

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2007, 16, 2, 309–315
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

ANNA PIASECZNA-PIOTROWSKA

Intestinal Neuronal Dysplasia

Neuronalna dysplazja jelitowa

Department of Pediatric Surgery and Urology, Chair of Pediatric Procedures Medical University in Łódź, Poland
Polish Mother's Memorial Institute and Research Centre, Łódź, Poland

Streszczenie

Neuronalna dysplazja jelitowa (*intestinal neuronal dysplasia*) jest zaburzeniem dotyczącym śródściennego jelitowego układu nerwowego, którego kliniczne objawy przypominają chorobę Hirschsprunga. Od wielu lat istnieje wiele kontrowersji dotyczących kwestii, czy neuronalna dysplazja jelitowa jest oddzielną jednostką chorobową czy tylko objawem wtórnym powstałym w wyniku przewlekłych zaparć lub procesów zapalnych toczących się w dalszym odcinku jelita grubego. Praca jest przeglądem aktualnej wiedzy i próbą wyjaśnienia niektórych z tych kontrowersji (*Adv Clin Exp Med 2007, 16, 2, 309–315*).

Słowa kluczowe: neuronalna dysplazja jelitowa, dysganglionoza, śródścienny jelitowy układ nerwowy, zaparcia u dzieci.

Abstract

Intestinal neuronal dysplasia is a malformation of the enteric nervous system, which clinically resemble Hirschsprung's disease. Many questions have been raised about the existence of intestinal neuronal dysplasia as a distinct clinicopathological entity. This paper is a survey of the present knowledge about intestinal neuronal dysplasia and also an attempt at explaining some of the controversies concerning this entity (*Adv Clin Exp Med 2007, 16, 2, 309–315*).

Key words: intestinal neuronal dysplasia, dysganglionosis, enteric nervous system, constipation in childhood.

Neuronalna dysplazja jelitowa (IND – *intestinal neuronal dysplasia*) jest chorobą, której objawy kliniczne przypominają chorobę Hirschsprunga. Po raz pierwszy została opisana przez Meier-Ruge w 1971 r., jako malformacja śródściennego jelitowego układu nerwowego (ENS – *enteric nerve system*) [1]. W badaniach histologicznych wykazał on rozrost pośluzówkowych i śródmięśniowych splotów nerwowych oraz wzrost aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w parasympatycznych włóknach nerwowych w blaszce właściwej błony śluzowej.

W 1983 r. na podstawie badań klinicznych i morfologicznych Fadda et al. [2] wyróżnili dwa typy IND:

– typ A, występujący bardzo rzadko (mniej niż 5% przypadków IND) i będący wrodzoną aplazją lub hipoplazją nerwów układu współczulnego, adrenergicznych głównie w obrębie splotów śród-

mięśniowych. Występuje w okresie noworodkowym i klinicznie objawia się epizodami niedrożności jelit, biegunkami i krwawymi stolcami;

– typ B to ponad 95% przypadków izolowanego IND, charakteryzuje się zaburzeniami unerwienia przywspółczulnego w obrębie splotów jelitowych, zwłaszcza podśluzówkowych. Obraz kliniczny przypomina chorobę Hirschsprunga (HD – *Hirschsprung's disease*), a dominującym objawem są przewlekłe zaparcia. W dalszej części pracy, używając terminologii „neuronalna dysplazja jelitowa” autor będzie odnosić się do typu B tego zaburzenia.

IND może występować jako choroba izolowana lub towarzyszyć chorobie Hirschsprunga [3, 4]. Częstość występowania izolowanego IND, potwierdzona w badaniach histopatologicznych, wynosi 0,3–40% wyników biopsji ssącej jelita grubego w różnych doniesieniach [5–7]. Istnieje jednak

dane, że u 25–35% pacjentów z HD w badaniu histopatologicznym odcinka jelita położonego proksymalnie od strefy bezzwojowej występują cechy charakterystyczne dla IND [8]. Kobayashi et al. [9] sugerują, że nieprawidłowości unerwienia o charakterze IND stwierdzone u pacjentów z HD w odcinku bliższym do resektowanego odcinka bezzwojowego mogą być odpowiedzialne za przewlekłe zaparcia obserwowane u tych dzieci po operacji metodą *pull-through*.

Większość pacjentów z izolowaną postacią IND wymagała biopsji ssącej odbytnicy z powodu przewlekłych zaparć [10]. Chociaż niemowlęta z przewlekłymi zaparciami wykazują kliniczne objawy zwykle około 6. miesiąca życia [2], dość często obserwuje się pojawianie zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, takich jak: opóźnione oddanie smółki, objawy niedrożności, już w okresie noworodkowym [4]. Zapalenia jelita cienkiego i grubego (*enterocolitis*) oraz perforacje przewodu pokarmowego są opisywane jako możliwe powikłania u dzieci z IND [11, 12].

