

Appendicite acuta associata ad adenoma “serrato”: descrizione di un caso clinico



Ann. Ital. Chir., LXXV, 6, 2004

C. Casella*, V. Villanacci**, A. Ubiali**

*Cattedra di Chirurgia Generale,
Università degli Studi di Brescia
Direttore: prof. Bruno Salerni
I Divisione di Chirurgia Generale, Spedali Civili di Brescia
**Il Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica

Abstract

ACUTE APPENDICITIS ASSOCIATED TO “SERRATED” ADENOMA: A CASE REPORT

The authors describe a case of acute appendicitis associated to the histological finding of a “serrated” adenoma (SA). SA is a colorectal pre-cancerous lesion which presents the morphological and architectural characteristics of hyperplastic polyps, combined with aspects of adenomatous dysplasia. SA can eventually evolve into a malignant cancer, similarly to classic adenomatous polyps.

Clinical and pathological aspects of this lesion are hereby analysed, with respect to recent Literature data.

Key words: Acute appendicitis, serrated adenoma, colon-rectum.

Introduzione

L'adenoma “serrato” (AS) è una lesione pre-cancerosa colo-rettale che presenta le caratteristiche architetturali del polipo iperplastico associate ad aspetti di displasia adenomatosa (1).

Il termine “serrato” per indicare l'intima commistione tra l'aspetto iperplastico e la displasia è stato introdotto per la prima volta in Letteratura da Longacre e Fenoglio-Preiser nel 1990 configurando una lesione intermedia tra il polipo iperplastico classico privo di displasia, il polipo adenomatoso sinonimo di displasia e il polipo misto adenomatoso ed iperplastico in cui le due componenti sono separate (1).

L'AS si localizza prevalentemente nelle sezioni sinistre del colon e del retto (1, 2, 3) e può presentare una trasformazione maligna in percentuale anche maggiore rispetto ai polipi adenomatosi (4, 5, 6, 7, 8, 9).

L'osservazione di un caso di appendicite acuta in cui all'esame istologico si è riscontrata la presenza di AS offre lo spunto per analizzarne le caratteristiche clinico-patologiche.

Caso clinico

Paziente di sesso maschile di 38 anni, ricoverato con diagnosi di appendicite acuta.

Dalla raccolta dei dati anamnestici non si rilevavano pregresse patologie di rilievo.

Il paziente presentava dolore, di tipo continuo con esordio da circa 12 ore, di elevata intensità in fossa iliaca destra, associato a nausea, iperpiressia (temperatura corporea di 38, 5°C), alvo chiuso alle feci e ai gas da un giorno.

L'esame obiettivo dell'addome evidenziava un quadro di peritonite localizzata in fossa iliaca destra.

Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza riscontravano leucocitosi (globuli bianchi 12.700 mm³), normali valori di emoglobina, normali indici di funzionalità epatica e renale.

Il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico d'urgenza di appendicectomia laparotomica.

All'apertura della cavità addominale si riscontrava la presenza di liquido siero-corpuscoletto in fossa iliaca destra, l'appendice era localizzata in sede retrocecale e presentava i segni macroscopici della flogosi acuta.

Il decorso post-operatorio è stato regolare.

Analisi istologica e di biologia molecolare

L'esame istologico definitivo riscontrava, nel tessuto adiposo periappendicolare, flogosi acuta ascessualizzata. Il rivestimento mucoso dell'appendice era caratterizzato dalla pre-

