

Jan Grosek¹, Dijana Gvardijančič²

Hirschsprungova bolezen: sodobna načela zdravljenja

Hirschsprung's Disease: Modern Treatment Principles

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Hirschsprungova bolezen, endorektalna tehnika, Swenson, Duhamel, Rehbein, Soave, De la Torre-Mondragon

Hirschsprungova bolezen je prirojena anomalija, za katero je značilna odsotnost ganglijskih celic v manjšem ali večjem delu širokega črevesa. Ločimo štiri oblike Hirschsprungove bolezni, najpogosteje je prizadet rektosigmoidalni predel. Razumevanje temeljev bolezni ter posledično tudi pravočasna prepoznavna in kirurška oskrba omogočajo prizadetim otrokom odlične funkcionalne rezultate z malo zapleti in izredno nizko smrtnostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: Hirschsprung's disease, endorectal technique, Swenson, Duhamel, Rehbein, Soave, De la Torre-Mondragon

Hirschsprung's disease is a congenital anomaly characterized by the absence of intramural ganglion cells of the bowel. The length of the aganglionic segment varies. Aganglionosis is most frequently confined to the rectosigmoid colon. The recognition of the disease early in the neonatal period and modern management paradigms result in excellent functional results with minimal morbidity and mortality.

¹ Jan Grosek, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; kc32091@kclj.si

² Dijana Gvardijančič, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Danski pediater dr. Harald Hirschsprung (1830–1916) je leta 1886 na pediatričnem kongresu v Berlinu predstavil klinična primera dveh novorojenčkov, ki sta umrla zaradi nezdravljene obstrukcije črevesa. Obdukcija je pokazala hudo razširjenost in hipertrofijo širokega črevesa ter domnevno normalno, ozko danko. Hirschsprung je sklepal, da je stanje prirojeno, poimenoval ga je kongenitalni megakolon. V naslednjih letih se je prijel izraz Hirschsprungova bolezen (HB), čeprav velja omeniti, da je bila tovrstna bolezenska razširjenost širokega črevesa opisana že 200 let prej. Leta 1691 jo je opisal nizozemski profesor anatomije in kirurgije dr. Frederik Ruysch. 20. stoletje je nato prineslo številne teorije nastanka HB. Številni in raznoliki so bili tudi načini zdravljenja otrok s HB, skupna pa jim je bila neuspešnost. Smrtnost otrok s HB je bila zelo visoka, skoraj 70%. Preboj v etiološkem razumevanju HB je prišel leta 1946, ko so različni avtorji patohistološko potrdili aganglionozo rektosigmoidalnega dela širokega črevesa kot vzrok HB. V približno istem času sta kirurga Swenson in Bill predstavila temelje kirurškega zdravljenja HB, ki veljajo še danes. Nadaljnji napredek v kirurških tehnikah, pravočasni diagnostiki HB in v neonatalnem intenzivnem zdravljenju je v naslednjih desetletjih občutno izboljšal prognozo otrok s HB. Pričakovana smrtnost je padla pod 1%, ob pravočasni diagnozi in ustrezni kirurški oskrbi so postali tudi funkcionalni rezultati odlični (3, 4).

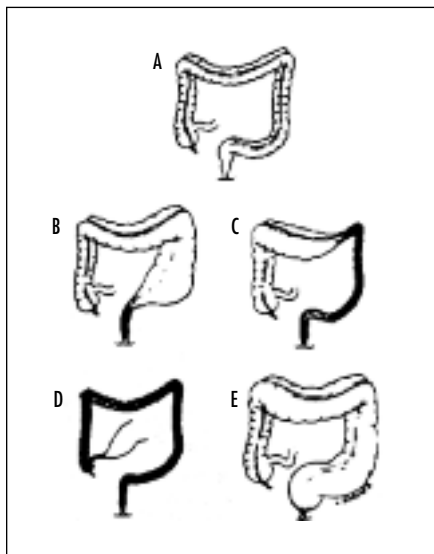
RAZDELITEV IN ETIOLOGIJA

Hirschsprungova bolezen je prirojena anomalija, za katero je značilna odsotnost ganglijskih celic v večjem ali manjšem delu širokega črevesa. V 75% primerov je prizadet rektosigmoidalni del širokega črevesa (slika 1B). Redkeje, pri slabi 1/5 primerov, je hkrati prizadet celotni levi del širokega črevesa, vključno z vraničnim zavojem (slika 1C). Zelo redko, pri manj kot 1/10 primerov, je prizadeto celotno široko črevo, vključno s terminalnim ileumom (slika 1D). Izjemoma pa je aganglionarnih le zadnjih nekaj centimetrov danke t. i. »ultra-kratki« segment (slika 1E) (1, 2, 6).

