

Νόσος του Hirschsprung: Μία ύπουλη νόσος

Σαρρής Ιωάννης¹, Μεδίτσκου-Ευθυμιάδου Σουλτάνα², Βίκτωρος Λουκία¹

1. Φοιτητής/τρια Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
2. Παθολογοανατόμος, Καθηγήτρια του Εργαστηρίου Ιστολογίας-Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Hirschsprung (HSCR) αποτελεί μία συγγενή πάθηση, κατά την οποία διαταράσσεται η εντερική κινητικότητα. Η κύρια παθογενετική της αιτία συνίσταται στην απουσία εντερικών γαγγλίων από το περιφερικό έντερο, λόγω διαταραχής στη μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας μεταξύ της 5ης και της 7ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής. Ως εκ τούτου, η γνώση της εμβρυϊκής ανάπτυξης του εντέρου και του νευρικού του συστήματος είναι σημαντική για την κατανόηση της παθολογίας της νόσου. Διάφορες γενετικές μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με την εμφάνισή της. Η συχνότητα εμφάνισης της HSCR εκτιμάται σε 1:5000 γεννήσεις, ενώ η αναλογία των αρρένων προς τα θήλεα πάσχοντα νεογνά είναι 4:1. Τα συμπτώματα είναι τυπικά της λειτουργικής απόφραξης του εντέρου. Η τρέχουσα τεχνολογία παρέχει αρκετές διαγνωστικές επιλογές, αλλά η ιστολογική επιβεβαίωση θεωρείται ως η πιο αξιόπιστη. Η χειρουργική επέμβαση συνιστά θεραπεία εκλογής και περιλαμβάνει εκτομή του αγαγγλιονικού τμήματος του εντέρου.

Λέξεις Κλειδιά: Συγγενές Μεγάκολον, νόσος του Hirschsprung, συγγενής εντερική νόσος, παιδοχειρουργική.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ιωάννης Σαρρής, E-mail: sarrisgiannis3@gmail.com

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 21, Issue 4 (October – December 2022)

SPECIAL ARTICLE

Hirschsprung's disease: A worrying disease

Sarris Ioannis¹, Meditskou-Efthymiadou Sultana², Viktoros Loukia¹

1. Student of Medical School of Aristotle University of Thessaloniki
2. Pathologist, Professor of the Histology and Embryology Laboratory of the Medical School of Aristotle University of Thessaloniki

ABSTRACT

The Hirschsprung's disease (HSCR) is a congenital intestinal motility disorder. Its main pathogenetic cause consists of an absence of enteric ganglion cells from the distal intestine, due to a defect in the neural crest cells migration between the 5th and the 7th week. As a result, knowledge of the embryonic development of the intestine and its nervous system is important for understanding the pathology of the malformation. Various genetic mutations have been associated with HSCR. The incidence of HSCR is estimated at 1:5000 live births, with a male to female ratio of 4:1. The symptoms are typical of functional bowel obstruction. Current technology provides several diagnostic options, but the histological one is considered the most reliable. Surgical repair is the treatment of choice and involves resection of the abnormally innervated (aganglionic) bowel.

Keywords: Hirschsprung's disease, congenital intestinal malformation, paediatric surgery.

Corresponding Author: Ioannis Sarris, E-mail: sarrisgiannis3@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Νόσος του Hirschsprung (Hirschsprung Disease, HSCR) ή αλλιώς Συγγενές Μεγάκολον αποτελεί μία συγγενή πάθηση, κατά την

οποία λείπει η νεύρωση του τοιχώματος ενός μικρού ή μεγαλύτερου μέρους του παχέος εντέρου, με αποτέλεσμα η κένωση των κοπράνων να είναι δυσχερής ή αδύνατη. Η

συχνότητα εμφάνισης της HSCR εκτιμάται σε 1:5000 γεννήσεις, ενώ η αναλογία των αρρένων προς τα θήλεα πάσχοντα νεογνά είναι 4:1.¹ Πρόκειται για τη συνηθέστερη αιτία απόφραξης του γαστρεντερικού συστήματος σε νεογνά.² Ως εκ τούτου, η στοιχειώδης εξοικείωση με την Νόσο του Hirschsprung κρίνεται επιτακτική για όλους τους εργαζόμενους σε παιδιατρικές δομές. Ακολουθώντας, αναπτύσσονται οι θεματικές ενότητες της φυσιολογικής εμβρυϊκής διάπλασης του παχέος εντέρου, της παθοφυσιολογίας της νόσου, της συμπτωματολογίας της, της γενετικής και των παραγόντων κινδύνου, της διάγνωσης και της θεραπείας αυτής.

Εμβρυϊκή διάπλαση παχέος εντέρου και του εντερικού νευρικού του συστήματος

Την 4η βδομάδα της εμβρυϊκής περιόδου με τις κάμψεις του εμβρυϊκού δίσκου το οπίσθιο τμήμα του ομφαλικού κυστιδίου (λεκιθικός σάκος) ενσωματώνεται μέσα στο έμβρυο δίνοντας γένεση στο αρχέγονο έντερο το οποίο διαιρείται σε τρία τμήματα: το πρόσθιο, το μέσο και οπίσθιο έντερο.³ Ειδικότερα, α) από το πρόσθιο έντερο προκύπτουν ο φάρυγγας, το κατώτερο αναπνευστικό, ο οισοφάγος, το στόμαχος, το τμήμα δωδεκαδακτύλου μέχρι το ηπατικό εκκόλπωμα, το πάγκρεας, το ήπαρ και τα εξηπατικά χοληφόρα, β) από το μέσο έντερο προκύπτουν το υπόλοιπο τμήμα του δωδεκαδακτύλου, το λεπτό έντερο, το τυφλό