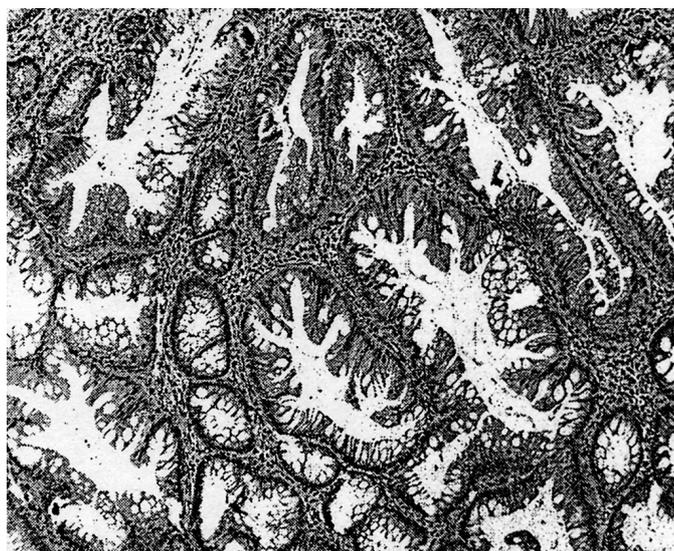


Fig. 1a: Tipico aspetto "serrato", iperplastico ed adenomatoso. Ematossilina-Eosina x10.

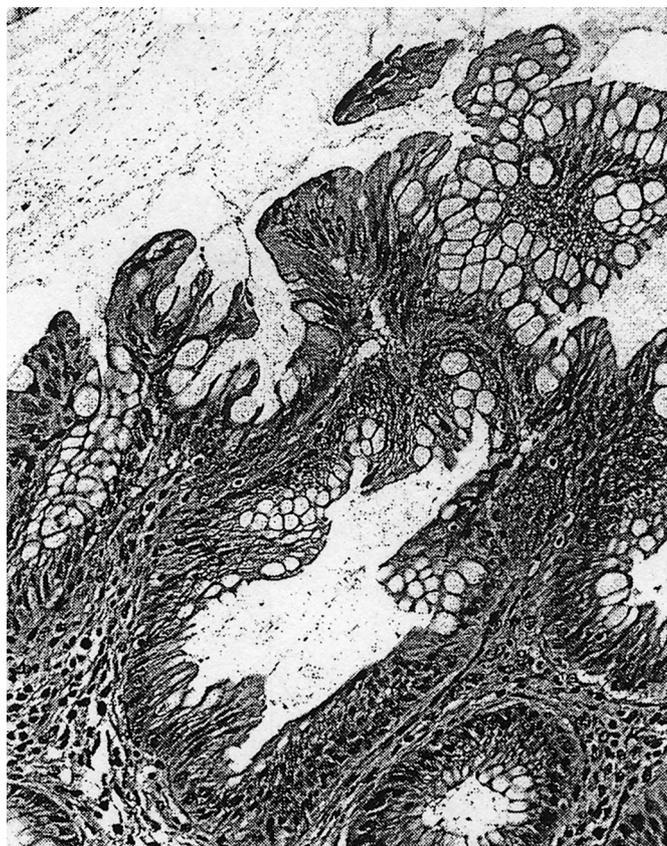


Fig. 1b: Tipico aspetto "serrato", iperplastico ed adenomatoso. Ematossilina-Eosina x20.

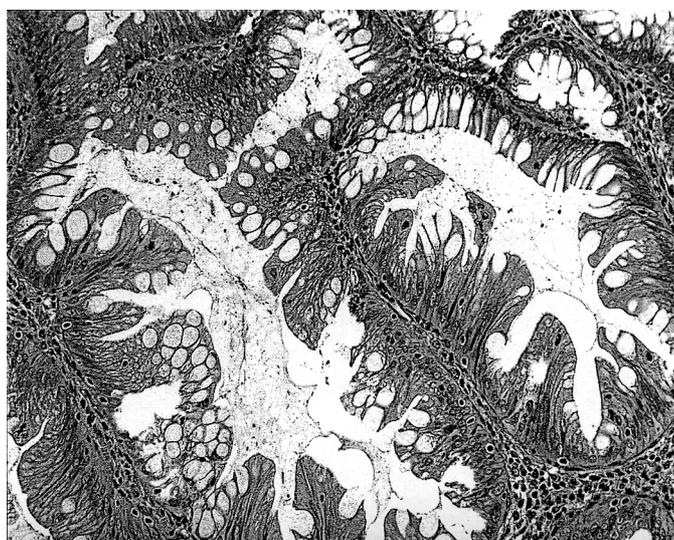


Fig. 2: Particolare a maggiore ingrandimento che evidenzia l'aspetto "serrato", iperplastico ed adenomatoso con displasia lieve. Ematossilina-Eosina x40.

senza di elementi ghiandolari ad architettura iperplastica di natura adenomatosa, tubulari, e displasia di grado lieve. L'insieme morfologico era pertanto indicativo di adenoma serrato con displasia di grado lieve associato a flogosi ascessualizzata periappendicolare.

