

Hirschsprung hastalığı varyantları

Hasan DOĞRUYOL[®]

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Hirschsprung hastalığı varyantları dediğimiz zaman, rektal biyopsi sonuçları normal olduğu halde, klinikleri Hirschsprung hastalığının kliniğine benzeyen hastalıklar anlaşılır. Bu hastalıklar gastrointestinal nöromusküler patolojilerin bir kısmını oluştururlar. Gastrointestinal nöromusküler patolojileri uluslararası bir konsensusla Londra sınıflaması adı altında kapsamlı bir klasifikasyona kavuşmuştur. Enterik Nöropatiler, Enterik Miyopatiler ve Enterik Mezenkimopatiler (İnterstisyel Cajal Hücre (ICC) Bozuklukları) üst başlıkları altında sınıflandırılan bu hastalıklardan Segmental Aganglionozis, Hipoganglionozis, Hiperganglionozis (Men 2 B'de Ganglionöromatozis, Nöronal İntestinal Displazi Tip A, Tip B), Megasistis Mikrokolon İntestinal Hipoperistalsis Sendromu (MMİHS) ve İnternal Anal Sfinkter Akalazyası Hirschsprung hastalığı varyantlarını oluşturur.

Hirschsprung hastalığı (HH) çocuklarda görülen konjenital motilite bozukluklarının en önemlisidir. Hastalığın etyoloji ve patogenezi son yıllarda çok geniş bir biçimde incelenmiş ve önemli çıkarımlar elde edilmiştir. Nöral Krest hücrelerinin migrasyonunda meydana gelen bir bozukluğa bağlı olarak bağırsakların distal ucunda meydana gelen aganglionozis, hastalığın ortaya çıkmasından sorumludur.

Hirschsprung hastalığı varyantları fonksiyonel bağırsak tıkanıklığı özelliği taşır ve tanuları enterik nöromusküler yapıların değişik unsurları ve yardımcı hücreler üzerinde gerçekleştirilen bir dizi morfolojik incelemeyi gerekli kılar. Bu incelemeler genel olarak histolojik, histokimyasal, immunohistokimyasal ve elektron mikroskopu bulguları şeklinde ortaya konabilir.

Bu hastaların bir kısmının tedavisi (Hipoganglionozis) Hirschsprung hastalığı tedavisi gibidir. Diğer bir kısmının tedavisi tamamen konservatifdir. İnternal anal sfinkter akalazyası tedavisinde ise posterior anal sfinkter miyektomisi ve intrasfinkterik botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmaktadır.

MMİHS'da ise tek care multiorgan transplantasyonu gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Hirschsprung hastalığı varyantları, nöronal intestinal displazi (NİD), hipoganglionozis, internal sfinkter akalazya, MMİHS

Abstract

Variants of Hirschsprung's disease

Variants of Hirschsprung disease consist of a group of diseases clinically resembling Hirschsprung disease despite normal rectal biopsy results. These diseases composed of a small part of gastrointestinal neuromuscular pathologies. Gastrointestinal neuromuscular pathologies have been classified in "International London Classification" under the headings of Enteric Neuropathies, Enteric Myopathies and Enteric Mesenchymopathies. Among them Segmental aganglionosis, hypoganglionosis, hyperganglionosis, MMİHS and internal anal sphincter achalasia constitute variants of Hirschsprung disease.

The most important congenital intestinal motility disorder seen in children is Hirschsprung disease. Etiology, and pathogenesis of the disease have been examined extensively, and important conclusions have been obtained. It has been thought that aganglionosis due to arrest in caudal migration of neural crest-derived cells along the hindgut is responsible for the development of the disease. Recent data improved the understanding etiology and pathogenesis of the Hirschsprung disease.

Most patients with variants of Hirschsprung disease present functional intestinal obstruction findings and the diagnosis is establish on the basis of specific histochemical, immunohistochemical, and electron microscopic studies.

Treatment of some of these patients (those with hipoganglionosis) is similar to that of Hirschsprung Disease Whereas treatment of some of them is completely conservative. Posterior anal sphincter myectomy or intrasphincteric botulinum toxin injection has been recommended for the treatment of internal anal sphincter achalasia. The only remedy in MMİHS seems to be multivisceral transplantation.

Keywords: Variants of Hirschsprung disease, intestinal neuronal dysplasia, internal sphincter achalasia, meacacystis intestinal hypoperistalsis syndrome

Alındığı tarih: 27.11.2018

Kabul tarihi: 03.12.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. Hasan Doğruyol, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Görükle - Nilüfer - 16059 - Bursa - Türkiye

e-mail: hasan.dogruiol1952@gmail.com

Giriş

Hirschsprung hastalığı (HH) çocuklarda görülen konjenital motilite bozukluklarının en önemlisidir. Hastalığın etiyoloji ve patogenezi son yıllarda çok geniş bir biçimde incelenmiş ve önemli çıkarımlar elde edilmiştir. Hastalığı anlayabilmek ve daha iyi bir tedavi seçeneği sağlayabilmek için çok sayıda klinik ve eksperimental çalışma yapılmış olup, aganglionik barsak kısmının çıkarılması tedavide altın standart olarak geçerliliğini korumuştur. Bununla birlikte, son çalışmalar hiç değilse eksperimental olarak stem cell kaynaklı tedavi seçeneğini de gündeme taşımıştır ⁽¹⁾.

