

Διάγνωση του συγγενούς μεγακόλου. Πρόκληση για το παρόν και το μέλλον

Γ. Περγάμαλης¹, Α. Οικονομοπούλου¹, Π. Καφρίτσα², Δ. Χρυσανθάκης³, Α. Τυράσκης⁴, Ζ. Μεταξά⁵

¹Χειρουργός Παιδών, Ιασώ Παιδών, Αθήνα

² Παιδογαστρεντερολόγος, Ιασώ Παιδών, Αθήνα

³ Παθολογοανατομικό εργαστήριο, Ιασώ, Αθήνα

⁴Ιατρός, Oxford University Hospital NHS Trust, UK

⁵ Ειδικευόμενη Παιδίατρος, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να παρουσιάσει τις απομυζήσεως του βλεννογόνου (suction biopsy) με περισσότερο αξιόπιστες μεθόδους για τη διάγνωση ανοσοιστοχημική χρώση καλρετινίης, καθώς κερούν σε κάθε ηλικία και ο απεικονιστικός και εργα- ση και νοσηλεία. Στηριακός έλεγχος που συμβάλλουν στην τεκμη- Ωστόσο, η βιοψία του ορθού σε συνδυασμό με τη ρίωση της διάγνωσης. Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά μανομετρία αποτελούν τον πλέον αξιόπιστο συν- στη μανομετρία του ορθού (απουσία ορθοπρωκτι- δυασμό μεθόδων στη διάγνωση του συγγενούς κού αντανακλαστικού) και στη βιοψία του ορθού δι' μεγακόλου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Συγγενές μεγάκολο, μανομετρία ορθού, βιοψία ορθού, καλρετινίνη

Εισαγωγή

Το συγγενές μεγάκολο (ΣΜ) ή αγαγγλιακό κόλο ή νόσος του Hirschsprung περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Frederick Ruysch σε νεκροτομικό υλικό τον 17ο αιώνα. Η κλινική εικόνα της νόσου παρουσιάστηκε το 1887 από τον Harald Hirschsprung στην Κοπεγχάγη, ενώ μόλις το 1901 ο Tittel επισήμανε την απουσία των γαγγλιακών κυττάρων στο περιφερικό έντερο. Η πρώτη αναφορά της αγαγγλιόνωσης ως αιτίας της έλλειψης περισταλτισμού του περιφερικού εντέρου

έγινε από τον Ehrenpreis το 1946 και ακολούθησε το 1949 ο Swenson, ο οποίος πραγματοποίησε την πρώτη ορθοσιγμοειδεκτομή με διατήρηση των σφικτήρων χωρίς κολοστομία για αντιμετώπιση της νόσου¹.

Χαρακτηρίζεται από την απουσία γαγγλιακών κυττάρων στο υποβλεννογόνιο και μυεντερικό πλέγμα του πάσχοντος (αγαγγλιακού) περιφερικού τμήματος, συνήθως του παχέος εντέρου, και από διάταση και υπερτροφία του τοιχώματος του υγιούς (γαγγλιακού) κεντρικού τμήματός του.

Διεύθυνση επικοινωνίας

Γ. Περγάμαλης, Βασ. Σοφίας 63, Αθήνα, τηλ.: 6944529952, E - mail: pergama@otenet.gr, Site: www.pergamalis.com.gr
Αλ. Χρ. Οικονομοπούλου, Βασ. Σοφίας 122, 11526 Αθήνα, τηλ.: 6972747503, E - mail: alexoconomopoulou@gmail.com

Συχνότητα

Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 1 έως 4.400/7.000 γεννήσεις ζωντανών βρεφών. Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό είναι 0,02%, ενώ στους συγγενείς εξ αίματος των νοσούντων είναι 4%². Η νόσος του Hirschsprung εντοπίζεται στο ορθοσιγμοειδές με συχνότητα 66% - 77 % και κατά 9% μέχρι την αριστερή κολική καμπή. Πολύ σπάνια (2% - 11,4%), αφορά όλο το μήκος του παχέος εντέρου ή ακόμη και το λεπτό έντερο. Επίσης, σπάνια παρατηρείται το υπερβραχύ αγαγγλιακό κόλον, στο οποίο το αγαγγλιακό τμήμα αφορά μέρος μόνο του ορθού σε μήκος 2 - 3 εκατοστών κεντρικά του έσω σφιγκτήρα².

Απαντάται πιο συχνά στη λευκή φυλή, λιγότερο συχνά στη μαύρη και σπάνια στην κίτρινη φυλή. Οι άρρενες ασθενείς προσβάλλονται συχνότερα των θηλέων σε αναλογία 4:1, ενώ στο ολικό μεγάκολο η σχέση αυτή είναι 1:1 περίπου³.

Γενετική και παθογένεια

Η οικογενής επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 3,6% έως 7,8% και παρουσιάζει γενετική ετερογένεια. Το γονίδιο που ενοχοποιείται βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 10 (del 10q11.21 - q21.2), περιοχή όπου βρίσκεται το πρωτοογκογόνιδιο RET⁴. Ακόμα, γενετικές μεταλλάξεις υπεύθυνες για την παθολογική ανάπτυξη του νευρικού πλέγματος του εντέρου απαντώνται στα γονίδια GDNF (5q13), EDNRB (13q22), EDN3 (20q13), SOX10 (22q12 - 13)⁵.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιήθει για τη νόσο αφορούν: 1) Την αναστολή του μηχανισμού μεταναστεύσεως των νευροβλαστών, 2) την αδυναμία των γαγγλιακών κυττάρων να προσαρτηθούν λόγω της αύξησης της φιμπρονεκτίνης και της λαμινίνης στον εξωκυττάριο χώρο, 3) τις μεταλλάξεις των γονιδίων που οδηγούν σε διαφοροποίηση του πρώτου ογκογονιδίου RET και συνεπάγονται έλλειψη ουσιών που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των νευροβλαστών, 4) τη μετάλλαξη των νευρικών κυττάρων λόγω απώλειας της δράσης του NCAM και N - cadherin, με αποτέλεσμα την αδυναμία νευρομυϊκών συνάψεων τους στις λείες μυϊκές ίνες και 5) τους ανοσολογικούς παράγοντες που βλάπτουν τους νευροβλάστες^{2,6,7}.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την απουσία γαγγλι-

