

Malakoplakie colique : à propos d'un cas avec revue de la littérature

I. AMMOR *, M. AMRANI **, M. ALAOUI BELABBAS, A. AI-AOUI, T. BENYAFUA

* *Cabinet privé de gastro-entérologie, Sale (Maroc)*

** *Service d'anatomie pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat (Maroc)*

Colic Malakoplakia : about a case with review of literature

RÉSUMÉ

La Malakoplakie est une affection inflammatoire chronique qui a surtout été décrite au niveau de l'appareil génito-urinaire.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 41 ans, en mauvais état général, ayant présenté depuis plusieurs années une diarrhée chronique mise sur le compte d'une colopathie fonctionnelle. Le reste de l'examen clinique était sans particularité et le bilan biologique montrait essentiellement une baisse modérée du fer sérique.

La coloscopie met en évidence la présence de polypes et pseudo-polypes, d'ulcérations et de pseudo-tumeurs disséminés au niveau de tout le cadre colique.

L'examen histopathologique des multiples biopsies prélevées au niveau de ces différentes lésions révélait une infiltration du chorion par des nappes constituées d'histiocytes macrophages abritant des corps de Michaelis Gutmann Von Kossa faiblement positifs et PAS fortement positifs. L'étude immuno-histochimique utilisant l'anticorps anti-CD68 montrait un immuno-marquage cytoplasmique au niveau de quelques histiocytes.

Ces résultats confortent l'une des théories histopathogéniques de l'affection qui serait essentiellement due à une infection par une souche non-spécifique d'*Escherichia coli* et pourrait être secondaire à un défaut d'activité enzymatique phagocytaire des histiocytes.

Le patient a très bien répondu au traitement par la ciprofloxacine. Il est actuellement sous surveillance régulière et bénéficiera éventuellement d'une coloscopie de contrôle. Les examens endoscopique et histopathologique ont donc été indispensables dans le diagnostic de cette affection qui a bien évolué sous traitement médical, ce qui a permis au patient de reprendre une vie normale.

SUMMARY

Malakoplakia is a chronic inflammatory disease which affects essentially the genito-urinary tract. We report on the case of a 41-years old patient who suffered from chronic diarrhea for several years. Blood analysis showed a moderate decrease in serum iron.

Colonoscopy revealed the presence of polyps and pseudo-polyps, ulcerations and pseudotumors disseminated in the whole colon.

*Multiple biopsy specimen were taken from the different macroscopic lesions and their histopathology analysis showed the presence of sheets of histiocytes with numerous cytoplasmic Michaelis-Gutmann bodies staining faintly with Von Kossa but strongly with PAS. Some histiocytes had a cytoplasmic immunostaining with CD-68 antibody. These results are in accordance with one of the histopathogenic theories of the disease which might be secondary to infection by a non specific strain of *Escherichia coli* and an impaired phagocytic activity of the histiocytes.*

The patient was treated with ciprofloxacin. He remains on a regular check-up and will eventually benefit from a control colonoscopy.

Endoscopy and histopathology were therefore mandatory in the diagnosis of this disease with a good response to ciprofloxacin therapy which allowed the patient to recover a normal life.

INTRODUCTION

La Malakoplakie est une maladie inflammatoire granulomateuse chronique peu commune, qui affecte généralement le tractus génito-urinaire (environ

75 % des cas rapportés concernent le rein, l'uretère, la vessie, l'urètre, les testicules, l'épididyme, la prostate, l'endomètre, le vagin, le ligament large) et moins fréquemment les autres sites tels que le tractus gastro-intestinal, la thyroïde, le pancréas, le foie, le cer-

Tirés à part : M. AMRANI, Service d'anatomie pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat (Maroc).

Mots-clés : colon, diffuse, Malakoplakie.

Key-words : colon, diffuse, Malakoplakia.

veau, les ganglions lymphatiques, les surrénales, les amygdales, les conjonctives, la peau, les os, la paroi abdominale, le rétropéritoine [3, 4].

