

# Indicación de la apendicectomía en el dolor abdominal recidivante\*

R.M. Paredes Esteban<sup>1</sup>, J. Salas Molina<sup>2</sup>, J.M. Ocaña Losa<sup>1</sup>, B. Espin Jaime<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital «Ciudad de Jaén», Jaén.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica y Anatomía Patológica del Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba.

**RESUMEN: Introducción.** La frecuencia de dolor abdominal recidivante sin patología demostrable es elevada y en ocasiones lleva al cirujano a la práctica de una apendicectomía. En la mayoría de los casos desaparece el dolor. Esta actuación aunque subjetiva, no se apoya sobre datos objetivos, lo que nos lleva a realizar este trabajo.

**Material y método.** El estudio se realiza en 47 pacientes con dolor abdominal recidivante y sometidos a apendicectomía. Del total se excluyeron 17 por diversas causas. Los apéndices cecales se estudiaron por métodos morfológicos e inmunohistoquímicos utilizando un panel de anticuerpos monoclonales, valorando indicadores morfológicos de cronicidad del apéndice.

**Resultados.** El 100 % de las muestras estudiadas presentaron microscópicamente cambios inflamatorios crónicos. Observamos fibrosis en el 100% de las muestras, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en el 60% y un predominio de linfocitos T sobre linfocitos B.

**Conclusión.** Los resultados obtenidos apoyan la existencia de una condición clínico-patológica que puede ser definida como apendicitis crónica y por lo tanto justifica la indicación de apendicectomía en el dolor abdominal recidivante cuando se hayan excluido otras patologías.

**PALABRAS CLAVE:** Apendicitis crónica; Apendicitis recurrente; Estudios inmunohistoquímicos; Estudios morfológicos.

## INDICATION OF APPENDICECTOMY IN THE RECURRENT ABDOMINAL PAIN

**ABSTRACT: Introduction.** The frequency of the recurrent abdominal pain without demonstrable pathology is high and in occasions it takes to the surgeon to practice an appendectomy. In most of the cases the pain disappears. This performance although subjective, it doesn't base on objective data, what takes us to carry out this work.

**Material and method.** The study is carried out in 47 patients with recurrent abdominal pain and subjected to appendectomy, 17 were excluded by diverse causes. The vermiform appendixes were studied by morphological and immunohistochemical methods, using the mono-

clonal antibodies, valuing morphologic sing of a chronic inflammation of the appendix.

**Results.** 100% of the samples studied presented microscopically chronic inflammatory changes microscopically. We observe fibrose in 100%, linpho-plamocytic inflamatorie infiltrate in 60% and a lymphocites T prevalence has more than enough lymphocites B.

**Conclusions.** Our results support the existence of a clinical-pathological condition that can be defined as chronic appendicitis and therefore it justifies the appendectomy in recurrent abdominal pain when another disease has been excluded.

**KEY WORDS:** Chronic appendicitis; Recurrent appendicitis; Immunohistochemical study; Morphological study.

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda, es la enfermedad más común del apéndice y aceptada como enfermedad quirúrgica desde el primer artículo de Fitz en 1886<sup>(1)</sup>. Sin embargo, es frecuente la existencia de pacientes con curso clínico sugestivo de otras enfermedades apendiculares, tales como «apendicitis crónica» y «apendicitis recurrente»<sup>(2,3)</sup>.

El criterio para el diagnóstico de «apendicitis aguda» es, además de los conocidos signos clínicos y resultados analíticos, el de dolor abdominal agudo que cede tras la apendicectomía. Macro y microscópicamente el apéndice muestra cambios inflamatorios agudos.

El diagnóstico de «apendicitis recurrente» se realiza en base de una historia clínica de ataques recurrentes de dolor abdominal más intenso en cuadrante inferior derecho del abdomen (RLQ), llevando al paciente a ser apendicectomizado. El diagnóstico anatomopatológico es inflamación aguda del apéndice.

El criterio para el diagnóstico de «apendicitis crónica» es el de historia de dolor abdominal recurrente (RLQ) más intenso en fosa iliaca (FID) durante más de 2 semanas que llevan a realizar una apendicectomía. Los hallazgos en la intervención así como las características anatómo-patológicas revelan una

**Correspondencia:** Rosa M<sup>ª</sup> Paredes Esteban, C/ Puerta de Martos, Residencial Castillo de Jaén casa 65, 23005 Jaén.