ακών κυττάρων του πάσχοντος περιφερικού τμήματος του εντέρου και από διάταση και υπετροφία του τοιχώματος του υγιούς κεντρικού τμήματος αυτού. Το κεντρικό τμήμα (φυσιολογικό) του εντέρου παρουσιάζει φυσιολογική κινητικότητα, ενώ υπάρχει έλλειψη περισταλτισμού στο περιφερικό (πάσχον) αγαγγλιακό τμήμα, καθώς και έλλειψη του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού. Το γαγγλιακό τμήμα (φυσιολογικό) του εντέρου εμφανίζεται διατεταμένο λόγω της δυσκολίας προώθησης του εντερικού περιεχομένου, καθώς και με πεπαχυσμένο τοίχωμα λόγω υπερτροφίας του μυϊκού τοιχώματος, ενώ το περιφερικό αγαγγλιακό (πάσχον) εμφανίζεται ως φυσιολογικό. Μεταξύ του αγαγγλιακού τμήματος του εντέρου και του φυσιολογικού εντέρου υπάρχει μεταβατική ζώνη με μικρό αριθμό γαγγλιακών κυττάρων.

Στο αγαγγλιακό τμήμα λείπουν, επίσης, οι μη αδρενεργικοί ανασταλτικοί νευρώνες, ενώ υπάρχουν άφθονες παθολογικές χολινεργικές και αδρενεργικές δεσμίδες, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης και της πυκνότητας της νορεπινεφρίνης. Παράλληλα, ο έσω σφιγκτήρας, που φυσιολογικά στερείται γαγγλιακών κυττάρων και μη αδρενεργικών ανασταλτικών ινών, παραμένει σε συνεχή σύσπαση⁸. Κατά συνέπεια, δημιουργείται διαταραχή του φυσιολογικού μηχανισμού της κινητικότητας του παχέος εντέρου και της αφόδευσης.

Διάγνωση της νόσου του HIRSCHSPRUNG

Η διάγνωση της νόσου του HIRSCHSPRUNG θα τεθεί από την κλινική εικόνα και τον παρακλινικό έλεγχο (απεικονιστικό, βιοχημικό, ηλεκτρομυογραφικό και την εξέταση με μανομετρία). Τη σφραγίδα, όμως, της διάγνωσης θα βάλει η παθολογοανατομική εξέταση με βιοψία του ορθού.

Η διάγνωση του ΣΜ τίθεται στο 15% - 48,7% των ασθενών κατά τη νεογνική ηλικία και στο 60% - 83,4% κατά το τέλος της βρεφικής ηλικίας².

Α) Κλινική εικόνα του συγγενούς μεγακόλου

Το ΣΜ στη νεογνική ηλικία εκδηλώνεται σε ποσοστό 70% - 80% με κλινική εικόνα εντερικής απόφραξης και εμφανίζεται με μετεωρισμό της κοιλίας και χολώδεις εμέτους παράλληλα με καθυστερημένη αποβολή μηκωνίου. Σημαντική διαγνωστική αξία έχει ο χρόνος

αποβολής του μηκωνίου. Το 95% των φυσιολογικών νεογνών αποβάλλουν μηκώνιο μέσα στο πρώτο 24ωρο της ζωής.

Το 15% όλων των νεογνών που καθυστερούν να αποβάλλουν μηκώνιο εντός 24 - 48 ωρών πάσχουν από τη νόσο, ενώ μόνο 5% του συνόλου των πασχόντων αποβάλλει μηκώνιο φυσιολογικά.

Χαρακτηριστική είναι η απότομη αποβολή εντερικού περιεχομένου κατά τη «δακτυλική» εξέταση του νεογνού (με εισαγωγή θερμομέτρου ή καθετήρα), όπως, επίσης, οι «εκρηκτικές» με μορφή διάρροιας κενώσεις που διαδέχονται φάσεις δυσκοιλιότητας.

Η νόσος εμφανίζεται με βαριά εντεροκολίτιδα στο 30% των νεογνών και οφείλεται στην ισχαιμική νέκρωση του βλεννογόνου του εντέρου ύπερθεν του αγαγγιλιακού τμήματος. Εκδηλώνεται με οξεία διάταση της κοιλίας, εκρηκτική δύσοσμη αιμορραγική διάρροια, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυκαρδία, κυάνωση, γογγυσμό, οξέωση, αφυδάτωση και υψηλό πυρετό.

Στη νεογνική περίοδο το αγαγγιλιακό κόλο μπορεί να προκαλέσει διάτρηση της σκωληκοειδούς και περιτονίτιδα⁹.

