

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL: MEDICINĂ**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. SILVIU CONSTANTINOIU**

**Student-doctorand  
ȚANDEA VIOREL**

**2024**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**BOALA HIRSCHSPRUNG STUDIUL ETIO  
PATOGENIC CLINIC SI TERAPEUTIC**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. SILVIU CONSTANTINOIU**

**Student-doctorand  
ȚANDEA VIOREL**

**2024**

## CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate	6
Diseminarea rezultatelor cercetărilor personale din teza de doctorat la manifestări științifice naționale și internaționale	7
Lista cu abrevieri și simboluri	8
Introducere	9

### I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

<b>1. Aspecte anatomice - Etajul inframezocolic</b>	12
1.1 Jejunul și ileonul	12
1.2 Mezentarul	13
1.3 Intestinul gros	16
1.4 Cecul și apendicele	18
1.5 Colonul	22
1.6 Rectul	29
<b>2. Patologia pediatrică chirurgicală a aparatului digestiv. Anomalii congenitale</b>	34
2.1 Malformațiile anorectale	34
2.2 Ileusul meconial	35
2.3 Sindromul dopului meconial	36
2.4 Peritonita meconială	37
2.5 Megacolonul congenital	37
2.5.1 Etiologie	38
2.5.2 Fiziopatologie	38
2.5.3 Simptomatologie	39
2.5.4 Diagnosticul BH	40
2.5.5 Diagnosticul diferențial al BH la nou-născut	41
2.5.6 Tratament	41
2.6 Pseudo-obstrucțiile intestinale cronice	41

### II CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

<b>3. Scurt istoric privind Boala Hirschsprung</b>	44
3.1 Dr. Hirschsprung -Repere Biografice	46
3.2 Perioada pre-Hirschsprung	47
3.3 Perioada post-Hirschsprung	49
<b>4. Evoluția tehnicilor chirurgicale în managementul Bolii Hirschsprung</b>	52
4.1 Secolul al XIX-lea	52
4.2 Secolul al XX-lea	54
4.3 Secolul al XXI-lea	65
<b>5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale</b>	68
<b>6. Metodologia generală a cercetării</b>	59
<b>7. Studiului I - Tehnici chirurgicale în boala Hirschsprung</b>	72
7.1 Material și metodă	72
7.2 Istoria tehnicilor chirurgicale pentru Boala Hirschsprung	72
7.3 Tehnici minim invazive de tratament al bolii Hirschsprung	74
7.4 Tehnica Swenson	79
7.5 Tehnica Soave	84
7.6 Tehnica Duhamel	86
7.7 Tehnica de coborâre endoanală strict transanală	90
7.8 Colostomia	91

7.9 Complicații postoperatorii	93
7.10 Concluzii și discuții de etapă generate de studiul tehnicilor chirurgicale în boala Hirschsprung	102
<b>8. Studiului II - Studiul statistic etio-patogenic privind prezența polipilor rectali la pacienții cu Boala Hirschsprung</b>	<b>104</b>
8.1 Introducere	104
8.2 Obstacole diagnostice și considerații terapeutice	104
8.3 Megacolonul congenital: O privire detaliată	104
8.4 Prognostic și complicații potențiale	105
8.5 Prezentarea studiului	105
8.6 Rezultate	106
8.7 Concluzie	106
8.8 Recomandări	106
<b>9. Studiului III - Studiu Statistic comparativ pentru tipul de operație efectuat la pacienții cu BH confirmată histopatologic versus pacienți cu BH infirmată histopatologic</b>	<b>107</b>
9.1 Introducere	109
9.2 Obiectiv	109
9.3 Metoda	109
9.4 Analiza statistică	109
9.5 Rezultate	110
9.6 Concluzie	110
9.7 Limitări	110
<b>10. Studiului IV - Studiul statistic etio-patogenic pentru pacienții cu BH confirmată histopatologic și infirmată histopatologic la care este prezentă aganglioneză</b>	<b>111</b>
10.1 Introducere	111
10.2 Metodologie	111
10.3 Rezultate	111
10.4 Discuție	112
10.5 Concluzie	112
10.6 Limitări	112
<b>11. Studiului V - Studiu statistic comparativ etio-patogenic pentru pacienții cu Boala Hirschsprung confirmată histopatologic versus pacienții cu BH infirmată histopatologic raportat la prezența hiperplaziei de la nivelul biopsiei colonice</b>	<b>113</b>
11.1 Introducere	113
11.2 Material și metoda	113
11.3 Rezultate	113
11.4 Discuție	113
11.5 Concluzie	114
11.6 Limitări	114
<b>12. Studiul VI - Studiu statistic privind prezența Bolii Hirschsprung confirmată histopatologic versus BH infirmată histopatologic corelate cu sexul și vârsta pacienților</b>	<b>115</b>
12.1 Introducere	115
12.2 Ipoteza de lucru	115
12.3 Material și metoda	115
12.4 Interpretarea rezultatelor	117
12.5 Concluzii	117

