

54 例先天性巨结肠同源病临床分析

刘洪江¹ 朱 进² 向 丽¹ 李 洪¹ 童科融¹ 王海涛¹ 金先庆¹

【摘要】 目的 探讨先天性巨结肠同源病(HAD)的诊断、治疗及预后。**方法** 分析 2008 年 8 月至 2014 年 4 月于本院确诊的 426 例先天性巨结肠(54 例 HAD)患儿临床资料,所有患儿均由 BE、ARE、直肠黏膜吸引活检术等检查确诊,通过分析辅助检查结果,了解相关检查在 HAD 的特点。并对患儿近期效果进行随访。**结果** 54 例 HAD 病例约占本院先天性巨结肠症的 11.3%,其中肠神经元性发育异常症 25 例(46.3%);神经节减少症 16 例(29.6%);神经节未成熟症 13 例(24.1%)。49 例 HAD 患儿行钡剂灌肠检查,结果提示结肠、直肠扩张为主要表现,约 28.3% 的患儿结果类似先天性巨结肠症;40 例 HAD 患儿行肛直肠测压,引出典型直肠肛门抑制反射 4 例(10.0%),引出变异波形 18 例(45.0%),主要表现为有“M”、“U”、“W”波及波形延迟等异常波。钙视网膜蛋白(Calretinin CR)免疫组化染色检查阳性率在 HAD 为 88.9%,较正常对照组显色浅,呈网状结构。19 例予巨结肠根治术治疗,随访大部分患儿预后良好。**结论** 先天性巨结肠同源病病理学特点介于先天性巨结肠症与正常之间,通过钡剂灌肠、肛直肠测压、CR 染色等相关检查综合分析可提高诊断准确率,当该病影响到患儿的生长发育及出现严重并发症时应及时手术治疗。

【关键词】 Hirschsprung 病; 肠神经系统/免疫学

The clinical analysis of 54 cases with allied Hirschsprung's disease. LIU Hong-jiang¹, ZHU Jin², XIANG Li¹, et al. 1, Department of Pediatric Surgery, 2, Department of Pathology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 40014, China

【Abstract】 Objective To determine the diagnostic criteria and treatment and prognosis of allied diseases of Hirschsprung's disease (HAD) in children. **Methods** During the period from Aug. 2008 to Apr. 2014, 426 consecutive patients were confirm the diagnosis of Hirschsprung's disease, 54 cases were HAD. Diagnosis based on the clinical symptoms, anorectal manometry (ARM), rectal suction biopsy, barium enema (BE), Calretinin Immunohistochemistry. The characteristics were made through the analysis of auxiliary examination results. All patients were received short-term follow-up. **Results** Among 54 patients with HAD, there was 25 Intestinal neuronal dysplasia B (46.3%), 16 Hypoganglionosis (29.6%) and 13 Immature ganglia (24.1%). All the patients received BE examination, and the major phenomenon was expansion of the colon. 18 cases showed a unnormal reflex wave with a shape of “W”, “U” or “M” (45.0%) among the 40 patients received ARM examination. 80.0% of HAD patients were positive in CR Immunohistochemistry, the phenomenon was net structure, and staining was thinner than normal group. 19 patients received operation treatment, and the follow-up of most of them was good. **Conclusions** The pathological features of HAD is between HD and normal. Comprehensive analysis of BE, ARM and CR examination can improve the diagnostic accuracy of HAD. The operation should be consider once a serious complication occur.