Sono di seguito riportate alcune microfotografie relative al caso in oggetto (Figg. 1a, 1b, 2).

La perdita di eterozigosi (LOH) è stata valutata per gli antioncogeni p53 e DCC (Deleted in Colon Cancer), previa microdissezione su vetrino e separazione del tessuto normale dal patologico. Il DNA proveniente dalla componente normale e quello del tessuto adenomatoso venivano estratti separatamente in una soluzione salina (50

mM KCl, 10 mM TRIS-HCl pH 8.0, 2.5 mM MgCl₂, 0.45% Nonidet P40, 0.45% Tween-20) contenente Proteinasi K alla concentrazione finale di 5 mg/ml. I campioni erano mantenuti a 58°C per 12 ore, cui seguivano 30 minuti di inattivazione della Proteinasi. Infine, il DNA veniva ulteriormente purificato, qualora il rapporto DNA/proteine determinato allo spettrofotometro fosse inferiore a 1. La PCR era effettuata per ciascun microsatellite alle seguenti condizioni operative (27, 28):

DCC D18S55 primer 5' AGC TTC TGA GTA ATC
TTA TGC TGT G 3'
5' GGG AAG TCA AAT GCA
AAA TC 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
30 cicli: 30" a 94°C, 1' a 50°C, 1' a 72°C
polimerizzazione finale: 30' a 72°C

D18S55 primer 5' GCA GGA AAT CGC AGG
AAC TT 3'
5' GCT CCC GGC TGG TTT
T 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30' a 94°C, 1' a 50°C, 1' a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

D18S61 primer 5' ATA TTT TGA AAC TCA
 GGA GCA T 3'
 5' ATT TCT AAG AGG ACT
 CCC AAA CT 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30' a 94°C, 1' a 50°C, 1' a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

p53 TP53 primer 5' ATC TAC AGT CCC CCT
 TGC CG 3'
 5' GCA ACT GAC CGT GCA
 AGT CA 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30' a 94°C, 1' a 55°C, 1'30" a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

D17S250 primer 5' GGA AGA ATC AAA TAG
 ACA A 3'
 5' GCT GGC CAT ATA TAT
 ATT TAA ACC 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30' a 94°C, 1' a 54°C, 1' a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

D17S513 primer 5' TTC ACT TGT GGG CTG
 CTG TC 3'
 5' TAA GAA AGG CTC CCA
 CAA GCA 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30' a 94°C, 1' a 55°C, 1'30" a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

D17S804 primer 5' GCC TGT GCT GCT GAT
 AAC C 3'
 5' CAC TGT GAT GAG ATG
 TCA TTC C 3'

condizioni preriscaldamento: 3' a 94°C
 30 cicli: 30" a 94°C, 1' a 55°C, 1'30" a 72°C
 polimerizzazione finale: 30' a 72°C

Dopo l'amplificazione, i campioni erano risolti in un gel

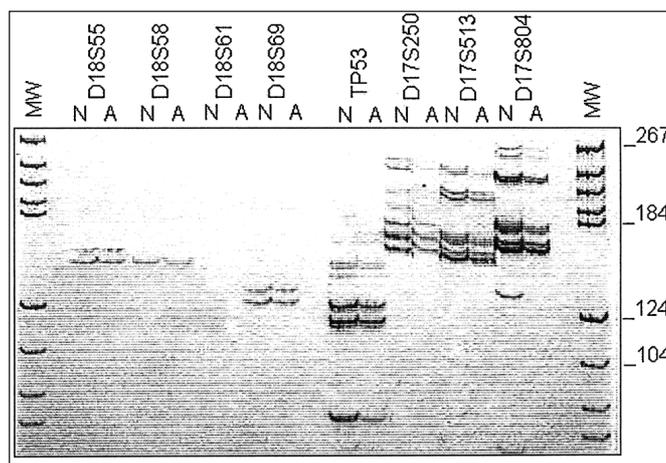


Fig. 3: Assenza di LOH in DCC e p53 (N, normale; A, adenoma).