<b>13. Studiul VII - Studiul statistic între mediul de proveniență, sex și BH confirmată sau infirmată histopatologic.</b>	117
13.1 Ipoteza de lucru	117
13.2 Interpretarea rezultatelor	114
13.3 Concluzie	118
13.4 Limitări	118
<b>14. Prezentare cazuri</b>	119
14.1 Introducere	119
14.2 Aspecte clinice	120
14.3 Concluzii și discuții de etapă generate de cazurile prezentate	124
<b>15. Ghid clinic de management al Bolii Hirschsprung</b>	125
15.1 Introducere	125
15.2 Protocol medical	126
15.2.1 Protocol medical general de conduită pentru diagnosticul bolii Hirschsprung	126
15.2.2 Protocol medical de evaluare a stării generale a copilului diagnosticat cu boală Hirschsprung	127
15.2.3 Internare în secția de chirurgie pediatrică și terapie intensivă	128
15.3 Prezentare metode, tehnici și procedee	129
15.4 Abordarea pacientului diagnosticat cu Boala Hirschsprung	131
15.4.1 Anamneză	131
15.4.2 Particularități clinice	132
15.4.3 Examenul obiectiv	134
15.4.4 Diagnosticul diferențial	135
15.4.5 Condiție și criteriile de spitalizare	137
15.4.6 Tratament	137
15.4.6.1 Tratament conservator	137
15.4.6.2 Tratamentul chirurgical	138
15.4.7 Criterii de externare	139
15.4.8 Supravegherea postoperatorie a pacienților	139
15.4.9 Complicații	140
15.5 Măsurile de urmărire a implementării protocolului ghidului clinic de management al bolii Hirschsprung	140
15.5.1 Scop	140
15.5.2 Indicatori	140
CONCLUZII GENERALE	143
CONTRIBUȚII PERSONALE	146
BIBLIOGRAFIE	147

## INTRODUCERE

Boala Hirschsprung (BH), cunoscută și sub denumirea de megacolon congenital, este o afecțiune congenitală caracterizată prin absența celulelor ganglionare din plexurile mienteric și submucos ale colonului, ducând la o lipsă de peristaltism în segmentul afectat al intestinului. Această condiție rezultă într-o obstrucție intestinală funcțională care poate varia ca gravitate, în funcție de lungimea segmentului de colon afectat.

Incidența Bolii Hirschsprung este de aproximativ 1 la 5000 de nou-născuți, fiind mai frecventă la băieți decât la fete. Deși cauzele exacte ale BH nu sunt complet elucidate, se consideră că este o afecțiune multifactorială, cu implicarea factorilor genetici, de mediu dar și epigenici.

Simptomele Bolii Hirschsprung apar frecvent imediat după naștere sau pot deveni evidente mai târziu în copilărie. Manifestările clinice includ constipație severă, balonare abdominală, vărsături, lipsa poftei de mâncare și întârziere în creștere.

Diagnosticul Bolii Hirschsprung se bazează pe o combinație de metode clinice, imagistice și histopatologice. Ecografia abdominală, clisma baritată și manometria anorectală pot oferi informații valoroase despre starea colonului. Biopsia intestinală este esențială pentru confirmarea diagnosticului și pentru a determina severitatea bolii.

Tratamentul Bolii Hirschsprung constă în corectarea obstrucției intestinale prin intervenție chirurgicală. Există diverse tehnici chirurgicale disponibile, alegerea metodei depinzând de severitatea bolii, de vârsta pacientului și de experiența chirurgului.