Στη βρεφική ηλικία η νόσος εκδηλώνεται με χρόνια δυσκοιλιότητα, αποβολή μικρών κοπράνων σαν σβόλων (σαν κόπρανα κατσίκας) από της γέννησης του βρέφους, κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, προοδευτικό μετεωρισμό και ψηλαφητές κοπρανώδεις μάζες. Η δυσκοιλιότητα αρχίζει συνήθως με την έναρξη σίτισης με γάλα αγελάδος έπειτα από διακοπή του θηλασμού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια του θηλασμού οι κενώσεις είναι σχετικά υδαρείς και διέρχονται ευκολότερα από το πάσχον τμήμα του εντέρου. Μπορεί και στη βρεφική ηλικία να εμφανίσθει βαριάς μορφής εντεροκολίτιδα από κοπρόσταση, με παράδοξες βλεννοαιματηρές διάρροιες, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οιδήματα και υποπρωτειναιμία. Περιγράφονται επιπλέον περιπτώσεις υδρονέφρωσης, υδροουρητήρα και ουρολοίμωξης λόγω πιεστικών φαινομένων του διατεταμένου εντέρου.

Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας και στα μεγαλύτερα παιδιά η νόσος εκδηλώνεται με χρόνια δυσκοιλιότητα, έλλειψη της τάσης για αφόδευση, κοιλιακή διάταση, ψηλαφητές κοπρανώδεις μάζες, καθυστέρηση της ανάπτυξης, αναιμία και σε ποσοστό 6% - 8% με εικόνα εντερικής απόφραξης.

Η διαφορική διάγνωση στο νεογνό περιλαμβάνει τον είλεό εκ μηκωνίου, το σύνδρομο βύσματος μηκωνίου, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, τις ανωμαλίες στροφής και καθήλωσης του εντέρου, την ατρησία του λεπτού εντέρου, όπως και παθολογικές καταστάσεις, όπως σήψη, υποθυρεοειδισμός και εντερική νευρωνική δυσπλασία (IND). Στα μεγαλύτερα παιδιά η διαφορική διάγνωση αφορά το λειτουργικό μεγάκολο (ιδιοπαθές μεγάκολο, ιδιοπαθές μεγαορθό) λόγω χρόνιας δυσκοιλιότητας. Δεν διαπιστώνονται ανατομικές βλάβες, αλλά νευρογενείς και ψυχογενείς διαταραχές.

Το λειτουργικό μεγάκολο εμφανίζεται μετά τον 60 μήνα της ζωής, δεν υπάρχει διάταση της κοιλίας και κοπρανώδεις μάζες ψηλαφώνται στην αριστερή κοιλία. Κατά τη δακτυλική εξέταση το ορθό είναι γεμάτο κόπρανα, η λήκυθος διατεταμένη και υπάρχει αληθής ακράτεια εξ υπερπληρώσεως (εγκόπριση), η δε περιπρωκτική περιοχή είναι πάντα λεωρωμένη. Η εμφάνιση αυτών των σημείων στο συγγενές μεγάκολο απαντά μόνο στο 3% και αφορά περιπτώσεις υπερβραχέως μεγακόλου. Παιδιά με ψυχολογικά προβλήματα, διαταραγμένες οικογενειακές σχέσεις και παιδιά με πνευματική καθυστέρηση είναι δυνατόν να εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα χωρίς να πάσχουν¹⁰.

B) Εργαστηριακός έλεγχος

1. Απεικονιστικός έλεγχος

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε ορθία και σε ύπτια θέση δεν είναι παθογνωμονικές της νόσου.

Ο απεικονιστικός υποκλυσμός (βαριούχος υποκλυσμός) διενεργείται με αραιό διάλυμα βαρίου ή υδατοδιαλυτού διαλύματος υπερωσμωτικής ουσίας (gastrograffin - μεγλουμίνη με ωσμωτικότητα 1900mOsm/l) αργά και με χαμηλή υδροστατική πίεση ανάλογη της ηλικίας του ασθενούς. Πρέπει να αποφεύγονται υποκλυσμοί και δακτυλική εξέταση των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών έξι ώρες πριν να υποβληθούν σε απεικονιστικό υποκλυσμό, διότι αυξάνει η πιθανότητα παθητικής διάτασης του αγαγγιλιακού τμήματος και ελάττωση της διάτασης του φυσιολογικού εντέρου από τους καθαρτικούς υποκλυσμούς, με αποτέλεσμα ασαφή και παραπλανητικά ευρήματα.

Στον απεικονιστικό υποκλυσμό διαπιστώνεται το σχετικώς στενωμένο τμήμα του εντέρου και ύπερθεν αυτού το διατεταμένο γαγγιλιακό τμήμα. Μεταξύ των

δύο αυτών τμημάτων υπάρχει η μεταβατική ζώνη, που έχει τη μορφή κώνου. Στη μεταβατική ζώνη συχνά παρατηρείται οδοντωτή παρυφή που οφείλεται στην πάχυνση των πτυχών του βλεννογόνου. Η μεταβατική ζώνη και τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να είναι λιγότερο ευκρινή στα νεογνά και σε εντεροκολίτιδα, ενώ στο ολικό αγαγγλιακό κόλο και στο υπερβραχύ μεγάκολο ο απεικονιστικός υποκλυσμός κατά κανόνα είναι φυσιολογικός². Επιπλέον, στο γαγγλιακό τμήμα του εντέρου εμφανίζονται παράλληλα εγκάρσιες πτυχές που είναι απότοκοι της υπερτροφίας κατά τόπους και της υπερπλασίας των ινών της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας¹¹.

Μετά 24ώρου από τον απεικονιστικό υποκλυσμό διενεργείται απλή ακτινογραφία κοιλίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει καθυστέρηση της αποβολής του σκιαγραφικού διαλύματος, το οποίο είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου, ενώ σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα το διάλυμα εμφανίζεται ως συμπαγής μάζα στο ορθό. Με τον απεικονιστικό υποκλυσμό ελέγχεται και η σχέση της εγκάρσιας διαμέτρου του ορθού προς αυτήν του σιγμοειδούς, σε πλάγια λήψη. Η σχέση καλείται ορθοσιγμοειδικός δείκτης (εγκάρσια διάμετρος ορθού / εγκάρσια διάμετρο σιγμοειδούς) με φυσιολογικές τιμές ≥ 1 . Στο συγγενές μεγάκολο ο δείκτης είναι $< 1^{12}$.