Elle représente un déficit dans la digestion macrophagique des bactéries mais sa pathogénie précise n'est pas encore claire.

Dans cet article, nous rapportons un cas de Malakoplakie avec atteinte pancolique chez un patient traité pour colopathie fonctionnelle depuis une longue période (15 ans environ) jusqu'au jour où l'endoscopie et l'histopathologie ont permis de poser le diagnostic de Malakoplakie sur de multiples biopsies.

Le but de cette étude est également de présenter une revue de la littérature.

CAS CLINIQUE

Mr A.T. a été admis en consultation pour diarrhée chronique. Dans ses antécédents, on note une gastrite en 86, une Giardiase intestinalis en 89, une maladie de Biermer ? (le patient a été mis sous vitamine B 12 à vie mais nous n'avons aucune preuve pour confirmer le diagnostic).

Ce patient se plaint depuis 15 ans d'une diarrhée chronique (4 à 5 selles liquidées/jour) avec émissions glaireuses, un amaigrissement important et depuis 6 mois des rectorragies de faible abondance.

A son admission, en dehors d'un mauvais état général avec pâleur cutanéomuqueuse, l'examen était sans particularité.

Le bilan biologique était en faveur d'une anémie avec Hb à 7,8g/dl, la VS à 8 mm à la première heure, l'électrophorèse des protéides était normale, de même que l'ionogramme plasmatique. Le fer sérique était diminué. A la copro-parasitologie, existaient de nombreuses formes végétatives d'*Entamoeba histolitica*, d'abondants leucocytes, et des kystes de *Giardias intestinalis*.

Du point de vue radio-endoscopique, l'échographie abdominale était normale, la gastroscopie également. Des biopsies systématiques ont été faites et ont révélé :

- une gastrite chronique superficielle ;
- une jéjunite chronique avec atrophie villositaire subtotale (grade IV). La coloscopie totale (Vidéo-endoscope PENTAX FG 388IF2) a montré des lésions polypoïdes, notamment au niveau du rectosigmoïde et du colon gauche qui présentait également plusieurs ulcérations de taille variable (Fig. 2). Par ailleurs, il a été noté un polype pédiculé au niveau du caecum et une large formation bourgeonnante légèrement congestive réalisant un aspect pseudo-tumoral à 15 cm de la marge anale, au retrait de l'appareil.

Le diagnostic histopathologique de Malakoplakie a été porté sur des prélèvements ayant intéressé des polypes, pseudo-polypes, ulcérations et tumeur colique. La coloration standard à l'hématéine-éosine

a montré un chorion occupé par des nappes diffuses de macrophages à cytoplasme acidophile renfermant de nombreux corps de Michaelis Gutmann ronds et lamellés (Fig. 3). Ces corps étaient faiblement positifs avec le Von Kossa et le Perl's avec toutefois une positivité soutenue avec le PAS (Fig. 4).

Les noyaux sont réguliers, sans atypie et sont en position centrale ou excentrée. L'étude immuno-histochimique utilisant l'anticorps CD68 révélait une positivité cytoplasmique au niveau de quelques histiocytes (Fig. 5).

Comme il s'agit de notre première expérience avec cette pathologie, nous avons choisi le traitement par la Ciprofloxacine 500 (2cp/jour) et Flagyl 500 (1 cp 3 fois/jour) pendant 15 jours et le patient a été mis également sous antiseptique et pansement intestinal pendant 1 mois.

Il est actuellement en rémission et mène une activité tout à fait normale. Il est vu régulièrement en consultation et il est prévu une coloscopie de contrôle dans 6 mois.

DISCUSSION

La Malakoplakie a été décrite pour la première fois par Michaelis et Gutmann en 1902. Ce terme provient du grec « malakos » (mou) et « plaquos » (plaques) (Von Hansenman-1903) [3, 8].