και επίσης, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν και 2/3 του εγκάρσιου κόλου, και γ) από το οπίσθιο έντερο προκύπτουν το περιφερικό τμήμα εγκάρσιου κόλου, το κατιόν, το σιγμοειδές και ορθό.⁴

Το επιθήλιο που επενδύει το πεπτικό σύστημα σχηματίζεται από το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου (εκτός από το κεφαλικό και το ουραίο άκρο των οποίων το επιθήλιο προέρχεται από το εξώδερμα της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας και του αρχέγονου πρωκτού αντίστοιχα). Ο μυϊκός και ο συνδετικός ιστός του πεπτικού συστήματος προέρχονται από το σπλαχνική στιβάδα του πλάγιου πετάλου του μεσοδέρματος.⁵

Το παχύ έντερο αποτελεί τη συνέχεια του τελικού ειλεού, έχει μήκος 150 cm και εκτείνεται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα έως τον πρωκτό. Σχηματίζεται εμβρυολογικά από τμήμα του αρχέγονου μέσου και από το οπίσθιο έντερο.⁶ Κατά την 6^η εβδομάδα, το μέσο έντερο καθώς επιμηκύνεται σχηματίζει μια εντερική αγκύλη που επικοινωνεί με το ομφαλικό κυστίδιο διαμέσου ενός στενού ομφαλεντερικού πόρου (λεκιθικός μίσχος) μέχρι την 10^η εβδομάδα.

Η εντερική αγκύλη του μέσου εντέρου έχει ένα κεφαλικό και ένα ουραίο σκέλος. Από το ουραίο σκέλος θα προκύψει το τυφλό, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν κόλον και τα πρώτα δύο τριτημόρια του εγκάρσιου κόλου. Η άνω μεσεντέριος αρτηρία αρδεύει σε όλο το μήκος του το μέσο έντερο.

Η καταβολή του τυφλού εμφανίζεται όταν το έμβρυο έχει μήκος 12 mm, με τη μορφή κωνικής διεύρυνσης του ουραίου σκέλους της πρωτογενούς εντερικής αγκύλης. Το ανιόν κόλον, το δεξιό και μέσο τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου σχηματίζονται όταν η καταβολή του τυφλού κατέρχεται από την αρχική του θέση στο δεξιό άνω τεταρτημόριο προς το δεξιό λαγόνιο βόθρο. Κατά τη διάρκεια αυτής της καθόδου, το απώτερο τμήμα της καταβολής σχηματίζει ένα λεπτό εκκόλπωμα που ονομάζεται αρχέγονη σκωληκοειδής απόφυση.⁷

Το αριστερό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν, το σιγμοειδές κόλον, το ορθό και το ανώτερο τμήμα του πρωκτού παράγονται από το οπίσθιο έντερο. Όλα τα παράγωγα του οπισθίου εντέρου αρδεύονται από την κάτω μεσεντέρια. Το τελικό τμήμα του οπίσθιου εντέρου εκβάλλει στην αμάρα, μία κοιλότητα που επενδύεται από ενδόδερμα και απευθείας συνέχεται με το επιπολής εξώδερμα. Η αμάρα διαιρείται από το ουροευθειϊκό διάφραγμα σε ουρογεννητικό κόλπο και ορθό. Αρχικά το ορθό και το ανώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα χωρίζονται από το περιβάλλον με τον πρωκτικό υμένα, ο οποίος σπάει στα τέλη της 8ης εβδομάδας. Έτσι τα άνω δύο τρίτα του πρωκτικού σωλήνα προέρχονται από το οπίσθιο έντερο και το κάτω ένα τρίτο αναπτύσσεται από τον αρχέγονο πρωκτό.⁸

Από την 5^η εβδομάδα της κύησης, κύτταρα - νευροβλάστες- του κεφαλικού άκρου της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν διαμέσου των μελλοντικών πνευμονογαστρικών νεύρων (vagal nerves) στο μεσέγχυμα του προσθίου εντέρου και από εκεί διαχέονται στα υπόλοιπα τμήματα του αρχεγόνου εντέρου κατά μήκος του κεφαλο-ουραίου άξονα, διαφοροποιούνται σε γαγγλιακά κύτταρα και συμμετέχουν στη νεύρωση αρχικά του εγγύς εντέρου και στο τέλος του ορθού. Η διαδικασία ολοκληρώνεται κατά την 12^η εβδομάδα.⁹ Η ωρίμανση αυτή είναι εντονότερη στο μυεντερικό πλέγμα του Auerbach παρά στο υποβλεννογόνιο πλέγμα του Meissner, το οποίο ωριμάζει αργότερα. Αυτό έχει πρακτική σημασία για την λήψη βιοψίας στα νεογνά, τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αυτά σχηματίζουν τα γάγγλια και τις ίνες του αυτονόμου εντερικού νευρικού συστήματος, δηλαδή του πλέγματος του Auerbach (μεταξύ κυκλοτερούς και επιμήκους μυϊκής στιβάδας του μυϊκού χιτώνα του εντερικού σωλήνα, υπεύθυνο για την κινητικότητά του) και του πλέγματος του Meissner (στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, υπεύθυνο για τις εκκριτικές και απορροφητικές λειτουργίες του επιθηλίου).¹⁰