Το ποσοστό των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων στην ακτινολογική διάγνωση κυμαίνεται μεταξύ 8% - 24% και των ψευδώς αρνητικών στο 43%¹³. Επομένως, ο ακτινολογικός έλεγχος με απεικονιστικό υποκλυσμό αποτελεί αξιόλογο στοιχείο στη μελέτη του ασθενούς και συμβάλλει θετικά στη διάγνωση, όταν το αγαγγλιακό τμήμα αφορά την ορθοσιγμοειδική μοίρα ή το ορθό, όμως στα νεογνά δεν είναι αξιόπιστος, διότι απαιτούνται περίπου 3 εβδομάδες για να διαμορφωθεί η τυπική ακτινολογική εικόνα¹⁴.

2. Μανομετρία του ορθού

Η μανομετρία διερευνά τις πιέσεις στο ορθό και τον πρωκτικό σωλήνα, καθώς και την ύπαρξη ή απουσία του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού. Στο φυσιολογικό ορθό όταν αυξηθεί η πίεση στη λήκυθο παρατηρείται ελάττωση της πίεσης στον πρωκτικό σωλήνα και καθίσταται δυνατή η αφόδευση. Το αντανακλα-



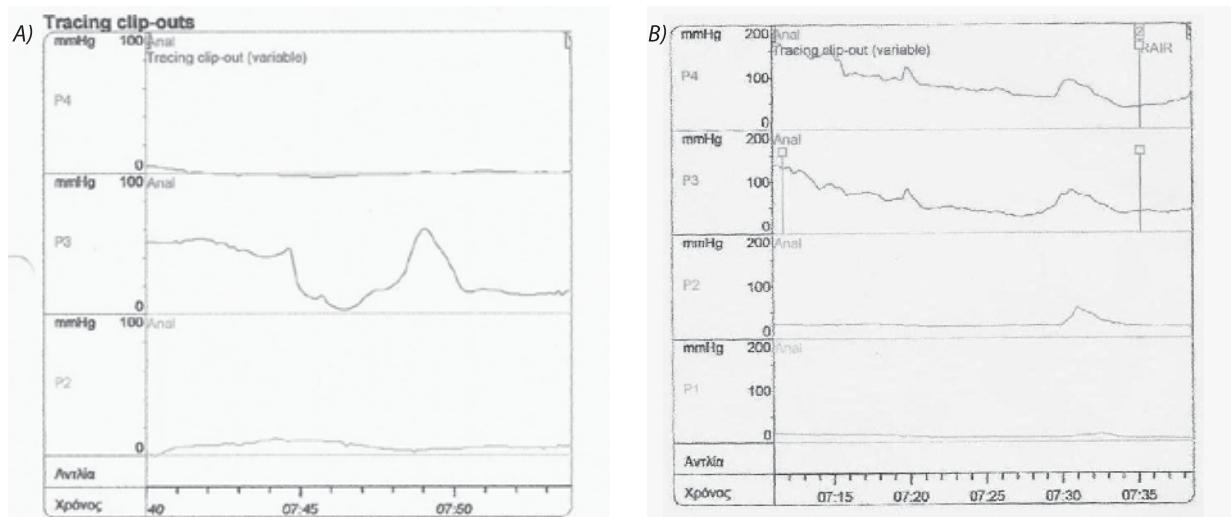
Εικόνα 1. Μανομετρία ορθού. Μανόμετρο

στικό αυτό δεν παρατηρείται στο συγγενές μεγάκολο, όπου η αύξηση της πίεσης στη λήκυθο συνοδεύεται από αύξηση της πίεσης στον πρωκτικό σωλήνα. Η μέθοδος δεν είναι επεμβατική, δεν χρειάζεται αναισθησία, είναι ανώδυνη και μπορεί εύκολα να επαναληφθεί (**Εικόνα 1**).

Το ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό παράγεται μόνο στο 11% τις 2 πρώτες μέρες ζωής, στο 50% μετά την τρίτη μέρα και σε όλα τα υγιή νεογνά μετά τη 12η ημέρα. Αυτό οφείλεται στο μικρό μήκος του πρωκτικού σωλήνα στη νεογνική ηλικία και στην ατελή ωρίμανση του μηχανισμού του αντανακλαστικού που ολοκληρώνεται μετά τις 4 πρώτες εβδομάδες ζωής, γι' αυτό και η μανομετρία του ορθού πρέπει να επαναλαμβάνεται έπειτα από 3 εβδομάδες και επί αμφιβόλου αποτελέσματος η έρευνα ολοκληρώνεται με βιοψία του ορθού.

Παρ' όλα αυτά, νεότερες μελέτες θεωρούν τη μέθοδο σημαντικά αξιόπιστη και στα νεογνά (2 - 30 ημερών), ιδιαίτερα σε εκείνα όπου διαπιστώνεται υψηλός δείκτης υποψίας από το ιστορικό και την κλινική εξέταση¹⁵. Τα αποτελέσματα στα νεογνά είναι θετικά στο 93,3% σε σύγκριση με τον απεικονιστικό υποκλυσμό, όπου κυμαίνονται στο 86,7%. Απαντώνται ψευδώς θετικά 1,9%, αρνητικά 1,9% και ψευδώς αρνητικά 3,8%¹⁶.

