

**Attuali orientamenti nella diagnostica
della malattia di Hirschsprung**

E. DE GRAZIA, A. CRAXI*, F. CONTI,
F. SIRACUSA, A. CAROLINA, F. CATALIOTTI**

Estratto dagli

**ATTI DELLA ACCADEMIA
DELLE SCIENZE MEDICHE DI PALERMO
Vol. 13 - 1979**

Attuali orientamenti nella diagnostica della malattia di Hirschsprung

E. DE GRAZIA, A. CRAXI*, F. CONTI,
F. SIRACUSA, A. CAROLINA, F. CATALIOTTI**

Estratto dagli

ATTI DELLA ACCADEMIA
DELLE SCIENZE MEDICHE DI PALERMO

Vol. 13 - 1979

Il megacolon agangliare o congenito o malattia di Hirschsprung è caratterizzato da una agenesia congenita segmentaria dei plessi nervosi di Auerbach e di Meissner in un segmento più o meno lungo di colon dovuta verosimilmente ad un difetto migratorio degli elementi ectodermici nelle pareti del tubo enterico embrionario (Okamoto - Ueda).

L'assenza dei gangli nel segmento colico determina una situazione occlusiva funzionale data l'impossibilità di progressione dell'attività peristaltica e quindi del contenuto. A monte del fenomeno occlusivo il lume intestinale è disteso, con ipertrofia muscolare sia longitudinale che circolare quale fenomeno di compenso.

Anatomicamente la malattia di Hirschsprung, a seconda della estensione del tratto agangliosico, si può suddividere:

- A) malattia a segmento molto corto (canale anale), 14% dei casi;
- B) malattia a segmento breve (retto, sigma), 62% dei casi;
- C) malattia ad estensione di gran parte di colon, 20% dei casi;
- D) malattia ad estensione totale del colon, 1-2% dei casi;
- E) malattia ad estensione nel piccolo intestino, 1-2% dei casi.

La diagnostica del megacolon agangliare si basa essenzialmente sulla sintomatologia e su di una serie di indagini clinico-strumentali.

Per quanto riguarda la sintomatologia è da distinguere un periodo neonatale ed un periodo infantile:

Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Università di Palermo - Direttore: Prof. F. Cataliotti.
Patologia Medica III* dell'Università di Palermo - Direttore: Prof. L. Pagliaro.
Servizio di Radiologia** Ospedale E. Albanese Palermo - Primario: Dott. P. Borsellino.

Periodo neonatale: i primi sintomi compaiono tra la 48^a ora ed i primi 6 giorni di vita con l'eliminazione insufficiente o ritardata del meconio. Segue la distensione addominale con peristalsi ben evidente e disegno di anse sulle pareti addominali.

Frequenti gli episodi di diarrea paradossa che si alternano a periodi di stipsi, con emissione di feci maleodoranti ricche di muco e grandi quantità di gas, a volte con sangue da lesioni ulcerative a carico del colon che possono evolvere in perforazioni. Nel corso di questi episodi di enterocolite vi è un rapido decadimento delle condizioni generali per effetto della disidratazione, degli squilibri idro-elettrolitici, della malnutrizione che spesso conducono a morte il piccolo paziente con diagnosi generica di enterocolite.

Periodo infantile: se il paziente supera il periodo neonatale, il sintomo predominante è la stipsi cronica.

L'evacuazione avviene ogni 4-7 giorni o più con clisteri o purganti. L'accumulo di materiale fecale al di sopra del tratto agangliare produce la formazione di fecalomi, la parte intestinale si dilata con ipertrofia delle tuniche muscolari. L'addome del bambino si distende, le pareti muscolari divengono ipotoniche ed ipotrofiche. Lo stato di malnutrizione appare evidente, l'accrescimento è compromesso. Frequente l'anoressia, spesso il vomito dovuto ai frequenti episodi sub-occlusivi.

Nel quadro più frequente della malattia di Hirschsprung (segmento breve a livello sigma rettale) è molto importante per la diagnosi la esplorazione rettale che è caratterizzante in particolar modo in periodo neonatale.

