

Συγγενές megάκολο - Νόσος Hirschsprung Διάγνωση απλή - αξιόπιστη

Γ. Ν. Περγάμαλης

Χειρουργός Παίδων
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Ιατρικό Αθηνών - Μαρούσι

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να συγκρίνει τις διαγνωστικές μεθόδους της νόσου του Hirschsprung και να δείξει ότι η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών, με υποψία συγγενούς megακόλου, είναι απλή και αξιόπιστη. Προϋπόθεση βέβαια είναι η εφαρμογή της βιοψίας του ορθού με λαβίδα Noblett σε συνδυασμό με τις παθολογοανατομικές μεθόδους - Ακετυλ-χολινεστεράση, Ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) και S-100 πρωτεΐνη. Η διαγνωστική αυτή μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν υποβάλει τον ασθενή σε αναισθησία-εγχείρηση-νοσηλεία, δεν έχει επιπλοκές και η αξιοπιστία της προσεγγίζει το 100%.

Το συγγενές megάκολο ή αγαγγλιονικό κόλο ή νόσος του Hirschsprung έχει περιγραφεί από τον Harold Hirschsprung το 1887¹ και χαρακτηρίζεται από την απουσία γαγγλιακών κυττάρων στο υποβλεννογόνιο και μυεντερικό πλέγμα του πάσχοντος (αγαγγλιονικού) περιφερικού τμήματος συνήθως του παχέος εντέρου, και από διάταση και υπερτροφία του τοιχώματος του υγιούς (γαγγλιονικού) κεντρικού τμήματος του.

Υπάρχει φυσιολογική κινητικότητα στο κεντρικό (φυσιολογικό) τμήμα του παχέος εντέρου, ενώ υπάρχει έλλειψη περισταλτισμού στο περιφερικό (πάσχον) αγαγγλιονικό τμήμα, καθώς επίσης έλλειψη του ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού. Κατά συνέπεια δημιουργείται διαταραχή του φυσιολογικού μηχανισμού της κινητικότητας του παχέος εντέρου και της απόδευσης.

Το γαγγλιονικό τμήμα του εντέρου (φυσιολογικό) εμφανίζεται διατεταμένο λόγω της δυσκολίας προώθησης του εντερικού περιεχομένου και αύξησης της ενδοαυλικής πίεσης και με πεπαχυσμένο τοίχωμα λόγω της υπερτροφίας του μυϊκού τοιχώματος, ενώ το περιφερικά κείμενο παχύ έντερο (πάσχον) εμφανίζεται φυσιολογικό.

Η έλλειψη τμήματος στο μακρύ σκέλος του χρωματοσώματος 10 και συγκεκριμένα εντόπιση μετάλλαξης στην περιοχή q11 και q21 έχει βρεθεί σε ασθενείς με νόσο του Hirschsprung. Επιπλέον η ύπαρξη «γονιδίου Hirschsprung», και η διαταραχή ενός υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, υπεύθυνου για την ανάπτυξη του νευρικού πλέγματος του εντέρου, παρατηρούνται σε ασθενείς με αγαγγλιονικό κόλον^{2,3,4}.

Συχνότητα

Η συχνότητα της νόσου του Hirschsprung για άλλους συγγραφείς ανέρχεται σε 1 περίπτωση στις 4000 ζωντανών βρεφών, και για άλλους 1 περίπτωση στις 7000^{5,6}. Είναι πιο συχνή στη λευκή φυλή, λιγότερο συχνή στη μαύρη και πάρα πολύ σπάνια

στην κίτρινη φυλή. Παρατηρείται συχνότερα στα άρρενα παρά στα θήλεα (4:1), και το βάρος γεννήσεως τους είναι σε αναλογία 90% περίπου, πάνω από 2700gr^{7,8}.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ HIRSCHSPRUNG

Το συγγενές megákolο εντοπίζεται κατά περίπου 77% στο ορθοσιγμοειδές και κατά 15% σε ολόκληρο το παχύ έντερο⁹.

	Polley¹⁰	Klein-Philippart¹¹	Vane-Grosfield¹²	Swenson¹³
Ορθοσιγμοειδές	74	62	81	73
Μακρύ τμήμα εντερού	11	26	10	24
Ολικό κόλον	15	12	9	3

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ HIRSCHSPRUNG

Η διάγνωση της νόσου του Hirschsprung θα τεθεί από, την κλινική εικόνα, και τον παρακλινικό έλεγχο ακτινολογικό, βιοχημικό, ηλεκτρομυογραφικό, ηλεκτροοπτικό και τη μανομετρία. Τη σφραγίδα όμως της διάγνωσης θα βάλει η παθολογοανατομική προσέγγιση (ιστολογική, ιστοχημική, ανοσοϊστοχημική).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Νεογνική ηλικία. Η νόσος του Hirschsprung στη νεογνική ηλικία εκδηλώνεται σε ποσοστό 70-80% με κλινική εικόνα οξείας εντερικής απόφραξης, η οποία εμφανίζεται με μετεωρισμό της κοιλιάς και χολώδεις εμέτους και συνδυάζεται με καθυστερημένη αποβολή του μηκωνίου. Σημαντική διαγνωστική αξία για τη νόσο του Hirschsprung, έχει ο χρόνος αποβολής μηκωνίου. Το 95% των φυσιολογικών νεογνών αποβάλλουν μηκόνιο μέσα στο πρώτο 24/ωρο της ζωής^{9,14}.