Patogeneza IND jest nieznana. W ostatnich latach potwierdzono rodzinne występowanie IND [13]. Obraz histologiczny przypominający IND został opisany w chorobie Recklinghausena i zespole MEN 2B [14, 15]. Martucciello et al. [7] przeprowadzili badania porównawcze wycinków biopsji jelitowej pacjentów z IND i pacjentów z zespołem MEN 2B. U tych drugich potwierdzili obecność zmian o charakterze nerwiakowłóknikowości w błonie podśluzowej oraz zmian typowych dla IND, tj.: rozrostu podśluzówkowych zwojów nerwowych, wzrost aktywności AChE w parasympatycznych włóknach nerwowych w błaszcze właściwej błony śluzowej, obecności zwojów olbrzymich oraz ektopicznych zwojów nerwowych w błaszcze właściwej i mięśniowej błony podśluzowej. Mutacje protoonkogenu *RET* ponadto (chromosom 10q11.2), stwierdzone zarówno w zespole MEN 2B, jak i w chorobie Hirschsprunga, której często towarzyszy IND, mogą potwierdzać sugestie co do genetycznego podłoża IND [16, 17]. W 2006 r. badania przeprowadzone przez Tou et al. [18] potwierdziły obecność mutacji genu *RET* u dzieci z chorobą Hirschsprunga oraz chorobą Hirschsprunga i IND. Nie wykazali oni jednak mutacji tego genu w grupie dzieci z izolowaną postacią IND. Badania doświadczalne na myszach z mutacją genu *HOX11L1* potwierdziły genetyczne podłoże zmian o charakterze IND [19, 20]. Mutacja tego genu powoduje pojawienie się w początkowych tygodniach życia myszy klinicznych objawów jelita olbrzymiego. Badania histopatologiczne wycinków z jelita wykazywały cechy rozrostu zwojów jelitowego spłotu nerwowego. Dotychczas nie wykazano jednak mutacji

tego genu u ludzi, u których w badaniach histopatologicznych stwierdzono cechy charakterystyczne dla IND. W ostatnim okresie Van Boyen et al. [21] opisali nieprawidłowości dotyczące spłotu nerwowego przypominające IND u szczurów pozabawionych receptora endoteliny B (EDNRB – receptor). Wykazali oni, że delecja genu *EDNRB* u heterozygot szczurów 301-bp prowadzi u nich do rozwoju zwojów olbrzymich, hiperganglionozy i rozplemu włókien nerwowych w obrębie podśluzówkowego spłotu nerwowego. Istnieją również sugestie, że zmiany obserwowane w IND, podobnie jak w chorobie Hirschsprunga, mogą być wynikiem zmian mikrośrodowiska, a zwłaszcza anomalii dotyczących białek macierzy pozakomórkowej – lamininy, we wczesnym okresie embriogenezy [22]. Hirobe et al. [23] wykazali ponadto znacznie zwiększony poziom MHC klasy II (MHC – *histocompatibility complex class II antigen* – glikoproteina powierzchniowa biorąca udział w rozpoznawaniu obcych komórek i regulacji odpowiedzi immunologicznej) zarówno w jelicie bezzwojowym u pacjentów z chorobą Hirschsprunga, jak i u pacjentów z IND. Badania te mogą wskazywać, że podobnie jak w chorobie Hirschsprunga, zaburzenia o podłożu immunologicznym są jednym z czynników etiopatogenetycznych IND.

Od wielu lat istnieje wiele kontrowersji dotyczących kwestii, czy IND jest oddzielną jednostką chorobową bądź może tylko objawem wtórnym powstałym w wyniku przewlekłych zaparć czy procesów zapalnych toczących się w obrębie dalszej części jelita grubego [24]. Duża różnorodność objawów klinicznych i zmian w obrazie histopatologicznym dotyczących jelitowego spłotu nerwowego, różne wyniki leczenia IND prowokują do sceptycyzmu i dyskusji w środowisku chirurgów dziecięcych. Koncepcja IND jako oddzielnej jednostki chorobowej jest bardzo atrakcyjna, mogłaby bowiem wyjaśnić wiele zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, dla których dotychczas nie znaleziono satysfakcjonującego wyjaśnienia. Dotyczy to również niepowodzeń po radykalnych operacjach choroby Hirschsprunga. Co jest przyczyną tak licznych sporów i kontrowersji? Wydaje się, że mogą być wynikiem trudności diagnostycznych, na które składają się: różnorodność zmian w badaniu histopatologicznym, brak jednolitych kryteriów diagnostycznych zmiany w ENS związane z wiekiem, brak standaryzacji warunków pobierania i oceniania wycinków biopsji ssącej, różnorodność badań histochemicznych i immunohistochemicznych.