【Key words】 Hirschsprung Disease; Enteric Nervous System/IM

先天性巨结肠同源病(allied diseases of Hirschsprung's disease HAD)是一类肠神经系统发育异常疾病,主要包括肠神经元性发育异常症(Intestinal neu-

ronal dysplasia IND)、神经节减少症(Hypoganglionosis HG)、神经节未成熟症(Immature ganglia IG)等;慢性便秘是其最常见的临床症状,而慢性便秘占儿童门诊量的3%~5%及儿童胃肠专科门诊量的10%~25%^[1]。目前 HAD 的病理表现、诊断标准、治疗仍未完全明确^[2]。现总结我们收治的 54 例 HAD 患儿临床资料,探讨其临床特点及治疗等。

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.02.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目号 81370474),国家临床重点专科建设资助项目(国卫办医函[2013]544)

作者单位:重庆医科大学附属儿童医院(重庆市,400014),1,胃肠新生儿外科;2,病理科

材料与方法

一、临床资料

2008 年 8 月至 2014 年 4 月,我们收治先天性巨结肠同源病患儿 54 例,其中男性 38 例,女性 17 例,确诊时平均年龄 13.8 个月。同期本院确诊为先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)的患儿 426 例,男性 349 例,女性 77 例。54 例确诊 HAD 病例中,有 25 例为肠神经元性发育异常症;13 例 IG;16 例 HG。

二、方法

54 例 HAD 患儿行了钡剂灌肠(barium enema, BE)、肛直肠测压(anorectal manometry, ARM)、直肠黏膜吸引活检术(rectal suction biopsy, RSB)等检查。由 HE、AchE 等组织化学染色及 NSE、S-100、CR 等免疫组化染色确诊,均由病理科医师诊断,诊断主要依据黏膜下神经丛和肌间神经丛神经节细胞形态及计数;诊断标准:黏膜下神经丛中出现巨大神经节(IND);单位面积神经节细胞数减少及神经节细胞间距离增大,神经丛面积减小(HG);神经节细

胞明显减小,并可见大量不明显的细胞核(IG)^[3]。对所有 HAD 患儿的治疗方法进行统计分析,依据 Heikkinen 评分标准对患儿排便功能进行评估^[4],并完成一般情况随访。

三、统计学方法

所有数据通过 SPSS19.0 统计软件进行处理,两组间样本差异采用 *t* 检验,组间率的比较采用卡方检验,*P* < 0.01 为差异有统计学意义。

结 果

诊断为 HAD 患儿 54 例,男性 38 例,女性 16 例,确诊平均年龄 13.8 个月,同期本院确诊 HD 病例 426 例, HAD 占先天性巨结肠症比例约为 11.3%,病例特点见表 1。患儿入院时均有腹胀表现,15 例呕吐,13 例胎粪排出延迟,8 例顽固性便秘,体查有 11 例存在爆破样排便;多数 HAD 病例症状较轻,较少出现危象,可自行缓解,但容易反复,个体差异较大。HAD 病例 BE、ARM 检查结果见图 1、图 2。

表 1 54 例先天性巨结肠同源病病例特点总结(*n*,%)
Table 1 Characteristics of cases of the 54 HAD(*n*,%)

分组	<i>n</i>	性别		年龄			
		男	女	0~3 个月	3 个月至 1 岁	1~3 岁	>3 岁
IND B	25 (46.3)	19 (76.0)	6 (24.0)	8 (32.0)	4 (16.0)	10 (40.0)	3 (12.0)
HG	16 (29.6)	11 (68.8)	5 (31.2)	10 (62.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	1 (6.2)
IG	13 (24.1)	8 (61.5)	5 (38.5)	9 (69.2)	3 (23.1)	0 (0)	1 (7.7)

注: IND 组男性比例(76.0%)较 HG 组(68.8%)、IG(61.5%)组均高,*P* 值均 > 0.01,差异无统计学意义。

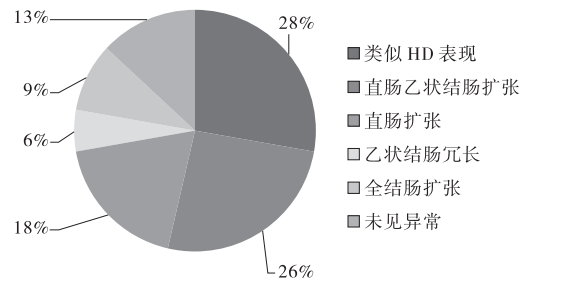


图 1 54 例先天性巨结肠同源病 BE 检查结果
Fig. 1 Characteristics of the result of BE inspection of the 54 HAD
注: BE 结果未见异常表现病例中 6 例年龄小于 3 个月。54 例 HAD 有 3 例伴有小肠结肠炎征象。