Σε φυσιολογικά άτομα, το αυτόνομο νευρικό σύστημα του εντέρου αποτελείται από γαγγλιακά κύτταρα, από χολινεργικές και

αδρενεργικές ίνες και από νικοτινικούς υποδοχείς. Η νεύρωση του ορθοσιγμοειδούς με χολινεργικές, αδρενεργικές και άλλες ίνες δεν έχει σχέση με τη μετανάστευση, διαφοροποίηση, ωρίμανση και κατανομή των γαγγλιακών κυττάρων στο έντερο. Ήδη από την πέμπτη εμβρυϊκή εβδομάδα διαπιστώνεται η παρουσία λίγων λεπτών νευρικών ινών στο ορθό από τα πυελικά και προαορτικά πλέγματα. Οι προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές χολινεργικές ίνες προέρχονται από το πνευμονογαστρικό και τον ιερό πυρήνα του παρασυμπαθητικού και καταλήγουν γύρω από τα γαγγλιακά κύτταρα. Από τα κύτταρα αυτά μεταγαγγλιακές ίνες καταλήγουν στα μυϊκά κύτταρα όλων των μυϊκών στιβάδων και ελάχιστες μεταγαγγλιακές ίνες καταλήγουν στο βλεννογόνο χιτώνα.¹¹

Μία διαταραχή στις διαδικασίες μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης αυτών των κυττάρων μπορεί να καταστήσει τμήμα του παχέος εντέρου αγαγγλιονικό και συνεπώς μη λειτουργικό. Παρ' όλον ότι αναστέλλεται η κάθοδος των γαγγλιακών κυττάρων, οι προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες συνεχίζουν την πορεία τους, επιμηκύνονται και εμφανίζονται υπερτροφικές στο αγαγγλιακό τμήμα. Η παρουσία πολλών χολινεργικών και αδρενεργικών ινών με μεγάλο πάχος και η συνεπακόλουθη αύξηση

της χολινεστεράσης είναι χαρακτηριστικά της νόσου του Hirschsprung.¹²

Η Παθοφυσιολογία της Νόσου Hirschsprung

Ο εντερικός σωλήνας νευρώνεται από δύο νευρικά πλέγματα, το πλέγμα του Auerbach (ή μυεντερικό) που βρίσκεται ανάμεσα στις δυο μυϊκές στιβάδες του μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος του εντέρου και το πλέγμα του Meissner (ή υποβλεννογόνο), το οποίο βρίσκεται στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Στη νόσο του Hirschsprung απουσιάζουν τα γαγγλιακά κύτταρα και των δύο πλεγμάτων. Το αγαγγλιονικό αυτό τμήμα συνήθως περιορίζεται στο σιγμοειδές και το ορθό κόλον, αλλά μπορεί να πάσχει όλο το παχύ έντερο ακόμη και το λεπτό.¹³

Η απουσία γαγγλιακών κυττάρων οφείλεται στην ανεπιτυχή μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας κατά τη διάρκεια μεταξύ 5ης - 7ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής, σε μετάλλαξη που αναστέλλει την φυσιολογική διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων, σε διάφορες φλεγμονώδεις διαδικασίες οι οποίες βλάπτουν τους νευροβλάστες καθώς και σε έλλειψη ουσιών του μικρο-περιβάλλοντος οι οποίες επάγουν την διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων.¹⁴ Η απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων σε κάποιο τμήμα ποικίλου μήκους του περιφερικού εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία εκτέλεσης των φυσιολογικών περισταλτικών κινήσεων. Αυτό συμβαίνει

επειδή φυσιολογικά τα κύτταρα αυτά επάγουν τη χάλαση του εντερικού τοιχώματος. Επομένως, το πάσχον τμήμα του εντέρου βρίσκεται σε μόνιμη σύσπαση και τα φυσιολογικά περισταλτικά κύματα δεν μπορούν να μεταδοθούν σε αυτό. Το υγιές έντερο πριν από το παθολογικό τμήμα είναι διατεταμένο με υπερτροφικά μυϊκά τοιχώματα, εξαιτίας της προσπάθειας που καταβάλλει για να υπερβεί το κώλυμα.¹⁵ Η νόσος του Hirschsprung έχει δύο τύπους, αναλόγως εάν αφορά βραχύ ή μακρύ τμήμα πάσχοντος εντέρου.

Επιδημιολογία -Γενετική-Παράγοντες κινδύνου

Η νόσος μπορεί να εμφανίζεται μεμονωμένα ή στα πλαίσια συγγενών συνδρόμων. Το 20% των περιπτώσεων συγγενούς μεγακόλου παρουσιάζονται οικογενώς, ενώ η αναλογία των αρρένων προς τα θήλεα νοσούντα έμβρυα είναι 4:1.¹ Οι μέχρι τούδε έρευνες έχουν καταδείξει ότι μπορεί να προκληθεί από μετάλλαξη σε κάποιο γονίδιο, συμπεριλαμβανομένων των RET, EDNRB και EDN3. Πρόκειται περί πολυγονιδιακής νόσου με ατελή διεισδυτικότητα και ευμετάβλητη εκφραστικότητα και εμφανίζεται σε 1 ανά 5000 ζώντα νεογνά.¹⁶ Στις περισσότερες περιπτώσεις, η νόσος κληρονομείται με επικρατή αυτοσωμικό χαρακτήρα. Ωστόσο, η γενετική της νόσου είναι περίπλοκη και δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως.