W literaturze zwracają uwagę zmieniające się kryteria diagnostyczne w IND w minionych latach (tab. 1). Brak jednolitych kryteriów jest poważ-

Tabela 1. Różnorodność kryteriów diagnostycznych IND**Table 1.** The variety of the diagnostics criterions in IND

Publikacje rok (Papers – year of publication)	Autor (Author)	Kryteria diagnostyczne IND (Diagnostic criteria in IND)
1971	Meier-Ruge et al. [1]	wzrost liczby (hiperplazja) zwojów nerwowych ENS oraz wzmożona aktywność acetylocholinesterazy (AChE) w blaszce właściwej i mięśniowej błony śluzowej
1990	Meier-Ruge et al. [25]	wzrost liczby zwojów nerwowych podśluzówkowych spłotów ENS oraz wzmożona aktywność AChE w ścianie naczyń krwionośnych błony podśluzowej
1991	Borchard et al. [26]	obligatoryjne kryteria: – hiperplazja zwojów nerwowych podśluzówkowych spłotów nerwowych, – wzrost aktywności AChE w ścianie naczyń krwionośnych błony podśluzowej, kryteria dodatkowe: – obecność ektopowych komórek zwojowych w blaszce właściwej błony śluzowej, – wzrost aktywności AChE w blaszce właściwej błony śluzowej
1994	Meier-Ruge et al. [27]	obecność olbrzymich zwojów nerwowych zawierających co najmniej 7 komórek zwojowych (<i>giant ganglia</i>) w błonie podśluzowej, stanowiących co najmniej 20–30% ogółu podśluzowych zwojów nerwowych
1995	Kobayashi et al. [28]	główne kryteria: – obecność rozrostu zwojów nerwowych ENS, – stwierdzenie zwojów olbrzymich (<i>giant ganglia</i>), dodatkowe zaburzenia: – ektopowe komórki zwojowe w blaszce właściwej błony śluzowej, – wzrost aktywności AChE w blaszce właściwej błony śluzowej, – wzrost aktywności AChE w ścianie naczyń krwionośnych błony podśluzowej. wykazanie obecności tylko dwóch pierwszych zmian i co najmniej jednego z dodatkowych upoważnia do rozpoznania IND

nym zarzutem sceptycznie nastawionych chirurgów, podważającym istnienie IND jako oddzielnej jednostki.

W ostatnich latach opisano również inne zaburzenia w obrazie histopatologicznym jelita grubego pacjentów z IND:

- brak lub znaczne zmniejszenie liczby NADPH-D-pozytywnych (diaforaza dinukleotydu nikotynamidoadeninowego) włókien nerwowych w obu warstwach błony mięśniowej jelita. Może to świadczyć o zaburzeniu dotyczącym układu nieadrenergicznego, niecholinergicznego (NANC), którego głównym neuroprzekaźnikiem jest tlenek azotu (NO), biorący udział w relaksacji mięśni gładkich ściany przewodu pokarmowego [29],

- wzrost poziomu NO-syntazy w komórkach zwojowych w podśluzówkowych spłotach nerwowych. Świadczy to o możliwości zwiększonego wytwarzania tlenu azotu – neuroprzekaźnika ENS [30],

- stosując badanie histochemiczne metodą Van Giessona, wykazano charakterystyczny obraz dysplazji włókniściomięśniowej w przydatce naczyń krwionośnych (AFMD – *adventitial fibromuscular dysplasia*), mający związek z proliferacją komórek mięśni gładkich i włókien kolagenowych w przydatce naczyń [31],

- brak lub zmniejszoną ekspresję synaptofizyny (SY) w neuronach w warstwie podłużnej błony mięśniowej jelita. SY jest białkiem błon pęcherzyków synaptycznych neuronów. W jelicie prawidłowym stwierdza się wiele SY-pozytywnych włókien nerwowych w błonie mięśniowej jelita. Zwoje nerwowe wykazują również silną ekspresję SY [32, 33],

- brak lub znaczne zmniejszenie ekspresji białek znajdujących się w połączeniach nerwowo-mięśniowych, np.: GAP-43 (*growth associated protein-43* – białko wykazujące silną ekspresję w czasie rozwoju i regeneracji neuronów, umiejscowione głównie w rejonie presynaptycznym) i NCAM (*neural-cell adhesion molecule* – glikoproteina znajdująca się na powierzchni komórek, biorąca udział we wzajemnym oddziaływaniu międzykomórkowym, zwłaszcza w okresie ich rozwoju) [32],

- brak lub znaczne zmniejszenie liczby włókien nerwowych wykazujących ekspresję substancji P (SP) [34, 35] i wazoaktywnego białka jelitowego (VIP) w błonie właściwej pacjentów z IND [35],

- nieprawidłowości w unerwieniu zwieracza wewnętrznego odbytu: wzrost liczby AChE – pozytywnych włókien nerwowych oraz brak

lub znacznie zmniejszoną aktywność NADPH-d i NCAM w tych włóknach [36].