Το ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό καταγράφεται σε



Εικόνα 2. Γραφική παράσταση Ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού

A) Ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό παθολογικό (νόσος Hirschsprung) B) Ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό φυσιολογικό

ποσοστό μέχρι και 95% στη δυσκοιλιότητα, ενώ απουσιάζει στο συγγενές μεγάκολο (**Εικόνα 2**). Η παρουσία του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού σε παιδιά με υποψία συγγενούς μεγακόλου μπορεί να μειώσει τον αριθμό των περιττών βιοψιών του ορθού. Όμως, το ποσοστό του διαγνωστικού σφάλματος (ψευδώς θετικό ΣΜ) σε παιδιά με χρόνια δυσκοιλιότητα είναι σημαντικό (7%). Η έκλυση του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού στη μανομετρία του ορθού έχει ευαισθησία 83% και ειδικότητα 93%¹⁷. Τελευταία δεδομένα προτείνουν τη μανομετρία του ορθού ως σημαντικά αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης του συγγενούς μεγακόλου^{18,19}.

3. Παθολογοανατομική διάγνωση

Η παθολογοανατομική διάγνωση της νόσου του Hirschsprung με βιοψία του ορθού είναι απαραίτητη και επιβεβλημένη για την τεκμηρίωση της νόσου, προτού ο παιδοχειρουργός προχωρήσει σε επέμβαση για τη θεραπεία της.

Βιοψία ολικού πάχους (full thickness biopsy)

Λαμβάνεται ιστοτεμάχιο που πρέπει να περιλαμβάνει βλεννογόνο, υποβλεννογόνο και μυϊκό χιτώνα είτε διορθικά είτε με ανοικτή επέμβαση ώστε να καθοριστεί το μήκος του πάσχοντος εντέρου. Η βιοψία ολικού πάχους είναι δύσκολη στα νεογνά όπου το μήκος του ορθού είναι μικρό.

Μετά από κατάλληλη επεξεργασία των τομών του ιστοτεμαχίου και χρώσης αυτών, μελετάται η ύπαρξη γαγγλιακών κυττάρων στο μυεντερικό πλέγμα του Auerbach όπου τα γαγγλιακά κύτταρα είναι μεγαλύτερα και περισσότερα. Το ποσοστό διαγνωστικής προσέγγισης ανέρχεται στο 85% - 95%.

Οι παραπάνω εξετάσεις απαιτούν νοσηλεία στο νοσοκομείο, χορήγηση αναισθησίας, προεγχειρητική και μετεγχειρητική παρακολούθηση. Οι επιπλοκές που αναφέρονται είναι η ουλώδης στένωση στο σημείο λήψης της βιοψίας, η αιμορραγία και η διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου²⁰.

Βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού με λαβίδα Noblett (rectal suction biopsy tube)

Η βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού (rectal suction biopsy) λαμβάνεται με ειδική λαβίδα (λαβίδα Noblett ή RBT ή RBI2 (**Εικόνα 3**)).

Τα πλεονεκτήματά της σε σχέση με τη βιοψία ολικού πάχους είναι ότι δεν χρειάζεται αναισθησία, νοσηλεία, εγχείρηση ούτε προεγχειρητική ή μετεγχειρητική φροντίδα, δεν έχει επιπλοκές και είναι εύκολη τεχνικά.

Τα ιστοτεμάχια πρέπει να είναι κατάλληλα και επαρκή. Απαραιτήτως πρέπει να περιλαμβάνει υποβλεννογόνιο χιτώνα, να μην περιέχει λεμφοζίδιο και να μην έχει παρθεί από περιοχή δίπλα από τους σφικτήρες.



Εικόνα 3. A. Βιοψία δι απομυζήσεως
(rectal suction biopsy)

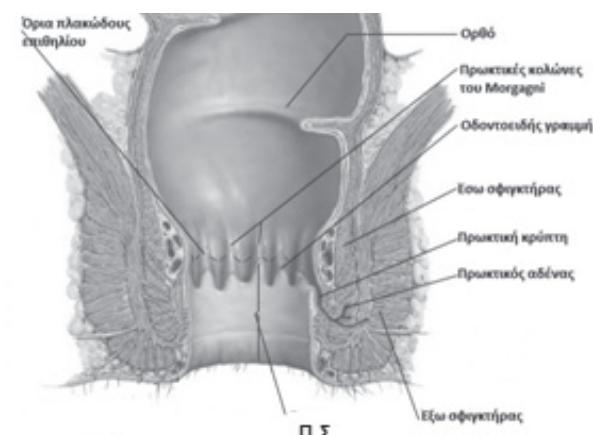
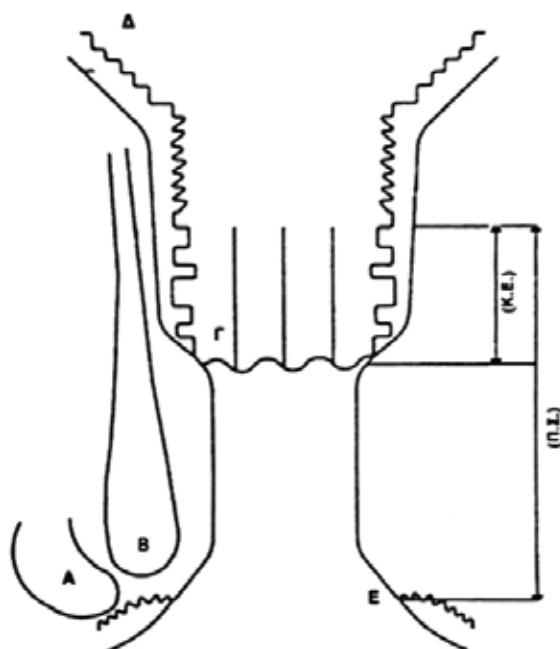