Le premier cas a été rapporté par Terney Latlees en 1963 [3].

L'étiopathogénie de la Malakoplakie est encore inconnue. De multiples causes ont été incriminées.

— Agents infectieux (*Escherichia coli*, Klebsiella, Mycobactéries et Staphylocoque).

La présence des bactéries au sein des phagolysosomes macrophagiques conforte cette théorie et suggère l'hypothèse d'un déficit dans la digestion histocytaire des bactéries phagocytées.

— Certains auteurs ont suggéré que cette altération est secondaire à une déficience en 3'5'Guanosine monophosphate déshydrogénase, entraînant une diminution de la dégradation lysosomiale et de la phagocytose. Cette pathologie peut exister en association avec une pathologie tumorale (lymphome, adénome colique ou adénocarcinome) ou non tumorale (Tuberculose, Sarcoidose, malnutrition, diabète, cirrhose alcoolique, traitement avec des stéroïdes et d'autres déficits immunitaires) [7].

Il existerait une prédisposition génétique.

Cliniquement, la Malakoplakie est une affection qui peut atteindre les patients de 6 semaines à 88 ans.

L'homme est 2 fois plus atteint que la femme [3].

11 % des cas de cette pathologie ont été rapportés au niveau du tractus gastrointestinal [7, 8] : le colon est souvent affecté, et notamment le rectosigmoïde [4].

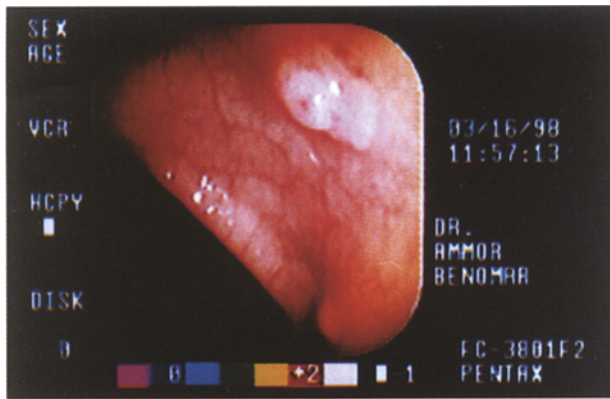


Figure 1
 Malakoplakie colique.
 Aspect endoscopique : polype.
 Malakoplakia of the colon.
 Endoscopic aspect : polyp.

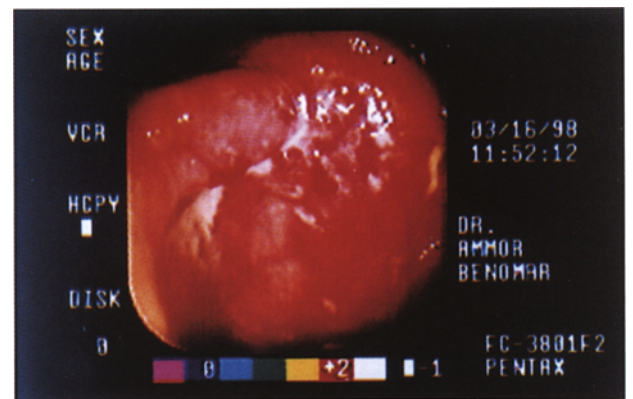


Figure 2
 Malakoplakie colique.
 Aspect endoscopique : ulcération.
 Malakoplakia of the colon.
 Endoscopic aspect : ulceration.
 (Videoendoscope PENTAX FG 3881 F2)