Wiele kontrowersji wokół IND wynika również z tego, że zmiany w histopatologicznym obrazie ENS zależą od wieku pacjenta. W okresie postnatalnym ENS w dalszym ciągu się rozwija, rozwój trwa do końca 2. r.ż. Zmiany zależne od wieku dotyczące podśluzówkowych splotów nerwowych zostały opisane przez Smitha [37]. W przeprowadzonych badaniach wykazał istotnie większą liczbę zwojów nerwowych w podśluzówkowych splotach nerwowych w jelicie u niemowląt poniżej 4. tygodnia życia w porównaniu z dziećmi starszymi. Schofield et al. [38] również opisali obecność charakterystycznych dla IND cech obrazu histopatologicznego, takich jak: wzrost aktywności AChE w błaszcze właściwej błony śluzowej i rozrost podśluzówkowych splotów nerwowych u prawie 9% spośród 456 badanych dzieci. Dużą częścią badanej grupy były wcześniaki, co może potwierdzać przypuszczenia, że niektóre histopatologiczne zmiany opisywane jako IND mogą być związane z wiekiem dziecka i nie są oddzielną histopatologiczną jednostką chorobową. Meier-Ruge et al. [39] oraz Wester et al. [40] przeprowadzili wnikliwe badania morfometryczne ENS pacjentów z IND i w grupie kontrolnej, uwzględniając noworodki i dzieci powyżej pierwszego r.ż. Wykazali znaczące różnice w wielkości zwojów i komórek nerwowych, liczbie komórek nerwowych tworzących zwoje nerwowe oraz gęstości komórek nerwowych w błonie podśluzowej u dzieci z IND w porównaniu z grupą referencyjną. Stwierdzili ponadto wzrost objętości zwojów i komórek nerwowych ENS postępujący wraz z wiekiem dziecka. Gęstość podśluzówkowych splotów nerwowych malała wraz z wiekiem. Jedynie liczba komórek nerwowych w zwojach nerwowych ENS była niezależna od wieku pacjenta i statystycznie istotnie większa u pacjentów z IND [40]. Uznano to za najbardziej istotny wskaźnik diagnostyczny dla neuronalnej dysplazji jelitowej. W 2004 r. Coerdts et al. [41] przeprowadzili morfometryczną analizę występowania „olbrzymich zwojów” nerwowych w podśluzówkowych splotach nerwowych u pacjentów z prawidłową motoryką przewodu pokarmowego. Potwierdzili obecność tych zwojów w podśluzówkowych splotach nerwowych we wszystkich grupach wiekowych (od noworodka do 50. r.ż.), przy czym największą ich gęstość zanotowano u noworodków, zwłaszcza wcześniaków. Wraz z wiekiem liczba olbrzymich zwojów nerwowych w tych splotach nerwowych malała.

Biopsja ssąca odbytnicy jest coraz częściej stosowaną metodą pobierania wycinków w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych zaburzeń unerwienia u dzieci. Dlatego też ważnym ele-

mentem w diagnostyce, w tym IND, jest standaryzacja techniki biopsji ssącej odbytnicy. Istotne dla badań histopatologicznych jest określenie poziomu, z którego są pobierane wycinki błony śluzowej i podśluzowej. W 1995 r. Megier-Ruge et al. [10] przedstawili zasady biopsji ssącej odbytnicy ze szczególnym uwzględnieniem miejsca pobrania bioptatów (1, 2, 4, 8 i 16 cm powyżej linii zębatej). Borchard et al. [26] polecali pobieranie bioptatów z wysokości 1, 3 i 9–12 cm powyżej linii zębatej u dzieci z podejrzeniem IND. Biopsje pobierane z tak wysokich poziomów (powyżej 9 cm) są kwestionowane przez wielu chirurgów, zwłaszcza u noworodków, bowiem mogą być dużym zagrożeniem wystąpienia perforacji. Dlatego też Puri et al. [5] polecają pobieranie wycinków błony śluzowej i podśluzowej z wysokości: 3, 5 i 7 cm powyżej linii zębatej (u noworodków 2 i 4 cm). Badania prowadzone przez Kobayashi et al. [28] potwierdziły obecność olbrzymich zwojów nerwowych we wszystkich preparatach pełnościennych biopsji odbytnicy pacjentów z IND, podczas gdy tylko w 60% bioptatów biopsja ssąca odbytnicy tych pacjentów wykazała obecność zwojów olbrzymich. W 2004 r. Megier-Ruge et al. [42] przedstawili pracę, w której zanalizowano wyniki prawie 4000 biopsji ssących jelita grubego, wykonane u ponad 1300 dzieci. Uważają, że dla właściwej diagnostyki IND biopsja ssąca powinna być wykonana z wysokości 8–10 cm powyżej linii zębatej (w kierunku bliższym do bańki odbytnicy, ponieważ w odcinku dystalnym odbytnicy, zwłaszcza na wysokości 4 cm, wzrasta liczba olbrzymich zwojów nerwowych w błonie podśluzowej) i zawierać odpowiednią ilość błony podśluzowej. Bioptaty powinny być pocięte prostopadłe do powierzchni błony śluzowej. Diagnoza IND może być postawiona tylko wówczas, gdy w błonie podśluzowej 30 seryjnie wykonanych preparatów, olbrzymie zwoje nerwowe (zawierające więcej niż 8 komórek nerwowych) stanowią co najmniej 15–20% ogółu znalezionych zwojów nerwowych [42].