54 例中,有 45 例行 CR 免疫组化染色,其中 40 例染色阳性(88.9%),染色特点见图 3;2 例症状较轻者再次行 RSB,结果 1 例弱阳性,1 例可疑阳性。54 例中,33 例行 S-100 染色,结果均为阳性;20 例

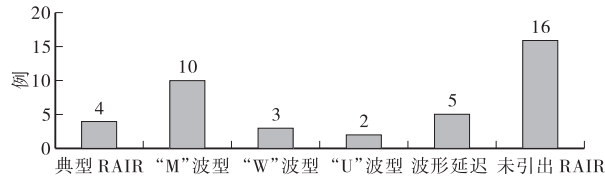


图 2 40 例先天性巨结肠同源病 ARE 检查结果
Fig. 2 Characteristics of the result of ARE inspection of the 40 HAD
注: 本组有 40 例行 ARM,引出典型直肠肛门抑制反射(rectal anal inhibitory reflex RAIR)波形 4 例(10.0%),未引出 RAIR 16 例(40.0%)。

行 NSE 染色,1 例阴性。
治疗方面,54 例 HAD 患儿中,手术治疗 19 例(35.5%),其中 IND 13 例(52.0%),HG 5 例(31.3%),IG 1 例(7.7%);14 例行经肛门直肠乙状结肠切除斜行吻合术,3 例经肛门手术患儿因术后症状无明显缓解 1 年后行 Ikeda 术,其余 5 例行

Ikedo 术;切除左半结肠 11 例,次全切除 8 例。35 例予润肠通便、辅助排便及灌肠等保守治疗后腹胀及便秘症状明显缓解未行手术。随访 50 例患儿预后良好,9 例保守治疗患儿仍有慢性便秘;术后有

83.3% 的患儿恢复良好,而保守治疗者中有 71.9% 的患儿排便功能良好;1 例 HG 患儿手术后仍反复出现小肠结肠炎,于术后 2 年患儿 2 岁 7 个月时因严重小肠结肠炎于外院死亡。

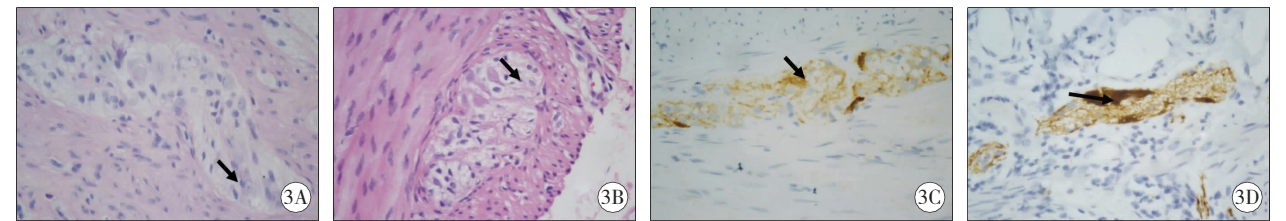


图 3 HAD 的 HE 及 CR 免疫组化染色结果注: A:肠神经元性发育异常症,箭头所指为神经节细胞,神经节细胞 ≥ 8 个(HE 染色, $\times 400$);B:正常肠组织,箭头所指为神经节细胞(HE, $\times 400$);C:肠神经元性发育异常症,箭头所指为神经节细胞(CR, $\times 400$);D:正常肠组织,箭头所指为神经节细胞(CR, $\times 400$)。

Fig. 3 HE and CR Immunohistochemical staining of a patient with IND rectal suction biopsy