Essa rivela un'ampolla vuota, la presenza di un eventuale fecaloma alto (al di sopra del tratto agangliare); la fuoriuscita del dito esploratore è seguita da emissione violenta di meconio o feci con gas putrido ed in genere determina la detensione addominale.

La diagnostica strumentale si basa essenzialmente sui seguenti esami:

Esami radiologici: un esame diretto in proiezione antero-posteriore e latero-laterale in ortostatismo o clinostatismo è sempre da attuarsi, specialmente nel neonato; esso può dimostrare la presenza di livelli idro-aerei, dilatazione del tenue o del colon ed a volte è possibile evidenziare, seguendo l'esame con paziente a testa in giù, la brusca riduzione di calibro a livello del retto contrastato dal gas.

L'esame radiologico contrastografico eseguito per clisma è l'indagine più effettuata: di difficile valutazione nel neonato, quando ancora il colon non ha subito evidenti fenomeni di compenso o in presenza di un tratto agangliare molto corto.

Il contrasto usato è in genere il bario diluito in acqua o meglio in soluzione fisiologica per evitare intossicazione da acqua.

Vi sono Autori che preferiscono non adoperare il bario per le possibilità di formazione di baritomi e consigliano l'uso dei preparati iodati acquosi (gastrogratin) che possono però procurare, se non correttamente impiegati, gravi disidratazioni.

La tecnica più usata, da noi eseguita e che dà i migliori risultati nella esecuzione del clisma opaco è quella di Neuhauser.

L'esame si effettua senza alcuna preparazione del colon, adoperando piccole quantità di contrasto ed i radiogrammi devono essere eseguiti in posizione obliqua e laterale per meglio evidenziare il segmento distale agangliare con il soprastante segmento dilatato (cono di transizione di Hiatt).

Quando il tratto agangliare è molto corto la diagnosi radiologica è difficile, per cui è necessario ricorrere ad altri mezzi diagnostici.

Quando l'intero colon è agangliare i problemi diagnostici sono differenti.

Il clisma opaco evidenzia un colon uniforme e regolare, l'alterazione di calibro è riconoscibile con passaggio del contrasto nel tenue, il cui tratto terminale appare talvolta con alterazioni non specifiche del profilo mucoso (Bachwash - Ileitis).

Infine è corretto eseguire dei radiogrammi a 24 ore dal clisma per documentare un eventuale ristagno del contrasto al di sopra del tratto agangliare che è considerato uno dei segni radiologici caratteristici.

Le immagini complementari che si possono evidenziare sono la presenza di fecalomi subito al di sopra del tratto agangliare, la presenza di ulcerazioni o di pliche mucose ispessite, immagini queste ultime, particolarmente frequenti dopo fenomeni di enterocolite acuta concomitanti alla malattia di Hirschsprung.

Tempi di transito colico: è possibile effettuare lo studio dei tempi di transito colico facendo ingerire al paziente, insieme ad un bolo liquido, 20 markers di polietilene resi radiopachi mediante commistione con sali di bario, aventi peso specifico uguale a quello delle feci.

A 3-6-12-24 ore e quindi ogni 24 ore sino alla completa eliminazione dei markers si esegue una diretta dell'addome in antero-posteriore.

Questi studi hanno dimostrato che nei soggetti normali i markers vengono eliminati per il 90% nelle prime 24 ore. Negli stitici cronici vi è un ritardo di eliminazione ed i markers si dispongono lungo tutto il colon ascendente, trasverso e discendente, mentre nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung dopo 24 ore i markers sono tutti al di sopra del tratto agangliare e rimangono in quella posizione per diversi giorni finché non vengono eliminati, tutti assieme, o spontaneamente o dopo un clistere di pulizia.

Manometria rettale: si basa sulla registrazione del riflesso retto-anale inibitore di Gowers (rilasciamento sfintere interno, contrazione

sfintere esterno) all'incremento, artificialmente indotto, della pressione endoluminale a livello dell'ampolla rettale.

L'esame si esegue a paziente in posizione supina introducendo nel retto la sonda manometrica e attendendo per 30-40 minuti l'adattamento del paziente.

E' indispensabile, per una esatta valutazione dei risultati, che al paziente non siano somministrati né prima né durante l'indagine farmaci che agiscano sulla trasmissione simpatica e parasimpatica.