Σε μία σειρά 268 νεογνών που έπασχαν από νόσο του Hirschsprung, αποβολή μηκωνίου είχαν μέσα στο πρώτο 24/ωρο μόνο το 6%, μέσα στο 2^ο 24/ωρο το 37% και μετά το 2^ο 24/ωρο το 57% των περιπτώσεων⁸.

Το περίπου 30% των νεογνών εμφανίζει τη νόσο με βαριά εντεροκολίτιδα, η οποία οφείλεται σε ισχαιμική νέκρωση του βλεννογόνου του εντέρου ύπερθεν του αγγλιονικού τμήματος του, και εκδηλώνεται με οξεία διάταση κοιλιάς, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυκαρδία, κυάνωση, γογγυσμό, οξέωση, αφυδάτωση, σημεία εντερικής απόφραξης, υψηλό πυρετό και μεγάλη αποβολή δύσοσμων αιμορραγικών διαρροϊκών κενώσεων.

Στη νεογνική περίοδο το αγγλιονικό κόλο μπορεί επίσης να προκαλέσει διάτρηση της σκωληκοειδούς και περιτονίτιδα^{8,15}

Βρεφική ηλικία. Στα βρέφη η νόσος εκδηλώνεται με χρόνια δυσκοιλιότητα, αποβολή κοπράνων «σαν κόπρανα κασίκας», από την γέννηση του βρέφους, κολικοειδή κοιλιακά άλγη, προοδευτικό μετεωρισμό και ψηλαφητές κοπρανώδεις μάζες στην κοιλιά. Η δυσκοιλιότητα και η εκδήλωση των κλινικών σημείων αρχίζει συνήθως όταν διακόπτεται ο θηλασμός και η σίτιση γίνεται με γάλα αγελάδας. Αυτό οφείλεται στο ότι κατά τη διάρκεια του θηλασμού οι κενώσεις είναι σχετικά υδαρείς και ευκολότερα διέρχονται από το πάσχον τμήμα του παχέος εντέρου. Μπορεί βέβαια και στη βρεφική ηλικία να παρατηρηθεί βαριάς μορφής κολίτιδα από κοπρόσταση,

παράδοξες διάρροιες με βλέννη και αίμα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οιδήματα και υποπρωτεϊναιμία. Περιγράφονται επίσης περιπτώσεις υδρονέφρωσης, υδροουρητήρα και ουρολοίμωξης. Οι καταστάσεις αυτές οφείλονται αποκλειστικά σε πιεστικά φαινόμενα που ασκεί το διατεταμένο τμήμα του κόλου και όχι σε κακή νευρώση αυτών των οργάνων¹⁶.

Παιδική ηλικία. Στα μεγαλύτερα παιδιά και στα παιδιά της προσχολικής ηλικίας η νόσος εκδηλώνεται με χρόνια δυσκοιλιότητα, έλλειψη της τάσης για αφόδευση, διάταση της κοιλίας, ψηλάφηση κοπρανωδών μαζών στην κοιλιά, και σε ποσοστό 6-8% με εικόνα εντερικής απόφραξης¹⁷.

Η διαφορική διάγνωση στο νεογνό πρέπει να γίνει από ειλεό εκ μηκωνίου, βύσμα μηκωνίου, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, malrotation, ατρησία λεπτού εντέρου και παθολογικές καταστάσεις όπως σήψη, υποθυρεοειδισμός και νευρωνική εντερική δυσπλασία (neuronal intestinal dysplasia).

Στα μεγαλύτερα παιδιά διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από το λειτουργικό megacolon (ιδιοπαθές megacolon, ιδιοπαθές megaorθό) λόγω χρόνιας δυσκοιλιότητας. Δεν παρατηρούνται ανατομικές βλάβες, αλλά υπάρχουν νευρογενείς και ψυχογενείς διαταραχές και για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης η οποία ταλαιπωρεί το παιδί και όλη την οικογένεια απαιτείται συστηματική ψυχοθεραπεία και εκμάθηση στο παιδί της λειτουργίας της αφόδευσης. Το λειτουργικό megacolon εμφανίζεται μετά τον 6 μήνα της ζωής του παιδιού, δεν υπάρχει διάταση της κοιλίας, ενώ κοπρανώδεις μάζες ψηλαφώνται στην αριστερή κοιλία και όχι σε όλη την κοιλία όπως συνήθως συμβαίνει στη νόσο του Hirschsprung. Κατά τη δακτυλική εξέταση το ορθό είναι γεμάτο κόπρανα, η λήκυθος διατεταμένη και υπάρχει αληθής ακράτεια εξ υπερπληρώσεως (εγκόπριση) η δε περιπρωκτική περιοχή είναι πάντοτε λερωμένη. Η εμφάνιση αυτών των σημείων παρατηρείται μόνο στο 3% του τυπικού αγαγγλιονικού κόλου και αφορά περιπτώσεις υπερβραχέος megacolon. Παιδιά με ψυχολογικά προβλήματα, διαταραγμένες οικογενειακές σχέσεις όπως και παιδιά με πνευματική καθυστέρηση είναι δυνατόν να εμφανίζουν κλινική εικόνα αγαγγλιονικού κόλου^{17,18}.