Hirschsprung hastalığının varyantları dediğimiz zaman, klinik olarak Hirschsprung hastalığına benzedikleri halde, rektal biyopsilerinde aganglionozis bulunmayan hastalar anlaşılır ⁽²⁾. Fonksiyonel bağırsak tıkanıklığı özelliği taşıyan bu hastalıkların tanıları enterik nöromusküler yapıların değişik unsurları ve yardımcı hücreler üzerinde gerçekleştirilen bir dizi morfolojik incelemeyi gerekli kılar. Bu incelemeler genel olarak histolojik, histokimyasal, immunohistokimyasal ve elektron mikroskopu bulguları şeklinde ortaya konabilir ⁽²⁻⁴⁾.

Gastrointestinal nöromusküler patolojiler uluslararası bir konsensusla Londra sınıflaması ile kapsamlı bir klasifikasyona kavuşmuştur ⁽³⁻⁴⁾. Hirschsprung hastalığının varyantları bu patolojilerin bir kısmını oluşturur (Tablo 1).

Tablo 1. Hirschsprung hastalığının varyantları, patolojik sınıflama.

HİRSCHSPRUNG HASTALIĞININ VARYANTLARI - PATOLOJİK SINIFLAMA

I. Enterik Nöropatiler

Nöron Yokluğu

Segmental Aganglionozis

Nöronların Sayısal Bozuklukları

Hipoganglionozis

Hiperganglionozis

Men 2 B de Ganglionöromatozis

Nöronal İntestinal Displazi Tip A, Tip B

II. Enterik Miyopatiler

Konnektif Doku Yokluğu ve Vakuolasyon

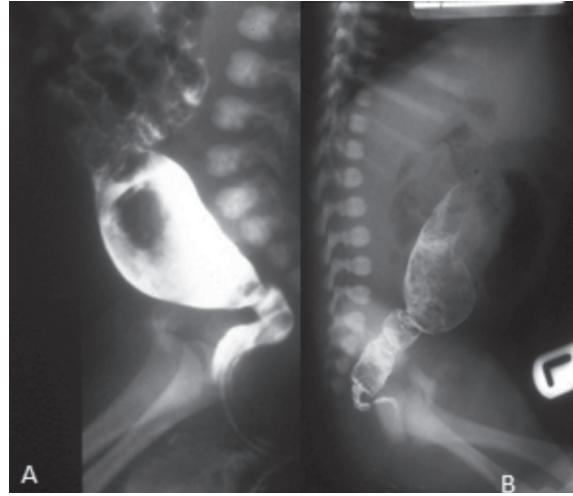
Megasistis Mikrokolon İntestinal Hipoperistalsis Sendromu (MMIHS)

III. Enterik Mezenkimopatiler (İnterstitial Cajal Hücre (ICC) Bozuklukları)

İnternal Anal Sifinkter Akalazyası

ENTERİK NÖROPATİLER

Gastrointestinal sistemin (GİS) intramural sinir dokusu nöral krest hücrelerinden gelişir. Alt gastrointestinal sistem hariç, bunların büyük bir kısmı vagal nöral krestten menşe alır. Üst GİS dokularında ortaya çıkan bu hücreler aşağıya doğru göçerek 12. hafta sonunda rektuma ulaşır. Myenterik pleksustaki nöral krest hücreleri iç kas katmanlarından geçerek submukoza-ya ulaşır ve submukozaal pleksusu oluşturur. GİS'in ektramural innervasyonu inferior mezenterik gangli-ondan çıkan sempatik lifler vasıtasıyla olur. Buna ila- veten distal kolonlar (kolonların splenik fleksuradan aşağıdaki kısmı) parasempatik uyarımları sakral sinir-lerden alırlar. Hirschsprung hastalığında nöral krest hücrelerinin distal migrasyonunda duraksama olunca aganglionozis ortaya çıkar, fonksiyonel bir obstrük- sion oluşur ve sonuçta distal kolonda dar, geçiş ve geniş bölgeler belirgin hale gelir ⁽⁵⁾, (Resim 1).



Resim 1. Rektosigmoid Hirschsprung hastalığı, Lavman opaklı kolon grafisi. A) Dolum safhası, distalde dar bölge, proksimalde geçiş zonu ve geniş bölge. B) 24 saat sonra boşaltım sonu aynı bulgular.

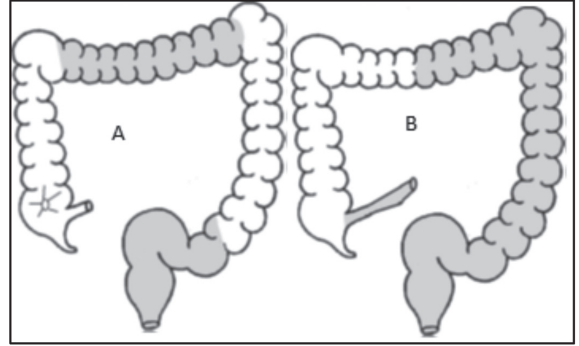
Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımları peristaltik hareketleri ve sekresyonu regüle eder. Sempatik sistemden salgılanan katekolaminler/noradrenalin peristaltik hareketleri inhibe eder. Bu işlem myenterik pleksustaki kolinerjik sinir hücrelerinin depolarizasyonu sayesinde olur. Sempatik sinir uçları myenterik pleksusta sonlanır. Bunlar sirküler ve longitudinal kas dokuları içine penetre olmazlar. Katekolaminlerin salgılanması bağırsaklarda tonus azalmasına yol açar. Parasempatik transmitter olan

asetilkolin (ACh) intestinal tonusu artırır. Myenterik pleksus (Auerbach) bağırsak duvarında dilatasyon ve kontraksiyondan sorumlu iken, submukozal pleksus (Meissner) bağırsakların sekretuar fonksiyonunu üstlenir. Parasempatik stimülasyon ACh düzenleyici sinapslarda görülür. Presinaptik bölgedeki bağlı asetilkolin serbest hale geçer, serbest asetilkolin sinaps boşluğunda yayılır ve sonra postsinaptik membran reseptörlerinde tutularak stimulus üretir. Sinaps aralığındaki asetilkolin, Asetilkolinesteraz (AChE) tarafından kolin ve asetata parçalanır. Kolin presinaptik hücreler tarafından tutulurken asetat dolaşıma geçer ⁽⁵⁾.

