunohistoquímica en la proliferación neural de 15 de 31 apéndices sin inflamación aguda y con clínica de apendicitis y encontraron fibras nerviosas proliferadas asociadas a un aumento en la inmunorreactividad para la sustancia P (SP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Se ha observado que normalmente los nervios entéricos liberan sustancias a las células inmunes y al contrario, se considera que los sistemas inmune y nervioso entérico interactúan para regular las funciones fisiológicas del intestino, incluyendo la mucosa y el músculo liso para modular la motilidad intestinal (1). En el estudio del autor mencionado se sugiere que hay una interacción neuroinmune no

regulada como mecanismo del dolor en la apendicitis sin inflamación aguda ya que hay fibras nerviosas en contacto con la periferia de los folículos linfoides en los apéndices estudiados. Postula que la SP es uno de los mediadores primarios de la inflamación neurogénica basados en la evidencia de que esta se asocia con fibras nerviosas sensoriales, la cual es liberada por irritantes físicos, químicos y mecánicos produciendo una inflamación neurogénica. Su administración arterial o la aplicación tópica causa vasodilatación, edema y contracción del músculo liso que lleva a contracciones espásticas y peristalsis anormal y podría intervenir en el mecanismo del dolor en los pacientes con apendicitis sin inflamación aguda (5). Quedaría sin explicar cómo la SP produce todos los cambios de la inflamación aguda excepto la exudación leucocitaria, es decir, la salida de PMN al espacio extravascular.

En general, todos estos hallazgos ayudan a postular la posibilidad de que apendicitis neuroproliferativa es una entidad en la cual los cambios histopatológicos inflamatorios están ausentes, pero los síntomas están presentes.

Pierluigi et al. consideran que probablemente la evolución de la apendicitis neuroproliferativa es debida inicialmente a la hiperplasia de células enterocromafines (EC) por un estímulo inflamatorio repetitivo aún no determinado. Estas, al liberar serotonina por un lado, estimulan terminaciones tróficas de las células de Schwann e incitan su crecimiento, dando por resultado el aumento del espesor de la pared e incluso la obliteración de la punta apéndice. Por otro lado, la continua proliferación de células EC podría dar como resultado un carcinoide, como ha sido informado en la literatura (2). El mecanismo causal del dolor aún no está definido. Por analogía con otras patologías neurales, se puede suponer que el dolor de la apendicitis neuroproliferativa está dado por la liberación de mediadores químicos. Es bien conocido que la serotonina es mediador de inflamación aguda, aumenta la permeabilidad vascular produciendo estasis capilar y edema. Del mismo modo se conoce que la bradichina y las prostaglandinas son potentes mediadores de dolor. La liberación de estas sustancias podría estimular receptores nerviosos de dolor y/o producir contracciones espasmódicas y causar las manifestaciones clínicas de apendicitis o dolor abdominal en pacientes en donde no hay hallazgo histológico de inflamación aguda. Algunos neuropéptidos (galanina y el péptido liberador de gastrina) presentes en el apéndice cecal, producen contracciones espásticas, peristalsis anormal e hiperemia. Sería interesante entonces identificar y cuantificar estos péptidos en apéndices con neuroproliferación. Existe además relación microanatómica directa entre nervios periféricos y células cebadas particularmente en el endoneuro. Al degranular

estas células liberan histamina que induce proliferación fibroblástica y estimula la producción de energía (2).

Macroscópicamente se observa una obliteración fibrosa de la punta del apéndice. Se han descrito tres patrones histológicos, intramucoso, submucoso y axial. El neurofibroma es el diagnóstico diferencial, el cual también se puede hacer con las coloraciones de rutina ya que está constituido por células de Schwann, pero en medio de ellas hay mucina y colágeno en proporciones variables, no fibras neurales. En el neurofibroma no hay axones y si los hay en la apendicitis neuroproliferativa, se evidencian en coloraciones de plata, pero este hecho no es significativo para el diagnóstico. En la apendicitis neuroproliferativa no hay células ganglionares, con lo que se descarta un ganglioneuroma (6).

CASOS CLÍNICOS

Las laminillas estudiadas incluyeron un corte longitudinal de la punta y dos cortes transversales. Se obtuvo la información clínica de los tres casos estudiados. Además de la tinción habitual de hematoxilina y eosina (HE) se hicieron tinciones de inmunohistoquímica y Giemsa.

De los tres casos estudiados, 2 fueron mujeres y 1 hombre con edades que variaron entre 28 y 71 años. Todos los pacientes presentaron datos clínicos de apendicitis y se les practicó apendicectomía. A una paciente se le encontró en la cirugía un quiste hemorrágico de ovario izquierdo. Los cortes histológicos de los tres pacientes estudiados presentaron aumento del espesor de la pared sin evidencia de inflamación aguda.