Πίνακας 1. Παρουσίαση έξι μεταλλάξεων που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση της Νόσου Hirschprung, βάσει των γενετικών δεδομένων του GeneReviews του Πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον (Online 2/2/2021, διαθέσιμο από: www.genetests.org).

Το πρωτο-ογκογονίδιο c-RET του χρωμοσώματος 10 αποτελεί το συνηθέστερα μεταλλαγμένο στο γονότυπο των πασχόντων και το πλέον ευεπίφορο σε μετάλλαξη τμήμα του φαίνεται να είναι το εξόνιο 13.¹⁷ Η πρωτεΐνη (υποδοχέας κινάσης τυροσίνης) που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στην κυτταρική σηματοδότηση και φυσιολογικά, κατά την 5^η-7^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης, επάγει τη μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπου σχηματίζουν γάγγλια αυτονόμου νευρικού συστήματος.¹⁸ Όσο νωρίτερα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη εκδηλωθεί η παθολογική έκφραση του RET, τόσο βαρύτερη είναι η συνεπακόλουθη νόσος Hirschsprung (HSCR). Η συννοσηρότητα του μεγακόλου με την τρισωμία 21 (Down Syndrome, DS) ενδεικνύουν τον παθογνωμονικό ρόλο του μεταλλαγμένου Ret σε αμφότερες τις διαταραχές. Από μετα-ανάλυση των Friedmacher και Puri του 2013, έχει εξαχθεί ότι το 7.32% των πασχόντων από HSCR είχαν DS, ενώ το 2.62% του συνόλων των ατόμων με DS έπασχαν από



HSCR.¹⁹ Επιπλέον, το RET έχει συσχετιστεί με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και το νευροβλάστωμα, που εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε πάσχοντες από HSCR.²⁰

Το γονίδιο EDNRB (στο χρωμόσωμα 13) κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου B. Το γονίδιο EDN3 (στο χρωμόσωμα 20) κωδικοποιεί τη σηματοδοτική πρωτεΐνη ενδοθηλίνη 3. Η αλληλεπίδραση των δύο προαναφερθέντων πρωτεϊνικών παραγώγων επάγει τη φυσιολογική ωρίμανση των εντερικών νευρικών κυττάρων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Μεταλλάξεις σε αυτά τα δύο γονίδια έχουν συσχετιστεί με την HSCR τύπου II.²¹ Με το συγγενές megacolon έχουν επίσης συσχετιστεί τα γονίδια NRG1 (στο 8p12) και NRG3 (στο 10q23.1) που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες νευρεγκουλίνης (που συμβάλλουν στην διαφοροποίηση των κυττάρων Schwann και στο σχηματισμό νευρομυϊκών συνάψεων).^{22, 23} Με την ανάπτυξη HSCR, επιπροσθέτως, έχει συσχετιστεί το γονίδιο NOX5 (στο 15q23), το οποίο κωδικοποιεί την NADPH οξειδάση τύπου 5 (EF-hand calcium binding domain 5), μια πρωτεΐνη που δια της παραγωγής σουπεροξειδίων επάγει τη φωσφορυλίωση της (απαραίτητης για τη νευρωνική ανάπτυξη) τυροσινικής κινάσης c-abl.²⁴

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη εντεροκολίτιδας σχετιζόμενης με νόσο Hirschsprung (Hirschsprung's-associated

enterocolitis, HAEC) έχουν αναγνωρισθεί η καθυστερημένη διάγνωση της νόσου (πέραν της μίας εβδομάδος από τη γέννηση) και η ύπαρξη τρισωμίας 21.²⁵

Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της HSCR συνήθως εκδηλώνονται αμέσως μετά τον τοκετό. Από αυτά το συχνότερο και πλέον ενδεικτικό έγκειται στην καθυστέρηση αποβολής του μηκωνίου (τα πρώτα κόπρανα του νεογνού). Κάθε νεογνό που δεν αποβάλλει μηκόνιο τις πρώτες 24-48 ώρες της ζωής, πρέπει να ελέγχεται για ύπαρξη της νόσου του Hirschsprung.²⁶ Επίσης, στα νεογνά παρατηρούνται χολώδεις έμετοι και κοιλιακή διάταση. Σε μερικά παιδιά η νόσος εκδηλώνεται ως πλήρης εντερική απόφραξη, ενώ κάποια άλλα εκδηλώνουν τη νόσο κατόπιν εβδομάδων, έως ότου εμφανισθεί η παθογνωμονική επίμονη δυσκοιλιότητα. Τα προαναφερθέντα προκύπτουν διότι ο μυϊκός χιτώνας του προσβεβλημένου τμήματος του ορθού και ο έσω σφιγκτήρας που πρέπει να χαλαρώνουν, όταν το ορθό διαταθεί από κοπρανώδες περιεχόμενο για να γίνει η αφόδευση, βρίσκεται σε μόνιμη σύσπαση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, στο κεντρικό τμήμα του έντερου συσσωρεύονται κόπρανα που αδυνατούν να διέλθουν από το πάσχον τμήμα. Εξαιτίας της στάσης των κοπράνων ευνοείται η ανάπτυξη των μικροβίων και η εκδήλωση εντεροκολίτιδας με πυρετό,