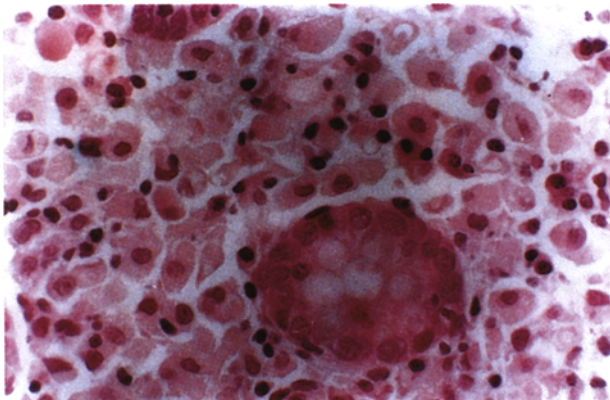


Figure 3
 Malakoplakie colique.
 Nombreux histiocytes renfermant des corps de Michaelis-Gutmann.
 (Coloration Hématéine-éosine).
 Malakoplakia of the colon
 Numerous histiocytes with intra-cytoplasmic Michaelis-Gutmann bodies.
 (Hematein-eosin stain).

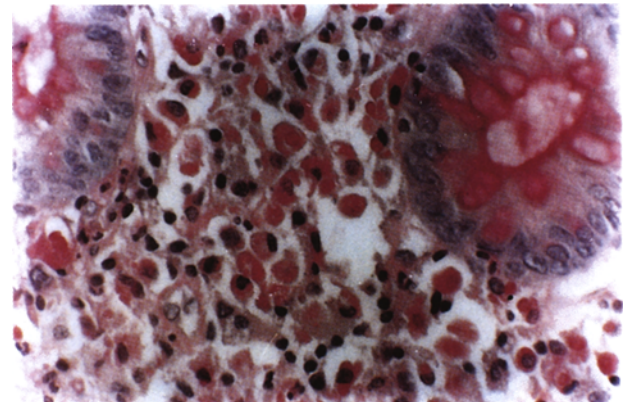


Figure 4
 Malakoplakie colique.
 Corps de Michaelis-Gutmann bien visibles par la coloration PAS.
 Malakoplakia of the colon.
 Good staining of Michaelis-Gutmann bodies with PAS stain.

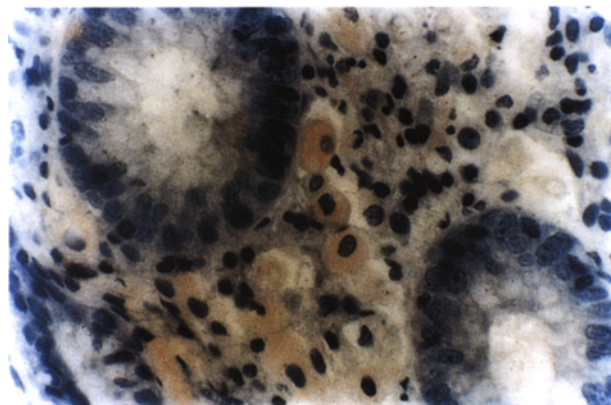


Figure 5
 Malakoplakie colique.
 Marquage immunohistochimique cytoplasmique des histiocytes avec l'anti-CD68.
 Malakoplakia of the colon.
 Cytoplasmic immunostaining of histiocytes with anti-CD68.

La pathologie la plus fréquemment rencontrée en association avec la Malakoplakie colique est le cancer colo-rectal.

La symptomatologie clinique est non spécifique (douleurs abdominales, rectorragies, diarrhée, fièvre, amaigrissement, anorexie) [3] rendant le diagnostic clinique difficile d'où la nécessité de l'examen anatomopathologique.

Macroscopiquement, la Malakoplakie colique est constituée de plaques jaune-brun de taille variable, en général molles avec une ombilication ou une ulcération centrale et une hyperhémie périphérique [1].

La Malakoplakie peut s'étendre au-delà des limites d'un organe aux tissus avoisinants. Parfois, l'atteinte muqueuse au niveau du tube digestif peut intéresser une vaste surface.