Microscópicamente el patrón más frecuente fue el axial (3 casos), donde el aumento del espesor estuvo formado por células fusiformes dispersas con matriz fibrilar alternando con tejido adiposo y en ocasiones folículos linfoides residuales que ocluyeron la punta del apéndice. Un caso presentó patrón intramucoso junto con el axial, con expansión de la lámina propia por células de Schwann separando las criptas. En todos los casos estudiados se identificaron numerosos mastocitos, positivos en tinciones de Giemsa, entremezclados en la proliferación de células de Schwann.

Caso No. 1

Hombre de 71 años de edad que en octubre 5 de 1999 consultó por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

sobreinfectada. Su enfermedad actual tenía 15 días de evolución con un cuadro respiratorio; 24 horas antes del ingreso inició un cuadro de astenia, adinamia, malestar general, fiebre alta no cuantificada, escalofrío y náuseas, con ligera disnea y tos seca ocasional, además de dolor en región lumbar derecha tipo cólico intermitente, irradiado a fosa iliaca derecha. Como antecedentes personales refería bronconeumonía a repetición, gastritis crónica, colecistectomía en 1996, drenaje de sinusitis crónica y herniorrafia umbilical. Al examen físico se documentó frecuencia cardíaca de 84 por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y tensión arterial de 100/50, sin fiebre. El tórax tenía el diámetro aumentado y el abdomen era blando, depresible, con peristaltismo positivo, dolor en fosa iliaca derecha, con Mc Burney positivo y leve dolor en epigastrio. Se hizo una impresión diagnóstica de apendicitis aguda, EPOC y gastritis crónica. El hemograma mostró leucocitos de 20.500 x ml con neutrófilos de 76.4 %, linfocitos 2.9 %, hemoglobina de 13.8 g., plaquetas 240.000 x ml., glicemia de 116 mg/dl y creatinina de 0.9 mg/dl. Se realizó cirugía con el diagnóstico de apendicitis aguda y se encontró el apéndice sin inflamación, la que sí era evidente en el íleo terminal y ciego, con adherencias posquirúrgicas a nivel de asa delgada; no se observó líquido libre en cavidad. Recibió como tratamiento clindamicina y ciprofloxacina.

En todos los cortes del apéndice tomados como muestra representativa se observó sustitución de la mucosa, con oclusión total de la luz a diferentes niveles, por células fusiformes dispersas en una matriz fibrilar, con tejido adiposo dispuesto principalmente hacia la periferia del mismo y

linfocitos en moderada cantidad en medio del tejido fusocelular. La capa muscular no tenía alteraciones histológicas y la serosa era fibrosa. Este es el patrón axial (ver figura 1). Se diagnosticó como neuroma apendicular. En la descripción macroscópica de este caso no se anotó que la luz estaba ocluida como se observó al microscopio, sólo que el apéndice cecal no contenía pus ni fecalitos.

Caso No. 2

Mujer de 46 años de edad que consultó el 11 de octubre de 1999 por dolor abdominal, con un cuadro de 22 horas de evolución consistente en dolor cólico, localizado en mesogastrio e irradiado a hemiabdomen inferior, principalmente en fosa iliaca derecha, intermitente, sin diarrea ni síntomas urinarios, fiebre, ni vómito. Al examen físico los hallazgos fueron FC 80 x mto, FR 20 x mto, TA 110/70, afebril. Examen cardiopulmonar normal y en el abdomen panículo adiposo abundante, blando, depresible; peristaltismo positivo, dolor en fosa iliaca derecha, Mc Burney positivo, Blumberg negativo. El hemograma evidenció leucocitosis y neutrofilia. Se hizo el diagnóstico clínico de apendicitis aguda. La paciente fue llevada a cirugía encontrándose apéndice cecal no necrosada ni perforada, escaso líquido intraperitoneal de aspecto claro de origen inflamatorio. Recibió durante la hospitalización clindamicina y gentamicina durante tres dosis.