εμέτους, αφυδάτωση και ογκώδεις διαρροϊκές κενώσεις. Μεγαλύτερης ηλικίας νοσούντα παιδιά έχουν ιστορικό μακροχρόνιας δυσκοιλιότητας και χαρακτηρίζονται από κοιλιακή διάταση και πτωχή θρέψη. Πολλές φορές είναι ορατά τα περισταλτικά κύματα του εντέρου κάτω από το λεπτό κοιλιακό τοίχωμα και συχνά ψηλαφώνται κοπρανώδεις μάζες.²⁷

Διάγνωση

Διαγνωστική προσέγγιση της Νόσου Hirschsprung

Η διάγνωση της νόσου αρχικά πιθανολογείται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη κοπράνων στο ορθό, ενώ παρατηρείται μετεωρισμός κοιλίας χωρίς να συνοδεύεται πάντα από πόνο. Τα γενικά κλινικά σημεία της νόσου Hirschsprung ενδεικνύουν εντερική απόφραξη και μπορεί να είναι μειωμένος περισταλτισμός, διογκωμένη κοιλία, ρευστά κόπρανα, πυρετός, ναυτία, αφυδάτωση, κοιλιακό άλγος, έμετος και καχεκτική ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία. Η δακτυλική εξέταση συνήθως αποκαλύπτει μία κενή ορθική λήκυθο και ενδέχεται να προκαλέσει χαρακτηριστική εκρηκτική αποβολή αερίων και κοπράνων (μηκωνίου εάν πρόκειται για νεογέννητο) κατά την απόσυρση του δακτύλου.²⁸

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον διαγνωστικό αλγόριθμο της Mayo Clinic,

συνήθη συμπτώματα που συνηγορούν για νόσο HSCR σε νεογέννητα είναι τα εξής: α) απουσία περισταλτικών κινήσεων τις πρώτες 48 ώρες ζωής, β) δυσκοιλιότητα και αέρια που μπορεί να προκαλούν ανησυχία στο βρέφος, γ) κοιλιακή διάταση, δ) βαθμιαία εμφάνιση εμέτων πράσινης ή καφέ απόχρωσης.²⁹

Η HSCR ενδέχεται να εκδηλωθεί σε μεταγενέστερη ηλικία. Σε αυτήν την περίπτωση, το υπό εξέταση παιδί παρουσιάζει τα ακόλουθα σημεία: α) δυσκοιλιότητα που επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου, β) αφόδευση υδαρών ή πολτωδών ή μαλακών κοπράνων μικρών διαστάσεων, γ) απώλεια όρεξης, δ) αδυναμία, ε) καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη.³⁰

Αφού τεθεί η υποψία, διενεργείται ένας βαριούχος υποκλυσμός. Μέσω ενός ειδικού σωλήνα, το βαριούχο διάλυμα εισάγεται στο περιφερικό τμήμα του παχέος εντέρου per rectum και διαποτίζει το ενδοθήλιο, δημιουργώντας μια σαφή σιλουέτα του εντερικού σωλήνα. Στην ακτινογραφία που ακολουθεί (Εικόνα 1), απεικονίζεται με ακτινοσκίαση το παθολογικό περιφερικό τμήμα του εντέρου, που είναι στενωμένο, η μεταβατική ζώνη και το διατεταμένο τμήμα κεντρικότερα.³¹

Εικόνα 1. Μετωπιαία ακτινογραφική απεικόνιση, όπου διακρίνονται στένωση στο περιφερικό τμήμα του εντέρου, ιδίως στο ύψος του εγγύς σιγμοειδούς και διάταση στο

κεντρικότερο υγιές τμήμα του κατιόντος κόλου. (Case courtesy of Dr Mohammad Farghali Ali Tosson, Radiopaedia.org, rID: 50255, CC BY-NC-SA 3.0)

Σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και ενήλικες, αξιοποιείται ο έλεγχος νευρομυϊκής λειτουργίας της περιοχής, μέσω ανορθωτικής μανομετρίας.³² Το μπαλόνι του μανομετρικού καθετήρα εισάγεται σε μήκος περίπου 6 cm από την οδοντωτή γραμμή και αποσύρεται αργά, όντας συνδεδεμένο με τη συσκευή καταγραφής πιέσεων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι μύες που περιβάλλουν τον ορθοπρωκτικό σωλήνα χαλαρώνουν. Εάν αυτό δεν συμβεί και οι πιέσεις παραμείνουν υψηλές, τότε πιθανολογείται HSCR.

Σύμφωνα και με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση της νόσου από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφορών για σπάνιες Κληρονομικές και Συγγενείς Ανωμαλίες (European Reference Network for rare Inherited and Congenital Anomalies, ERNICA), η διάγνωση οριστικοποιείται μόνο μετά από βιοψία του ορθού, με τη χρήση ειδικής συσκευής που αναρροφά μικρό τεμάχιο βλεννογόνου και υποβλεννογόνιου χιτώνα.³³ Το δείγμα εξετάζεται μικροσκοπικά για να διαπιστωθεί η απουσία γαγγλιακών κυττάρων και η παρουσίαπολλών υπερτροφικών χολινεργικών ινών στον υποβλεννογόνο, κύρια στον βλεννογόνο και ιδιαίτερα στην υπογαγγλιακή ζ-περιοχή.³⁴ Επιπλέον, δύνανται να εφαρμοσθούν ειδικές