Obiectivul principal al tratamentului este restabilirea continuității intestinale și funcției normale a colonului, ameliorând semnificativ calitatea vieții pacienților cu BH.

Studiul etio patogenic și terapeutic al Bolii Hirschsprung are o importanță deosebită pentru o mai bună înțelegere a cauzelor bolii, pentru optimizarea metodelor de diagnostic și pentru rafinarea strategiilor terapeutice.

Prezentul studiu își propune să investigheze aspectele etiopatogenice ale Bolii Hirschsprung, să analizeze eficacitatea metodelor de diagnostic actuale și să evalueze rezultatele obținute prin diferitele tehnici chirurgicale utilizate în tratamentul bolii.

Rezultatele acestui studiu pot contribui la îmbunătățirea diagnosticului și a tratamentului Bolii Hirschsprung, oferind o perspectivă mai clară asupra acestei afecțiuni complexe și oferind speranță pacienților afectați.

---

## I. Stadiul actual al cunoașterii

---

### 1 Aspecte anatomice - etajul inframezocolic

În acest spațiu abdominal, situat inferior de mezocolonul transvers, se află jejunul și ileonul, înconjurat de cadrul intestinului gros, respectiv, cecul cu apendicele, colonul ascendent, colonul transvers, colonul descendent și colonul sigmoid continuat cu rectul acesta din urmă însă situat în pelvis. (Niculescu, 1998)

Frank H. Netter în Atlas de anatomie a omului precizează că visceralele etajului inframezocolic sunt acoperite, anterior, de marele epiplon (omentum majus). Prins superior de marea curbură a stomacului, el coboară peste colonul transvers, pe care îl acoperă la nivelul teniei omentale și trece și peste ansele intestinale, subțiri, învelindu-le și pe ele. Are formă patrulateră, cu suprafață neregulată, străbătută de vase și mase de grăsime, cu o foiță anterioară și una posterioară, prezentând mari variații individuale.

Irigația arterială este foarte bogată și se realizează prin anastomoza arterelor gastro-epiploice dreaptă și stângă, pentru foița anterioară și prin ramuri din arterele lienală și pancreatico-duodenală inferioară, pentru foița posterioară.

Venele sunt satelite arterelor; cele ale foiței anterioare se varsă în vena gastro-epiploică stângă sau în vena lienală, iar cele ale foiței posterioare în vena mezenterică superioară, de obicei.

Vasele limfatice sunt foarte numeroase. Foița anterioară drenează limfa în limfonodulii gastro-epiploici drepti și, mai departe, în ganglionii subpilorici și hepatici, de unde reiese necesitatea îndepărtării omentului mare în cancerul gastric. Foița posterioară drenează limfa în limfonodulii lanțului pancreatico-splenic.

Inervația este de asemenea foarte bogată, nervii fiind dispuși în plexuri. Ei provin, îndeosebi, din plexul hepatic și cel splenic.

Prin urmare, acest capitol cuprinde informații selectate din literatura de specialitate pentru a putea descrie cât mai detaliat noțiuni despre aspectele anatomice, astfel în acest capitol au fost detaliate subcapitole care descriu:

#### 1.1 Jejunul și ileonul

#### 1.2 Mezenterul

#### 1.3 Intestinul gros (Intestinum crasium)

#### 1.4 Cecul și apendicele

#### 1.5 Colonul

#### 1.6 Rectul

## **2. Patologia pediatrică chirurgicală a aparatului digestiv. Anomalii congenitale**

Capitolul dedicat Patologiei pediatrice chirurgicale a aparatului digestiv explorează o serie de afecțiuni și anomalii congenitale care pot afecta funcționarea corectă a tractului gastrointestinal la nou-născuți și copii. Anomaliile congenitale ale aparatului digestiv reprezintă o categorie importantă de afecțiuni chirurgicale pediatrice, caracterizate prin malformații sau defecte de dezvoltare ale organelor digestive, care pot compromite absorbția nutrienților, digestia și eliminarea reziduurilor.