Incidenca HB je 1 na 5000 živorojenih otrok, razmerje med dečki in deklicami je 4:1. Ko je prizadet daljši segment, je razmerje 1,5–2:1 v prid dečkov (1, 2, 6). HB se pogosto pojavi kot izolirani fenotip. Vendar pa številni dokazi potrjujejo genetsko etiologijo bolezni. Sodelujejo različni geni, način dedovanja je kompleksen. Doslej je potrjena vloga treh genov, in sicer:

- gen RET na kromosomu 10 (avtosomno dominantno),
- endotelin B na kromosomu 13 (avtosomno recesivno) in
- endotelin 3 na kromosomu 20 (avtosomno recesivno).

HB so lahko pridružene tudi druge anomalije, in sicer nepravilnosti sečil, nepravilnosti srčno-žilnega sistema in druge nepravilnosti, npr. mekonijski ileus in trisomija 21. Odsotnost ganglijskih celic je najverjetneje posledica odsotne migracije živčnih celic v zgodnjem embrionalnem razvoju. Prej ko v razvoju pride do motene migracije, daljši je prizadeti del širokega črevesa. Histološki pregled odvzetih vzorcev potrdi odsotnost intramuralnih, submukoznih ter intermuskularnih ganglijskih



Slika 1. Oblike Hirschsprungove bolezni. (A) normalno široko črevo, (B) Rektosigmoidalni Hirschsprung, (C) »Long segment« aganglionozna, (D) Aganglionozna celotnega širokega črevesa, (E) »Ultra-kratki« Hirschsprung.

celic, pokaže povečanje števila živčnih vlaken ter povečano aktivnost encima acetilholinesteraze. Svetlina neprizadetega širokega črevesa je širša od svetline aganglionarnega segmenta, stena prvega pa je zadebeljena zaradi mišične hipertrofije. Razlika v premeru svetlin takoj po rojstvu ni zelo izrazita, se pa sčasoma poveča. Med zdravim ter aganglionarnim delom črevesa je t. i. prehodna cona, za katero je značilna hipoganglionozna (1, 2, 6).

DIAGNOZA

Diagnozo HB postavimo s pomočjo tipične klinične slike in slikovnih preiskav, potrdimo pa jo s histološko preiskavo vzorca rektalne sluznice. Redko uporabljamo anorektalno manometrijo ter defekografijo.

KLINIČNA SLIKA

V 80–90 % se HB klinično manifestira takoj po rojstvu. Redkeje postavimo diagnozo HB kasneje, pri otroku, ki ima težave zaradi hudega kroničnega zaprtja. Najpogosteje se HB pokaže kot neodvajanje ali zakasnelo (24–48 ur po rojstvu) odvajanje mekonija pri novorojenčku. Otrokov trebušček je napet in boleč, včasih je pridružno tudi bruhanje. Če črevesa vsaj konzervativno začasno s klistirjem in črevesno cevko ne razbremenimo, pride do poslabšanja stanja. Trebušček postane izredno distendiran in hudo boleč. Zgolj začasno olajšanje prinese spontano ali z rektalnim pregledom sproženo eksplozivno odvajanje tekočega blata in plinov. Pri približno tretjini otrok, ki so neustrezno oziroma nepravčasno zdravljeni, vodi takšno stanje v življenjsko nevaren enterokolitis, za katerega so značilne ishemične poškodbe in ulceracije stene debelega črevesa nad aganglionarnim segmentom, posledica česar je predrtje črevesa in končno razvoj septičnega šoka z izredno visoko smrtnostjo (1, 2, 6).

Slikovna diagnostika

Nativna slika trebuha pokaže nespecifične znake obstruktivnega ileusa širokega črevesa, tj. razširjene vijuge in zračno tekočinske nivoje. V primeru enterokolitisa je videti pnevmatozo črevesa, lahko tudi že prosti zrak intraperitonealno.



Slika 2. Irigrafija tipične rektosigmoidalne Hirschsprungove bolezni. S puščico je označena prehodna cona.