Hirschsprung hastalığında nöral krest hücre migrasyonu durduğundan S2-S4 sakral köklerden çıkan parasempatik lifler aganglionik distal kolonda ACh salgılanmasını modüle edemez. ACh yüksek miktarda salgılanır ve sonuçta aganglionik kolonda sürekli kontraksiyon ortaya çıkar. Bu durum AChE aktivitesini artırır. Bu artış özellikle lamina propria, muskularis mukoza ve muskularis proprianın parasempatik sinir liflerinde görülür. Artan AChE aktivitesi belirlenmesi, kısa segment Hirschsprung hastalığının tanısında özellikle yeterli submukozal doku olmadığı durumlarda ek bulgu sağlar. Splenik fleksuradan proksimaldeki biyopsilerde bir başına AChE aktivitesi yanlış olarak normal sonuç verir. Çünkü S2-S4 arasından çıkan ektramural parasempatik sistem aktivitesi anal kanaldan proksimale doğru giderek azalır ve splenik fleksura hizasında hemen hemen sıfırlanır. Bu durumda mukoza ve muskularis mukoza boyamasına güvenilmez ve hem AChE hem de Hematoksilin Eozin (H-E) boyamalarının beraberce yapılması gerekir. Bu şekilde mukozada ganglion hücreleri ve sinir lifleri beraberce değerlendirilir ⁽⁴⁾.

SEGMENTAL AGANGLİONİZİS

Klasik Hirschsprung hastalığında tek bir aganglionik bölge vardır. Bu bölge distalde anal kanaldan başlar ve proksimal normal ganglionik bağırsak bölgesine kadar uzanır. Bu klasik format dışında nadir bazı varyantlarda segmental aganglionozis olguları yayımlanmıştır. Segmental aganglionozis ince bağırsak, kalın bağırsak ve her iki bağırsakta da olabilmektedir ^(6,7). Skip alan normal innerve olan bağırsak arasında skip aganglionozis şeklinde olabileceği gibi (Resim 2A) proksimaldeki normoganglionik alanın daha proksimalinde de bulunabilir ⁽⁶⁾, (Resim 2B).



Resim 2. Segmental Agangliozis, A) Transvers kolonda iki ganglionik bölge arasında, B) Terminal ileumda, nonmoganglionik bölgeden sonra.

Enteral nöral sistemin gelişimi çok karmaşıktır ve ganglion hücrelerinin normal gelişimini engelleyen değişik faktörler vardır. Enteral sinir sisteminin nöronal aktivite düzeyi bir dizi homeostatik şekil verme (plasticity) mekanizması ile sürdürülür. Bu mekanizmalar stabiliteyi sağlayacak aktivite düzeylerini ayarlar ⁽⁶⁾. Nöral krest hücrelerinin kusurlu kraniokaudal migrasyonu ve nöral krestten menşee alan hücrelerin gelişmekte olan gastrointestinal sistemde aşağıya doğru göçünün erken evrede durması Hirschsprung hastalığını doğurur.

Hayvan deneylerinde nöroblastların kolonlardaki ektramural migrasyonunda bir duraksama olurken, kraniokaudal migrasyonun mezenterler yoluyla devam edebileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan Hirschsprung patogeneziindeki güncel hipotezlere göre hücreler hasarlı bağırsağa ulaşır fakat uygun olmayan mikro çevre şartları yüzünden normal gelişimini gösteremeyebilir. Bu durum işleyen süreci aksatabilir veya lokal apoptozise neden olabilir. Yani segmental aganglionozis patogenezi, gelişmekte ve göç etmekte olan nöral krest hücrelerinin anormal bir mikro çevre içeren veya genetik bazı faktörler yüzünden saldırgan bir yapı gösteren segmental bir gastrointestinal alanla karşılaşması ile açıklanmaya çalışılmaktadır ⁽⁶⁾.

Eğer distalde aganglionozis varsa problem normoganglionik alan içindeki aganglionik skip alanın ameliyat sonunda yerinde bırakılması sorunudur. Bu durum post operatif dönemde yetersiz cerrahi şekilde tezahür eder ve reoperasyon gerektirir. Her durumda seviye biyopsilerinin çok dikkatli ve titiz bir şekilde yapılması gerekir ve olabildiğince ölçüde geniş alanlardan alınması söz konusu olur. Eğer proksimal kolon ganglionik, terminal ileum ganglionik ise ati-

pik bir gastrointestinal psödoobstrüksiyon tablosu ile karşı karşıya kalırız. Aganglionik segmentin çıkarılması tedaviyi sağlar ⁽⁷⁾.

HİPOGANGLİONİZİS

İntestinal hipoganglionozis ya izole bir hastalık olarak ya da HH ile beraber ortaya çıkar. Hirschsprung hastalığı ile beraber bulunduğu yeri belli olup, aganglionik alanın proksimalindeki transizyonal zondur. İzole formunda ise yeri belirsiz olup, tanı güçlüğüne neden olur ⁽⁵⁾.