Εικόνα 3. B. Λαβίδες Βιοψίας
B. RBT



Εικόνα 3. B. Λαβίδες Βιοψίας,
A.Noblett

Εικόνα 3. B. Λαβίδες Βιοψίας
G.RB12



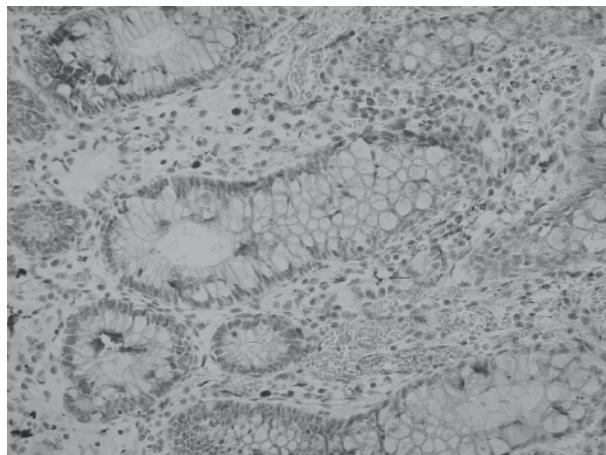
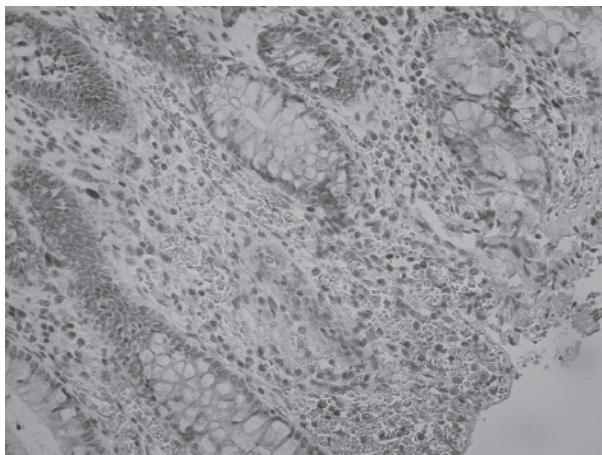
A:Έξω σφικτήρας, **B:**Έσω σφικτήρας, **Γ:**Κτενιοειδής ή οδοντοειδής γραμμή, **Δ:**Βλεννογόνος ορθού, **Ε:**Πρωκτικός δακτύλιος, **Π.Σ.:**Πρωκτικός σωλήνας, **K.E.:**Κυλινδρικό επιθήλιο

	Π.Σ.	K.E.
Νεογνά	20	6
Βρέφη	30	8
Παιδιά	40	10

Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση πρωκτού

Για τη λήψη ικανοποιητικού ιστοτεμαχίου, ο βλεννογόνος δεν πρέπει να είναι οιδηματώδης. Για τον λόγο αυτού ο υποκλυσμός γίνεται τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη βιοψία και, αν βρεθούν κόπρανα κατά την ώρα της λήψεως, γίνεται καθαρισμός με φυσιολογικό ορό

σε θερμοκρασία 37 βαθμών Κελσίου. Η λήψη πρέπει να διενεργείται σε ύψος μεγαλύτερο από 20, 30, 40 mm από τον πρωκτικό δακτύλιο ή 5, 8, 10mm από την κτενιοειδή γραμμή αντίστοιχα για νεογνά, βρέφη και παιδιά (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 5.

Αρνητική η ανοσοιστοχημική χρώση καλρετινίνης στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε ασθενή με νόσο Hirschsprung (Παθ/ανατομικό εργαστήριο Iασώ)

Μετά την αποκοπή του βλεννογόνου, αποσύρουμε τη συσκευή και αφαιρούνται τα τεμάχια με λεπτή βελόνη. Τοποθετούνται σε φορμόλη προκειμένου να εξετασθούν με ιστολογική μέθοδο (αιματοξυλίνη - εσσίνη) και με ανοσοιστοχημική μέθοδο (NSE και S100 πρωτεΐνη). Με τη NSE μπορούν να ανιχνευθούν άωρα γαγγλιακά κύτταρα στο πλέγμα του Meissner, ενώ με τη S100 καταδεικνύονται καλύτερα οι υπερτροφικές νευρικές ίνες. Θεωρείται ότι τα κύτταρα που είναι θετικά στη NSE και αρνητικά στη S100 είναι βέβαιο ότι πρόκειται για γαγγλιακά κύτταρα²¹.

Η εφαρμογή της ιστοχημικής μεθόδου με χρώση της Ache θεωρείται κατάλληλη μέθοδος για τη διάγνωση της νόσου, διότι με 1 - 2 τομές τίθεται ασφαλέστερα η διάγνωση²². Η μέθοδος πλεονεκτεί από τις άλλες, γιατί α) αποκαλύπτει το αγαγγλιακό κόλο, ακόμα και αν στο ιστοτεμάχιο δεν υπάρχουν γαγγλιακά κύτταρα, β) εάν το ιστοτεμάχιο είναι ανεπαρκές και ακόμα γ) αν έχει ληφθεί κοντά στην κτενιοειδή γραμμή. Το αποτέλεσμα λαμβάνεται εντός 2 ωρών. Θεωρείται θετική όταν ανευρίσκονται πολλές υπερτροφικές πεπαχυσμένες χολινεργικές ίνες στον υποβλεννογόνιο και κυρίως στον βλεννογόνο και την υπογαγγλιακή ζώνη. Ψευδώς θετικές περιπτώσεις αφορούσαν περιπτώσεις εντερικής νευρωνικής δυσπλασίας IND, ενώ σπάνια έχουν αναφερθεί ψευδώς αρνητικές²³. Σημαντική βοήθεια είναι η τροποποίηση της μεθόδου της Ache που

Θετική η ανοσοιστοχημική χρώση της καλρετινίνης στις ενδογενείς νευρικές ίνες/νευροινίδια του βλεννογόνου σε φυσιολογικό παχύ έντερο (Παθ/ανατομικό εργαστήριο Iασώ)

προσφέρει τη δυνατότητα της ανίχνευσης των ακετυλοχολινεργικών ινών σε 10 λεπτά και όχι σε 2 ώρες.