Υπάρχει πολλές φορές μεγάλη δυσκολία να διακρίνει ο κλινικός ιατρός το ιδιοπαθές megacolon-ιδιοπαθές megaorθό από το συγγενές megacolon και μάλιστα γνωρίζοντας ότι η μορφή του υπερβραχέος megacolon δεν διαφέρει κλινικά αλλά ούτε και ακτινολογικά από το ιδιοπαθές megaorθό. Την απάντηση σε αυτές τις περιπτώσεις θα τη δώσει η βιοψία.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια αλλά και σε κατακεκλιμένη θέση δεν είναι παθογνωμονική της νόσου του Hirschsprung.

Ο βαριούχος υποκλυσμός διενεργείται σύμφωνα προς την τροποποίηση της υπό του Swenson, Newhauser και Pickett εφαρμοσθείσης αρχικά τεχνικής, με αραιό διάλυμα βαρίου και με πίεση ε 60-90 cm στήλης H₂O για την πλήρωση του εντέρου¹⁹. Πρέπει να αποφεύγονται υποκλυσμοί και δακτυλικές εξετάσεις των νεογνών, βρεφών και παιδιών, τα οποία πρόκειται να υποβληθούν σε εξέταση βαριούχου υποκλυσμού, διότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να έχουμε παθητική διάταση της εστενωμένης (αγαγγλιονικής) μοίρας και ελάττωση της διάτασης του φυσιολογικώς νευρουμένου εντέρου από τους καθαρτικούς υποκλυσμούς, με αποτέλεσμα παραπλανητικά ακτινολογικά ευρήματα.

Με τον βαριούχο υποκλυσμό, παρατηρούμε το σχετικώς εστενωμένο τμήμα του εντέρου και ύπερθεν αυτού το διατεταμένο φυσιολογικό τμήμα του εντέρου (γαγγλιονικό κόλο). Μεταξύ των δύο αυτών τμημάτων υπάρχει η μεταβατική ζώνη η οποία εμφανίζεται σαν κώνος. Στη μεταβατική ζώνη συχνά παρατηρείται οδοντωτή παρυφή που οφείλεται στην πάχυνση των πτυχών του βλεννογόνου. Επιπλέον, στο γαγγλιονικό (φυσιολογικό) τμήμα του εντέρου εμφανίζονται παράλληλα εγκάρσιες πτυχές που είναι απότοκοι της υπερτροφίας κατά τόπους και υπερπλασίας των ινών της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας.

Μετά την πάροδο 24 ωρών από τον βαριούχο υποκλυσμό διενεργείται ακτινολογικός έλεγχος. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει καθυστέρηση της αποβολής του διαλύματος το οποίο είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου^{20,21}. Σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα στον καθυστερημένο ακτινολογικό έλεγχο το βάριο εμφανίζεται ως συμπαγής μάζα στο ορθό και το σιγμοειδές.

Με τον βαριούχο υποκλυσμό ελέγχεται και η σχέση εγκαρσίας διαμέτρου του ορθού προς αυτήν του σιγμοειδούς. Η σχέση αυτή καλείται ορθοσιγμοειδικός δείκτης (ΟΣΔ= εγκάρσια διάμετρος ορθού/ εγκάρσια διάμετρος σιγμοειδούς) με φυσιολογικές τιμές $1 \leq > 1$. Στο συγγενές megacolon ο ΟΣΔ είναι < 1 ²².

Τα ακτινολογικά αυτά ευρήματα που αναφέρθηκαν δεν υπάρχουν στο ολικό αγαγγλιονικό κόλο και στο υπερβραχύ megacolon.

Το ποσοστό σφάλματος στην ακτινολογική διάγνωση του megacolon κυμαίνεται από 8-24% (Swenson⁸ 24%, Lister²³ 13%, Klein^{11,24} 8%). Οι Taxman, Yulish και Rothstein²⁵ ανεβάζουν το ποσοστό των ψευδώς θετικών σε 20% και των ψευδώς αρνητικών σε 43%. Ο βαριούχος υποκλυσμός δεν πρέπει να γίνεται σε περιπτώσεις εντεροκολίτιδας λόγω του κινδύνου διάτρησης.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στον ποσοτικό προσδιορισμό της ακετυλχολινεστεράσης (AchE) σε ορθικό ιστό, ή της AchE σε ερυθρά αιμοσφαίρια και της ψευδοχολινεστεράσης στον ορό του αίματος. Η μέθοδος αυτή είναι από τις πιο πρόσφατες, και θεωρείται σχετικά απλή, αφού η διάγνωση της νόσου του Hirschsprung γίνεται μόνο με απλή αιμοληψία, είναι όμως στα πρώτα στάδια μελέτης ώστε να θεωρείται αξιόπιστη¹⁷.

ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μέθοδος μελέτα τη διαταραχή της κινητικότητας του μυϊκού τοιχώματος του εντέρου μέσω ενός ηλεκτροδίου, το οποίο καταγράφει τις βιοηλεκτρικές μεταβολές. Το ηλεκτρόδιο έχει τη δυνατότητα να μετακινείται και να προωθείται μέσου του ορθού ή της κολοστομίας σε οποιοδήποτε επίπεδο του κόλου.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν χρειάζεται αναισθησία, αντικαθιστά την ταχεία βιοψία και μετρά το μήκος του αγαγγλιονικού κόλου με προσδιορισμό της βιοηλεκτρικής μεταβατικής ζώνης. Έχει ποσοστό επιτυχίας 90-98%²⁶.

ΗΛΕΚΤΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μέθοδος αυτή αποτελεί βελτίωση της μεθόδου της ακτινοκινηματογραφίας και εφαρμόστηκε πρώτα από τον Pellerin. Εδώ η εικόνα της ακτινοκινηματογραφίας αναλύεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή και συγκρίνεται με φυσιολογικά

αφοδευσιογραφήματα. Η μέθοδος αυτή είναι ακριβέστατη και με αυτήν μνημονεύεται επιτυχία σε ποσοστό που αγγίζει το 99%²⁷.

ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μανομετρία διερευνά τις πιέσεις στο ορθό και τον πρωκτικό σωλήνα όπως και την ύπαρξη ή απουσία του ορθοπρωκτικού αντανάκλαστικού²⁸.

Στο φυσιολογικό ορθό, όταν αυξηθεί η πίεση στη λήκυθο, παρατηρείται ελάττωση της πίεσης στον πρωκτικό σωλήνα και έτσι είναι δυνατή η αφόδευση. Το αντανάκλαστικό αυτό δεν παρατηρείται σε άτομα στα οποία υπάρχει απουσία γαγγλιακών κυττάρων (νόσος του Hirschsprung), όπου η αύξηση της πίεσης στη λήκυθο συνοδεύεται από αύξηση της πίεσης στον πρωκτικό σωλήνα^{29,30,31}.

Η μέθοδος δεν είναι επεμβατική, δεν χρειάζεται αναισθησία, είναι ανώδυνος και μπορεί εύκολα να ξαναχρησιμοποιηθεί όποτε θέλουμε.

Σε μελέτες και σειρές εργασιών βρέθηκε ότι το ορθοπρωκτικό αντανάκλαστικό παράγεται μόνο στο 11% τις πρώτες δύο μέρες της ζωής των νεογνών, στο 50% μετά την τρίτη ημέρα και σε όλα τα υγιή νεογνά μετά την 12η ημέρα^{32,33}.

Το ορθοπρωκτικό αντανάκλαστικό καταγράφεται σε ποσοστό μέχρι και 95% στις περιπτώσεις δυσκοιλότητας αλλά όχι σε νόσο του Hirschsprung. Από πολλούς προτείνεται ως αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος διάγνωσης για τη νόσο του Hirschsprung^{33,34}.

Στα νεογνά το ορθοπρωκτικό αντανάκλαστικό παράγεται στο 80% των περιπτώσεων. Αυτό οφείλεται στο μικρό μήκος του πρωκτικού σωλήνα στην ηλικία αυτή και στην ατελή ωρίμανση του μηχανισμού του αντανάκλαστικού που ολοκληρώνεται μετά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες της ζωής του νεογνού, γι' αυτό και η μανομετρική εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 2-3 εβδομάδες και εάν πάλι το αποτέλεσμα είναι αμφίβολο, η έρευνα πρέπει να ολοκληρωθεί με ακτινολογικό έλεγχο, λήψη βιοψίας και ιστοχημική μελέτη³⁵.

Με τη μανομετρία η πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος είναι ανάλογα με τους ερευνητές από 0% έως 62%^{36,37} και ψευδώς αρνητικού από 0% έως 24%^{37,38}.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

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

Βιοψία ολικού πάχους

Λαμβάνεται ιστοτεμάχιο που πρέπει να περιλαμβάνει βλεννογόνο, υποβλεννογόνο και μυϊκό χιτώνα, είτε διορθικά είτε με ανοικτή εγχείρηση, εφ' όσον πρέπει να καθοριστεί η έκταση του αγγλιονικού τμήματος του εντέρου. Η βιοψία ολικού πάχους είναι δύσκολη σε 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 πλέγμα του Auerbach όπου τα γαγγλιακά κύτταρα είναι μεγαλύτερα και πολυπληθέστερα από ότι στο πλέγμα του Meissner. Το ποσοστό διαγνωστικής προσέγγισης ανέρχεται στο 85-95%.

Οι παραπάνω εξετάσεις απαιτούν νοσηλεία σε νοσοκομείο, χορήγηση αναισθησίας, προεγχειρητική αγωγή και μετεγχειρητική παρακολούθηση. Οι

επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν είναι η ουλώδης στένωση στο σημείο της λήψεως του ιστοτεμαχίου, η αιμορραγία και η διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου^{17,18,39}.

Βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού με λαβίδα Noblett

Η βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού (suction biopsy), λαμβάνεται με ειδική λαβίδα (λαβίδα Noblett)⁴⁰

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

Τα ιστοτεμάχια πρέπει να είναι κατάλληλα και επαρκή και βέβαια αυτό προϋποθέτει εμπειρία στην τεχνική λήψης. Ανεπαρκές χαρακτηρίζεται το δείγμα αν δεν περιέχει υποβλεννογόνιο χιτώνα, αν περιέχει λεμφοζίδιο και αν έχει ληφθεί από περιοχή δίπλα στους σφιγκτήρες. Η ανεπάρκεια του υλικού είναι και ο σημαντικότερος λόγος που το ιστολογικό αποτέλεσμα είναι πολλές φορές αμφίβολο. Για να πάρουμε ικανοποιητικό ιστοτεμάχιο, ο βλεννογόνος δεν πρέπει να είναι οίδηματώδης. Για το λόγο αυτό απαγορεύονται οι δακτυλικές εξετάσεις και οι υποκλυσμοί πριν από την βιοψία. Ο υποκλυσμός γίνεται τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη λήψη βιοψίας και αν βρεθούν κόπρανα στο ορθό κατά την ώρα της λήψεως, τότε γίνεται καθαρισμός αυτού με φυσιολογικό ορό θερμοκρασίας σώματος.

Η λήψη της βιοψίας πρέπει να διενεργείται σε ύψος μεγαλύτερο από 20, 30 ή 40 mm από τον πρωκτικό δακτύλιο ή 6, 8, 10 mm από την κτενιοειδή γραμμή αντίστοιχα για τα νεογνά, βρέφη και παιδιά.(Σχήμα 1)⁴¹. Μετά την αποκοπή του βλεννογόνου, αποσύρουμε την λαβίδα Noblett από το ορθό και αφαιρούμε τα ιστοτεμάχια με λεπτή βελόνη με ιδιαίτερη προσοχή για να μην καταστραφούν. Τοποθετούνται σε εμποτισμένη γάζα με φυσιολογικό ορό προκειμένου να εξετασθούν με ιστοχημική μέθοδο (ακετυλ-χολινεστεράση)⁴² και σε φορμόλη προκειμένου να εξετασθούν ιστολογικά (Αιματοξυλίνη- Εωσίνη)⁴³ και με ανοσοϊστοχημική μέθοδο (ειδική νευρωνική ενολάση NSE και S-100 πρωτεΐνης DAKO με τη μέθοδο PAP)⁴⁴.

Το ιστολογικό κριτήριο που θέτει τη διάγνωση είναι η απουσία γαγγλιακών κυττάρων. Ιδιαίτερα έχει απασχολήσει τους ερευνητές ο αριθμός των τομών που πρέπει να εξετάζονται. Υπάρχουν ερευνητές και πρωτόκολλα τα οποία προτείνουν 20, 75 ή 100 τομές ανά περίπτωση^{45,46}, ώστε να μειώνεται η πιθανότητα να υπάρχουν γαγγλιακά κύτταρα τα οποία δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευθούν. Στις περιπτώσεις αυτές, σαν βοηθητικά μέσα χρησιμοποιούνται και οι ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις (NSE) και (S-100) Με την NSE μπορούν να ανιχνευθούν άωρα γαγγλιακά κύτταρα στο πλέγμα του Meissner, τα οποία μπορεί να είναι δύσκολο να ανιχνευθούν με χρώσεις ρουτίνας, ενώ με την S-100 με την οποία χρώνονται τα δορυφόρα κύτταρα, καταδεικνύονται καλύτερα τα γαγγλιακά κύτταρα. Θεωρείται ότι τα κύτταρα τα οποία είναι θετικά στην NSE και αρνητικά στην S-100 είναι βέβαιο ότι είναι γαγγλιακά κύτταρα⁴⁴.

Η εφαρμογή της ιστοχημικής χρώσεως της ακετυλ-χολινεστεράσης θεωρείται η πλέον κατάλληλη μέθοδος για τη διάγνωση της νόσου του Hirschsprung, διότι με 1-2 τομές τίθεται ασφαλέστερα η διάγνωση^{42,47,48}

Η τεχνική αυτή αποσκοπεί στον προσδιορισμό της δραστηριότητας της ακετυλχολινεστεράσης (AChE) της οποίας η δραστηριότητα (activity) είναι αυξημένη στο αγγλιονικό κόλον " Η μέθοδος πλεονεκτεί απέναντι στις άλλες μεθόδους, γιατί αποκαλύπτει το αγγλιονικό κόλο ακόμη και αν στο ιστοτεμάχιο δεν περιέχονται γαγγλιακά κύτταρα, εάν αυτό είναι ανεπαρκές και ακόμη εάν έχει ληφθεί κοντά στην

κτενιοειδή γραμμή, Η μέθοδος αυτή μπορεί να δώσει απάντηση σε μικρό χρονικό διάστημα (δύο ώρες), Η διάγνωση συνίσταται στην ανεύρεση πολλών τραχείας υφής πεπαχυμένων χολιενεργικών ινών στον υποβλεννογόνο και κύρια στον βλεννογόνο και ιδιαίτερα στην υπογαγγλιακή ζώνη (Εικόνα 1).