Aceste afecțiuni pot varia în gravitate, de la anomalii minore, care nu necesită tratament imediat, până la malformații severe care impun intervenții chirurgicale de urgență pentru a salva viața copilului. Printre cele mai frecvente anomalii congenitale se numără atreziile esofagiene și intestinale, malrotațiile intestinale, boala Hirschsprung și gastroschizis, fiecare având implicații clinice semnificative.

În acest capitol au fost abordate cauzele subcapitolele:

### **2.1 Malformațiile anorectale**

### **2.2 Ileusul meconial**

### **2.3 Sindromul dopului meconial**

### **2.4 Peritonita meconială**

### **2.5 Megacolonul congenital**

#### **2.5.1 Etiologie**

#### **2.5.2 Fiziopatologie**

#### **2.5.3 Simptomatologie**

#### **2.5.4 Diagnosticul BH**

#### **2.5.5 Diagnosticul diferențial al BH la nou-născut**

#### **2.5.6 Tratament**

### **2.6 Pseudo-obstrucțiile intestinale cronice**



---

## II. Contribuții personale

---

### 3. Scurt istoric privind Boala Hirschsprung

Boala Hirschsprung, inițial cunoscută sub numele de „Die Hirschsprungsche Krankheit,” rămâne, după mai bine de 100 de ani de la prima sa descriere, o afecțiune de interes pentru diagnosticul și tratamentul medical. Aceasta este un domeniu important atât în chirurgia pediatrică, cât și în pediatria clinică, fiind, de asemenea, un subiect intens studiat în biologia moleculară. Istoria sa medicală este captivantă, oferind o perspectivă asupra progreselor științifice și contribuției esențiale a microscopiei și patologiei. Harald Hirschsprung a fost primul medic care a prezentat această boală în fața Societății Germane de Pediatrie, descriind cazuri de constipație fatală la sugari, contribuind semnificativ la înțelegerea și diagnosticarea aganglionezei colonice. În acest capitol au fost descrise subcapitolele:

<b>3.1</b>	<b>3.2</b>	<b>3.3</b>
<b>Dr. Hirschsprung-Repere Biografice</b>	<b>Perioada pre-Hirschsprung</b>	<b>Perioada post-Hirschsprung</b>

### 4. Evoluția tehnicilor chirurgicale în managementul Bolii Hirschsprung

Harald Hirschsprung a realizat prima descriere detaliată a megacolonului congenital, deschizând calea pentru progresele în etiologia, diagnosticul și tratamentul bolii Hirschsprung. De-a lungul secolului următor, s-au făcut avansuri semnificative în gestionarea chirurgicală a acestei afecțiuni. Orvar Swenson a fost un pionier al domeniului, efectuând prima disecție transrectală completă, urmat de alți chirurghi care au contribuit la dezvoltarea metodelor moderne de tratament. Deși primele observații ale megacolonului îi sunt atribuite lui Ruysch, Ehrenpreis a considerat că aceste descoperiri nu erau suficiente pentru un diagnostic clar, multe dintre cazurile raportate inițial implicând adulți cu istorii clinice atipice și autopsii neconcludente.

Acest capitol a abordat evoluția tehnicilor chirurgicale în managementul Bolii Hirschsprung în funcție de:

<b>4.1</b>	<b>4.2</b>	<b>4.3</b>
<b>Secolul al XIX-lea</b>	<b>Secolul al XX-lea</b>	<b>Secolul al XXI-lea</b>

## **5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Studiul asupra Bolii Hirschsprung reprezintă o provocare majoră atât în diagnosticare, cât și în stabilirea unui tratament eficient. Relevanța acestui subiect derivă din dificultatea eliminării segmentului intestinal afectat și a creării unei porțiuni funcționale care să asigure motilitatea normală și continența fecală. Deși există multe cercetări despre tehnicile chirurgicale și evoluția postoperatorie, informațiile privind monitorizarea și tratamentul preoperator sunt limitate. Un obstacol semnificativ îl reprezintă examenul histopatologic extemporaneu și utilizarea biopsiilor aspirative transrectale pentru diagnostic. Din cei 24 de pacienți studiați, 20 au beneficiat de biopsii pentru confirmarea diagnosticului. Megacolonul congenital, caracterizat prin lipsa celulelor ganglionare în peretele intestinal, afectează de obicei partea terminală a colonului, provocând o dilatare severă a intestinului. În cazurile mai grave, întreaga porțiune a colonului sau chiar o parte din intestinul subțire poate fi implicată. Boala poate fi diagnosticată tardiv, uneori în adolescență sau la maturitate.