Macroscópicamente este apéndice fue descrito como de paredes engrosadas y contenía material en la punta que fue interpretado como mucoso, el cual no se observó en la

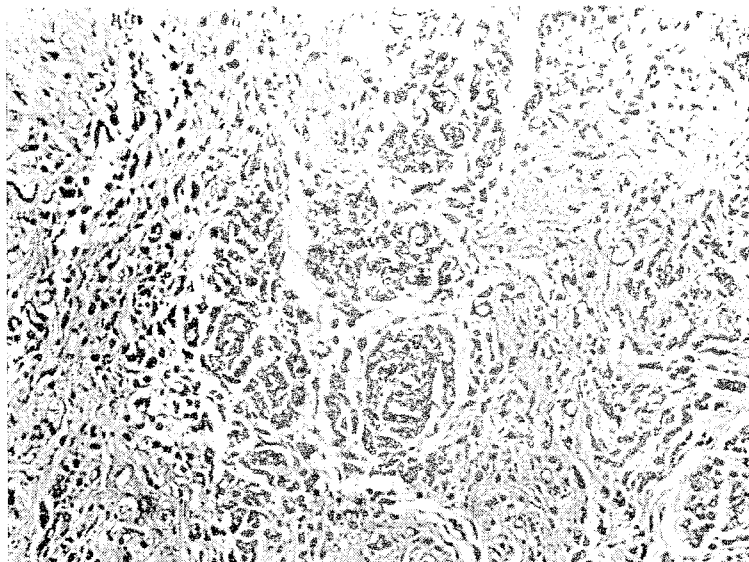


Figura 1

histología; tampoco hubo hiperplasia mucosa del epitelio. En el apéndice se observó el mismo tipo de obliteración en la punta descrito en el caso anterior; en el resto de la muestra hubo proliferación del tejido fusocelular en la lámina propia de la mucosa, la cual expande; este patrón es el intramucoso. Se diagnosticó como neuroma apendicular. En este caso, el patrón fue mixto, difuso en la punta e intramucoso en las áreas diferentes a la punta.

Caso No. 3

Mujer de 28 años de edad que consultó el 29 de septiembre de 1999 por dolor abdominal. La enfermedad actual tenía 30 horas de evolución de dolor abdominal, fiebre y escalofrío. Al examen físico tenía Mc Burney positivo y Blumberg localizado en la fosa ilíaca derecha y en el hemograma se observó leucocitosis con neutrofilia. Se hizo un diagnóstico clínico de apendicitis aguda. En la cirugía se halló sangre libre en cavidad abdominal, apéndice de características normales; en el ovario izquierdo se observó una solución de continuidad con sangrado activo. Se realizó apendicectomía y biopsia de ovario con rafia del mismo. El diagnóstico postoperatorio fue el de un quiste lúteo hemorrágico vs. un embarazo ovárico.

En la macroscopía se describió un apéndice cecal aparentemente sano, se diagnosticó como ver descripción en la cual se anota fibrosis de la submucosa; el ovario se diagnosticó como un cuerpo lúteo hemorrágico. En la revisión del caso se observa una apendicitis neuroproliferativa con patrón axial en la que está obliterada la luz de la punta del apéndice y la de los otros dos cortes transversales.

En los tres casos la inmunohistoquímica fue positiva para S100, tanto en la zona de oclusión luminal como en la proliferación descrita en la lámina propia de la submucosa. Se utilizaron como control de la inmunohistoquímica los plejos nerviosos de la capa muscular de las mismas muestras examinadas. En todos los casos, en la coloración de Giemsa los mastocitos estuvieron aumentados. En los tres casos los apéndices tenían cambios histológicos regresivos que nos hablan de cronicidad como fueron la ausencia de células neuroendocrinas, las cuales se observan en hematoxilina y eosina como células cúbicas de citoplasma bastante eosinófilo y núcleo central con cromatina densa, la presencia de fibrosis y de inflamación crónica en el área de la neuroproliferación (6).

DISCUSIÓN

De todos los sinónimos, en nuestra opinión el mejor es el de apendicitis neuroproliferativa, término que intentamos acuñar, ya que hace mención del síndrome clínico y describe los hallazgos histológicos de alteración del tejido nervioso sin inflamación aguda en el apéndice, siempre y cuando no sea un hallazgo incidental en una apendicectomía profiláctica; en estos casos es mejor llamarla solo hiperplasia neurógena. El término neuroapendiculopatía es demasiado general sin orientar ni clínica ni histológicamente sobre las características de la enfermedad; neuroma es una palabra que denota tumor benigno de origen neural y lo que se observa es una proliferación reactiva del tejido nervioso. Obliteración fibrosa tampoco es un término adecuado porque no siempre hay obliteración de la luz del apéndice y si la hay, es producida sólo parcialmente por tejido conectivo ya que es una proliferación del tejido nervioso. Aunque el término apendicitis neuroinmune es inicialmente clínico, nos habla de la fisiopatología, sin tener connotaciones histopatológicas; hiperplasia nerviosa de la mucosa apendicular es un término muy restringido porque no sólo hay hiperplasia en ese sitio, ni en todos los casos; fibrosis del apéndice no es adecuado porque la patología básica no es la proliferación del tejido fibroconectivo; hiperplasia neurógena que produce obliteración apendicular, nos habla de obliteración de la luz por la hiperplasia neurógena, pero esto no siempre ocurre (2,8,9,10,11).