Λίγες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά ως ψευδώς αρνητικές^{49,50} καθώς επίσης και ψευδώς θετικές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που αφορούσαν νευρωνική εντερική δυσπλασία⁵¹. Σε μία σειρά 444 ασθενών μόνο ένας ήταν ψευδώς αρνητικός³⁹.

Στη νευρωνική εντερική δυσπλασία υπάρχουν υπερπλαστικά γάγγλια, σε αντίθεση με την μικρή έως μέτρια δραστηριότητα της ακετυλ-χολινεστεράσης. Μετριοούνται ο αριθμός των γαγγλιακών κυττάρων και το μέγεθος τους. Οι μετρήσεις αυτές και η μέτρια δραστηριότητα της ακετυλχολινεστεράσης είναι τα μόνα σημεία που θέτουν την διάγνωση, της νευρωνικής εντερικής δυσπλασίας. Για να τεθεί αυτή η διάγνωση οι βιοψίες που λαμβάνονται θα πρέπει αποκλειστικά, εκτός από βλεννογόνο να περιλαμβάνουν και υποβλεννογόνο στιβάδα. Πολλές φορές όμως το υλικό δεν περιλαμβάνει βλεννογόνο και χρειάζεται επανάληψη της βιοψίας. Σε μία σειρά του Schimttenebeche το 1995, αυτό αποτελούσε το 34,2% των περιπτώσεων⁵².

Η βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού με λαβίδα Noblett σε συνδυασμό με τις παθολογοανατομικές μεθόδους της ακετυλχολινεστεράσης, NSE και S100 πρωτεΐνης γιά τη διάγνωση ασθενών με υποψία συγγενούς μεγακόλου, εφαρμόστηκε πρώτη φορά στη χώρα μας το 1994 στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Παιδοχειρουργική κλινική Α.Π.Θ. - Εργαστήριο Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής Α.Π.Θ.). Η πρώτη ανακοίνωση έγινε στο 12^ο Βορειοελλαδικό Συνέδριο στη Θεσσαλονίκη το 1997⁴¹ και η δεύτερη στο 38^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικής το 2000 στη Κω⁵³.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 515 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 9 χρονών με χρόνια δυσκοιλιότητα, οι οποίοι διερευνήθηκαν για συγγενές μεγακόλο με βιοψία ορθού δι' απομυζήσεως με λαβίδα Noblett.

Οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο ομάδες. Στην πρώτη (Α) ομάδα (400 ασθενείς) 1984-1994, τα ιστοτεμάχια μελετήθηκαν ιστολογικά με χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης και διαπιστώθηκαν 33 περιπτώσεις (8,25%) συγγενούς μεγακόλου. Στην δεύτερη (Β) ομάδα (115 ασθενείς) 1994-1999, τα ιστοτεμάχια μελετήθηκαν ιστολογικά με αιματοξυλίνη-εωσίνη, ιστοχημικά με την μέθοδο της ακετυλ-χολινεστεράσης και ανοσοιστοχημικά με την ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) και την S-100 πρωτεΐνη και διαπιστώθηκαν 12 περιπτώσεις (10,4%) συγγενούς μεγακόλου.

Από την (Α) ομάδα σε 170 ασθενείς (42,5%) χρειάστηκε επανάληψη της βιοψίας διότι το υλικό ήταν ανεπαρκές, και σε 97 ασθενείς (24,2%) χρειάστηκε λήψη βιοψίας ολικού πάχους εγχειρητικά λόγω αμφιβολίας της διάγνωσης. Από αυτούς 5(5,1%) εμφάνισαν μετεγχειρητική αιμορραγία και 3 (3,0%)μετεγχειρητική στένωση

Από την (Β) ομάδα σε 16 ασθενείς (13,9%) χρειάστηκε επανάληψη της βιοψίας λόγω ανεπαρκούς υλικού, αλλά κανένας δεν χρειάστηκε περαιτέρω έρευνα και μόνον ένας ασθενής εμφάνισε μικρή αιμορραγία τις επόμενες έξι ώρες, η οποία αποκαταστάθηκε αυτόματα.

Στην (Α) ομάδα 97 ασθενείς νοσηλεύθηκαν για χρονικό διάστημα 2 ημερών, υπεβλήθησαν σε αναισθησία, εγχείρηση και εμφάνισαν επιπλοκές, ενώ στην (Β) κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε νοσηλεία, αναισθησία ή εγχείρηση και δεν εμφάνισε επιπλοκές. Δεν είχαμε κανένα ψευδώς θετικό ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα σε καμία ομάδα⁵³.

Σημαντική βοήθεια στο χειρουργό είναι η τροποποίηση της μεθόδου της ακετυλχολινεστεράσης του Meire Ruge , από τους Hiroyuki και Kobayashi⁵⁴ και η οποία προσφέρει τη δυνατότητα της ανίχνευσης των ακετυλχολινεργικών ινών σε χρόνο 10 min και όχι δύο ωρών όπως είναι η κλασική τεχνική. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται ως ταχεία μέθοδος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση του αγγαλιονικού τμήματος του εντέρου και αναλόγως να σχεδιασθεί η επέμβαση.