Όμως, τα παθολογοανατομικά εργαστήρια που εφαρμόζουν τη μέθοδο αυτή είναι λίγα, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη μεταχείριση του ιστοτεμαχίου, το οποίο πρέπει να είναι νωπό (a fresco) και να τεμαχιστεί εντός 2 ωρών με κατάλληλο προσανατολισμό, ώστε να ληφθούν οι απαιτούμενες τομές. Η δυσκολία αυτή στην επεξεργασία, που απαιτεί εκπαιδευμένο προσωπικό, καθώς και το υψηλό κόστος των αντιδραστηρίων αποτρέπουν σε κάποια κέντρα τη χρησιμοποίηση της μεθόδου αυτής^{24, 25}.

Η ανοσοιστοχημική μέθοδος με καρλετινίνη (carletinin immunostain - IHC) πρόσφερε τη λύση στα παραπάνω προβλήματα και ελάττωσε την πιθανότητα σφάλματος στη διάγνωση του συγγενούς μεγακόλου.

Η καλρετινίνη είναι ένα πρωτεϊνικό αντίσωμα που εκφράζεται ανοσοιστοχημικά στα γαγγλιακά κύτταρα των δύο νευρικών πλεγμάτων και στις ενδογενείς νευρικές ίνες/νευροινίδια του βλεννογόνου του γαγγλιακού τμήματος σε νόσο του Hirschsprung, καθώς και από φυσιολογικό έντερο²⁵. Η απουσία της έκφρασης της καλρετινίνης χαρακτηρίζει το αγαγγλιακό τμήμα του μεγακόλου και προσφέρει επιπρόσθετη διαγνωστική αξία στα εξεταζόμενα δείγματα^{24, 25, 26} (**Εικόνα 5**).

Αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη επειδή είναι απλή στην επεξεργασία, δεν γίνεται από εξειδικευμένο προ-

σωπικό και δεν απαιτεί άμεση επεξεργασία του παρασκευάσματος²⁷. Επιπλέον, απαιτεί λιγότερες τομές του ιστοτεμαχίου σε σχέση με τις άλλες μεθόδους²⁴. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η σίγουρη διάγνωση χωρίς ψευδώς θετικά αποτελέσματα ακόμα και σε αμφίβολες περιπτώσεις που προκύπτουν με την ακετυλοχοληνεστεράση²⁸. Το υψηλό ποσοστό των ασαφών βιοψιών, που ανέρχεται στο 17%, μπορεί να ελαττωθεί με την ανοσοιστοχημική αυτή μέθοδο, με αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας των αμφίβολων αποτελεσμάτων από 37,8% προ της χρήσης καλρετινίνης στο 11,9% με τη μέθοδο αυτή^{27,29}.

Η καλρετινίνη αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην οριστική διάγνωση δίνοντας θετική χρώση στα γαγγλιακά κύτταρα και τις ενδογενείς νευρικές ίνες/νευροινίδια, ενώ η ακετυλοχοληνεστεράση είναι χρήσιμη στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, αποκαλύπτοντας τη δράση του ενζύμου στις υπερτροφικές νευρικές ίνες²⁶. Ακόμα, μπορεί να εκτελείται στα κέντρα που δεν μπορούν να κάνουν ακετυλοχοληνεστεράση³⁰.

Το μέλλον της ανοσοιστοχημικής διάγνωσης με καλρετινίνη απαιτεί έρευνα για να διευκρινισθεί η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου και στη με-

ταβατική ζώνη, σε σπάνιους τύπους της νόσου Hirschsprung, σε υπογαγγιλόνωση και σε υπερβραχύ μεγάκολο^{31,32}.

Συμπέρασμα

Το ΣΜ εξακολουθεί να είναι πρόκληση για τους ιατρούς που εμπλέκονται στη διάγνωσή του.

Η έκλυση του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού στη μανομετρία του ορθού έχει ευαισθησία 83% και ειδικότητα 93%. Όμως, το ποσοστό του διαγνωστικού σφάλματος (ψευδώς θετικό ΣΜ) σε παιδιά με χρόνια δυσκοιλότητα είναι σημαντικό (7%). Η παθολογοανατομική εξέταση με βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού (rectal suction biopsy) με λαβίδα Noblett και η χρώση των ιστοτεμαχίων, ιστοχημικά (ακετυλοχοληνεστεράση) και ανοσοιστοχημικά (NSE, S100, καλρετινίνη) προσφέρει ευαισθησία υψηλότερη του 95% και ειδικότητα 100%.

Η παθολογοανατομική εξέταση σε συνδυασμό με την απουσία του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού στη μανομετρία αποτελούν τον πλέον αξιόπιστο συνδυασμό μεθόδων στη διάγνωση του συγγενούς μεγακόλου. ■

ABSTRACT

Diagnosis of HIRSCHSPRUNG's disease. A challenge for the present and the future

G.N. Pergamalis, Al.Chr. Oeconomopoulou, Y. Kafritsa, D. Xrisanthakis, A. Tiraskis, Z. Metaxa

The purpose of this study is to present the most reliable methods for the diagnosis of Hirschsprung's disease.