W literaturze zwraca uwagę różnorodność związków chemicznych, białek i enzymów stosowanych w badaniach histochemicznych i immunohistochemicznych w celu uwidocznienia zmian w jelitowym splocie nerwowym w preparatach pochodzących z jelita pacjentów z IND (tab. 2). Tradycyjnie stosowane w biopsji ssącej barwienia hematoksyliną i eozyną oraz AChE są podstawą do oceny zmian ENS w IND i innych zaburzeniach jelitowego unerwienia. Coraz częściej podaje się w wątpliwość, czy zastosowanie tylko tych dwóch metod histochemicznych jest wystarczające do oceny zmian charakterystycznych dla IND. Stąd tak licznie opisywane w literaturze badania z użyciem innych barwników i przeciwciał swoistych

Tabela 2. Najczęściej stosowane markery w badaniach histo- i immunohistochemicznych wykorzystywane w diagnostyce IND**Table 2.** The most common markers used in histo- and immunohistochemistry of IND

Autor (Author)	Markery stosowane w diagnostyce IND (Markers used in IND diagnostics)
Fadda et al. [2], Meier-Ruge et al. [27], Kobayashi et al. [9], Martucciello et al. [7]	acetylocholinesteraza (AChE)
Meier-Ruge et al. [10] Borchard et al. [26]	dehydrogenaza mleczanowa (LDH) dehydrogenaza kwasu bursztynowego (SDH)
Miyazaki et al. [29]	acetylocholinesteraza (AChE) diaforaza dinukleotydu nikotynamidoadeninowego – NADPH-D
Hudson et al. [35], Imaji et al. [34]	substance P
Bosman et al. [30], Meier-Ruge et al. [42]	syntaza tlenu azotu

dla komórek układu nerwowego. Określenie jednakowych, standardowych procedur diagnostycznych dla IND, wykorzystujących dwie lub trzy najbardziej charakterystyczne i dostępne techniki barwienia (np.: barwienie hematoksyliną i eozyną, acetylocholinesterazą i NADPH-diaforezą), dałoby podstawę stworzenia lepszej bazy do porównywania wyników badań w różnych ośrodkach i umożliwiłoby lepsze monitorowanie ewentualnych zmian w obrazie histopatologicznym w wyniku podjętego leczenia.

Wątpliwości co do istnienia IND jako samodzielnej jednostki klinicznej wynikają również ze słabej korelacji między ciężkością objawów klinicznych a nasileniem zmian w badaniu histopatologicznym. Istnieją sugestie, że zmiany histologiczne spotykane w IND mogą być wtórnym skutkiem jelitowych procesów infekcyjnych lub podniedrożności czy też przewlekłych zaparć [12, 41–43]. W ostatnim czasie Kobayashi et al. [44] wykazali charakterystyczne dla IND zmiany w obrazie histopatologicznym w jelicie grubym dzieci z objawami przewlekłego zaparcia, operowanych wcześniej z powodu choroby Hirschsprunga, u których w chwili operacji nie stwierdzono podobnych zmian. Badania te potwierdzają sugestie, że histopatologiczne zmiany charakterystyczne dla IND mogą być skutkiem wtórnym, powstałym w wyniku procesu zapalnego toczącego się w jelicie z powodu przewlekłego zaparcia. Simpser et al. [45] oraz Rintala et al. [12] opisali przypadki ustąpienia zmian stwierdzonych w obrazie histopatologicznym u pacjentów z IND, u których spontanicznie cofnęły się także objawy kliniczne. Podobnych procesów nie zaobserwował w swych badaniach Meier-Ruge et al. [27]. Badania na modelu zwierzęcym – szczurach, u których wywołano przewlekłe zaparcia, nie potwierdziły również powstania zmian w ENS o charakterze IND [44]. Z praktyki codziennej wynika również, że większość pacjentów z przewlekłymi zaparciami w badaniu histologicznym wycinków jelita grubego nie wykazuje obrazu charakterystycznego dla IND.