elettroforetico sottile (0.3 mm, 9% acrilamide-bisacrilamide 19:1) a 300 V per tre ore. Il gel subiva quindi fissazione in etanolo al 10%, riduzione in HNO₃ all'1% e colorazione in AgNO₃ 100 mM. La colorazione argentea veniva sviluppata in Na₂CO₃ 250 mM e fissata in CH₃COOH 10%. Infine, il gel era essiccato a 70°C ed acquisito mediante sensore CCD. La fotografia digitale permetteva l'analisi densitometrica delle bande e quindi la quantificazione dell'eventuale LOH.

L'analisi della LOH per p53 e DCC non ha rilevato perdite di eterozigosi in alcun microsatellite (D18S61 non ha dato segnali apprezzabili), ossia il rapporto fra l'intensità delle bande contenute nel tessuto normale era all'incirca lo stesso di quello fra le bande del tessuto patologico. I risultati ottenuti sono illustrati nella Figura 3.

Discussione

L'AS è una entità anatomico-patologica complessa che presenta in associazione le caratteristiche architetturali del polipo iperplastico con le alterazioni displastiche proprie degli adenomi (1).

Nel 1970 Goldman descrisse per primo l'esistenza di ghiandole iperplastiche in polipi villosi, ipotizzando una possibile sequenza polipo iperplastico-adenoma villosa (10).

Successivamente altri Autori hanno registrato la presenza di trasformazioni iperplastiche anche in adenomi tubulari e tubulo-villosi (11, 12, 13, 14).

Altre segnalazioni in Letteratura hanno dimostrato la presenza di polipi colo-rettali nei quali vi è una percentuale simile di ghiandole adenomatose e iperplastiche (15, 16, 17), identificati con il termine di "polipi ibridi" da Sumner (18). Urbanski nel 1984 introdusse il termine di "polipo misto iperplastico adenomatoso" per identificare una neoplasia colo-rettale nella quale si riscontrano foci di ghiandole iperplastiche ed adenomatose (19).

Longacre e Fenoglio-Preiser hanno identificato due tipi

di polipo misto iperplastico adenomatoso: uno nei quali entrambi le componenti sono ugualmente rappresentate, e un altro nel quale le due componenti sono distribuite in maniera differente, ma minore rispetto alla componente stromale, indicato, quest'ultimo, con il termine di adenoma serrato (AS) (1).

Gli AS rappresentano meno dello 0,0005% di tutti i polipi colo-rettali (1, 20). L'incidenza di AS riportata in casistiche endoscopiche varia dall'1% al 7% (1, 3, 8).

La maggiore localizzazione si trova nelle sezioni sinistre del colon, in particolare nel retto e nel colon sigmoideo (1, 2, 3, 20).

Torlakovic ha descritto un caso di poliposi adenomatoso serrata diffusa (21).

AS possono riscontrarsi in caso di poliposi famigliare (FAP) (1).

La relazione tra AS, polipi iperplastici e polipi adenomatosi, la loro istogenesi e la loro evoluzione è ancora oggetto di Studi (1, 5, 23, 24, 25, 26).

Rubio ha distinto due tipi di AS in funzione del grado di displasia cellulare: tipo I in cui la displasia è limitata alla base delle cripte, e tipo II in cui la displasia interessa la parte superficiale delle cripte stesse (22).

L'AS può presentare una trasformazione maligna con una percentuale sovrapponibile se non addirittura maggiore rispetto a quella riportata per gli adenomi tubulari (4, 5, 6, 7, 8, 9). Studi di biologia molecolare hanno evidenziato come negli AS la percentuale di mutazione del K-ras si verifichi in misura minore rispetto agli adenomi tubulari (23, 24), per contro altri Autori sono giunti a conclusioni del tutto opposte (4, 25).