Klinik

Literatürde yayımlanmış 100 civarındaki olguda Hirschsprung hastalığını taklid eden klinik bulgular belirlenmiştir. Bu bulgular kontrol edilemeyen yavaş geçişli kabızlıktan, kronik intestinal psödo obstrüksiyon (KİPO) ve enterokolite kadar değişir. Tedavi sonucu tutulumun boyutu ve komplikasyonlara göre değişir. Bildirilen mortalite oranı %8 civarında olup, çoğunluklu enterokolitise ve mükerrer cerrahi girişimler sonucu gelişen kısa bağırsak sendromu sorunlarına bağlıdır ⁽⁴⁾. Bazı hastalarda motilite bozukluğu üriner sistemi de etkiler ve megasistis ortaya çıkabilir. Megasistis prenatal ultrasonda görülebilir. Hastanın önemli bir sorunu da sık yineleyen üriner enfeksiyonlardır ve çok yakından takip gerektirir ^(2,5).

Laboratuvar

Histopatoloji

Ganglionların ve ganglionlar içindeki nöronların sıklığı tartışmalı olup, genel kabul görmüş bir alt limit uzlaşması yoktur. Bunun için hipoganglionozis tanısını koymak çok güçtür. Her laboratuvar kendi geliştirdiği kritere göre tanıya varır. Her durumda, klasik tam kat rektal biyopsi, hipoganglionozis tanısı koymak için yeterli değildir.

Radyoloji

Mekanik bir tıkanıklığı ortaya koymak için her türlü radyolojik olanaktan yararlanılabilir. Fakat hastalığa özgü bir radyolojik metot ve bulgu söz konusu değildir.

Manometri

Medikal tedavi ile önlenemeyen her kronik kabızlıkta Hirschsprung hastalığını ekarte etmek için manometriye başvurulmalıdır. Rekto anal inhibisyon refleksi (RAİR) alınmadığı durumda rektal biyopsiye başvurulur.

Tedavi

Sonuç olarak, hipoganglionozis histolojik bir tanıdır ve tanısı ancak çok deneyimli bir patolog tarafından konabilir. Tedavisi Hirschsprung hastalığının tedavisine benzer ve etkilemiş segmentin çıkarılmasından ibarettir ⁽²⁾.

MEN 2B'de GÖRÜLEN GANGLİONÖROMATOZİS

Transmural intestinal ganglionöromatozis MEN tip 2B'nin bir bulgusu olup, RET geninin fonksiyonel bir mutasyonu sonucu oluşur. Hastaların hemen hemen hepsinde erken yaşta meduller tiroid kanseri gelişir. Feokromasitoma ise hastaların yarısında ortaya çıkar ⁽⁵⁾.

Klinik Tablo

Hastalığın ilk bulgusu Gİ motilite bozukluğudur. Motilite bozukluğunun gerek şiddeti ve gerekse ortaya çıkış yaşları değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda bulgular erken bebeklik döneminde ortaya çıkar ve Hirschsprung hastalığını taklid eder. Bazılarında ise GİS bulguları yetişkin dönemde görülür ⁽⁴⁾. Hastaların hemen hemen hepsinde kolonlarda fonksiyon kusuru vardır. Klinikte karın distansiyonu ile beraber aşırı gaz çıkışı, gelişme geriliği, kronik kabızlık, Hirschsprung benzeri fonksiyonel bağırsak tıkanıklığı epizotları ve kusma görülür. Enterik nöronal sistemdeki anomali sistemin tamamını kapsar. Ağız içinde, dudaklarda, endoskopik olarak anüste ve rektumda hiperplastik sinir dokusu gözlemlenebilir. Bazı olgularda medüller tiroid kanseri ve feokromositomaya bağlı hipertansiyon ortaya çıkabilir ⁽⁵⁾.

Tanı

Tanı biyopsi ile konur. Bunun için dış lezyonlardan ve rektumdan örnek alınır ve ganglionöromatozisin tipik

bulguları ile karşılaşılır. Eğer genetik hastalık belirlenirse hastanın yaşına bakılmaksızın, MEN 2B tanısı konduğu anda koruyucu olarak total tiroidektomi yapılır. İki aylık bebekte dahi medüller tiroid kanserine rastlanılmıştır. Feokromasitoma gelişimini takip için katekolaminler ve onların metabolitleri tarama testi olarak kullanılabilir ⁽⁵⁾.

Laboratuvar Bulguları

Genetik

RET proto-onkojeninde özel bir aktifleyici mutasyona sekonder olarak otozomal dominant bir geçiş söz konusudur (akson 16 da Met9 18Thr lokasyonunda). Mutasyon genelde de novo olarak ilk kez o çocukta ortaya çıkar. Medüller kanserin çocuklarda görülen en agresif formu bunlarda görülür. MEN 2 de kesinlikle genetik inceleme yapılmalıdır ve bu, tedavi planlamasının da şartıdır.

Biyopsi ve histopatoloji

Hirschsprung hastalığındaki gibi rektal biyopsi alınır. Histopatolojide karakteristik bulgular görülür. Submukozal ve miyenterik pleksusta sinir lifleri ve ganglionların dansitesi artmıştır. Ayrıca hiperplastik sinir lifleri mukozaya penetre olur. Hiperplastik sinir lifleri dev ganglionik nodüllerle beraberdir. Bu nodüller çok sayıda glial hücre ve nöron içerir. Değişiklikler H-E boyamasıyla kolayca ortaya konur ^(2,5).