Obecność zmian w obrazie ENS, odpowiadających pojedynczym zmianom opisywanym w IND, stwierdzono w wielu jednostkach chorobowych, np.: zwoje olbrzymie stwierdzono w niektórych preparatach pacjentów chorych na raka jelita grubego [47] oraz w jelicie grubym u noworodków, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych [28]. Hiperplazję komórek zwojowych w błonie podśluzowej jelita opisano u niektórych pacjentów z przewlekłym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [12] oraz w preparatach jelita dzieci z wytrzewieniem wrodzonym [12], przepukliną przeponową i niedrożnością jelita cienkiego [38], wrodzoną niedrożnością odbytu [12, 48] lub zwężeniem jelita grubego [49].

Leczenie zachowawcze powinno być podjęte w każdym przypadku IND i kontynuowane minimum przez 6 miesięcy [4, 6, 50]. Obejmuje ono stosowanie: diety wysokoresztkowej, leków poprawiających motorykę przewodu pokarmowego, doodbytniczych wlewk oczyszczających.

W razie niepowodzenia należy rozważyć możliwość zabiegu operacyjnego, a decyzja powinna być podjęta bardziej na podstawie objawów klinicznych niż zmian w badaniu histopatologicznym [9]. Obecnie nie ma jednolitego schematu postępowania leczniczego u pacjentów z IND. Wiele kontrowersji jest związanych również z leczeniem chirurgicznym. Proponuje się miętkomię tylną zwieracza odbytu, założenie czasowej kolostomii, aby odbarzyć jelito lub resekcję zmienionego odcinka jelita [4, 6, 11, 42]. W piśmiennictwie udokumentowano podjęcie leczenia u 117 (z 322) pacjentów z IND: u 44 pacjentów było to leczenie zachowawcze, u 73 – leczenie operacyjne [24]. Tutaj również zwraca uwagę brak jednolitych kryteriów leczenia w zależności od nasilenia objawów klinicznych i zmian w obrazie histologicznym. Skąpa jest również analiza dotycząca odległych wyników leczenia i ich korelacji z badaniami klinicznymi i ewentualnym ustąpieniem anomalii w obrazie histopatologicznym pacjentów po zastosowanym leczeniu. Ustępowanie zmian histologicznych tyl-

ko u części pacjentów, u których w wyniku podjętego leczenia nastąpiła poprawa kliniczna zostało opisane przez Simpsera et al. [45] i Rintalę et al. [12]. Utrzymywanie się zmian w badaniu histopatologicznym, pomimo poprawy w obrazie klinicznym, obserwował Kobayashi et al. [44].

Podsumowanie

W ostatnich latach podjęto próby zdefiniowania IND jako odrębnej jednostki histoklinicznej, lecz kwestia ta budzi kontrowersje. Dotychczas nie stwierdzono korelacji między charakterystycznym dla IND obrazem w badaniach histopatologicznych

a objawami klinicznymi, rozległością zmian chorobowych, zastosowanym leczeniem i jego odległymi wynikami. Nasuwa się pytanie, czy jest to następstwem różnorodnego zakresu tych elementów czy brakiem jednolitych procedur w postępowaniu diagnostyczno-leczniczym stosowanym przez różnych patologicznych i klinicystów. Pożądane jest określenie takich korelacji. Wskazane byłoby stworzenie centralnego rejestru pacjentów z IND, co pozwoliłoby na weryfikację postępowania diagnostyczno-leczniczego i odległą ocenę wyników. Jest możliwe, że neuronalna dysplazja jelitowa występuje w wyniku reakcji neuronów jelitowego splotu nerwowego na różne czynniki, które mogą być zarówno wrodzone, jak i nabyte.