\*Trabajo presentado en el XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica.

Recibido: Marzo 2002

Aceptado: Marzo 2003

inflamación crónica del apéndice cecal. El cuadro clínico desaparece después de la apendicectomía<sup>(4-6)</sup>. Para Rothman<sup>(7)</sup>, la apendicitis crónica es la causa más frecuente de RLQ.

La primera apendicectomía por dolor abdominal crónico en fosailíaca derecha (FID) fue realizada en 1855 por Symmonds. Posteriormente, sin embargo, la realización de apendicectomías en pacientes con dolor abdominal crónico sin encontrar hallazgos patológicos del apéndice y sin alivio de los síntomas, hizo que en el año 1928, el concepto de apendicitis crónica fuera abandonado. De esta forma en algunos textos quirúrgicos<sup>(8,9)</sup> y médicos<sup>(10,11)</sup>, hablan exclusivamente de una enfermedad inflamatoria del apéndice: «la apendicitis aguda». Por el contrario otros autores<sup>(2,3,12,13)</sup>, sugieren la existencia de apendicitis crónicas. Todo ello hace que actualmente varios autores se planteen la aceptación del término de apendicitis crónica en el dolor abdominal crónico en el cuadrante inferior derecho y la indicación de apendicectomía en estos casos<sup>(14,15)</sup>.

Hemos querido realizar este estudio intentando aportar nuestra experiencia sobre el tema. Con este objetivo, realizamos un estudio retrospectivo de 47 pacientes con cuadro clínico de dolor abdominal crónico de más de 1 mes de evolución y que fueron apendicectomizados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión de 47 pacientes con historia clínicas de dolor abdominal crónico que fueron sometidos a apendicectomía. De ellos se incluyen en el estudio 30 pacientes, siendo los otros 17 excluidos. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Historia de dolor abdominal de más de tres semanas de evolución (tiempo marcado por otros autores).
- Ausencia de otras patologías que fueron descartadas mediante exploraciones complementarias: pruebas de laboratorio, radiología, ecografías, estudio endoscópico etc..
- Ausencia de otras patologías encontradas durante el curso de la apendicectomía y
- Desaparición del dolor abdominal tras la apendicectomía. Los criterios de exclusión de pacientes fueron:
- Persistencia de dolor abdominal después de la apendicectomía.
- Descubrimiento de otras patologías mediante exploraciones complementarias y durante el curso de la apendicectomía y
- Presencia de signos macro y microscópicos de inflamación aguda del apéndice.

Las muestras de los 30 apéndices cecales que cumplieron los criterios de inclusión fueron estudiadas anatomopatológicamente mediante métodos morfológicos e inmunohistoquímicos.

El estudio morfológico se realizó con técnica de microscopía óptica previa inclusión de las muestras en parafina.

Fueron cortadas y posteriormente teñidas utilizando las tinciones de Hematoxilina-eosina y Tricómico de Masson. Los indicadores morfológicos de cronicidad del apéndice fueron: fibrosis, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, eosinófilos, ectasia luminal e hiperplasia linfoidea.

El estudio inmunohistoquímico, se realizó sobre cortes de parafina y aplicando un panel de Anticuerpos (Acs.) monoclonales con el sistema ABC-SS con fosfatasa alcalina como enzima.

- El *Anticuerpo (Ac) NLI* y *NL2* son marcadores de Linfocitos B (LB) tanto de los centros germinales como del manto folicular. El Ac NL1 tiñe fuertemente los LB en los centros germinales y débilmente en el manto folicular. El Ac NL2 tiñe fuertemente los LB en el manto folicular y débilmente en los centros germinales.
  - El *Anticuerpo MT1* tiñe los Linfocitos T (LT) interfolliculares, de los centros foliculares y del manto folicular.
  - El *Anticuerpo Tii9* tiñe el epitelio mucoso de los granulocitos y eosinófilos.
  - La *Cromogranina A* se trata de un anticuerpo marcador de células neuroendocrinas de las criptas e intramucosas.
  - La *Enolasa (NSE)* tiñe la red celular nerviosa densa de la pared muscular, submucosa y mucosa, mientras que la *Proteína S100* lo hace de la red de células nerviosas finas
- Los resultados obtenidos fueron evaluados cuantitativamente con actividad muy positiva (+++), positiva (++) , débilmente positiva (+) y negativa (0).