Med slikovnimi metodami je najpomembnejša irigrafija z vodotopnim kontrastnim sredstvom. Pred preiskavo pri novorojenčku ni priporočljivo opravljati rektalnega kliničnega pregleda in tudi ne klistirja, ker obe metodi lahko spremenita videz prehodne cone, zaradi česar je lahko rezultat irigografije lažno negativen. Pri irigografiji, ko gre za tipično HB, z vodotopnim kontrastom vidimo retrogradni tok kontrasta iz nerazširjenega rektuma preko konično spremenjene prehodne cone v široko dilatiran segment širokega črevesa (slika 2). Pri odčitavanju moramo upoštevati prečne premere rektuma in sigme. Pri zdravem otroku je premer rektuma večji od premera sigme, razmerje je lahko tudi 1 : 1. Pri otroku s HB je to razmerje obrnjeno, tako da je prečni premer sigme večji od premera rektuma. Posebno pozorni moramo biti pri novorojenčkih, saj se zelo zgodaj po rojstvu dilatacija širokega črevesa nad prehodno cono še ne pojavi. Večina zdravih otrok kontrastno sredstvo izloči že nekaj ur po koncu preiskave. Retenca kontrasta v črevesu več kot 24 ur po koncu preiskave je dodaten argument, ki govori za diagnozo HB.

Histopatološka diagnostika

Zlati standard za potrditev diagnoze HB je histopatološka preiskava rektalne sluznice, ki ga pridobimo s pomočjo aspiracijske biopsije.

Le izjemoma je potrebna biopsija celotne stene širokega črevesa, predvsem, kadar so rezultati aspiracijske biopsije nediyagnostični, pozitiyen pa je irigografski izvid in prisotna značilna klinična slika. Za osnovo služi standardna tkivna rezina, barvana s hematoksilin-eozinom. Nemielizirana in hipertrofična živčna vlakna so prisotna na mestih, kjer so normalno prisotne ganglijske celice. Tehnike histokemijskega barvanja za prikaz aktivnosti acetilholinesterinaze omogočajo zanesljivo postavitev diagnoze HB. Poleg tega lahko v tkivnih reziinah prikažemo tudi zvišano vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH) in nikotinamid adenin fosfat dehidrogenaze (angl. *nicotinamide adenin dunucleotide phosphate degydrogenase*, NADPH-D) ter pozitivno reakcijo sukcinat dehidrogenaze (SDH).

Anorektalna manometrija

Anorektalna manometrija je patološka pri več kot 85 % bolnikov s HB. Gre za spremenjen tlačni profil analnega kanala in spodnje tretjine rektuma v povezavi z draženjem. Pri napihnjem balončku v rektumu se ne pojavi inhibicijski analni refleks. Vendar pa je pomen te metode pri novorojenčkih omejen, večjo vrednost ima pri starejših otrocih.

ZDRAVLJENJE

Nujno zdravljenje

Novorojenčki, pri katerih spregledamo tipične, zgodnje znake HB, razvijejo sliko delne ali popolne funkcionalne obstrukcije širokega črevesa. Pri do 1/3 teh otrok se dodatno razvije smrtno nevaren enterokolitis. Ti otroci so hudo prizadeti, potrebna je karencja, nadomeščanje tekočin in elektrolitov ter intravenska antibiotična terapija z gentamicinom in metronidazolom. Ključna je takojšnja dekompresija širokega črevesa z rednim klistiranjem in črevesno cevko. Če se stanje ne izboljša, je potrebna nujna operacija, pri kateri naredimo deljeno kolostomo nad jasno prepoznano prehodno cono. V kolikor le-ta ni jasno izražena, prav tako pa nimamo na voljo takojšnjega histološkega pregleda po tipu zaledenelega reza, je najbolj varno narediti deljeno kolostomo v predelu desnega dela prečnega širokega črevesa (1, 2, 6–10).

Elektivno zdravljenje

Ob postavljeni diagnozi HB je treba novorojenčka čim prej operirati. Temelj kirurškega zdravljenja je resekcija prizadetega, tj. aganglionarnega dela širokega črevesa, vključno s celotno prehodno cono, kar med operacijo potrdimo s histološkim pregledom domnevno zdrave sluznice po tipu zaledenelega reza. Temu sledi spojitev (anastomoza) proksimalnega zdravega segmenta širokega črevesa z anusom. Omenjeno načelo kirurške oskrbe sta utemeljila Swenson in Bill že leta 1948. Na tej osnovi je sledil razvoj številnih drugih tehnik, najbolj so se uveljavile naslednje (1, 2, 6–10):

- Duhamel-Grobova metoda, katere bistvo je retrorektalni pristop in ohranitev notranjega analnega sfinktra,
- Klasična Rehbeinova metoda, kjer je anastomoza zelo nizko, t. i. anteriorna koloanalna anastomoza in
- Endorektalne metode (t. i. »pull through«): Soave je leta 1963 predstavil genialno endorektalno tehniko preparacije črevesa med sluznico in mišično plastjo, ki zagotavlja ohranitev sfinkternega mehanizma ter živčnih niti kot tudi drugih medeničnih struktur. Široko črevo zmobiliziramo klasično transabdominalno, perinealno pa zmobiliziramo distalni, mukozni del nad sfinkternim mehanizmom. Nadgradnja je tehnika po De la Torre-Mondragonu, kjer je poseg izključno perinealni. Poznamo tudi laparoskopsko izvedbo te metode, najpogosteje po metodi Swensona ali Duhamela.