Oltre il 53% degli AS hanno evidenziato una instabilità microsatellitare: percentuale superiore rispetto a quella osservata negli adenomi tubulari (26).

Una percentuale di instabilità microsatellitare maggiore (37,5%) è stata riscontrata nei carcinomi insorti su AS rispetto a quella rilevata negli altri carcinomi (11,0%) (6). Mutazioni del p-53 si sono riscontrate nel 47% degli AS (4).

Alcuni Studi hanno inoltre osservato come gli AS presentino una trasformazione maligna più rapida rispetto agli adenomi sporadici, probabilmente correlata con una riduzione dell'apoptosi registrata negli AS (7).

Nel 13-37% dei casi è stata rilevata presenza di displasia severa negli AS (8) e nel 10-15% degli stessi è stato documentato la presenza di carcinoma in situ (23).

Nel 74% dei carcinomi originati da AS si riscontra accumulo di mucina extracellulare (6).

Nel 5,8% dei casi si è riscontrata la presenza di AS satelliti in presenza di carcinomi colo-rettali (6).

I carcinomi "serrati" si riscontrano più frequentemente nel sesso femminile (M:F=0,42:1), a differenza di quanto accade per gli AS (M:F=1,6:1) (1), e si localizzano prevalentemente nel ceco e nel retto (6).

I carcinomi "serrati" del tratto prossimale del colon hanno una prognosi migliore rispetto alle forme localizzate distalmente (6).

Nessuna differenza di prognosi è stata riscontrata in funzione del sesso (6).

Nel nostro caso specifico il riscontro della lesione è stato occasionale, anche in rapporto alla sede, ossia l'appendice vermiforme. Il grado di displasia si è rivelato lieve, indirizzando verso l'indicazione di una bassa potenzialità di evoluzione in senso neoplastico. Questo è confermato anche dal dato della determinazione molecolare, che evidenzia l'assenza delle alterazioni genetiche nei due principali antioncogeni coinvolti nella progressione adenoma-carcinoma (DCC e p53), solitamente osservate nel tessuto displastico in fase di trasformazione. In alternativa a questo quadro, è possibile che l'assenza di alterazioni nei due geni sia dovuta alla fase precoce della lesione osservata, una displasia in cui ancora non siano intervenute mutazioni genetiche in grado di privare le cellule delle loro "sentinelle molecolari".

Riassunto

Gli Autori riportano un caso di appendicite acuta associata al riscontro istologico di adenoma "serrato" (AS). L'AS è una lesione pre-cancerosa coloretale che presenta le caratteristiche morfo-architeturali del polipo iperplastico associate ad aspetti di displasia adenomatosa. L'AS può evolvere in senso neoplastico analogamente ai polipi adenomatosi classici.

Vengono analizzate le caratteristiche clinico-patologiche di tale lesione, anche alla luce dei dati riportati in Letteratura.

Parole chiave: Appendicite acuta, adenoma serrato, colon-retto.

Bibliografia

- 1) Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M.: *Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia*. Am J Surg Pathol, 1990, 14,524.
- 2) Matsumoto T., Mizuno M., Shimizo M., Manabe T., Iida M.: *Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma*. J Clin Pathol, 1999, 52,513.
- 3) Jaramillo E., Watanabe M., Rubio C., Slezak P.: *Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings*. Endoscopy, 1997, 29,1.
- 4) Hiyama T., Yokozaki H., Shimamoto F., et al.: *Frequent p53 gene mutations in serrated adenomas of the colorectum*. J Pathol, 1998, 186,131.
- 5) Konishi K., Yamochi T., Makino R., Kaneko K., Yamamoto T., Nozawa H., Katagiri A., Ito H., Nakayama K., Ota H., Mitamura K., Imawari M.: *Molecular differences between sporadic serrated and conventional colorectal adenomas*. Gut, 2002, 51,200.
- 6) Makinen M.J., George S.M.C., Jernvall P., Makela J., Vihko P., Karttunen T.J.: *Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma - prevalence, histological features, and prognosis*. J Pathol, 2001, 193,286.
- 7) Horkko T.T., Makinen M.J.: *Colorectal proliferation and apoptosis in serrated versus conventional adenoma-carcinoma pathway: growth, progression and survival*. Scand J Gastroenterol, 2003, 38,1241.