## RESULTADOS

### Resultados clínicos

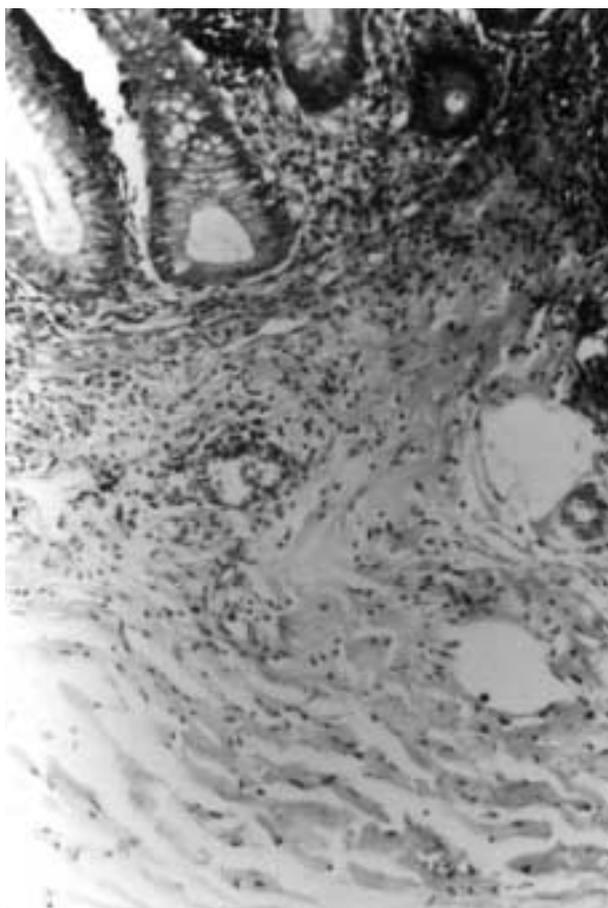
De los 30 paciente incluidos en el estudio 19 (63,3%) corresponden a mujeres y 11 (36,6%) a varones. La edad media fue de 9 años con un mínimo de 4 años y un máximo de 14 años.

El síntoma principal fue dolor abdominal recurrente en hemiabdomen derecho más intenso en FID, con normalidad en las pruebas complementarias. La duración de los síntomas fue variable, desde 1 mes a 6 años en un paciente. En el 100% de los pacientes incluidos en el estudio desapareció el dolor tras la apendicectomía (criterio de inclusión) y ningún paciente presentó complicaciones durante el postoperatorio inmediato y tardío.

### Resultados morfológico

El 100% de las muestras incluidas en el estudio (30 pacientes) presentaron microscópicamente cambios inflamatorios crónicos en mayor o menor cuantía.

En el 100% de las muestras se observó fibrosis aunque en grado variable. En el 30% fue muy intensa (+++), en el 50% fue moderada y en el 20% de los casos mínima, localizada fundamentalmente en la submucosa (Fig. 1). Dicha fibrosis adopta en algunos casos imagen cicatricial (Fig. 2).



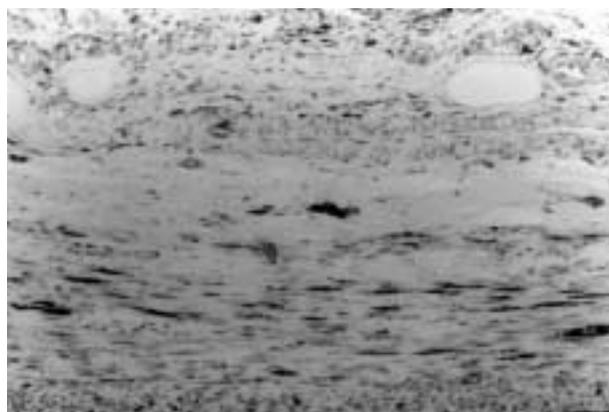
**Figura 1.** Microscopía óptica. Hematoxilina-eosina: Imágen de fibrosis en el apéndice cecal localizada en la submucosa.

La dilatación de la luz apendicular fue mínima o estuvo ausente en el 88% de los casos, en el 2% moderada o severa.

