

University of Groningen

## Hirschsprung's disease: early diagnosis and long-term outcomes

Meinds, Rob Jelle

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Meinds, R. J. (2019). *Hirschsprung's disease: early diagnosis and long-term outcomes*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

CHAPTER 13

# Samenvatting

(Dutch summary)

De ziekte van Hirschsprung (ZvH) is een aangeboren aandoening van de darmen die zich vaak beperkt tot het laatste deel van de dikke darm. De ziekte wordt gekarakteriseerd door een afwezigheid van ganglioncellen (specifieke zenuwcellen van het spijsverteringsstelsel), ook wel aganglionose genoemd. Door de afwezigheid van deze zenuwcellen is de spierspanning van de aangedane darmen continue verhoogd en kunnen de darmen niet ontspannen, waardoor ze erg nauw en moeilijk doorgankelijk voor ontlasting zijn. Naast deze verhoogde spierspanning van de darmen missen patiënten met de ZvH ook de rectoanale inhibitiereflex. In gezonde darmen is deze reflex verantwoordelijk voor het ontspannen van de inwendige anale kringspier nadat de darmwand van de endeldarm geprikkeld wordt door ontlasting. Het functioneren van deze reflex is van vitaal belang voor een goede passage van ontlasting door de kringspier. Zowel de verhoogde spierspanning van de darmen als de afwezigheid van de rectoanale inhibitiereflex draagt bij patiënten met de ZvH bij aan hun obstipatieklachten.

De ZvH is een relatief zeldzame oorzaak voor obstipatie en komt in ongeveer 1 op de 5000 levendgeborene voor. In de meerderheid van de patiënten presenteert de ziekte zich vlak na de geboorte met het vertraagd passeren van de meconium (de eerste ontlasting van een pasgeborene), braken en een bolle buik. Patiënten bij wie de ziekte niet direct na de geboorte wordt vastgesteld lopen vaak lang rond met hardnekkige obstipatie en een afgenomen ontwikkeling.

## VROEGE DIAGNOSE

Hoewel de klinische presentatie de diagnose ZvH kan doen vermoeden, moet de definitieve diagnose worden gesteld op basis van de uitslagen van rectumzuigbiopten, anorectale manometrie of coloninloofoto. De rectumzuigbiopten bestaan uit het wegnemen van kleine stukjes weefsel van de endeldarm, die dan microscopisch onderzocht kunnen worden. Het weefsel wordt onderzocht op de aanwezigheid van ganglioncellen en proliferatie van zenuwbundels, waarbij een afwezigheid van ganglioncellen met toegenomen zenuwbundelproliferatie past bij de ZvH. Anorectale manometrie kan gebruikt worden om de fysiologie van het anorectum te onderzoeken, inclusief het functioneren van de rectoanale inhibitiereflex die afwezig is bij de ZvH. De procedure bestaat uit het inbrengen van een katheter, uitgerust met druksensoren en een kleine ballon aan het uiteinde, in het anale kanaal van de patiënt. Na het opblazen van de ballon en het stimuleren van de darmwand van de endeldarm kan vervolgens de spierspanning van de anale kringspier gemeten worden, wat uiteindelijk gebruikt kan worden om de rectoanale inhibitiereflex te testen. De coloninloofoto bestaat uit het langzaam in laten lopen van bariumcontrast in de endeldarm om vervolgens een

röntgenfoto te maken. Een foto bij patiënten met de ZvH laat daarbij meestal een zeer nauw uiteinde van de dikke darm zien, met daarboven sterk uitgezette darmen door de obstructie in het laatste deel.

Alle drie de testen hebben ongeveer dezelfde nauwkeurigheid voor het stellen of uitsluiten van de diagnose van de ZvH, waarbij de rectumzuigbipten als meest betrouwbaar worden beschouwd (ook wel de gouden standaard genoemd). Desondanks zijn er ook publicaties die suggereren dat de betrouwbaarheid van rectumzuigbipten mogelijk beïnvloed wordt door de leeftijd van de patiënt, met daarbij een kans op gemiste of foutieve diagnoses. Daarnaast bestaat er bij het afnemen van weefsel tijdens de zuigbiptprocedure een kleine kans op complicaties, zoals een nabloeding of een perforatie van de darmwand. Het eerste doel van dit proefschrift was dan ook om het diagnostische traject bij de ZvH te verbeteren, met als voornaamste doel de betrouwbaarheid te verbeteren en het aantal invasieve zuigbiptprocedures te verminderen.