ιστοχημικές δοκιμασίες, όπως η τεχνική προσδιορισμού της δραστηριότητας της ακετυλχολινεστεράσης (ACh) της οποίας η δραστηριότητα είναι αυξημένη στο αγγαλιονικό κόλον (Εικόνα 2). Η αξία της μεθόδου της ακετυλχολινεστεράσης είναι πολύ μεγάλη και τα αποτελέσματα της στη διάγνωση της νόσου του Hirschsprung αγγίζουν το 100%. Επίσης, μπορεί να γίνει απευθείας ανάλυση του γονιδιώματος κατόπιν κυτταρόλυσης για την ανεύρεση και ταυτοποίηση μεταλλάξεων του γονιδίου RET.³⁵

Εικόνα 2. Μικροσκοπική εικόνα θετικής ιστοχημικής δοκιμασίας ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Ενδεικτικός είναι ο καφέ χρωματισμός των νευρικών ινών στο χόριο. (Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0)

Διαφορική διάγνωση

Το συγγενές megacolon πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από μία σειρά άλλων παθήσεων που προκαλούν παραπλήσια κλινική εικόνα. Οι παθήσεις αυτές ενδέχεται να είναι οι εξής: Ειλεός εκ Βύσματος Μηκωνίου, Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, σύνδρομο του Μικρού Αριστερού Κόλου και Οξύ/Χρόνιο/Τοξικό Μεγάκολο. Τυχόν διαταραχή της φυσιολογικής στροφής της εντερικής αγκύλης (malrotation) και η ατρησία του λεπτού εντέρου είναι ενδεχόμενα που πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά τη διαφορική διάγνωση. Επιπρόσθετα,

παθολογικές καταστάσεις όπως σήψη, υποθυρεοειδισμός, υπογλυκαιμία, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν κλινική εικόνα περιφερικής εντερικής απόφραξης στα νεογνά.³⁶

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του συγγενούς μεγακόλου επιτυγχάνεται με την αφαίρεση του αγγαλιονικού τμήματος του παχέος εντέρου, αφού αυτό αποσυμφορηθεί από τα κόπρανα μέσω per rectum πλύσεων. Σήμερα, στις περισσότερες περιπτώσεις και ιδίως σε νεογνά, διενεργείται μια ενιαία χειρουργική επέμβαση με τομή μέσα από τον πρωκτό, διεκβολή από εκεί του εντερικού σωλήνα, εκτομή του αγγαλιονικού τμήματος και του κεντρικότερου διατεταμένου τμήματος του εντέρου και, τελικά, αναστόμωση των χιλιών του υγιούς εντέρου με τον πρωκτικό σωλήνα. Η αναστόμωση πρέπει να γίνεται πάνω από το ύψος των σφιγκτήρων και προσεκτικά, προκειμένου να αποφευχθεί κάποιος τραυματισμός ικανός να εγκαταλείψει εφ' όρου ζωής ακράτεια.³⁷ Σε αυτό το είδος επέμβασης δεν απαιτείται ανοικτή τομή, εφόσον οι χειρουργικοί χειρισμοί γίνονται διαμέσου του πρωκτού και 3-4 λαπαροσκοπικών οπών επί του κοιλιακού τοιχώματος.

Παλαιότερα, αλλά και σήμερα σε βαρέως πάσχοντα παιδιά, η επέμβαση τελείτο σε δύο χρόνους. Σε αυτήν την περίπτωση, αρχικά

δημιουργείται μια κολοστομία (ή σπανίως ειλεοστομία εάν η βλάβη εκτείνεται έως και το ανιόν κόλον) σε υγιές τμήμα του εντέρου, δηλαδή το παθολογικό τμήμα του παχέος εντέρου αφαιρείται και το άκρο του εναπομείναντος υγιούς τμήματος συνδέεται με ένα άνοιγμα (στόμιο) που δημιουργεί ο χειρουργός στο κοιλιακό τοίχωμα του παιδιού και το οποίο συνδέεται με μια (αποσπώμενη) αποχετευτική σακούλα.³⁸ Εντός αυτής θα εκβάλλουν μεσοπρόθεσμα τα παραγόμενα κόπρανα. Σε δεύτερο χρόνο, αφού επουλωθεί το τετμημένο έντερο (μετά από 6-12 μήνες), ακολουθεί η απόσπαση του περιφερικού τμήματος του υγιούς εντέρου από το στόμιο και η αναστόμωσή του με τον εναπομείναντα ορθο/πρωκτικό σωλήνα. Σε τρίτο χρόνο κλείνει και η κολοστομία.

Γενικά, όταν η πάθηση επεκτείνεται έως το εγκάρσιο ή το ανιόν κόλον, η κινητοποίηση του εντέρου γίνεται λαπαροσκοπικά. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης πραγματοποιείται διεγχειρητική ταχεία βιοψία από διαδοχικά σημεία του εντερικού τοιχώματος, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι έχει αφαιρεθεί ολόκληρο το παθολογικό έντερο.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, έως και το 90% των παιδιών αποβάλλουν κανονικά κόπρανα και μπορούν να διάγουν μια φυσιολογική ζωή, μολονότι ενδεχομένως να καθυστερήσουν να μάθουν τη σωστή χρήση των μυών του περινέου κατά την αφόδευση.³⁹ Μετεγχειρητικά ενδέχεται να

εμφανιστούν οι ακόλουθες επιπλοκές που υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου: διάρροια, ακράτεια κοπράνων, δυσκοιλιότητα (που βελτιώνεται με χρήση μαλακτικών κοπράνων).⁴⁰ Κατά τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης εντεροκολίτιδας και, ως εκ τούτου, ενδεικτικά συμπτώματα όπως διάρροια, έμετος, πυρετός, διατεταμένη κοιλία και αιμορραγία από το ορθό χρήζουν ιατρικής παρακολούθησης.