La sonda da noi adoperata è quella di Arhan che è munita di tre palloni: uno più grosso, che può contenere sino a 300 cc., posto alla sua estremità, e due più piccoli, posti più in basso, uno vicino all'altro in modo che, una volta in situ, le posizioni corrispondano rispettivamente al canale anale ed al margine anale.

Questi palloni sono collegati ad un manometro digitalizzato per la lettura diretta e quindi ad un poligrafo.

La distensione rapida effettuata sulle pareti del retto dal primo pallone gonfiato e sgonfiato con quantità crescenti di aria, simula il riflesso della defecazione: ne consegue un rilasciamento dello sfintere interno ed una contrazione di quello esterno (riflesso retto-anale inibitore).

Nella malattia di Hirschsprung la dilatazione del retto non è seguita dal rilasciamento dello sfintere interno per mancanza del passaggio dello stimolo sensitivo per l'assenza delle cellule gangliari.

Defecomanografia: questa indagine ideata da Hata e Duhamel abbinava i concetti della manometria rettale all'immagine visiva radiologica. In pratica serve a visualizzare radiologicamente l'apertura riflessa del canale anale (rilasciamento dello sfintere interno).

Il paziente viene posizionato in decubito laterale con le cosce flesse sul bacino ed il retto è riempito con una piccola quantità di soluzione di bario. La stimolazione andorettale si ottiene gonfiando e sgonfiando con aria un palloncino posizionato nell'ampolla rettale.

Nel soggetto normale si ottiene l'apertura dell'angolo antero-superiore del canale anale che è possibile documentare eseguendo una lastra al secondo per 10 secondi.

Nel megacolon agangliare tale riflesso di apertura non si verifica.

Biopsia: la conferma di diagnosi da malattia di Hirschsprung si può ottenere soltanto con l'esame microscopio. Swenson ha affermato « la biopsia rettale è il solo metodo sicuro per ottenere la diagnosi nel neonato ».

La biopsia si può effettuare chirurgicamente secondo la tecnica di Swenson o di Duhamel o per suzione secondo Noblett.

Quest'ultima metodica permette di ottenere, senza intervento chirurgico, campioni di mucosa rettale con discreta quantità di sottomucosa, ma senza strutture riferibili alla muscolare propria dell'intestino.

Per tale motivo il riscontro delle cellule ganglionari risulta difficile con metodiche istologiche tradizionali, quindi è necessario il ricorso a tecniche istochimiche selettive di colorazione delle cellule gangliari e/o dei tronchicini nervosi (metodo per la NADPH-diaforasi di Farber modificata da Zugibe, metodo per la acetilcolinesterasi di Meier-Ruge) che consentono una sensibilità ed attendibilità diagnostica paragonabile a quella ottenuta al pezzo operatorio. Una modificazione della tecnica (metodo rapido di Boccon-Gibod) consente una diagnosi immediata, ciò la rende anche particolarmente indicata per la delimitazione intraoperatoria del tratto colon agangliare.

Le biopsie vanno effettuate eseguendo per ogni paziente tre prelievi a 3, 5, 10 cm. dalla linea dentata sulla parete anteriore del retto sigma. Orientate su un cartoncino vengono immediatamente sezionate al criostato; alcune sezioni vengono colorate con Ematossilina ed Eosina, altre con il metodo di Boccon-Gibod.

La tecnica adottata, di esecuzione molto rapida (4-5 minuti) è fondata sulla riduzione di un substrato (α -naftilacetato) da parte delle esterasi non specifiche contenute nelle cellule e nelle fibre nervose dei plessi; tale riduzione consente il legame chimico con una miscela di coloranti (pararosanilina-fuxina basica), con deposizione di un pigmento rosso-brunastro sui siti cellulari contenenti l'attività enzimatica.

Le cellule gangliari ed i tronchicini nervosi assumono colorito rosso-brunastro, i nuclei di tutti i tipi di cellule in blu.

CASISTICA

Dal gennaio 1975 al dicembre 1978 sono stati studiati presso la Clinica Chirurgica Pediatrica 63 bambini affetti da stipsi cronica.