Η βιοψία δι' απομυζήσεως βλεννογόνου του ορθού (rectal suction biopsy) με λαβίδα Noblett σε συνδυασμό με τις παθολογοανατομικές μεθόδους της ακετυλχολινεστεράσης, NSE και S100 πρωτεΐνης είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος στη διάγνωση της νόσου του Hirschsprung (αγγίζει το 100%) και επιπλέον δεν υποβάλλει τον ασθενή σε αναισθησία, εγχείρηση, νοσηλεία και δεν έχει επιπλοκές.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirschsprung H. Stuhltragheit neugeborner in folge von dilatation and hypertrophie des colons Jahrb Kindechir 1887; 27: 1-7.
2. Martuccio G et al. Total colonic aganglionosis associated with interstitial deletion of the long arm of chromosome 10. *Pediatr Surg Int* 1992; 7: 308.
3. Luo Y et al: Close linkage with the RET protooncogene and boundaries of deletion mutations in autosomal dominant Hirschsprung disease. *Human Molec Genet* 1993; 2: 1803.
4. Schuchardt A et al. Defects in the Kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor ret. *Nature* 1994; 367: 380
5. Russel MB, Russel CA, Niebuhr E: An epidemiological study of Hirschsprung's disease and additional anomalies, *Acta Paediatr* 83:68, 1994.
6. Spouge D, Baird PA: Hirschsprung's disease in a large birth cohort, *Teratology* 32:171, 1985.
7. Sherman JO et al: A 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures, *J Pediatr Surg* 24:833, 1989.
8. Swenson O, Sherman J.O. and Fisher J.H. Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients. *J Pediatr Surg* 1973; 8: 587.
9. Ehrenpreis Th. Hirschsprung's disease. Yearbook Medical Publishers, Chicago 1970;
10. Polley T, Coran A, Wesley J: A ten year experience with ninety-two cases of Hirschsprung disease. Including sixty-seven consecutive endorectal pull-through procedures, *Ann Surg* 202:349, 1985
11. Klein MD, Philippart AL: Hirschsprung's disease: three decades experience at a single institution, *J Pediatr Surg* 28:1291, Discussion 1293, 1993
12. Vane D, Grosfeld J: Hirschsprung's disease experience with Duhamel operation in 195 cases, *Pediatr Surg Int* 1:95, 1986
13. Swenson O et al: The treatment and postoperative complications of congenital megacolon: a 25 year follow up, *Ann Surg* 182:266, 1975
14. O'Neil JA, Rowe MI, Grosfeld J, Fonkalsrud EW, Coran AG : *Pediatric Surgery : Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine*. Ed 5, 1998, ch 94 p 1381-1424

15. Arliss J, Holgersen LO: Neonatal appendical perforation and Hirschsprung's disease, *J Pediatr Surg* 25:694, 1990
16. Lester W. Martin. *Pediatric Surgery*. Thomas M Holder and Keith W Ashraft 1980. WB Saunders Company Philadelphia, London, Toronto.
17. Δημόπουλος Χ. Διδακτορική διατριβή. Θεσσαλονίκη 2000.
18. O'Neil JA, Rowe MI, Grosfeld J Fonkalsrud EW, Coran AG : *Pediatric Surgery : Constipation and encopresis*. Ed 5, 1998, ch 96 p 1381-1424
19. Swenson O, Nieuhauser BD, Pickett LK. New concepts of the etiology, diagnosis and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Pediatr* 1949; 4: 201-209.
20. Berdon WE and Baker DH. The roentgenographic diagnosis of Hirschsprung's disease in Infancy. *Am J Roentgenol* 1965; 93: 432.
21. Evans W and Willis R. Hirschsprung's disease - the roentgen diagnosis in infants. *Am Journal Roentgenol* 1957; 78: 1024.
22. Pochacrensky R and Leonidas JC. Recto-sigmoid index. *Am J Roentgenol* 1975; 123: 770.
23. Lister J: Hirschsprung: the man and the disease, *J Roy Coll Surg Edinb* 22:378,1977.
24. Klein MD et all: Hirschsprung's disease in the newborn, *J Pediatr Surg* 19:370, 1984.
25. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC: How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease, *Am J Dis Child* 140:881, 1986.
26. Marin AM, Rivarola A and Carcia H. Electromyography of the rectum and Colon in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 547.
27. Arhan P, Faverdin Cl, Persoz B, Devroede Ch, Dubois F, Dornic C, Pellerin D. Relationship between viscoelastic properties of the rectum and anal pressure in man. *J Appl Phys* 1976; (5) 41: 637.
28. Schuster MM., Hookman TR., Mandeloff Al. Simultaneous manometric recording of internal and external anal sphincter reflexes. *Bull John Hopkins Hosp* 1965; 116:78.
29. Schuster MM, Hendrix TR and Mandeloff A.K. The internal and sphincter response. Manometric studies on its normal physiology, neural pathways and alteration in bowel disorders 1963. *J Clin Invest* 42:196.
30. Schuster MM. 1968. Motor action of rectum and anal sphincters in continence and defecation. In *Handbook of Physiology Alimentary Canal* Washington D.C. An Soc Physiol Soc Sect 6 Vol IV Chapt 103 p. 2121-2146.
31. Schuster MN (1975). Diagnostic value of anal sphincter pressure measurements. *Hosp Pract* 1975; 8: 115-122
32. Holschneider AM, Kellner E, Streib P. And Sippel WG. The development of anorectal continence and its significance in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 11: 151-156. 1976
33. Boston VE and Scott JES. Anorectal manometry as a diagnostic method in the neonatal period. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 9-16.
34. Mishalany H, Suzuki H, Yokohama J. Report on the first International Symposium of anorectal manometry. *J Pediatr Surg* 1989; 4: 356-359.
35. Αναγνωστόπουλος Δ. Η μέτρηση των παραμέτρων της εξωδοελαστικότητας του τοιχώματος του ορθού στη νόσο του Hirschsprung. Διατριβή για υφηγεσία, Θεσσαλονίκη 1984.
36. Loening-Baucke VA: Anorectal manometry: experience with strain gauge pressure transducers for the diagnosis of Hirschsprung's disease, *J Pediatr Surg* 18:595,1983