表 2 50 例 HAD 患儿 Heikkinen 评分(n)
Table 2 The Heikkinen score of 50HAD patients(n)

评分(分)	18 例手术后	32 例保守治疗后
14	5	10
10 ~ 13	10	13
5 ~ 9	2	9
0 ~ 4	1	—

讨 论

先天性巨结肠同源病是一类病理检查提示有肠壁组织神经节细胞存在,但细胞数量或形态异常,其诊断及治疗仍比较困难,要求行特别的组织形态学检查,特殊的免疫组织化学染色,甚至是电子显微镜观察分析的功能性肠道疾病。自 1971 年 Meyer Ruge 描述肠道神经丛增生异常以来,HAD 的临床及病理研究取得了巨大进展^[5]。但仍有学者对这一类疾病的诊断表示怀疑,如质疑 IND 是否只是由于长期便秘或者肠梗阻继发改变^[6]。Coerd 等报道过在正常儿童也可以发现与 IND 相似的组织形态学表现^[7]。表 1 显示 HAD 患儿随年龄的增长患病人数所占比例有减少趋势,提示随着年龄的增长患儿有进一步发育的可能,而临床症状也随之缓解。

目前对 HAD 的诊断缺乏成熟的标准,如对于 IND 的诊断,Koletzko 等认为多数情况下神经节细胞数增多应描述为一种神经发育变异^[8]。因为缺乏不同年龄段正常肠肌间神经丛中神经节细胞数密度,肠神经发育异常的定量诊断,如神经节减少症仍然十分困难。这就亟需我们对 HAD 有更深入的研究,找到一种准确实用的诊断标准。还有文献报道 AchE 活力在黏膜固有层有年龄相关性^[9]。这就需

要特异的染色方法来更精确地显示肠神经系统。将 CR 染色用于先天性巨结肠同源病诊断就是合理的选择,其在 HAD 肠段组织染色特点为细胞质染色较细胞核明显,且两者染色明显较正常对照组浅,散在神经节细胞呈网状结构。结合 HD 患儿病变肠段肌间及黏膜下神经节细胞的缺失,在 HD 的诊断中 CR 免疫组化染色有大于 95% 的患儿染色阴性^[10]。对于这两种疾病的鉴别有重要意义。钡剂灌肠在 HAD 患儿中以直肠、结肠扩张为主要表现,狭窄段不明显,但反复测压有一定诊断价值,反复测压结果主要表现为引起反射的阈值有增高,出现“M”、“W”、“U”形特异波形及延迟出现。

对于先天性巨结肠同源病的治疗多主张在保守治疗 6 个月无明显缓解时再行手术治疗^[11]。本组 HAD 患儿手术指征:①临床标准:反复发作、症状持续加重,出现营养障碍及生长发育滞后。②出现巨结肠危象,危及生命。HAD 手术方式与先天性巨结肠相似,但同时应注意个体差异性,钡剂灌肠可用于术前初步判断病变肠管长度;术中所见肠管形态可用于判断手术切除范围,因该病诊断较困难,术中冰冻切片对手术切除范围作用有限^[12,13]。术中保留肛管直肠括约肌形态和功能的完整性,以及手术切除范围与患儿预后密切相关,肛管直肠括约肌形态和功能的完整能减少术后大便失禁、污粪,手术切除肠段过多可导致患儿出现营养不良,影响患儿生长发育,甚至出现短肠综合征;通过 NSE、S100 免疫组化检查分析神经节细胞数与神经纤维数比值有助于评估手术指征及预后^[14]。结合表 2 患儿术后随访结果大部分病例预后良好,多数患儿排便功能基本恢复正常,手术治疗术后排便功能恢复比例较保守治疗高,慢性便秘是最主要的症状,而小肠结肠