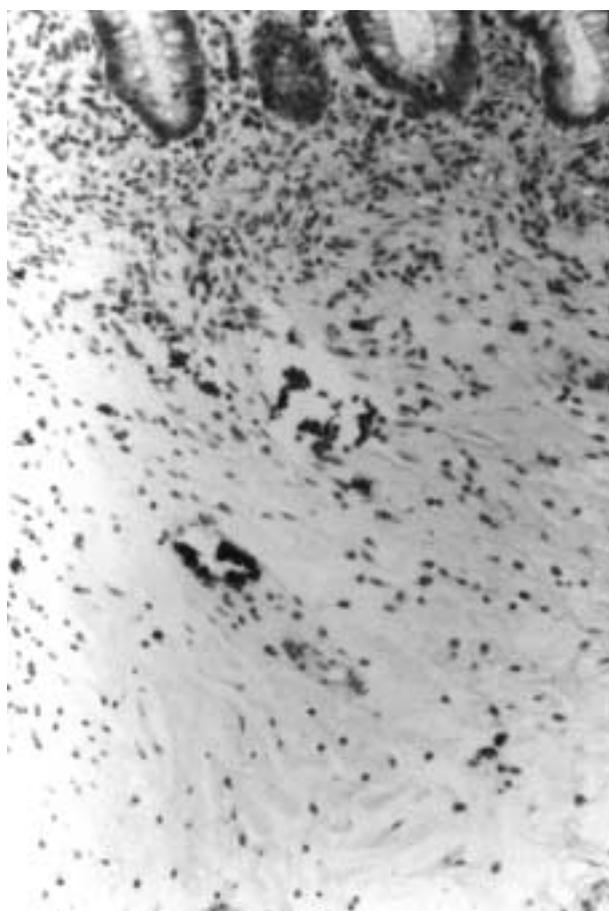
En todos los casos estudiados el tejido linfático asociado a mucosa del apéndice (MALT), mostraba considerable variación morfológica, siendo el número y tamaño de los folículos variable. El 6% de los apéndices mostraba un número bajo de folículos (<de 11), en el 44% en número moderado (de 11 a 20) y en el 32% alto (de 20 a 30). El 70% de los apéndices contenían numerosos folículos activados con grandes centros germinativos.

En el 60% de los apéndices observamos un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la luz del apéndice, siendo en el 32% moderado y en el 8% no se observó (Fig. 3). Hemos observado una relación directa entre la fibrosis y el infiltrado inflamatorio, así como con la formación de cicatrices.

El infiltrado por eosinófilos fue escaso (Fig. 4). En el 4% fue intenso, en el 6% moderado, en el 76% mínimo y en el 4% restante nulo. Cuando existía se localizaba fundamentalmente en mucosa, submucosa y en algunos casos en tejido cicatricial. Observamos una tendencia al aumento de eosinófilos en relación con las estructuras NSE+ y S100+.



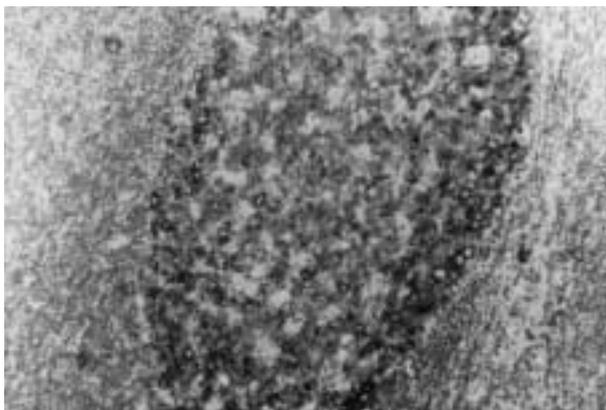
**Figura 2.** Microscopía óptica. Hematoxilina-eosina: Zona cicatricial del apéndice cecal.



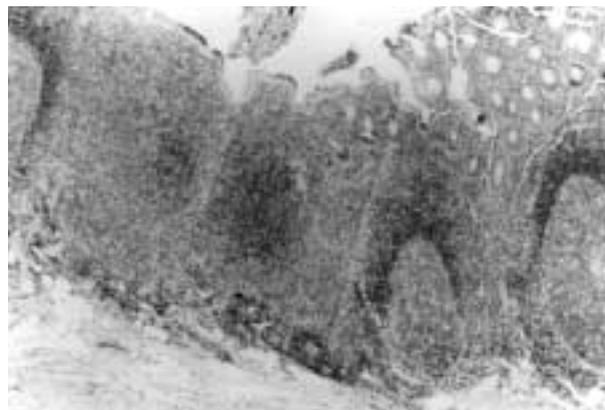
**Figura 3.** Microscopía óptica. Hematoxilina-eosina: Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario intenso en la luz del apéndice.