Večstopenjske posege so nadomestili enostopenjski kirurški posegi, cilj je operacija novorojenčkov čim prej po rojstvu. Po svetu se v različnih državah uporabljajo različne tehnike, dolgoročni rezultati so pri vseh, ob ustreznih izvedbi, dobri (1, 2, 6–10).

V naši ustanovi je trenutna kirurška metoda izbora zdravljenja novorojenčkov s HB endorektalna metoda po De la Torre-Mondragonu, prvič opisana leta 1998. V poštev prihaja predvsem pri najpogostejši, tj. rektosigmoidalni obliki HB. Ne pušča vidnih brazgotin, omogoča zgodnje pooperativno hranjenje in kratko zdravljenje v bolnišnici. Zapleti po tej kirurški tehniki so redki in v pričako-

vanem času je več kot 95 % otrok kontinentnih in čistih (1, 2, 6–10).

POSEBNE OBLIKE HIRSCHSPRUNGOVE BOLEZNI

Nekateri otroci, ki jih obravnavamo zaradi suma na HB, imajo vztrajajoče težave zaradi funkcionalne obstrukcije širokega črevesa, čeprav histološki pregled aspiracijske biopsije rektalne sluznice pokaže prisotnost ganglijskih celic. Diagnostika in zdravljenje teh stanj predstavljata velik izziv. Dokončna potrditev ter natančna karakterizacija temelji na histološkem pregledu odvzetih vzorcev tkiva. Potrebna so posebna imunohistokemijska barvanja in pregled vzorcev z elektronskim mikroskopom. Ločimo naslednja redka stanja (5):

- Pri intestinalni nevronske displaziji najdemo hiperganglionozo, gigantske ganglije ter ektopične ganglijske celice. Pri večini bolnikov zadošča konzervativni pristop, tj. odvajala in klistirji. Nekaterim bolnikom pomaga miektomija notranjega sfinktra.
- Za izolirano hipoganglionozo je značilno zmanjšano število živčnih celic in hkrati povečana razdalja med ganglijskimi celicami. Resekcija prizadetega dela črevesa je najprimernejši način zdravljenja.
- Ahalazijo notranjega analnega sfinktra potrdimo z anorektalno manometrijo. Histološki pregled vzorcev rektalne sluznice pokaže prisotnost ganglijskih celic kot tudi normalno acetilholinesterazno aktivnost. Za zdravljenje imamo dve možnosti, in sicer miektomijo notranjega sfinktra ter injiciranje botulin toksina.
- Megacistična mikrokolonična intestinalna hipoperistaltika je zelo redko bolezensko stanje in predstavlja najhujšo obliko funkcionalne obstrukcije črevesa pri novorojenčku. Prognoza je slaba, pri večini otrok je potrebna trajna popolna parenteralna prehrana ali multivisceralna transplantacija.

NAŠI REZULTATI

V obdobju od leta 2003 do leta 2013 (tabela 1) je bilo na našem kliničnem oddelku operiranih 35 otrok s HB. V začetku tega obdobja

so bili otroci še vedno operirani po Rebheini metodi, pri čemer pa so trostopenjske posege že nadomestili dvostopenjski, kar pomeni, da smo pri prvi operaciji naredili sigmostomo ter odvzeli biopsijo črevesne stene. Pri drugi operaciji, nekaj mesecev kasneje, pa je sledila resekcija aganglionarnega dela črevesa z anastomozo in sočasno zaporo sigmostome. Leta 2005 smo pričeli z uporabo tehnike po De la Torre-Mondragonu. Prvo takšno operacijo je pri dveletni deklici opravil profesor Jurgen Schleef in do sedaj smo opravili že 18 tovrstnih posegov. Otroke operiramo zgodaj po rojstvu, s čimer se večinoma izognemo zapletom bolezn, tj. napredovani obstrukciji in enterokolitisu. Hkrati pa je zaradi anatomskih danosti večinoma možen izključno transanalni poseg, ki ne pušča vidnih brazgotin. Naše izkušnje s to kirurško tehniko so zelo dobre. Le pri dveh otrocih je prišlo do zgodnjih pooperativnih zapletov (dehiscenca anastomoze). Otroci najkasneje v 24 urah po posegu pričnejo s postopnim peroralnim hranjenjem in večinoma spontano odvajajo že na dan posega ali prvi dan po njem. Če ni zapletov, je bivanje v bolnišnici kratko, in sicer od štiri do šest dni. Tudi funkcionalni rezultati naših otrok so zelo dobri (čistost, kontinenca). Gledano v celoti, smo popolnoma primerljivi s tujimi centri, ki jih štejemo za referenčne.