NÖRONAL İNTESTİNAL DİSPLAZİ (NİD)

İntestinal displazi terimi ilk olarak miyenterik pleksus hiperplazisi için Nezelof tarafından kullanılmıştır. Daha sonra Meier-Ruge tarafından bu isim yenilenmiştir ⁽⁵⁾. Meier-Ruge olayı bağırsakların submukozal pleksusunu tutan morfolojik bir fenotip olarak ortaya koymuştur ^(2,8). İzole form gösterebileceği gibi Hirschsprung hastalığı ve nörofibromatozise yandaş olarak da bulunabilir. Hastalık iki klinik tipe ayrılır. Tip A olguların <%5'i kadardır. Bu tipin histolojik karakteristiği sempatik innervasyonun hipoplazi veya aplazisidir. Bu tipte yenidoğan döneminde ortaya çıkan akut diyare, kanama ve obstrüksiyon tablosu görülür. Tip B ise parasempatik submukozal ganglionlarda malformasyon olarak tanımlanır. Hiperganglionozis, dev ganglion ve ektopik ganglion tipik bulgularıdır

⁽⁹⁾. Ayrıca rektal suction biyopsisinde lamina propria ve submukozal kan damarları etrafında AChE aktivitesi görülür ⁽²⁾.

Epidemioloji

İnsidansı 7,500 doğumda 1 olarak verilmiştir. Bütün rektal biyopsilerde izole NİD %0,3 ile %40 arasında rapor edilmiştir. HH olgularında aganglionik alanın hemen proksimalinde NİD görülmesi klasik bulgudur ve bu durum %44 oranında bulunmuştur. Definitif ameliyatlardan sonra devam eden bağırsak sorunları buna bağlanmıştır. Bu oranın çok düşük olduğunu belirten yazarlar da vardır ⁽²⁾.

Klinik Tablo

Hastaların çoğu kronik kabızlık tablosu gösterir. Bunların bazısında karın distansiyonu vardır, bazısında ise yoktur. Bazı yazarlar bir yaşından küçük bebeklerde karın distansiyonu ve kabızlık tablosu ile beraber RAİR alınmaması bulguları ile Hirschsprung hastalığına benzer bir tablo tanımlamışlar ve bu hastalarda röntgen bulgularının negatif olduğunu belirtmişlerdir ⁽²⁾. Bu tip hastaların tanısı histokimyasal bulguların şiddetine göre sınıflanır. Submüköz pleksusta hiperplazi ve 7 hücreden fazla nöron içeren dev ganglionların bulunması ile tanı konur. Küçük çocuklarda bağırsak tıkanıklığı tablosu ön plandadır. Ağır kabızlık tablosu bulunan hastalarda soiling ve fekalomların görülmesi söz konusudur.

Hastalıkla beraber %25-30 oranında yandaş anomali görülür. En sık rastlanan yandaş anomali anorektal malformasyon ve malrotasyondur. Megasistis Mikrokolon İntestinal Hipoperistalsis Sendromu (IMMIHS), konjenital kısa bağırsak, pılor stenozu, nekrotizan enterokolit ve Down sendromu olguları da bildirilmiştir. Ayrıca megasistis ve malrotasyon beraberliği de yayımlanmıştır ⁽²⁾.

Tanı

Boyama teknikleri ve AChE salgılamasının yaşa bağımlı olarak değişmesi tanıda sıkıntılara yol açar. Bunu ortadan kaldırmak için hiperganglionozise ilaveten, peşpeşe yapılan 30 seri submukoza kesisinde en az %20 oranında 8 nörondan fazla hücre içeren dev ganglionların bulunması tanı kriteri olarak kabul

edilmiştir. Fakat bir yaşından küçük bebeklerde sıklıkla görülen immatür ganglionlarda hücre sayısı çok değişkenlik gösterir ve dev ganglionlar için bir kriter oluşturulamaz.

NİD hastalarında rektosigmoid genişlemeden başka tipik röntgen bulgusuna rastlanmaz. Anal manometrede ise normal, refleks alınamaması ve atipik RAİR bulguları görülebilir.

Tedavi

Tip B NİD de tedavi konservatiftir ve bu tedavinin laksatif ve lavmanlardan ibaret olduğu hakkında tam bir uzlaşma vardır. Hastaların çoğu bu tedavi ile iyi olur. Altı aylık bir konservatif tedavi eğer semptomları geçirmezse cerrahi seçenek düşünülebilir. Bazı yazarlar internal sfinkter miyektomisini başarı ile uygulamışlar⁽¹⁰⁾, bazıları ise sfinkter içine botulinum toksini enjekte etmişlerdir. NİD de rezeksiyon ve pull through ameliyatı çok nadiren endikedir⁽²⁾.

Uyuşmazlıklı konular

Uyuşmazlıklı konuların başında dev ganglionların tanı kriteri olup olmayacağı gelir. Yetişkinlerde yapılmış bir çalışmada normal ganglionların %62'sinin >7 hücre içerdiği belirlenmiştir. Bu bulgu dev ganglionların mutad bulgu olduğu sonucunu doğurur. Prematür bebeklerde >7 hücre taşıyan ganglion oranı %32,7 iken, yaş ilerledikçe bu oran düşmekte ve ilk yıl %21,5 ve 1-14 yaş gurubunda %16,5 olmaktadır. Burada görülen şudur ki hipersellülarite NİD için morfolojik antite olmaktan çok, gelişimle ortaya çıkan bir varyasyon gibi durmaktadır. Her ne kadar bazı genetik hayvan modellerinde NİD benzeri bulgular oluşturulmuş ise de, bu genlerin insan bağırsak motilite bozukluklarında doğrudan etkilerinin olması anlamsız bulunmuştur⁽⁵⁾.