Piśmiennictwo

- [1] **Meier-Ruge W:** Uber ein Erkrankungsbild des Colon mit Hirschsprung-Symptomatic. *Vehr Dtsch Ges Pathol* 1971, 55, 506–510.
- [2] **Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W:** Neuronale intestinale Dysplasie: Eine kritische 10-Jahers-Analyse klinischer und biopischer Diagnostik. *Z Kinderchir* 1983, 38, 305–311.
- [3] **Puri P, Lake BD, Nixon HH:** Neuronal colonic dysplasia an usual association of Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 1977, 12, 681–685.
- [4] **Schärli AF:** Neuronal Intestinal Dysplasia. *Pediatr Surg Int* 1992, 7, 2–7.
- [5] **Puri P:** Variant Hirschsprung's Disease. *J Pediatr Surg* 1997, 32, 149–157.
- [6] **Puri P, Wester T:** Intestinal Neuronal Dysplasia. *Semin Pediatr Surg* 1998, 7, 181–186.
- [7] **Martucciello G, Caffarena PE, Lerone M, Mattioli G, Barabiano A, Bisio G, Jassoni V:** Neuronal Intestinal Dysplasia: Clinical Experience in Italian Patients. *Eur J Pediatr Surg* 1994, 4, 287–292.
- [8] **Schärli AF, Meier-Ruge W:** Localized and disseminated forms of neuronal intestinal dysplasia mimicking Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1981, 16, 164–170.
- [9] **Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R, O'Brian S, Puri P:** Intestinal neuronal dysplasia is possible cause of persistent bowel symptoms after pull through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1992, 30, 253–259.
- [10] **Meier-Ruge W, Brönninmann PB, Gambazzi F, Schmid PC, Schmidt CP, Stoss F:** Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucous plexus (Type B). *Virchows Arch* 1995, 426, 549–556.
- [11] **Pistor G, Hofmann von Kap-herr S, Grüssner R, Munakata K, Müntefering H:** Modern diagnosis and therapy – report of 23 patients. *Pediatr Surg Int* 1987, 2, 352–358.
- [12] **Rintala R, Rapola J, Louhimo J:** Neuronal Intestinal Dysplasia. *Progr Pediatr Surg* 1989, 24, 186–192.
- [13] **Moore SW, Kaschula ROC, Cywes S:** Familial and genetic aspects of neuronal intestinal dysplasia and Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 1993, 8, 406–409.
- [14] **Feinstat T, Tesluk H, Schuffer MD, Krishnamurthy S, Verlenden L, Gilles W, Frey C, Trudeau W:** Megacolon and neurofibromatosis: A neuronal intestinal dysplasia. *Gastroenterology* 1984, 86, 1573–1579.
- [15] **Mahaffey SM, Martin LW, McAdams AJ, Ryckman FC, Torres M:** Multiple endocrine neoplasia type b with symptoms suggesting Hirschsprung's disease: a case report. *J Pediatr Surg* 1990, 25, 101–103.
- [16] **Cote GJ, Wohlk N, Evans D, Goepfert H, Gagel RF:** *RET* protooncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995, 9, 609–630.
- [17] **Angrist M, Kauffman E, Slugenhaupt SA, Matise TC, Puffenberger EG, Washington SS, Lipson A:** A gene for Hirschsprung's disease (megacolon) in the pericentrometric region of human chromosome 10. *Nat Genet* 1993, 4, 351–356.
- [18] **Tou JF, Li MJ, Guan T, Li JC, Zhu XK, Feng ZG:** Mutation of *RET* proto-oncogene in Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *World J Gastroenterol* 2006, 21, 1136–1139.
- [19] **Hatano M, Aoki T, Dezawa M, Yusa S, Iitsuka Y, Koseki H, Taniguchi M:** A Novel Pathogenesis of Megacolon in *Ncx/Hox11L.1* Deficient Mice. *J Clin Invest* 1997, 100, 795–801.
- [20] **Shirisawa S, Yunker AMR, Roth KA, Brown GA, Horning S, Korsmeyer SJ:** *ENX (HOX11L1)* deficient mice develop myenteric neuronal hyperplasia and megacolon. *Nat Med* 1997, 3, 646–650.
- [21] **van Boyen GB, Krammer HJ, Suss A:** Abnormalities of the enteric nervous system in heterozygous endothelin B receptor deficient (spotting lethal) rats resembling intestinal neuronal dysplasia. *Gut* 2002, 51, 414–419.
- [22] **Meier-Ruge W:** Zur Pathogenese anorektaler Anomalien und Dysganglionosen. In: *Anorektale Fehlbildungen*. Eds.: Hofman–Von-kap-herr. Gustav Fisher, New York 1983, 19.
- [23] **Hirobe S, Doody DP, Ryan DP, Kim SH, Donahoe PK:** Ectopic Class II Major Histocompatibility antigens in Hirschsprung's disease and neuronal intestinal dysplasia. *J Pediatr Surg* 1992, 27, 357–363.