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi otrok s HB je ključna pravočasna klinična prepoznavna bolezn, ki jo nato dokončno histološko potrdimo, za načrtovanje operacije pa potrebujemo tudi izvid irigografije. Pravočasna diagnostika omogoča, da novorojenčke čim prej operiramo. S tem se izognemo zapletom bolezn, tj. napredovani obstrukciji in enterokolitisu. Hkrati pa je zaradi anatomskih danosti v zgodnjem obdobju po rojstvu velikokrat možen izključno transanalni poseg brez vstopa v trebušno votlino, tudi če je aganglionozna umeščena nekoliko višje od zgolj rektosigmoidalnega predela. Ustrezna izvedba transanalne endorektalne tehnike po De la Torre-Mondragonu, ki jo uporabljamo na naši kliniki, omogoča izvrstne funkcionalne rezultate z zanemarljivo mortaliteto in morbiditeto.

Tabela 1. Vrste operacij pri otrocih s Hirschsprungovo boleznijo v obdobju od 2003 do 2013. Posebej je označen prvi poseg po De la Torreju, ki ga je opravil profesor Jurgen Schleaf. HB – Hirschsprungova bolezen.

Bolnik	Leto opravljenega posega	Vrsta posega	Posebnosti
1.	2003	Rehbein	/
2.	2003	Rehbein	/
3.	2003	Rehbein	/
4.	2004	Rehbein	/
5.	2004	Rehbein	/
6.	2004	Rehbein	/
7.	2004	Rehbein	/
8.	2006	sec. Lynn	»ultrakratki« HB
9.	2005	Rehbein	/
10.	maj 2005	De la Torre	/
11.	2005	De la Torre	/
12.	2005	Rehbein	/
13.	2005	Rehbein	/
14.	2006	Res. int. Tenuis, biopsija	/
15.	2006	De la Torre	/
16.	2006	De la Torre	številni zapleti, reoperacije
17.	2007	Rehbein	/
18.	2008	Soave	dehiscenca laparotomije
19.	2008	De la Torre	/
20.	2009	De la Torre	/
21.	2009	De la Torre	/
22.	2009	De la Torre	/
23.	2010	De la Torre	/
24.	2010	De la Torre	/
25.	2011	Soave	aganglionozna do ascendensa
26.	2011	De la Torre	/
27.	2011	De la Torre	/
28.	2011	De la Torre	/
29.	2011	totalna kolektomija	aganglionozna celotnega kolona
30.	2012	Soave	številni zapleti, reoperacije
31.	2012	De la Torre	/
32.	2012	De la Torre	/
33.	2012	De la Torre	/
34.	2013	De la Torre	dehiscenca anastomoze, ileostoma
35.	2013	De la Torre	/

LITERATURA

- Puri P. Hirschsprungs disease. In: Puri P, Hoellwarth M, eds. Pediatric surgery. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 275–88.
- Georgeson KE. Hirschsprungs disease. In: Holcomb GW, Murphy JP, eds. Ashcrafts Pediatric Surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 456–67.
- Masiakos PT, Ein SH. The history of Hirschsprungs disease: Then and Now. Semin Colon Rectal Surg. 2006; 17: 10–9.
- Skaba R. Historic milestones of Hirschsprungs disease. J Pediatr Surg. 2007; 42 (1): 249–51.
- Puri P, Gosemann JH. Variants of Hirschsprungs disease. Semin Pediatr Surg. 2012; 21: 310–18.
- Pintar T, Gvardijančič D. Hirschsprungova bolezen in kirurško zdravljenje. Zdrav Vestn. 2009; 78: 83–9.
- De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado A. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 2000; 35 (11): 1630–32.

8. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1995; 30 (7): 1017-22.
9. Langer JC, Seifert M, Minkes RK. One- Stage pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison of the transanal and open approaches. *J Pediatr Surg.* 2000; 35 (6): 820-2.
10. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1998; 33 (8): 1283-6.

Prispelo 13. 9. 2013