Συμπεράσματα

Η νόσος του Hirschsprung αποτελεί μία συγγενή πάθηση του γαστρεντερικού συστήματος, η οποία εάν δεν διαγνωστεί και θεραπευτεί έγκαιρα συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του παιδιού και του οικογενειακού του περιβάλλοντος. Πρόκειται για τη συνηθέστερη αιτία απόφραξης του γαστρεντερικού σωλήνα σε νεογνά. Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, συνιστά μία συχνή πρόκληση για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Η κλινική εικόνα της δεν είναι σε όλες τις περιπτώσεις τυπική και χρειάζεται συνεχή επαγρύπνηση από τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας για την περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπισή της, καθώς και για τη διαχείριση των ασθενών παιδιών, που πρέπει να φροντίζονται και να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή. Επομένως, η στοιχειώδης εξοικείωση με την

HSCR κρίνεται επιτακτική για όλους τους εργαζόμενους σε παιδιατρικές δομές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jannot AS, Amiel J. Male and female differential reproductive rate could explain parental transmission asymmetry of mutation origin in Hirschsprung disease. *Eur J Hum Genet* 2012;20(9): 917-20.
2. Stafrace S, Blickman JG. *Radiological Imaging of the Digestive Tract in Infants and Children*, 2nd ed. Cham: Springer International Publishing AG, 2016: 251.
3. Moore KL, Persaud TVN. *Η Ανθρώπινη Διάπλαση: Εμβρυολογία Κλινικού Προσανατολισμού*. Ανδριοπούλου-Οικονόμου Λ, γενική επιμελήτρια. Nicosia: Broken Hill, 2009: 242-65.
4. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018: 258-260.
5. Lommel ATL, *From Cells to Organs: A Histology Textbook and Atlas*, 1st ed. Berlin: Springer Science & Business Media, 2012: 124.
6. Walters MD, Karram MM. *Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2014: 35.
7. Soffers JHM, Hikspoors JPJM, Mekonen HK, Koehler E, Lamers WH. The growth

-
- pattern of the human intestine and its mesentery. *BMC Dev Biol* 2015;15: 31.
8. Nievelstein RA, Van der Werff JF, Verbeek FJ, Valk J, Vermeij-Keers C. Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. *Teratology* 1998;57(2): 70-8.
9. Tjaden NEB, Trainor PA. The Developmental Etiology and Pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res* 2013;162(1): 1-15.
10. Wexner SD, Stollman N. Diseases of the Colon, 2nd ed. Broken Sound Pkwy NW: CRC Press: 440-441.
11. Young HM, Hearn CJ, Newgreen DF. Embryology and development of the enteric nervous system. *Gut* 2000;47(4): 12-4.
12. Greenson JK. Diagnostic Pathology: Gastrointestinal, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier B.V., 2019: 361.
13. Sternberg SS, Mills SE, Carter D. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th ed. Vol.I. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1517.
14. Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S. Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment. Singapore: Springer, 2019: 30.
15. Walker WA. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 4th ed. Vol.I. Philadelphia: B.C. Decker, 2004: 1003.
16. McKeown SJ, Stamp L, Hao MM, Young HM. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013;2(1): 113-29.
17. Tomuschat C, Puri P. RET gene is a major risk factor for Hirschsprung's disease: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2015;31(8): 701-10.
18. Spiller R, Grundy D. Pathophysiology of the Enteric Nervous System: A Basis for Understanding Functional Diseases, 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2008: 51.
19. Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality. *Pediatr Surg Int* 2013;29(9): 937-46.
20. Moorel SW, Zaahl M. The Hirschsprung's-multiple endocrine neoplasia connection. *Clinics* 2012;67(1): 63-67.
21. McCallion AS, Chakravarti A. EDNRB/EDN3 and Hirschsprung disease type II. *Pigment Cell Res* 2001;14(3): 161-9.
22. Garcia-Barcelo MM, Tang CS, Ngan ES, Lui VC, Chen Y, So MT, et al. Genome-wide association study identifies NRG1 as a susceptibility locus for Hirschsprung's
-



- disease. Proc Natl Acad Sci 2009;106(8): 2694-9.
23. Tang CS, Cheng G, So M, Yip BH, Miao X, Wong EH, et al. Genome-Wide Copy Number Analysis Uncovers a New HSCR Gene: NRG3. PLoS Genet 2012;8(5): 1002687.
24. Shin J, Seo JY, Seo JM, Kim D, Oh J, Park K, et al. Association analysis of NOX5 polymorphisms with Hirschsprung disease. J Pediatr Surg 2019;54(9): 1815-9.
25. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's Disease: Identification of Risk Factors for Enterocolitis. Annals of Surgery 1988;207(3): 240-4.
26. Rose E. Pediatric Emergencies: A Practical, Clinical Guide. Oxford: Oxford University Press, 2021: 508.
27. Fleisher GR, Ludwig S, Silverman BK. Synopsis of Pediatric Emergency Medicine, 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 556.
28. Doughty DB. Urinary & Fecal Incontinence: Current Management Concepts, 3rd ed. Missouri: Elsevier Health Sciences, 2006: 511.
29. Collective work. Hirschsprung's disease: symptoms-causes. Mayoclinic.org; Webpage. Online 17/1/2021. Διαθέσιμο από: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hirschsprungs-disease/symptoms-causes/syc-20351556>.
30. Collective work. Hirschsprung's disease. Boston Children's Hospital; Webpage. Online 18/1/2021. Διαθέσιμο από: <https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/h/hirschsprungs-disease>.
31. Svarich VG. X-ray diagnosis of different forms of Hirschsprung's disease in children. Vestn Rentgenol Radiol 2006;4: 29-32.
32. Hirsh EH, Hodges KS, Hersh T, McGarity WC. Anorectal manometry in the diagnosis of Hirschsprung's disease in adults. Am J Gastroenterol 1980;74(3): 258-60.
33. Kyrklund K, Sloots CEJ, De Blaauw I, Bjørnland K, Rolle U, Cavalieri D, et al. ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. Orphanet J Rare Dis 2020;15: 164.
34. Szyllberg L, Marszałek A. Diagnosis of Hirschsprung's disease with particular emphasis on histopathology. A systematic review of current literature. Prz Gastroenterol 2014;9(5): 264-9.
35. Karim S, Hession C, Marconi S, Gang DL, Otis CN. The identification of ganglion cells in Hirschsprung disease by the immunohistochemical detection of ret oncoprotein. Am J Clin Pathol 2006;126(1): 49-54.