- [24] **Csury L, Peña A:** Intestinal neuronal dysplasia. Myth or reality? Literature review. *Pediatr Surg Int* 1995, 10, 441–446.
- [25] **Meier-Ruge W:** Das morphologische Erscheinungsbild der Neurolonalen Dysplasia des Plexus submucosus. *Kinderarzt* 1990, 21, 837–844.
- [26] **Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebke B, Briner J:** Innervationsstörungen des Dickdarms-Klassifikation and Diagnostik. *Pathologe* 1991, 12, 171–174.
- [27] **Meier-Ruge W, Gambazzi F, Käufeler RF, Schmid P, Schmidt ChP:** The Neuropathological Diagnosis of Neuronal Intestinal Dysplasia (NID B). *Eur J Pediatr Surg* 1994, 4, 267–273.
- [28] **Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P:** Is intestinal neuronal dysplasia a disorder of the neuromuscular junctions? *J Pediatr Surg* 1996, 4, 575–579.
- [29] **Miyazaki E, Ohshiro K, Puri P:** NADPH-diaphorase histochemical staining of suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders. *Pediatr Surg Int* 1998, 13, 464–467.
- [30] **Bosman C, Devito R, Fisilli S, Boldrini R:** A new hypothesis on the pathogenesis of intestinal neuronal dysplasia (IND). *Pathol Res Pract* 2001, 197, 789–796.
- [31] **Rolle U, Piaseczna-Piotrowska A, Puri P:** Abnormal vasculature in intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int* 2003, 19, 345–348.
- [32] **Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P:** What are the diagnostic criteria for intestinal neuronal dysplasia? *Pediatr Surg Int* 1995, 10, 459–464.
- [33] **Nogueira A, Campos M, Soares-Oliveira M, Estevao-Costa J, Silva P, Carneiro F, Carvalho JL:** Histochemical and immunohistochemical study of the intrinsic innervation in colonic dysganglionosis. *Pediatr Surg Int* 2001, 17, 144–151.
- [34] **Imaji R, Kubota Y, Hengel P, Hutson JM, Chow CW:** Rectal mucosal biopsy compared with laparoscopic seromuscular biopsy in the diagnosis of intestinal dysplasia in children with slow-transit constipation. *J Pediatr Surg* 2000, 35, 1724–1727.
- [35] **Hutson JM, Chow CW, Borg J:** Intractable Constipation with a Decrease Substance P – Immunoreactive Fibres: Is It a Variant of Intestinal Neuronal Dysplasia? *J Pediatr Surg* 1996, 4, 580–583.
- [36] **Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P:** Abnormal internal anal sphincter innervation in patients with Hirschsprung's disease and allied disorders. *J Pediatr Surg* 1996, 31, 794–799.
- [37] **Smith VV:** Intestinal neuronal density in childhood: A baseline for the objective assessment of hypo- and hyperganglionosis. *Pediatr Pathol* 1993, 13, 225–237.
- [38] **Schofield DE, Yunis EJ:** What is intestinal neuronal dysplasia. *Pathol Ann* 1992, 27, 249–262.
- [39] **Meier-Ruge W, Schmidt PC, Stoss F:** Intestinal neuronal Dysplasia and its morphometric evidences. *Pediatr Surg Int* 1995, 10, 447–453.
- [40] **Wester T, O'Briain DS, Puri P:** The size of ganglia and ganglion cell density in submucosal wholemount preparation of normal human distal colon. *J Pediatr Surg* 1998, 33, 619–622.
- [41] **Coerdts W, Michel JS, Rippin G, Kletzki S, Gerein V, Muntefering H, Arnemann J:** Quantitative morphometric analysis of the submucous plexus in age-related control group. *Virchows Arch* 2004, 444, 239–246.
- [42] **Meier-Ruge W, Ammann K, Bruder E, Holschneider AM, Scharli AF, Schmittenbecher PP, Stoss F:** Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg* 2004, 14, 384–391.
- [43] **Sacher P, Briner J, Hanimann B:** Is neuronal dysplasia (NID) a primary disease or a secondary phenomenon? *J Pediatr Surg* 1993, 3, 228–230.
- [44] **Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T:** Inflammatory changes secondary to postoperative complications of Hirschsprung's disease as a cause of histopathological changes typical of intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2004, 39, 152–156.
- [45] **Simpser E, Kahn E, Kenigsberg K, Duffy L, Markowitz J, Daum F:** Neuronal intestinal dysplasia: quantitative diagnostic criteria and clinical management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991, 12, 61–64.
- [46] **Moore SW, Laing D, Melis J, Cywes S:** Secondary effects of prolonged intestinal obstruction on enteric nervous system in the rat. *J Pediatr Surg* 1993, 28, 1196–1199.
- [47] **Lumb PD, Moore L:** Are giant ganglia a reliable marker of intestinal neuronal dysplasia B (IND B). *Virchows Arch* 1991, 432, 103–106.
- [48] **Martucciello G, Torre M, Pini Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S, Jasonni V:** Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2002, 37, 219–223.
- [49] **Yunis EJ, Schofield DE:** Intestinal neuronal dysplasia in a case of sigmoid stenosis. *Pediatr Pathol* 1992, 12, 275–280.
- [50] **Schimpl G, Uray E, Ratschek M, Hollwarth ME:** Constipation and intestinal neuronal dysplasia type B: a clinical follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 38, 308–311.

Address for correspondence:

Anna Piaseczna-Piotrowska
Department of Pediatric Surgery and Urology
Chair of Pediatric Procedures
Medical University
Polish Mother's Memorial Institute and Research Centre
Rzgowska 281-289
93-332 Łódź
Poland

Tel.: +48 42 271 21 36
E-mail: annapiaseczna@yahoo.com

Conflict of interest: None declared

Received: 13.09.2006
Revised: 21.11.2006
Accepted: 8.03.2007