The clinical presentation of the disease in each age and imaging and laboratory tests which contribute to the documentation of diagnosis are described. Particular reference is made to anorectal manometry (absence of colorectal reflex) and suction biopsy of the rectum with immunohistochemical staining with calretinin, as they are gaining ground in the diagnostic armamentarium promising early diagnosis without anesthesia, surgery and hospitalization.

However, rectal suction biopsy and anorectal manometry, are the most reliable combination of methods in the diagnosis of Hirspsprung's disease.

KEY WORDS: HIRSCHSPRUNG's disease; anorectal manometry; rectal suction biopsy; carletinin

1. Langer JC, Hirschsprung disease, in Pediatric Surgery, AG Coran, 7th ed., 2012, 1265 - 1278
2. Teitelbaum DH, Coran AG, Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine, in Pediatric Surgery, O' Neil JA, 6th ed. 2006, 1514 - 1559
3. Orr J, Scobie W, Presentation and incidence of Hirschsprung's disease, BMJ 1983;287:1671
4. Martucciello G, Biocchi M, Dodero P et al., Total colonic aganglionosis associated with interstitial deletion of the long arm of chromosome 10, Pediatr Surg Int 1992;7:308 - 310
5. Amiel J, Lyonnet S: Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: A review, J Med Genet 2001;38:729 - 739
6. Kobayashi H, O'Briain D, Puri P, Lack of expression of NADPH - diaphorase and neural cell adhesion molecule (NCAM) in colonic muscle of patients with Hirschsprung's disease, J Pediatr Surg 1994;29:301 - 304
7. Yoneda A, Wang Y, O'Briain D, Puri P, Cell - adhesions molecules and fibroblast growth factor signaling in Hirschsprung's disease, Pediatr Surg Int 2001;17:299 - 303
8. Christensen J, Normal colonic motor function and relevant stricture, in Hirschsprung disease and allied disorders, Holschneider AM, Puri P, 2008, 79 - 93
9. Arliss J, Holgersen LO, Neonatal appendical perforation and Hirschsprung's disease, J Pediatr Surg 1990; 25:694
10. O'Neil JA, Rowe MI, Constipation and encopresis in Pediatric Surgery, 5th ed, 1998, 1381 - 1424
11. O'Donovan A, Habra G, Somers S et al., Diagnosis of Hirschsprung's disease, Am J Roentgenol 1996;167:517 - 520
12. Pochacrensky R, Leonidas JC, Rectosigmoid index, Am J Roentgenol 1975;123:770
13. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC, How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease, Am J Dis Child 1986; 140:881
14. Smith G, Cass D, Infantile Hirschsprung dis- ease : Is a barium enema useful? Pediatr Surg Int 1991;6:318 - 321
15. Emir H1, Akman M, Sarimurat N et al., Anorectal manometry during the neonatal period: its specificity in the diagnosis of Hirschsprung's disease, Eur J Pediatr Surg. 1999 Apr;9(2):101 - 3
16. Huang Y1, Zheng S, Xiao X., Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates, Pediatr Surg Int. 2009 ;25(1):41 - 5
17. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP et al., Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests, J Pediatr. 2005 ;146(6):787 - 92
18. Vult von Steyern K, Wingren P, Wiklund M, Visualisation of the rectoanal inhibitory reflex with a modified contrast enema in children with suspected Hirschsprung disease, Pediatr Radiol. 2013 Aug;43(8):950 - 7
19. MM Tabbers, C. Dilorenzo, MY Berger et al., Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence - Based Recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN, J Pediatr Gastr Nutr 2014; 58: 258 - 274
20. Andrassy RJ, Issaacs H, Weitzman JJ, Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease, Ann Surg 1981;193:419 - 24
21. Macenzie JM, Dixon MF, An immunohistochemical study of enteric neuronal plexi in Hirschsprung's disease, Histopath 1987;11:1055 - 1066
22. Petchasuwon C, Pintong J, Immunohistochemistry for intestinal ganglion cells and nerve fibers: aid in the diagnosis of Hirschsprung disease, J Med Assoc Thai 2000; 83 (11): 1402 - 9
23. Schimittenbecker PP, Schmidi A, Meier Ruge W et al., Rectal suction biopsy. Can it be sufficient to diagnose. Neuronal intestinal dysplasia, Eur J Pediatric Surg 1995;(5): 277 - 279
24. Alexandrescu S, Rosenberg H, Tatevian N,

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience, *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2955 - 61
25. Kapur RP, Reed RC, Finn LS et al., Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung Disease, *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(1):6 - 15
26. de Arruda Lourençao PL1, Takegawa BK, Ortolan EV et al., A useful panel for the diagnosis of Hirschsprung disease in rectal biopsies: calretinin immunostaining and acetylcholinesterase histochemistry, *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(4):352 - 6
27. Guinard - Samuel V, Bonnard A, De Lagausie P et al., Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease, *Mod Pathol.* 2009;22(10):1379 - 84
28. Gonzalo DH, Plesec T, Hirschsprung disease and use of calretinin in inadequate rectal suction biopsies, *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1099 - 102.
29. de Arruda Lourençao PL, Takegawa BK, Ortolan EV et al., Does calretinin immunohistochemistry reduce inconclusive diagnosis in rectal biopsies for hirschsprung disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):603 - 7
30. Kannaiyan L, Madabhushi S, Malleboyina R, Calretinin immunohistochemistry: A new cost - effective and easy method for diagnosis of Hirschsprung's disease, *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2013;18(2):66 - 8
31. Kaçar A1, Arikök AT, Azili MN et al., Calretinin immunohistochemistry in Hirschsprung's disease: An adjunct to formalin - based diagnosis, *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(3):226 - 33
32. Kapur RP, Calretinin - immunoreactive mucosal innervation in very short - segment Hirschsprung disease: a potentially misleading observation, *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(1):28 - 35