-
36. Bolick B, Reuter-Rice K, Madden MA, Severin PN. Pediatric Acute Care: A Guide to Interprofessional Practice, 2nd ed. St Louis: Elsevier Health Sciences, 2020: 473. *Gastrointestinal Surgery* 2017;22(2): 335-43.
37. Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S. Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders. Singapore: Springer, 2019: 111-13.
38. Dolgin SE, Hamner CE. Surgical Care of Major Newborn Malformations. Singapore: World Scientific, 2012: 104-6.
39. Yanchar NL, Soucy P. Long-term outcome after Hirschsprung's disease: patients' perspectives. *J Pediatr Surg* 1999;34(7): 1152-60.
40. Huang WK, Li XL, Zhang J, Zhang SC. Prevalence, Risk Factors, and Prognosis of Postoperative Complications after Surgery for Hirschsprung Disease. *Journal of*

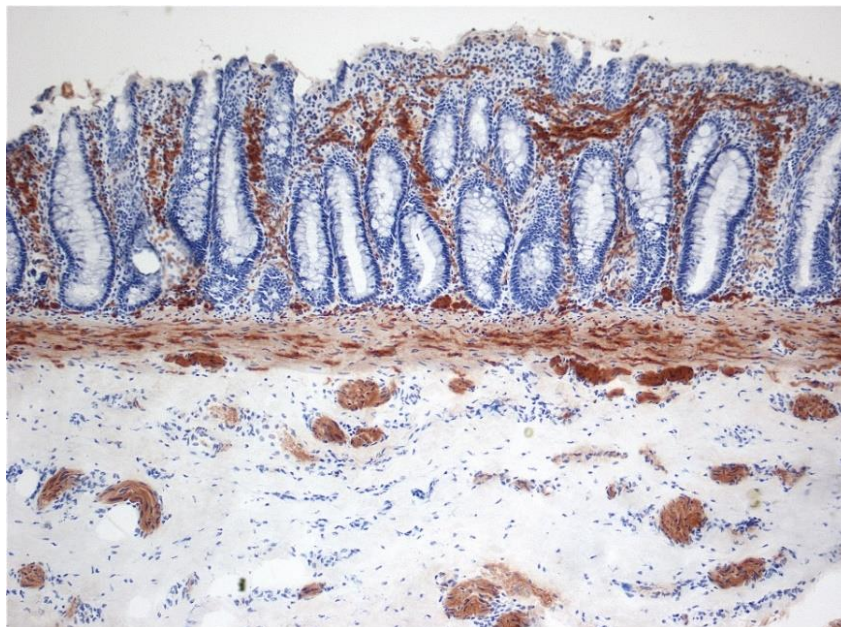
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μεταλλάξεις που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση της Νόσου Hirschprung, βάσει των γενετικών δεδομένων του GeneReviews του Πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον (Online 2/2/2021, διαθέσιμο από: www.genetests.org).

Γονίδιο	Γονιδιακός τύπος	Κληρονομικότητα	Συχνότητα	Τύπος
RET	10q11.2	Επικρατής	17-38% 70-80% 50% 3-10%	Βραχέος τμήματος Μακρού τμήματος Οικογενής Απλός
GDNF	5p13.2	Επικρατής	<1%	Ποικίλος
NRTN	19p13.3	Επικρατής	<1%	Ποικίλος
EDNRB	13q22.3	Επικρατής/ Υπολειπόμενη	3-7%	Ποικίλος
EDN3	20q13.32	Επικρατής/ Υπολειπόμενη	5%	Ποικίλος
ECE1	1p36.12	Επικρατής	<1%	Ποικίλος



Εικόνα 1. Μετωπιαία ακτινογραφική απεικόνιση μετά σκιαγραφικού, όπου διακρίνονται στένωση στο περιφερικό τμήμα του εντέρου, ιδίως στο ύψος του εγγύς σιγμοειδούς και διάταση στο κεντρικότερο υγιές τμήμα του κατιόντος κόλου. (Case courtesy of Dr Mohammad Farghali Ali Tosson, Radiopaedia.org, rID: 50255, CC BY-NC-SA 3.0)



Εικόνα 2. Μικροσκοπική εικόνα θετικής ιστοχημικής δοκιμασίας ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Ενδεικτικός είναι ο καφέ χρωματισμός των νευρικών ινών στο χόριο στην βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και στον υποβλεννογόνιο. (Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0)