Klinik özellikler de açık değildir. Çünkü histopatolojik bulguların ağırlığı ile klinik tablonun şiddeti birbirine paralel değildir. Konservatif tedavi ile tedavinin sağlanması ve yaş ilerledikçe tablonun kendiliğinden düzelmesi sıkça rapor edilmektedir. Bu durum da bir gelişim fenomenini veya normalin bir varyasyonu olma düşüncesini akla getirmektedir. Sonuç olarak NİD'de görülen histolojik bulgular yaşa bağlı normal varyasyon gibi durmaktadır^(5,11).

MEGASİSTİS MİKROKOLON İNTESTİNAL HİPOPERİSTALSİS SENDROMU (MMİHS)

Yenidoğanda ortaya çıkan fonksiyonel bağırsak tıkanıklıklarının en ağırı MMİHS'dur. Hastalığın karakteristik klinik tablosu, iyice genişlemiş fakat tıkanıklık göstermeyen mesane, mikrokolon ve peristaltik hareketlerin yokluğu veya azalması sonucu gelişen masif karın distansiyonudur⁽¹²⁾.

Patogenez

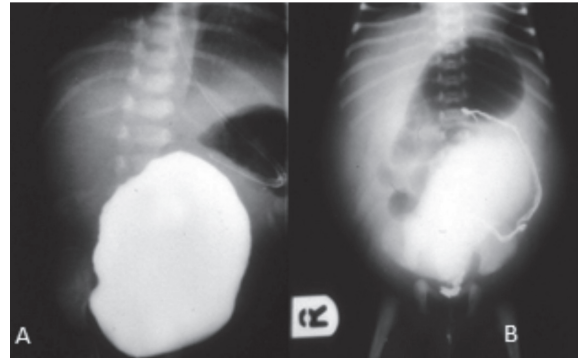
Hastalığın 1976 yılında tanımlanmasından sonra patogenezinin açıklanması için, genetik, nörojenik, miyojenik, hormonal ve toksik teoriler ortaya atılmıştır^(2,13-17). Puri ve ark.⁽¹⁸⁾ 1983 yılında hastalarda yapmış oldukları çalışmada, mesane ve bağırsaklardaki düz kas hücrelerinde vakuolar değişiklikler ile beraber kas hücreleri arasındaki bağ dokusunun ortadan kalktığını görmüşler ve olayı düz kas hücresi miyopatisi olarak tanımlamışlardır.

Epidemiyoloji

Kız çocuklarda daha fazla olarak ortaya çıkan hastalık günümüze kadar 250 civarında hastada yayımlanmıştır⁽²⁾. Kız çocuklarında hastalığın şiddeti daha fazla olduğundan yaşam süreleri erkeklerden kısa bulunmuştur. Hastalık 20 kadar ikiz bebekte de görülmüş ve otozomal resesif bir geçiş olduğu ileri sürülmüştür^(19,20).

Klinik Bulgular

En sık rastlanan bulgu prenatal ultrasonografide (USG) büyümüş mesane ve hidronefrozdur^(2,13). Kli-

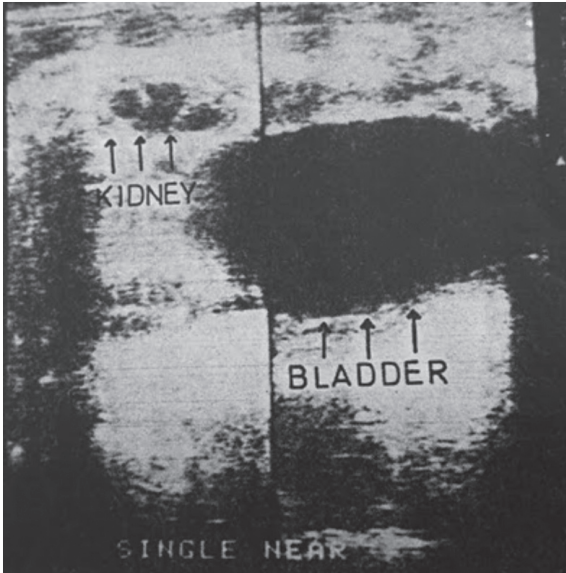


Resim 3. MMİHS A) Megasistis, B) Mikrokolon. Röntgenolojik görüntü.

nik tablo diğer bütün ağır yenidoğan bağırsak tıkanıklıkları tabloları ile benzerlik gösterir. En sık görülen tablo karın distansiyonudur. Bu distansiyon aşırı büyüyen mesaneye bağlıdır (Resim 3). Bazı olgularda buna üst üriner sistem dilatasyonu da eşlik eder. Bebekler kendiliğinden idrar çıkaramaz. Mesanenin boşaltılması için sonda veya sistostomi gerekebilir. Hastalarda ayrıca safralı kusma, mekonyum çıkaramama ve bağırsak seslerinde azalma bulguları da görülür ⁽²⁾.

Tanı

Bu ağır anomalili bebeklerin akıbetleri ile ilgili bazı kararların alınabilmesi için hastaların tanısının pre-



Resim 4. Prenatal USG de ileri derecede büyümüş mesane.

natal dönemde konması önemlidir. Prenatal USG de ileri derecede büyümüş mesane ve dilate üst üriner sistem görülür (Resim 4). Amniotik sıvıdan yapılan enzim analizleri de prenatal tanıda yardımcı olabilir ⁽²⁾.