In **Hoofdstuk 2** zijn we gestart met een retrospectieve analyse van alle patiënten die rectumzuigbipten hebben ondergaan tussen 1975 en 2011, om uiteindelijk te onderzoeken of de leeftijd van de patiënt ten tijde van het onderzoek invloed heeft gehad op de diagnostische betrouwbaarheid. De resultaten laten zien dat de sensitiviteit (het percentage patiënten met de ZvH dat een afwijkende biptuitslag had) van rectumzuigbipten significant lager is wanneer de bipten afgenomen worden bij patiënten jonger dan 39 dagen oud vergeleken met oudere patiënten. Daarentegen wordt de specificiteit (het percentage patiënten zonder ZvH dat een normale biptuitslag had) van rectumzuigbipten niet beïnvloed door de leeftijd van de patiënt en was die hoog (95%) in alle geteste leeftijdsgroepen. Deze resultaten ondersteunen onze hypothese dat, in patiënten jonger dan 39 dagen, rectumzuigbipten minder betrouwbaar zijn voor het stellen van de diagnose ZvH en dat bipten op deze leeftijd bijzonder voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden.

In **Hoofdstuk 3** hebben we gekeken of anorectale manometrie gebruikt kan worden voor het verminderen van het aantal invasieve rectumzuigbipten dat nodig is in de diagnose van de ZvH, om zo de kans op complicaties te verminderen. Om onze hypothese te testen hebben we prospectief de uitkomsten van 105 anorectale manometriemetingen verzameld. Deze metingen zijn afgenomen bij patiënten verdacht van de ZvH in de periode van 2010 tot en met 2017. Deze resultaten hebben we vervolgens vergeleken met de uitkomsten van rectumzuigbipten en met de uiteindelijke diagnoses. De resultaten van deze studie laten zien dat anorectale manometrie gelijk scoorde met betrekking

tot diagnostische aspecten zoals sensitiviteit en negatief voorspellende waarde, waarbij het minder scoorde met betrekking tot specificiteit en positief voorspellende waarde. Desondanks hebben we aangetoond dat aanpassingen in het anorectale manometrieprotocol ook deze laatste aspecten kunnen verbeteren. Nog belangrijker is dat we geen fout-negatieve uitslag van anorectale manometrie hebben waargenomen, wat betekent dat manometrie gebruikt kan worden om de ZvH met absolute zekerheid uit te sluiten. Wel betekent het aantal fout-positieve uitslagen dat een positieve anorectale manometrieuitslag altijd opgevolgd moet worden door rectumzuigbiopten om de definitieve diagnose te stellen.

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of anorectale manometrie ook gebruikt kan worden als aanvulling op rectumzuigbiopten in de diagnose van andere oorzaken voor obstipatie in pasgeborenen en kinderen. Zo hebben we bijvoorbeeld tijdens onze analyse van de anorectale manometrieresultaten meerdere patiënten gevonden bij wie de ZvH uitgesloten was middels rectumzuigbiopten, maar bij wie wel een afwezigheid van de rectoanale inhibitierflex werd gezien. Hierbij veronderstellen we dat in deze groep van patiënten, bij wie de ZvH uitgesloten is, afwezigheid of immaturiteit van de rectoanale inhibitierflex een oorzaak kan zijn voor de obstipatieklachten. Op basis van herhaalde anorectale manometriemetingen in acht patiënten hebben we kunnen concluderen dat immaturiteit van de rectoanale inhibitierflex inderdaad een rol zou kunnen spelen bij obstipatieklachten in een selecte groep kinderen. Dat betekent ook deze obstipatieklachten kunnen verbeteren als de rectoanale inhibitierflex verder ontwikkeld.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we twee patiënten die langdurig leden aan het solitair rectumulcus-syndroom (een zweer in de darmwand van de endeldarm), obstipatie en chronische bloedarmoede, en die uiteindelijk gediagnosticeerd werden met de ZvH op de leeftijden van 18 en 14 jaar oud. Het doel van deze casusbeschrijvingen is om aandacht te vragen voor patiënten die zich presenteren met het solitair rectumulcus-syndroom als symptoom van een onderliggende, niet-erkende ZvH. Vroege herkenning en de juiste diagnose zijn namelijk vitaal voor een adequate behandeling.