Di questi, 18 erano affetti da megacolon agangliare.

Le indagini diagnostiche espletate sono state quelle precedentemente descritte e riportate in tabella 1.

Più specificatamente nel primo biennio la diagnosi è stata posta in base all'anamnesi, all'esame obiettivo, al clisma opaco, alla biopsia chirurgica. In seguito sono state eseguite le biopsie per suzione integrate con le colorazioni istochimiche per le esterasi non specifiche e lo studio dei tempi di transito colico con i markers radiopachi.

Durante l'ultimo anno si è cominciata ad effettuare la manometria rettale adoperando la sonda a tre palloni di Arhan e la defecomanografia utilizzando l'intensificatore di brillantezza e la registrazione su nastro magnetico delle immagini radiologiche.

E' da segnalare, inoltre, che il controllo istologico condotto sul pezzo chirurgico ha mostrato la completa assenza dei plessi di Meissner e di Auerbach in tutti i 18 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di ab-

TABELLA I — Diagnostica strumentale della malattia di Hirschsprung (18 casi).

CASI	Clisma opaco	Biopsia chirurgica	Biopsia per suzione (Isto-chimica)	T. transito colico	Mano-metria	Defeco-mano-grafia
1) I.V. m 6 1975	+	+				
2) G.D. a 6 1975	+	+				
3) C.M. a 3 1975	±	+				
4) C.A. a 5 1976	±	+				
5) L.D. m 11 1976	+	+				
6) L.G. a 11 1976	+	+				
7) B.A. a 4 1976	+	±				
8) B.V. m 11 1977	+		+	±		
9) S.M. a 3 1977	±		+	+		
10) S.S. a 10 1977	+		+	±		
11) M.M. a 10 1978	±		+	+	+	
12) C.L. a 3 1978	+		+	+	+	
13) L.B. a 3 1978	±		± +	+	+	
14) B.G. a 4 1978	+		+	+	+	+
15) P.R. a 1 1978	+		+	+	+	+
16) B.G. a 2 1978	±		+	+	±	+
17) A.C. a 4 1878	+		± +	+	+	±
18) G.D. a 8 1978	+		+	±	+	+

bassamento retro-rettale trans-ale secondo Duhamel; una ulteriore conferma è dovuta ai risultati clinici ottenuti: scomparsa della stitichezza, ripresa staturo-ponderale in tutti i pazienti.

CONCLUSIONI

In base alla nostra esperienza pensiamo di poter trarre le seguenti conclusioni: la sintomatologia e l'obiettività clinica possono indirizzare la diagnosi verso la malattia di Hirschsprung, ma soltanto le indagini strumentali possono confermare la presenza di un megacolon agangliare.

L'esame radiologico rimane sempre l'indagine di primo impiego utile per determinare la lunghezza del tratto agangliare, è caratterizzante quando è dimostrabile il cono di transizione. Esso si rivela di difficile interpretazione nel neonato quando non sono ancora presenti evidenti fenomeni di compenso o in caso di tratto agangliare molto corto, richiede, comunque, una buona esperienza da parte del radiologo.

La biopsia è l'esame che sembra fornire maggiore attendibilità diagnostica.

Delle metodiche, quella per suzione si è rivelata di facile esecuzione, non gravata da complicanze immediate o a distanza ed attendibile

e riproducibile per quanto riguarda la diagnostica in special modo se integrata dalle colorazioni istochimiche.

La manometria rettale è un'indagine che richiede molta esperienza sul soggetto normale, di difficile esecuzione nel piccolo bambino, può essere causa di falsi negativi ma deve considerarsi una metodica, in mani esperte, di alto valore diagnostico.

Lo studio dei tempi di transito colico condotto con i markers radio-pachi sembra possa far discriminare la stipsi cronica dal megacolon; ma può, allo stato attuale, far poco nella diagnostica differenziale tra megacolon idiopatico ed agangliare.

A nostro avviso questi studi sui tempi di transito colico meritano di essere approfonditi per meglio comprendere la fisiopatologia della stitichezza in rapporto alle varie cause da cui può dipendere.