37. Tamate S, Shiokawa C, Yaneda C, Takenchi S and Nakahima M. Manometric diagnosis in Hirschsprung's disease in the neonatal period. *J Pediatr Surg* 1984; 19:285-286.
38. Meunier P, Marechal JM, Mollard P: Accuracy of the manometric diagnosis of Hirschsprung's disease *J Pediatr Surg* 13:411,1978
39. Andrassy RJ, Issaacs H, Weitzman JJ. Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Ann Surg* 1981 ; 193: 419-24.
40. Noblett HR. A rectal suction biopsy .Tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1969; 4:4, 405-408.
41. Κωστόπουλος Ι, Γ. Περγάμαλης, Γ. Καραγιαννοπούλου, Β. Καλούση, Δ. Αναγνωστόπουλος, Κ. Παπαδημητρίου. Διάγνωση της νόσου του Hirschsprung με ιστοχημικό προσδιορισμό ακετυλχολινεστεράσης σε βιοψίες δια απομυζήσεως. Πρακτικά 12^ο Βορειοελλαδικού Συνεδρίου, Θεσσαλονίκη 1997, σελ.233-240
42. Meier - Ruge W, Lutterbeck P.M., Herzog B, Morger R, Moser R, Scharli A. Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatric Surg* 1972; 7: 11-17.
43. Challa VR et al Histological diagnosis of Hirschsprung's disease. The value of concurrent hematoxylin and eosin and cholinesterase staining of rectal biopsies. *An J Clin Pathol* 1987: 88:324.
44. Machenzie JM, Dixon MF. An immunohistochemical study of enteric neuronal plexi in Hirschsprung's disease. *Histopath* 1987; 11: 1055-1066.
45. Qualman SJ, Murray R. Aganglionosis and related disorders *Hum Pathol* 1994; 25: 1141-1149.
46. Aziel I, Vinograd I, Lernau O, et al. Rectal mucosal biopsy in aganglionosis and allied conditions. *Hum Pathol* 1983; 14: 991-995.
47. Hall CL, Lampen P. Immunohistochemistry as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 177-181.
48. Petchasuwan C, Pintong J. Immunohistochemistry for intestinal ganglion cells and nerve fibers: aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Med Assoc Thai* 2000 Nov;83(11):1402-9
49. Challa V, Moran N, Turner C, et al. Histologic diagnosis of Hirschsprung's disease. *Am J Pathol* 1987; 88: 324-328.
50. Hamondi AB, Reiner CB, Boles E et al. Acetyl cholinesterase-staining-activity of rectal mucosa. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 670-672.
51. Scharli AF, Meier-Ruge W. Localized disseminated mimicking Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 164-170.
52. Schimittenbecker PP, Schmidi A, Meier Ruge W, Wiebecke B. Rectal Suction Biopsy. Can it be sufficient to diagnose. Neuronal intestinal Dysplasia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; (5): 277-279.
53. Γ. Περγάμαλης, Ι. Κωστόπουλος, Μ. Κοκκόλη, Γ. Καραγιαννοπούλου, Β. Καλούση, Δ. Αναγνωστόπουλος, Κ. Παπαδημητρίου. Χρόνια Δυσκοιλότητα-Συγγενές Μεγάκολο (N. Hirschsprung). Διάγνωση Χωρίς Προβληματισμούς. 38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κως 16-18 Ιουνίου 2000.
54. Hiroynki Kobayashi, Yipping Wang, Hitoshi Hirakawa, D. Sean O Briain and Prem Puri. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 248-252.

SUMMARY

CONGENITAL MEGACOLON (HIRSCHSPRUNG DISEASE) A SIMPLE AND RELIABLE DIAGNOSTIC METHOD

The aim of this review is to compare the diagnostic methods of Hirschsprung disease and demonstrate that the diagnostic approach to patients being suspected of congenital megacolon is simple and reliable.

A necessary prerequisite is to exercise biopsy on the rectum (rectal suction biopsy) using a Noblett forceps together with pathological methods (Acetylcholinesterase, NSE, S100 protein).

This diagnostic method has the advantage that the patient doesn't have to receive anaesthesia, undergo an operation or be hospitalised. Moreover, this method has no complication and it is about 100% reliable.