Pour la Malakoplakie colique, 3 formes ont été identifiées endoscopiquement : une lésion unifocale, ubiquitaire ou sous forme d'une large masse [1, 3, 4]. Notre cas présent appartient à la deuxième catégorie car les macrophages, caractéristiques de la Malakoplakie étaient présents sur toutes les biopsies au niveau de tous les sites coliques.

En effet, l'aspect histopathologique typique de la Malakoplakie colique se caractérise par la présence d'histiocytes associés à des corps intra et extracytoplasmiques nommés Michaelis Gutmann (cellules de Von Hansemann). La positivité de ces cellules avec l'anticorps spécifique CD68 souligne leur nature macrophagique et rejoint les résultats de Joh K. et collaborateurs [6]. Les corps de Michaelis-Gutmann sont composés de sels dans une matrice contenant des glucolipides associés à un composant anorganique renfermant du calcium, du phosphore, du fer, et de la ferritine sous forme d'une structure cristalline [7, 1].

Le développement de la Malakoplakie et de ces corps de Michaelis-Gutmann semble débiter par la pénétration dans les macrophages de micro-organismes tels que bactéries (bacilles coliformes, mycobactérie, *Rhodococcus equi*) et champignons, suivie de leur dégradation partielle dans les phagolysosomes avec l'altération éventuelle de ces derniers entraînant ainsi des calcifications et une perte de la structure lysosomiale. Ce mécanisme pourrait être induit par l'action bactérienne directe ou par les produits de dégradation bactérienne.

Plus récemment, l'altération du système immunitaire a été impliquée dans la pathogénie de la Malakoplakie. Le changement local ou systémique de l'immunité peut intervenir selon deux mécanismes : la facilitation de la prolifération des micro-organismes et la modification des compétences phagocytiques des macrophages [7].

Ces investigations peuvent être complétées par une échographie endorectale, un lavement baryté, une TDM qui peuvent être utiles pour fournir des informations concernant l'extension de la maladie aux organes et tissus avoisinants [3].

La plupart des auteurs suggèrent le traitement par le Béthanécol, un anticholinergique, dans le but d'augmenter le taux intracellulaire de la Guanosine monophosphate cyclique dans le macrophage et donc améliorer leur activité bactéricide.

En outre, des agents antimicrobiens comme le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la Rifampicine ou plus récemment suggérés, les Fluoroquinolones, la Ciprofloxacine, peuvent être utilisés pour pénétrer le macrophage et détruire les bactéries non digérées.

Dans les deux cas, le traitement à long terme est conseillé bien que son efficacité reste encore discutée [3].

RÉFÉRENCES

1. BELLIN M.-F., DARCHEN M.-A., HOANG C., BITKER M.-O., OURHAMA S., ATTAL M., GRELLET J. — Rectal malakoplakia in renal transplantation : MR features. *J. of Computer Assisted Tomography*, 1994, 18 (6), 975-978.
2. CIFCI A.O., KOTILOGLU E., CAHIT TANYEL F., BUYUKPAMUKCU N. — Malakoplakia involving the surgical wound in a 4 year old. *Journal of Pediatric Surgery*, 1995, 30 (11), 1596-1597.
3. CIPOLLETTA L., BLANCO M.A., FUMO F., ORABON P., PICCININO F. — Malakoplakia of the colon. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1995, 41 (3), 255-258.
4. IRENE O.L. NG, MATTHEW NG. — Colonic malakoplakia : Unusual association with ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1993, 8, 110-115.
5. JOH K. et al. — Antigenicities of enteropathogenic *Escherichia coli*, lysozyme and alpha-1 antitrypsin on macrophage of genitourinary malakoplakia. *Pathol-Int.*, 1995, Mar, 45 (3), 215-226.
6. MARQUEZ H.A., NEBLINA F.L., BARRERA TORES H., ROSA M., FLORES MARQUEZ. — Hemorragia masiva del aparato digestivo, secundaria a malakoplakia colonica ulcerada. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 1994, 59 (1), 49-51.
7. ROCHA N., SUGUJAMA E.H., MAIA D., COSTA K.I., COELIHO, FRANCO M. — Intestinal malakoplakia associated with paracoccidioidomycosis : a new association. *Histopathology*, 1997, 30, 79-83.
8. SANDEMEIER D., GUILLOU L. — Malakoplakia and adenocarcinoma of the caecum : a rare association. *J. Clin. Pathol.*, 1993, 46, 959-960.