### Resultados inmunohistoquímicos

El análisis in situ de la población linfoide con el Ac. NL1 para LB reconoce un Antígeno (Ag) de membrana celular superficial los cuales eran generalmente expresados en los LB



**Figura 4.** Microscopía óptica. Técnica de inmunohistoquímica. Análisis in situ de la población linfóide con NL1. Intensa tinción del Ag expresado en los LB centrogerminativos.



**Figura 5.** Microscopía óptica. Técnica de inmunohistoquímica. Análisis in situ de la población linfóide con NL2. Intensa tinción de los linfocitos B en la zona del manto y débilmente en los LB centrofolliculares.

centrogerminativos (3+S) y débilmente expresados en los LB de la zona del manto folicular (1+W) (Fig. 5). El NL2 (Fig. 6) reconocía una proteína presente en la membrana nuclear de los LB de la zona del manto (3+S) y débilmente en los LB centrofolliculares (1+W).

El Ac. monoclonal MT1 reveló que en todos los casos las células T estaban presentes en cantidades relativamente constantes y se encontraban regularmente distribuidas en el MALT. Predominaban en el área interfolicular y en menor cantidad en el manto y centrogerminal (1+W), si bien se aprecia una relativa correlación entre el porcentaje de la zona interfolicular y del manto. En el MALT de las muestras estudiadas los LT son más numerosos que los B al contrario que ocurre en los apéndices normales.

En algunos casos los linfocitos se encontraban muy juntos y a veces mezclados con estructuras NSE+ y S100+. A nivel de la capa muscular el 16% de los casos contenían moderada cantidad (++) de fibras neurales, en el 33% escasa (+) mientras que en la mayoría (52%) exhibían sorprendente proliferación submucosa de fibras neurales y células con frecuente asociación con tejido cicatricial.

La reactividad para la proteína S100 y NSE difieren ligeramente. Las estructuras NSE+ corresponden principalmente a la densa red celular mientras que la positividad para el S100 fue encontrada predominantemente en fibras de largo diámetro. Hay una estrecha correlación entre intensidad de tinción para NSE+ y fibrosis.

Las células neuroendocrinas cromogranina A fueron localizadas en el epitelio críptico de la mucosa, en pocos casos se localiza en mucosa. El número de células neuroendocrinas es bastante bajo.

## DISCUSIÓN

Como se describe en la literatura, el criterio clínico para el diagnóstico de apendicitis crónica es el de historia de do-

lor abdominal crónico o recurrente principalmente en cuadrante inferior derecho y que cede tras apendicectomía<sup>(16,17,18)</sup>, sin encontrar en las pruebas complementarias previas y durante la intervención cualquier otra patología que explique el cuadro.

El mecanismo patogénico de la enfermedad es hasta hoy desconocido. No se conoce exactamente el factor o factores responsables del dolor y la progresiva fibrosis<sup>(19)</sup>. El trabajo realizado por Falk en 1991 consigue despejar en parte las dudas sobre la patogénesis de las apendicitis crónicas y supone el comienzo de estudios morfológicos e inmunohistoquímicos realizados con esta finalidad.

En nuestro trabajo observamos en las muestras estudiadas un infiltrado inflamatorio crónico en cantidades algo inferiores que la serie de Falk<sup>(19)</sup>, pero al igual que en su estudio está compuesto fundamentalmente por LT, siendo éstos los predominantes en el tejido MALT. Sin embargo, la tinción con el Ac NL1, pone de manifiesto la estimulación de LB ya que existe una hiperplasia centrogerminal. Este infiltrado inflamatorio puede producir una estimulación o activación de los fibroblastos y ocasionar la fibrosis observada. Este teoría está basada en la relación directa que hemos observado entre el infiltrado inflamatorio y el grado de fibrosis. En nuestra serie la fibrosis fue más acentuada que la observada por Falk y puede ser debido a una mayor selección de los pacientes por nuestra parte, estudiando sólo los casos más crónicos. La fase terminal de la fibrosis es la formación de tejido cicatricial, también en relación directa con la fibrosis.