La defecomanografia, di cui abbiamo ancora poca esperienza (8 casi), merita molta considerazione perché associa alla facile esecuzione un notevole valore diagnostico, anche paragonata alle altre metodiche strumentali da noi adoperate.

RIASSUNTO

Gli Autori dopo aver esposto i principali caratteri semiologici che orientano la diagnosi verso la malattia di Hirschsprung, espongono le metodiche diagnostiche strumentali atte ad una corretta diagnosi, illustrando la loro esperienza.

BIBLIOGRAFIA

- ALDRIDGE R. T., CAMPBELL P. E. - Ganglion cells distribution in the normal rectum and anal canal. *J. Ped. Surg.*, 3, 475, 1968.
- AMICI G., DEL GENIO A., PARMEGGIANI P., RICCIARDI C. - Stipsi cronica e megarecto nella infanzia. *Rass. It. Chir. Ped.*, 2-3, 124, 1977.
- ANDERSON C. M., BURKE V. - *Paediatric gastroenterology*. Blackwell Ed. 1975.
- ARHAN P., PELLERIN D. - La maladie de Hirschsprung. *Gaz. Med. de France*, 84, 1289, 1977.
- ARHAN P., FAVERDIN C., PERSOZ B., DEVROEDE G., DUBOIS F., DORNIC C., PELLERIN D. - Relationship between viscoelastic properties of the rectum and anal pressure in man. *J. Appl. Phys.*, 41, 677, 1976.
- ARHAN P., FAVERDIN C., THOUVENOT J. - Anorectal motility in sick children. *Scand. J. Gastroent.*, 7, 309, 1972.
- ARHAN P., FAVERDIN C. - Une sonde a ballonets pour la étude de la mecanique recto-anal. *Path. Biol.*, 20, 191, 1972.
- AVERY JONES F., GODDING E. W. - *Management of constipation*. Blackwell Ed. 1972.
- BOCCON-GIBOD L., GRUNER M. - Biopsie extemporanée et mise en évidence des estérases non spécifiques au cours de la maladie de Hirschsprung. *Nouv. Presse Med.*, IV, 156, 1975.
- BOSTON V. E., DALE G., RILEY K. W. A. - Diagnosis of Hirschsprung's disease by quantitative biochemical assay of acetylcholinesterase in rectal tissue. *Lancet*, IV, 951, 1975.
- CAMPELL P. E., NOBLETT H. R. - Experience with rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J. Ped. Surg.*, 410, 4, 1969.