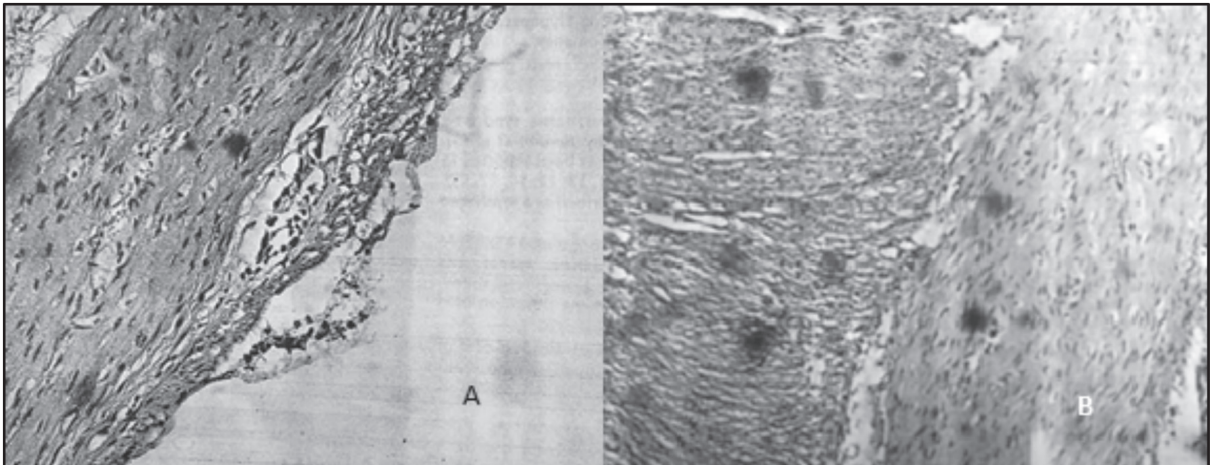
Hastaların büyük bir bölümünde bağırsak ve mesanede ganglionlar normaldir (Resim 5). Bazılarında hipoganglionizm, hiperganglionizm veya immatür ganglionlara rastlanmıştır ^(3,4). Bağırsak ve mesaneden yapılan düz kas tetkiklerinde düz kas hücrelerinde merkezde vakuolar değişiklikler ve longitudinal kas tabakasında incelleme belirlenmiştir ⁽¹⁸⁾. Tanı prenatal USG bulguları ve ağır klinik tablo ile konur.

Tedavi

Hastada mevcut olabilen malrotasyon, kısa barsak, fonksiyonel tıkanıklık ve megasistis için cerrahi girişim gerekli olabilir. Bütün bu girişimler genelde sonuç vermez ve hasta ağızdan beslenir duruma gelemmez. Hastalar parenteral beslenmeye mecbur kalır ve parenteral beslenme komplikasyonları da morbiditelerini artırır. Son zamanlarda multivisseral transplantasyonlarla hastalar için bir şans doğmuş gibidir ⁽²¹⁾.

Sonuç

Son zamanlarda %55,6 ya varan yaşam oranı verilmiştir. Hastalardan yaşamda olan en yaşlınının 24 yaşında olduğu bildirilmiştir ⁽²⁾. Üç yıllık yaşam süresini %50 olarak bildiren yazarlar vardır ⁽²¹⁾. Yazarlar yaşamda kalan hastaların ağızdan beslenmeyi tolere ettikleri ve mide boşalmalarının yeterli olduğunu belirtmişlerdir.



Resim 5. Barsaklarda (A) ve mesanede (B) normal ganglion hücreleri.

Hastaların yaşam sürelerinin uzaması, parenteral beslenmedeki yenilikler ve multiorgan transplantasyonu olanağının doğmasına bağlanmıştır ⁽²¹⁾.

İTERNAL ANAL SFİNKTER AKALAZYASI

İnternal anal sfinkter akalazyası (İASA) klinik bulguları Hirschsprung hastalığı ile aynı olmakla beraber, rektal biyopsileri normal ganglion özelliği gösteren hastalardır. Hastalık daha önce Ultra Short Hirschsprung Disease (USHD) olarak sunulmuştur ^(3,4). Fakat anormal anal manometri bulguları gösteren bir dizi hastada, anal biyopside normoganglion ve normal AChE aktivitesinin bulunması sonucu hastalığın adının internal anal sfinkter akalazyası (İASA) olmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir ^(22,23).

Patogenez

Hastalığın patogenezinde intramuskuler innervasyon kusuru olabileceği ileri sürülmüştür. Hirakawa internal anal sfinkter kasları içindeki nitreerjik innervasyonun yokluğunun anal sfinkterde spazma veya tonus artışına yol açtığını belirtmiştir ⁽²⁴⁾. Ayrıca nöromusküler bağlantılarda innervasyon kusuru, internal anal sfinkterde İnterstisyel Cajal Hücre (İCC) bozuklukları da hastalığın patogenezinden sorumlu tutulmuştur ⁽²⁵⁾.

Epidemiyoloji

2012’de İngilizce literatürde 395 olgu yayımlanmıştır. Kronik konstipasyon gösteren 332 hastanın 25’inde (%4,5) İASA olduğu belirtilmiş olmakla birlikte, gerçek insidans bilinmemektedir ⁽²⁾.

Klinik Bulgular

İnternal anal sfinkter akalazyası (İASA) klinik bulguları Hirschsprung hastalığı ile benzerlik gösterir. Hastaların çoğunda ağır kabızlık bulguları vardır. Bazen gaita kaçırma bulgusu da kabızlığa eşlik eder. Bazı hastalar karın distansiyonu gösterir. Laksatiflere direnç gösteren hastalar da söz konusudur.

Tanı

Tanı, anal manometride RİAR alınamaması, rektal biyopside normal ganglion hücresi görülmesi, normal

ACh E aktivitesi yanında ağır kabızlık bulgularının görülmesi ile konur.

Tedavi

Tedavide posterior anal sfinkter miyektomisi veya intrasfinkterik botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmaktadır.