En las zonas de fibrosis y cicatrices hemos observamos numerosas fibras nerviosa y neurales detectadas por las tinciones NSE Y S100. Aunque la proliferación de células NSE+ y S100+ es desconocida, nosotros hemos observado una relación directa entre fibrosis y dichas células, especialmente NSE+. De acuerdo con la teoría de Falk<sup>(19)</sup> esto puede indicar que existe un factor o factores segregado/s por las célu-

las inflamatorias que no sólo actúa sobre los fibroblastos sino también sobre las células nerviosas o neurales. Estas células a su vez pueden actuar sobre los receptores nociceptivos y producir el dolor.

El infiltrado por eosinófilos puede también, estar implicado en la patogénesis de la enfermedad y por lo tanto en la clínica. Observamos que la localización del infiltrado por eosinófilos coincide con las zonas donde hemos observado mayor fibrosis y por lo tanto mayor número de células nerviosas. Puede ser que exista un factor quimiotáctico para los eosinófilos que es segregado por los fibroblastos, al ser activados a su vez por el infiltrado inflamatorio<sup>(20)</sup>.

Podemos resumir, que el infiltrado inflamatorio crónico puede ser directamente responsable de la fibrosis, de la proliferación de células nerviosas y del infiltrado por eosinófilos<sup>(19,21,22)</sup> y como

consecuencia de la producción de dolor.

Este estudio reconoce la existencia de una condición clínico-patológica independiente que puede ser definida como apendicitis crónica<sup>(15, 23)</sup> y recomienda la apendicectomía en casos de dolor abdominal recurrente y persistente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med* 1886;**92**:32-346.
2. Grossman EB, Jr. Chronic appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1978;**146**:596-598.
3. Alvarez WC. When should one operate for chronic appendicitis. *JAMA* 1970;**114**:1301-1306.
4. Crabbe MM, Norwood SH, Robertson HD. Recurrent and chronic appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1986;**163**:11-13.
5. Homer MJ, Braver JM. Recurrent appendicitis: reexamination of a controversial disease. *Gastrointest Radiol* 1979;**4**:295-301.
6. Carnett JB, Boles RS. Fallacies concerning chronic appendicitis. *JAMA* 1928;**91**:1679-1983.
7. Rothman DL, Schwartz SI, Adams JT. Diagnostic laparotomy for fever or abdominal pain of unknown origin. *Am J Surg* 1977;**133**:273-275.
8. Schwartz SF. *Principles of Surgery*. 4th ed. New York. McGraw-Hill Book Co 1985.
9. Hardy JD. *Rhoads textbook of Surgery. Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co 1977.
10. Spiro HM. *Clinical Gastroenterology*. 3rd ed. New York. The Macmillan Co Inc 1983.
11. Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal Disease*. 3rd ed. Philadelphia. WB. Saunders Co 1983.
12. Sabinston DC Jr, Davis C. *Textbook of Surgery: the biological basis of Modern Surgical Practique*. 12th ed. Philadelphia. WB Saunders Co 1981.
13. Maingot R. *Abdominal Operations*. 7th ed. New York. Appleton Century Crofts Inc 1980.
14. Stroh C, Raudi J, Schramm H. Is there a chronic appendicitis in childhood? Analysis of pediatric surgical patients from. *Zentralbl-Chir* 1999;**124**(12):1098-1102.
15. Leardi S, Delmonaco S, Ventura T, Chiominto A, De-rubeis G, Simi M. Recurrent abdominal pain and chronic appendicitis. *Minerva-Chir* 2000;**55**(1-2):39-44.
16. Butsch DW, Jothi R, Butsch WL, Butsch JL. Recurrent appendicitis: fact not fallacy. *Postgrad Med* 1973;**54**:132-137.
17. Chang AR. An analysis of the pathology of 3003 appendices. *Aust NZ J Surg* 1971;**5**:169-178.
18. Lewis FR, Holcroff JW, Boey J, Dunphy JE. Appendicitis: a critical review of diagnosis and treatment in 1000 cases. *Arch Surg* 1975;**110**:677-684.
19. Falk S, Schutze U, Stutte HJ. Chronic Recurrent Appendicitis. A Clinicopathologic Study of 47 cases. *Eur J Pediatric Surg* 1991;**1**:277-281.
20. Roitt J, Brostoff L, Male D. *Immunology*. London Gower 1989.
21. Andreou P, Blain S, du Bolai CEH. A clinicopathological study of the appendix at autopsy and after surgical resection. *Histopathol* 1990;**17**:427-431.
22. Collins DC. 71000 human appendix specimens. A final report summarizing 40 years study. *Am J Proct* 1963;**14**:365-381.