- CARCASSONE M., JAUBERT DE BEAUJEU M., LEBREUIL G., NAVARRO C., PADOVANI J., PELLERIN D., POLONOVSKI C., UNAL D. - La maladie de Hirschsprung du nourrisson. *Chir. Ped.*, 19, 39, 1978.
- CHOW C. W., CHAN W. C., YUE P. C. K. - Histochemical criteria for the diagnosis of Hirschsprung's disease in rectal suction biopsies by acetylcholinesterase activity. *J. Ped. Surg.*, 675, 5, 1977.
- COZZUTO C. - Megacolon congenito, caratteri istologici, istochimici e ultrastrutturali. *Rass. Ital. Chir. Ped.*, 1, 29, 1977.
- DE GRAZIA E., CURRERI G., CAROLINA A., SIRACUSA F., CATALIOTTI F. - Sulla valutazione di alcune tecniche diagnostiche nel megacolon agangliare. *Rass. It. Chir. Ped.*, 21, 1, 1979.
- DE GRAZIA E., CRAXI A., SPEZIALE G., MUSUMECI F., CURRERI G., CATALIOTTI F. - Le esterasi non specifiche e la biopsia per suzione della diagnostica della malattia di Hirschsprung. *Min. Nipiol.* In corso di stampa, 1979.
- DOBBIN W. O., BILL A. H. - Diagnosis of Hirschsprung disease excluded by rectal suction biopsy. *New Engl. J. Med.*, 272, 990, 1965.
- DOMINI R. - La maladie de Hirschsprung chez le nouveau-né. *Ann. Chir. Inf.*, 14, 421, 1973.
- DUHAMEL B. - Physio-pathology of the internal anal sphincter. *Arch. Dis. Child.*, 44, 377, 1969.
- DUHAMEL B. - Histological investigations into « idiopathic megacolon ». *Arch. Dis. Child.*, 41, 150, 1966.
- ELEMA J. D., DE VRIES J. A., VOSH L. M. J. - Intensity and proximal extension of acetylcholinesterase activity in the mucosa of the rectosigmoid in Hirschsprung disease. *J. Ped. Surg.*, 8, 361, 1973.
- FARBER E., STERNBERG W. H., DUNLAP C. E. - Histochemical studies of tetrazolium staining methods for diphosphopyridine nucleotide diaphorase, triphosphopyridine nucleotide diaphorase and the succindehydrogenase system. *J. Histochem. Cytochem.*, 4, 284, 1956.
- FISHER J. M., DE LUCA F. G., SWENSON O. - Rectal biopsy in Hirschsprung's disease. *Z. Kinderchir.*, 2, 67, 1965.
- FRANKEN E. A. - Gastrointestinal radiology in Pediatric's. Harper & Row, Publisher 1975.
- GARRET J. R., HOWARD E. R., NIXON H. H. - Histochemical diagnosis of Hirschsprung's disease. *Lancet*, 2, 436, 1969.
- HATA Y., DUHAMEL B., LABBARAQUE J. P. - Nouvelle technique d'étude de la défécation: la manodéfécographie. *Ann. Chir. Inf.*, 2, 77, 1974.
- HATA Y., DUHAMEL B., PAGES R., POIRAT J. B., RIPAULT J. - Mégarectum de l'enfant. Etude anatomo-clinique. *Ann. Chir. Inf.*, 2, 65, 1974.
- HOPE J. W., BORNS P. F., BERG P. K. - Roentgenologic manifestations of Hirschsprung disease in infancy. *Am. J. Roentgenol.*, 95, 271, 1965.
- KARNOWSKI M. J., ROOTS L. - A « direct-coloring » thiocolines methods for cholinesterase. *J. Histochem. Cytochem.*, 12, 219, 1964.
- MARTELLI M., DEVROEDE G., ARHAN P., DUGUAY C., DORNIC C., FAVERDIN C. - Some parameters of large bowel motility in normal man. *Gastroenterology*, 75, 612, 1978.
- MARTINEZ-ALAMOYNA C., CLAVER M., MONEREO J., CONTRERAS F. - La diagnostic histochimique douteux dans la maladie de Hirschsprung. *Ann. Chir. Inf.*, 17, 309, 1976.
- MORGER R., MOSER R., SCHARLI A MEIER-RUGE W., LUTTERBECK P. M., HERZOG B. - Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *P. Ped. Surg.*, 7, 11, 1972.
- NIXON H. H. - Modern diagnostic methods for Hirschsprung's disease. *Rass. It. Chir. Ped.*, XX, 2, 1978.
- NIXON H. H. - Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Child.*, 39, 109, 1964.
- OKAMOTO E., UEDA T. - Embrioogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *J. Ped. Surg.*, 2, 437, 1967.
- PELIZZA R. - L'indagine radiologica nella malattia di Hirschsprung. *Rass. It. Chir. Ped.*, 19, 23, 1977.
- PURI P., LAKE B. D., NIXON H. H., MISHALANY H., CLAIREAUX E. - Neuronal colonic dysplasia: an unusual association or Hirschsprung disease. *J. Ped. Surg.*, 5, 681, 1977.

- SCHUSTER M. M. - The riddle of the sphincters. *Gastroenterology*, 69, 249, 1975.
- SOAVE F. - Il megacolon aganglionare. *Prospettive in pediatria*, 13, 51, 1974.
- SWENSON O., FISHER J. M., MC MAHON H. E. - Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *New Engl. J. Med.*, 253, 632, 1955.
- VECCHI C., LOMIENTO D., CORSI M., CAUCCI M. - Rilievi sulla biopsia del retto: tecniche istologiche, istochimiche e biochimiche per la diagnosi di megacolon. *Rass. It. Chir. Ped.*, 1, 16, 1977.
- ZUGIBE F. T. - *Diagnostic histochemistry*. C. V. Mosby Co. Saint Louis, 167, 1970.