## ONTLASTINGSPROBLEMEN IN DE BEVOLKING

Het tweede deel van dit proefschrift is gericht op de ontwikkeling van onze nieuwe vragenlijst naar het functioneren van het anorectum: de Groningen Defecatie en Fecale Continentie (DeFeC)-vragenlijst. We hebben gekozen om onze eigen vragenlijst te

ontwikkelen omdat alle beschikbare vragenlijsten beperkt zijn of zich enkel richten op kinderen of volwassenen, en dus ongeschikt zijn voor patiëntgroepen van zowel kinderen als volwassenen. De DeFeC-vragenlijst, en de kinderversie, zullen worden gebruikt voor het analyseren van de lange termijn uitkomsten van patiënten met de ZvH, wat het tweede doel van dit proefschrift is.

In **Hoofdstuk 6** leggen we de inhoud van de DeFeC-vragenlijst uit en beschrijven de eerste validatieonderzoeken. De resultaten laten zien dat de vragenlijst goed begrepen werd, de reproduceerbaarheid acceptabel was en dat de validiteit goed was (in andere woorden, de vragenlijst meet wat het zou moeten meten). Dit betekent dat de DeFeC vragenlijst een goed instrument is om naar ontlastingsproblemen te screenen. Belangrijk is dat er zowel een volwassen- als een kinderversie van de vragenlijst is, wat het mogelijk maakt om beide groepen te kunnen vergelijken.

In **Hoofdstuk 7** rapporteren we de resultaten van een cross-sectioneel onderzoek naar het gelijktijdig voorkomen van obstipatie en fecale incontinentie in de Nederlandse bevolking met onze nieuwe vragenlijst. Hierbij hebben we gevonden dat een relatief groot deel van de Nederlandse bevolking lijdt aan zowel obstipatie als fecale incontinentie. Mede de verhoogde waarschijnlijkheid op fecale incontinentie bij mensen met obstipatie doet ons geloven dat obstipatie een belangrijke rol kan spelen in het ontstaan van fecale incontinentie. Ook kan de data verkregen in deze studie gebruikt worden als referentiedata voor toekomstige studies met patiëntgroepen, zoals onze eigen studie naar de langetermijnuitkomsten bij patiënten met de ZvH, omdat daarbij vaak een vergelijking gemaakt moet worden met een controle groep.

## LANGETERMIJNUITKOMSTEN

In het derde deel van dit proefschrift gaan we verder met het tweede doel van dit proefschrift, namelijk het uitvoeren van lange termijn vervolgonderzoeken bij patiënten met de ZvH om zo hun functionele uitkomsten en kwaliteit van leven te analyseren.

Na de diagnose van de ZvH ondergaat het merendeel van de patiënten een operatieve ingreep. Deze ingreep bestaat uit het verwijderen van het aangedane, aganglionaire stuk darm om zo weer een goede doorgankelijkheid te verkrijgen. Ondanks de beste chirurgische inspanningen laten veel studies zien dat de ZvH ook na de operatie klachten kan geven. Zo laten meerdere publicaties zien dat een deel van de patiënten ontlastingsproblemen, zoals obstipatie en fecale incontinentie, behoudt na de operatie. Het is tot op heden niet duidelijk waarom sommige patiënten meer klachten ervaren

dan anderen. Wel is duidelijk dat deze klachten vergaande gevolgen kunnen hebben, aangezien van obstipatie en fecale incontinentie beide bekend is dat deze negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. Met deze gedachte hebben we gepoogd om de langetermijnuitkomsten van patiënten met de ZvH goed in beeld te brengen, met daarbij oog op zowel de functionele uitkomsten als ook de kwaliteit van leven. Door dit onderzoek hopen we uiteindelijk factoren te vinden die kunnen verklaren waarom sommige patiënten meer klachten ervaren dan anderen.