Sonuç

Tedavi seçeneklerine bağlı olmaksızın yapılan bir metaanalizde, %83,5 oranında düzenli barsak boşalımı görüldüğü kaydedilmiştir ⁽²⁶⁾. Fakat miyektominin sonuçları botulinum toksini enjeksiyonundan daha iyi bulunmuştur. Ayrıca botulinum toksin enjeksiyonu olmuş hastalarda tedaviye yanıt alamama, geçici fekal inkontinans, cerrahi gereksinime gereksinim duyulması oranları daha fazla bulunmuştur. Uzun süreli düzelme de miyektomilerde daha fazladır ⁽²⁾.

Kaynaklar

1. Piazza-Monacho I, Burzinski GM, de Groot J W et al. Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. Trends in Genetics. 2006;22(11):627-36.
2. Puri P, Gosemann J-H. Variants of Hirschsprung disease. Seminars in Pediatric Surgery. 2012;21:310-8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.005>
3. Knowles, De Giorgio, Kapu RP, et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Gut. 2010;59:882-7. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.200444>
4. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, a-et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reportin on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Acta Neuropathol. 2009;118:271-301. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0527-y>
5. Schappi MG, Staiano A and Koletzko S. et al. A Practical Guide fort he Diagnosis of Primary Enteric Nevrous System Disorders. JPGN. 2013;57(5):677-86.
6. Moore SW, Sidler D, Schubert PA W. Segmental aganglionosis (zonal aganglionosis or “skip” lesions in Hirschsprung disease: a report of 2 unusual cases. Pediatr Surg Int. 2013;29:495-500. <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3286-8>
7. Gürpınar A, Balkan E, and Doğruyol H. Hirschsprung’lu Bir İnfantta İnce Barsakda Akkiz Segmental Aganglionosis. SB Bursa Devlet Hastanesi Tıp Bülteni. 1995;11(3):141-4.
8. Feichter S, Meier-Ruge WA, Bruder E. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children. Seminars in Pediatric Surgery. 2001;18:206-11. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.07.002>
9. Komborozos VA, Skrekas GJ. Neuronal intestinal dyspla-

- sia: an entity of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Annals of Gastroenterology*. 2000;13(2):95-7.
10. Tekant GT, Yeşilıdağ E, Erdoğan E. et al. Ülkemizde konaklı Nöronal İntestinal Displazi Tanısı Konabilir mi? *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2001;31(1):16-9.
 11. Gfroerer S, Rolle U. Pediatric intestinal motility disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(33):9683-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9683>
 12. Berdon WE, Baker HD, Blanc WA et al. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A new cause of intestinal obstruction in the newborn. Report of radiologic findings in five newborn girls. *AJM Am J Roentgenol*. 1976;126:957-64. <https://doi.org/10.2214/ajr.126.5.957>
 13. Doğruyol H, Günay Ü, Esmer A, Kahveci R. Megacystis - Microcolon - Intestinal Hypoperistalsis Syndrome in a Newborn After Clomiphene Ingestion During Pregnancy. *Z. Kinderchir*. 1987;42:321-3.
 14. Doğruyol H. Do certain drugs cause the megacystis microcolon - intestinal hypoperistalsis syndrome. *The Turkish Journal Pediatrics*. 1989;31:253-6.
 15. Balkan E, Noyan S, Sirmalı Ş, and Doğruyol H. Does maternal drug ingestion cause Megacystic Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome? I. Clomiphane trial. *Clin Exp. Obst and Gyn*. 1999;26:100-4.
 16. Balkan E, Noyan S, Sirmalı Ş, and Doğruyol H. Does maternal drug ingestion cause Megacystic Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome? II. Bromide trial. *Clin Exp. Obst and Gyn*. 1999;26:232-6.
 17. Balkan E, Noyan S, Sirmalı Ş, and Doğruyol H. Does maternal drug ingestion cause Megacystic Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome? III Ethanol trial. *Clin Exp. Obst and Gyn*. 1999;26:237-41.
 18. Puri P, Lake BD, Gorman F, et al. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A visceral myopathy. *J Pediatr Surg*. 1983;18:64-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(83\)80275-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(83)80275-9)
 19. Köhler M, Pease PW, Upadhyay V. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS) in siblings. *Eur J Pediatr Surg*. 2004;14:362-7. <https://doi.org/10.1055/s-2004-821208>
 20. Penman DG, Lilford RJ, Köhler M, Pease PW, Upadhyay V. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A fataj autosomal recessive condition. *J Med Genet*. 1989;26:66-7. <https://doi.org/10.1136/jmg.26.1.66>
 21. Loinaz C, Rodriguez MM, Kato T, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children with severe gastrointestinal dysmotility. *J Pediatr Surg*. 2005;40:1598-1604. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.06.002>
 22. De Caluwe D, Yoneda A, Akl U, et al. Internal anal sphincter achalasia: Outcome after internal sphincter myectomy. *J Pediatr Surg*. 2001;36:736-8. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.22949>
 23. Doodnath R, Puri P. Internal anal sphincter achalasia. *Semin Pediatr Surg*. 2009;18:246-8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.07.006>
 24. Hirakawa H, Kobayashi H, O'Brian DS et al. Absence of NADPH-diasphorase activity in internal anal sphincter(IAS) achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20:54-8.
 25. Piotrowska AP, Solari V, Puri P. Distribution of interstitial cell of cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:1192-5.
 26. Doodnath R, Puri P. Long term outcome of internal sphincter myectomy in patient with internal anal sphincter achalasia. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:869-71. <https://doi.org/10.1007/s00383-009-2436-5>