- 8) Yao T., Kozuki T., Kajiwara M., Matsui N., Oya M., Tsuneyoshi M.: "Serrated" adenoma of the colorectum, with reference to its gastric differentiation and its malignant potential. *J Pathol*, 1999, 187,511,1999.
- 9) Iwabuchi M., Sasano H., Hiwatashi N., Masuda T., Shimosegawa T., Toyota T., Natura H.: Serrated adenoma: a clinicopathological, DNA ploidy, and immunohistochemical study. *Anticancer Res*, 2000, 20(2B),1141.
- 10) Goldman H., Ming S.C., Hickok D.F.: Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol*, 1970, 89,349.
- 11) Cooper H.S., Patchefsky A.S., Marks G.: Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum*, 1979, 22,152.
- 12) Williams G.T., Arthur J.F., Bussey H.J.R., Morson M.C.: Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathology*, 1980, 4,155.
- 13) Williams R.A., Whitehead R.: Non-carcinoid epithelial tumours of the appendix – a proposed classification. *Pathology*, 1986, 18,50.
- 14) Spjut H.J., Estrada R.G.: The significance of epithelial polyps of the large bowel. *Pathol Annu*, 1977, 12(pt1),147.
- 15) Bengoechea O., Martinez-Penuela J.M., Larrinaga B., Valerdi J., Borda F.: Hyperplastic polyposis of the colorectum and adenocarcinoma in a 24-year-old man. *Am J Surg Pathol*, 1987, 11,323.
- 16) Estrada R.G., Spjut H.J.: Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol*, 1980, 4,127.
- 17) McCann B.G.: A case of metaplastic polyposis of the colon associated with focal adenomatous change and metachronous adenocarcinomas. *Histopathology*, 1988, 13,701.
- 18) Sumner H.W., Wasserman N.F., McClain C.J.: Giant hyperplastic polyposis of the colon. *Dig Dis Sci*, 1981, 26, 85, 1981.
- 19) Urbanski S.J., Marcon N., Kossakowska A.E., Bruce W.R.: Mixed hyperplastic adenomatous polyp: an underdiagnosed entity. *Am J Surg Pathol*, 1984, 8,551.
- 20) Fenoglio-Preiser C.M.: Adenomas. In: Fenoglio-Preiser C.M., Pascal R.R., Perzin K.H., editors. *Tumors of the intestines*. Washington: armed Forces Institute of Pathology, 1988, 108.
- 21) Torlakovic E., Snover D.C.: Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology*, 1996, 110,748.
- 22) Rubio C.A., Kato Y., Hirota T., Muto T.: Flat serrated adenomas of the colorectal mucosa in Japanese patients. *In Vivo*, 1996, 10,339.
- 23) Ajioka Y., Watanabe H., Jass J.R., et al.: Infrequent K-ras codon 12 mutation in serrated adenomas of human colorectum. *Gut*, 1998, 42,680.
- 24) Uchida H., Ando H., Maryumama K., et al.: Genetic alterations of mixed hyperplastic adenomatous polyps in the colon and rectum. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89,299.
- 25) Jass J.R., Biden K.G., Cummings M.C., et al.: Characterisation of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways. *J Clin Pathol*, 1999, 52,455.
- 26) Iino H., Jass J.R., Simms L.A., et al.: DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol*, 1999, 52,5.
- 27) Bardeesy N., Falkoff D., Petruzzi M.J., Nowak N., Zabel B., Adam M., Aguiar M.C., Grundy P., Shows T., Pelletier J.: Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet*, 1994, 7(1),91.
- 28) Jen J., Kim H., Piantadosi S., Liu Z.F., Levitt R.C., Sistonen P., Kinzler K.W., Vogelstein B., Hamilton S.R.: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994, 331(4),213.

Autore corrispondente:

Claudio CASELLA
Cattedra di Chirurgia Generale,
Università degli Studi di Brescia
I Divisione di Chirurgia Generale, Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1
25100 BRESCIA
Tel.: 030/3995617