In **Hoofdstuk 8** presenteren we de resultaten van ons landelijk, cross-sectioneel onderzoek naar de lange termijn uitkomsten van patiënten met de ZvH. De samenwerking van alle zes kinderchirurgische centra heeft tot een studiepopulatie van 346 patiënten geleid, die allen de vragenlijsten over het anorectaal functioneren en de kwaliteit van leven hebben voltooid. De belangrijkste bevinding van deze studie is dat hoewel ontlastingsproblemen afnemen naarmate patiënten ouder worden, een substantieel deel van de volwassen ZvH patiënten klachten van obstipatie en fecale incontinentie behoudt. Daarnaast hebben we ook gevonden dat patiënten die na hun eerste operatie nog een tweede operatie nodig hadden om tot een goed resultaat te komen op latere leeftijd vaker last hebben van fecale incontinentie. Hoewel de invloed van slechte functionele uitkomsten op de kwaliteit van leven in volwassenen beperkt was, lijken deze klachten toch een indicatie dat langdurige, continue zorg in een selecte groep patiënten nodig is.

In **Hoofdstuk 9** gebruiken we een subgroep van de patiënten uit de landelijke studie om een gepaarde vergelijking te maken tussen 52 patiënten die geopereerd zijn volgens de Duhamel-procedure en 52 patiënten die geopereerd zijn volgens de transanale endorectale doorhaal (transanal endorectal pull-through, TERPT)-procedure. De verschillen in functionele uitkomsten tussen beide procedures waren beperkt. Na de Duhamel-procedure gebruiken patiënten vaker laxantia (wat zou kunnen duiden op obstipatie), echter lieten onze resultaten ook zien dat dit verschil tenietgedaan kan worden door het uitvoeren van een laparoscopische Duhamel-procedure in plaats van een open procedure. Tot slot lieten onze resultaten zien dat patiënten wie een volledig transanale TERPT-procedure ondergingen een significant hogere prevalentie van urge-incontinentie voor zowel ontlasting als urine hadden vergeleken met patiënten die een laparoscopische TERPT-procedure ondergingen.

In **Hoofdstuk 10** beschrijven we een serie postoperatieve ZvH-patiënten met ernstige obstipatie. Na de defecometrietest, een onderzoek dat het proces van defecatie simuleert, werden alle tien patiënten gediagnosticeerd met dysssynergie defecatie.

Dyssynerge defecatie is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een paradoxale, onvrijwillige contractie van de uitwendige anale kringpier en de musculus puborectalis tijdens de defecatie waardoor er een functionele obstructie ontstaat ter hoogte van de anus (in plaats van de bekkenbodem te ontspannen tijdens het ontlasten spannen deze patiënten juist alles aan). Op basis van deze tien casussen denken wij dat het belangrijk is om aan de diagnose dyssynerge defecatie te denken bij postoperatieve patiënten met de ZvH die last hebben van ernstige obstipatie. Dit is met name belangrijk omdat er voor dyssynerge defecatie goede behandelingsmogelijkheden zijn die onomkeerbare langetermijncomplicaties, zoals decompensatie van de endeldarm en fecale incontinentie, kunnen voorkomen.

**De voornaamste conclusies van dit proefschrift zijn:**

- Rectumzuigbiopten verkregen bij patiënten jonger dan 39 dagen oud hebben een significant lagere sensitiviteit voor het diagnosticeren van de ziekte van Hirschsprung, geven vaak inconclusieve uitkomsten en moeten vaak herhaald worden (*Hoofdstuk 2*)
- Anorectale manometrie kan gebruikt worden om het aantal invasieve rectumzuigbiopten dat nodig is in het diagnosticeren van de ziekte van Hirschsprung te verminderen (*Hoofdstuk 3*)
- Immaturiteit van de rectoanale inhibitierflex kan een rol spelen in obstipatieklachten bij een selecte groep van kinderen (*Hoofdstuk 4*)
- Het solitair rectumulcus-syndroom zou beschouwd moeten worden als een mogelijk presenterend symptoom van een langdurig bestaande, niet-erkende ziekte van Hirschsprung (*Hoofdstuk 5*)
- Functionele uitkomsten verbeteren met ouder worden, maar symptomen van obstipatie en fecale incontinentie persisteren in een substantieel deel van de volwassen ziekte van Hirschsprung patiënten (*Hoofdstuk 8*)
- De verschillen in functionele uitkomsten tussen de Duhamel- en transanale endorectale doorhaal-procedures zijn beperkt, en de uitkomsten van beide procedures kunnen verder verbeterd worden door het gebruik van laparoscopie (*Hoofdstuk 9*)
- Het is belangrijk om aan dyssynerge defecatie te denken bij het behandelen van ernstige obstipatie in postoperatieve patiënten met de ziekte van Hirschsprung (*Hoofdstuk 10*)