炎是最严重的并发症。。

参 考 文 献

- 1 Masi P, Mieli E, Staiano A. Pediatric anorectal disorders [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2008, 37(3): 709-730.
- 2 Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group[J]. Gut, 2010, 59: 882-887.
- 3 Prem Puri. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease [J]. Pediatr Surg Int, 2013, 29: 855-872.
- 4 Heikkinen M1, Lindahl H, Rintala RJ. Long-term outcome after internal sphincter myectomy for internal sphincter achalasia [J]. Pediatr Surg Int, 2005, 21(2): 84-87.
- 5 Meier-Ruge. Casuistic of colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease [J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 1971, 55: 506-10.
- 6 Giuseppe M, Alessio PP, Prem P, et al. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: A report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies [J]. Journal of Pediatric Surgery, 2005, 40: 1527-1531.
- 7 Coerdts W, Michel JS, Rippin G, et al. Quantitative morphometric analysis of the submucous plexus in age-related control groups [J]. Virchows Arch, 2004, 444(3): 239-246.
- 8 Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebetler T, et al. Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children: a prospective multicentric study on interobserver variation and clinical outcome [J]. Gut, 1999, 44: 853-861.
- 9 Cord-Udy CL, Smith VV, Ahmed S, et al. An evaluation of the role of suction rectal biopsy in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia [J]. Pediatr Gastroenterol Nutr, 1997, 24(1): 1-.
- 10 Cinel L, Ceyran B. Calretinin immunohistochemistry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in rectal biopsies [J]. Pathol Res Pract, 2014, 11: 344-348.
- 11 Puri P, Wester T. Intestinal neuronal dysplasia [J]. Semin Pediatr Surg, 1998, 7(3): 181-186.
- 12 毛永忠, 汤绍涛, 阮庆兰, 等. 结肠次全切除术治疗巨结肠同源病 23 例 [J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(4): 15-17.
- 13 孙晓毅, 余东海, 王果, 等. 先天性巨结肠同源病: 手术方法的选择 [J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 4, 33(4): 292-295.
- 14 Gasparovic I, Kovac D, Persic M, et al. Ganglia/nerve fibers ratio correlates with the need for surgery in patients diagnosed with Hirschsprung's disease allied disorder (HAD) [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2011, 30(6): 405-413.
- (上接第 87 页)
- 10 Skaba R, Frantlova M, Horak J. Intestinal neuronal dysplasia [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(7): 699-701.
- 11 Stoss F, Meier-Ruge W. Experience with neuronal intestinal dysplasia (NID) in adults [J]. Eur J Pediatr Surg, 1994, 4(5): 298-302.
- 12 Zhu TQ, Feng JX, Zhang W, et al. Subtotal colectomy with a single-incision laparoscopic surgery technique in children with long-segment Hirschsprung disease and allied disorders [J]. Pediatr Surg Int, 2013, 29(2): 197-201.
- 13 阳历, 汤绍涛, 曹国庆, 等. 腹腔镜辅助结肠次全切除术治疗先天性肠神经元发育不良症的对比研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(5): 384-388.
- 14 Nah SA, de Coppi P, Kiely EM, et al. Duhamel pull-through for Hirschsprung disease: a comparison of open and laparoscopic techniques [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(2): 308-312.
- 15 Lamas-Pinheiro R, Henriques-Coelho T, Carvalho JL, et al. Duhamel pull-through assisted by transrectal port: a hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery approach [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(10): 1962-1965.
- 16 Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, et al. Outcome of laparoscopic modified Duhamel procedure with Z-shaped anastomosis for Hirschsprung's disease [J]. Surg Endosc, 2012, 26(5): 1325-1331.
- 17 Bonnard A, de Lagausie P, Leclair MD, et al. Definitive treatment of extended Hirschsprung's disease or total colonic form. Surg Endosc, 2001, 15(11): 1301-1304.
- 18 孙驰, 李索林, 刘扬, 等. 经自然腔道与常规腹腔镜辅助先天性巨结肠根治术的对比研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2013, 12(1): 11-14.