En los casos 1 y 3, la apendicitis neuroproliferativa se asoció a un cuadro clínico de apendicitis el cual puede ser explicado por la liberación de mediadores químicos de la inflamación; en el caso 2 es posible que se haya tratado de un peritonismo secundario al compromiso pulmonar del paciente y la patología del apéndice fue sólo un hallazgo ocasional. En el caso 3, el cuerpo lúteo hemorrágico fue un hallazgo ocasional ya que se localizaba en el ovario izquierdo y al examen físico no había manifestaciones abdominales en el cuadrante inferior izquierdo.

Según Sheithauer B. W. (6), se puede hacer el diagnóstico en las coloraciones de rutina (HE) y en dos de los tres casos presentados se hizo, ya que se observaron muy bien las fibras nerviosas eosinofílicas y las células de Schwann, en medio de las alteraciones arquitecturales propias de la entidad. Las células de Schwann son fusiformes a veces menos onduladas y más cortas que las células de Schwann del neurofibroma. En los tres casos presentados el diagnóstico fue corroborado posteriormente con proteína S-100.

Es importante diagnosticar la apendicitis neuroproliferativa porque se disminuiría la incidencia de 20% a 25% de apendicectomías con apéndices histológicamente normales es decir en un 5% (5) ya que el cirujano debe evitar en lo posible las apendicetomías innecesarias, y no deja de causar preocupación el que éstas no tengan alteraciones al estudio patológico. Por otro lado, Pierguigi y col. piensan que es importante detectar los apéndices histológicamente normales pero con aumento de la sustancia P y VIP, por las razones anotadas (1,8). La existencia de la apendicitis crónica ha sido siempre discutida pero es posible que entendiendo mejor la interacción entre el sistema nervioso y el inmune se pueda llegar a aceptar como una forma de apendicitis neuroinmune. Es interesante revisar las apendicectomías previas diagnosticadas como histológicamente normales con el fin de determinar cuántas de ellas son en realidad apendicitis neuroproliferativas. De todas maneras sería arriesgado observar si un cuadro de apendicitis aguda se resuelve realmente con antiinflamatorios hasta que se establezcan métodos predictores específicos en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Disebastiano Pierluigi and Fink Thorswn.** University of Berne, Inselspital. Articles Neuroimmune apendicitis. *Lancet*. ago 1999; No. 354: 461-466.
2. **Ortiz Carlos and Capurro Marino.** Neuromas apendiculares (Obliteración fibrosa) de la punta del apéndice cecal. *Patología*, Vol. 32, 233-238 Departamentos de Patología quirúrgica, Cirugía General y Sección de Inmunohistoquímica, Hospital A.B.C, México
3. **Masson P.** Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Am J Pathol* 4:181-211, 1928.
4. Bulletin du Cancer. Vol. 87, Número 9, Septiembre 2000: 625-9, Editorial. Pierre Masson (1880-1959) un grand maitre de l'histopathologie des tumeurs
5. www.iladiba.com/html/noticias/ag9.htm. Apendicitis neuroinmune: ¿una nueva enfermedad? *Lancet*, agosto 7, 1999
6. **Scheithauer, Bernd W. MD.** Atlas of tumor Pathology, AFIP, Third series Fascicle 24 Tumors of the Peripheral Nervous System 81-83, 1999.
7. **Michalany, J. and Galindo, W.** Classification of neuromas of tite appendix. *BeitrPatholBd* 150:213-228, 1973.
8. **Stanley, MW. and Cherwitz, D, Hagen, K, Snover, DC:** Neuromas of the appendix. A light-microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 10:801-815, 1986.
9. **Ruck P. and Kaiserling E.** Fibrosis of the appendix. *Histopathology* 1991; 19:387-391
10. **Olsen, BS. Holck B.** Neurogenous hyperplasia leading to appendiceal obliteration: an immunohistochemical study of 237 cases. *Histopathology* 1987; 11: 843-849.
11. **Isaacson, NH. and Blades,** NeuroAppendicopathy Review of the literature and report of 52 cases. *Arch Surg* 1951; 4: 455-467

AGRADECIMIENTOS

Marcela Neira. Bacterióloga del Instituto Nacional de Salud, por la elaboración de la inmunohistoquímica.
Marta Isabel Rentería. Médica Patóloga. Profesora de la Universidad del Cauca, por la elaboración de la foto.