INTRODUCTION

Malakoplakia is an uncommon chronic granulomatous inflammatory disorder that was originally thought to be confined to the genito urinary tract

(almost 75 % of the reported cases affect kidney, ureter, bladder, urethra, testis, epididymis, prostate, endometrium, vagina or broad ligament) and less frequently in other sites including the gastro-intestinal tract, thyroid, pancreas, liver and brain, lymph nodes,

adrenals, tonsils, conjunctiva, skin, bone, abdominal wall and retroperitoneum [3, 4]. It represents a defect in macrophage handling of bacteria but its precise pathogenesis is still not clear.

In this paper, we report a case of Malakoplakia involving a man's entire colon with a long history of functional colopathy until an endoscopic and histopathological diagnosis of Malakoplakia was made on multiple biopsy specimens.

The purpose of this study is also to present a review of the literature.

CASE REPORT

A 41-year-old patient was referred to our consulting room with chronic diarrhea.

His medical history consisted of gastritis in 1986, Giardiasis intestinalis in 1989, Biermer's disease? (we do not have enough data to confirm this diagnosis).

He complained during 15 years about a chronic diarrhea (4-5 stools per day) with glair, marked weight loss and since six months, rectal bleeding of moderate abundance.

Physical examination revealed a cachectic man. Abdominal palpation was unremarkable.

Laboratory findings were as follows: Hemoglobin concentration was 7,8 g/dl, sedimentation rate was 8 mm/hour, serum electrophoresis was normal but serum iron was at a low level.

The stools parasitology showed lots of forms of *Entamoeba histolytica* and many leucocytes.

Abdominal sonography was normal as was gastric fibroscope. Systematic biopsies were taken and revealed:

- chronic superficial gastritis;
- chronic jejunitis with subtotal villous atrophy (grade IV);
- full colonoscopy examination (Videoendoscope PENTAX FG 3881 F2) revealed many polypoid lesions (Fig. 1), especially in the rectosigmoid and the left hemicolon which presented many ulcerations (Fig. 2).

A pedunculated polyp exists in the caecum and a wide pimply formation slightly congestive causing a pseudo-tumoral aspect.

The histopathological diagnosis of Malakoplakia was made upon analysis of polyps, pseudopolyps, ulcerations and tumor of the colon.

The chorion with the standard staining using hematoxylin and eosin is occupied with diffuse sheets of phagocytic macrophage cells with an acidophilic cytoplasm comprising numerous round, concentric and laminar Michaelis-Gutmann bodies (Fig. 3). These bodies stained faintly with Von Kossa and Perls stains and were PAS positive (Fig. 4).

The nuclei are regular with no atypia and are central or excentric. The immunohistochemical study using the antibody CD68 showed a positive cytoplasmic staining in few cells (Fig. 5).

Since it is our first experience in dealing with this disease, we chose the treatment with Ciprofloxacin 500 (2 pills per day) and Flagyl 500 (3 pills per day) during 15 days.

The patient remained under an intestinal antiseptic, and dressing for one month and is now in remission with normal social activity. He consults regularly and will undergo a colonoscopy control in six months.

DISCUSSION

Malakoplakia was first described by Michaelis and Gutmann in 1902. It derived from the Greek « Malakos » (soft) and « plako » (plaque) (Von Hansenmann - 1903) [3, 8].

The first case of Malakoplakia has been reported by Temey Latlees in 1963 [3].

The etiology and pathogenesis of Malakoplakia are still unknown, it is believed that this condition may have multiple causes:

— Infectious agents (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Mycobacterium* and *staphylococcus*).

The presence of bacteria, usually within the phagolysosomes of macrophages, supports this theory and suggests the hypothesis of defective killing and digestion of the phagocytosed bacteria by the histiocytes.

Some investigators have suggested that the underlying defect is a deficiency of 3'5'Guanosine monophosphate dehydrogenase resulting in diminished lysosomal breakdown and decreased bacterial killing in association with:

— Tumoral (lymphoma, colic adenomas and adenocarcinoma) or non tumoral conditions (tuberculosis, sarcoidosis, malnutrition, diabetes mellitus, alcoholic liver disease, treatment with steroids and other immuno-compromising states) [7];

— Genetic predisposition.

Clinically, colic Malakoplakia is a disease which concerns patients from 6 weeks to 88 years.

The male to female ratio is 2 : 1 [3].

The frequency in the gastrointestinal tract is reported to be about 11 % of the cases [7, 8].

For gastrointestinal Malakoplakia, the large bowel is more often affected especially in the rectosigmoid [4].

The most common disease associated with Malakoplakia is colorectal carcinoma.

The clinical symptomatology is nonspecific (abdominal pain, rectal bleeding, diarrhea, fever weight loss,

anorexia) [3] and pathological examination is therefore necessary for the diagnosis of Malakoplakia.

Macroscopically, Malakoplakia consists of variably sized yellow-brown plaques, which are usually soft with a central umbilication or ulceration and peripheral hyperemia [1].

The Malakoplakia can extend beyond the confines of an organ and into the adjacent tissue.

Sometimes there may be extensive involvement of a mucosal surface over a wide area as seen in the gastrointestinal tract.

Three forms have been recognized endoscopically: unifocal lesion, ubiquitous mucosal or nodular lesion and large mass [1, 3, 4]. Our present case belongs to the second category in that the characteristic macrophages of the Malakoplakia were present in all the mucosal biopsies at multiple sites on the colon.

The typical histopathological appearance of the Malakoplakia has been well described and consists of benign histiocytes associated with diagnosis of intra and extra-cellular bodies called Michaelis-Gutmann bodies (von Hansemann's cells), together with lesser numbers of other inflammatory cells.

The positivity with CD 68 histiocyte specific antibody points out the nature of the cells in Malakoplakia and joins the findings of Joh K and collaborators [6]. Michaelis-Gutmann bodies are composed of salts in an organ/matrix containing glucolipids, together with an inorganic component containing calcium, phosphorus, iron and ferritin in a crystalline structure [7, 1].

The development of Malakoplakia and its Michaelis-Gutmann bodies seems to begin with the penetration of microorganisms, such as bacteria (coliform bacilli, mycobacteria, *Rhodococcus equi*) and fungi into macrophages followed by their partial digestion in phagolysosomes and eventual damage to the latter, resulting in calcification and loss of lysosomal structure. This mechanism could be induced by direct bacterial action or by bacterial degradation products.

More recently impairment of the immunoregulatory effector system has been implicated in the pathogenesis of Malakoplakia. The local or systemic change in immunity may involve two mechanisms: facilitation of the proliferation of microorganisms and modification of the phagocytic abilities of the macrophage [7].

The investigations can be completed by transrectal ultrasonography, barium enema radiography, scan which may be helpful in providing further information about the spread of disease to surrounding organs and tissues [3].

Most of the authors suggest treatment by bethanechol, a cholinergic agonist, in order to raise intracellular levels of cyclic guanosine monophosphate in macrophage, thus improving their bactericidal activity.

As an alternative, antimicrobial drugs, such as trimetoprim-sulfamethoxazole, rifampicine or as recently suggested, fluoroquinolone, ciprofloxacin can be used as they can penetrate macrophage and destroy undigested bacteria.

In both cases, long-term treatment is advised although its efficacy still remains debated [3].