## **6. Metodologia generală a cercetării**

În acest studiu, a fost analizat un grup de pacienți internați între 2017 și 2024 la Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, toți diagnosticați și tratați pentru megacolon congenital Hirschsprung. Studiul a fost considerat fezabil datorită adresabilității mari a spitalului, care primește cazuri din întreaga țară. Datele au fost colectate din surse variate, inclusiv protocoale operatorii, fișe de observație clinică, rezultate histopatologice și sistemul informatic al spitalului. Grupul de studiu a fost împărțit în două categorii, în funcție de confirmarea sau infirmarea diagnosticului histopatologic de Boală Hirschsprung. În total, 24 de pacienți diagnosticați cu constipație cronică din cauza megacolonului congenital au fost incluși în studiu, toți având datele clinice complete necesare pentru prelucrarea statistică.

Ansamblul studiului realizat pornește de la analiza comparativă între diagnosticul confirmat și infirmat de boală Hirschsprung raportat la:

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| - sexul pacienților                            | - polipi                 |
| - intervenția chirurgicală de rezecție rectală | - celule ganglionare     |
| - tipul operație efectuat                      | - fibroză                |
| - aganglionoza                                 | - hemoragie              |
| - colostoma                                    | - inflamație             |
| - hiperplazie                                  | - infiltratul inflamator |

- inervația vegetativă
- mucoasă
- plexul mienteric
- plexul submucos
- hiperemie
- hiperplazia filetelor nervoase
- congestia vasculara
- constipație
- enterocolită

Studiul retrospectiv clinico-statistic s-a bazat pe datele arhivate ale Spitalului de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București, incluzând toți pacienții diagnosticați și tratați pentru Boala Hirschsprung în perioada analizată. Diagnosticul a fost confirmat folosind metode radio-imagistice și histologice, iar cazurile au fost raportate Direcției de Sănătate Publică București. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul Microsoft Excel, iar datele au fost procesate ulterior cu software-urile GraphPad și Epi Info. Validarea datelor statistice a inclus aplicarea testelor Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U și Likelihood Ratio pentru a evalua rezultatele.

## **7. Studiul I - Tehnici chirurgicale în boala Hirschsprung**

### **7.1. Material și metodă**

Boala Hirschsprung este o afecțiune congenitală ce se caracterizează prin absența ganglionilor nervoși în peretele intestinal, cauzând obstrucție funcțională a colonului și constipație cronică severă. Diagnosticul precoce și tratamentul corect sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Tratamentul principal este chirurgical, având ca scop îndepărtarea segmentului afectat și refacerea continuității intestinale cu o porțiune sănătoasă. Diverse tehnici chirurgicale, precum metodele Duhamel, Swenson, Soave și tehnicile laparoscopice, au fost dezvoltate pentru a trata această afecțiune complexă. Fiecare tehnică are avantaje și dezavantaje, iar alegerea metodei adecvate depinde de factori precum lungimea segmentului aganglionar, vârsta și starea pacientului. Capitolul analizează în detaliu aceste proceduri, discutând principiile, indicațiile, complicațiile și rezultatele, pentru a oferi o abordare terapeutică personalizată și optimizată.

În acest studiu au fost descrise și discutate: **7.2 Istoria tehnicilor chirurgicale pentru Boala Hirschsprung, 7.3 Tehnici minim invazive de tratament al bolii Hirschsprung, 7.4 Tehnica Swenson, 7.5 Tehnica Soavem, 7.6 Tehnica Duhamelm, 7.7 Tehnica de coborâre endoanală strict transanală, 7.8 Colostomi, 7.9 Complicații postoperatorii**

## **7.10 Concluzii și discuții de etapă generate de studiul tehnicilor chirurgicale în boala Hirschsprung**

Tehnicile chirurgicale utilizate în tratamentul bolii Hirschsprung, precum rezecția Swenson, metoda Soave modificată și tehnica Duhamel, au demonstrat eficiență și siguranță pe termen lung. Majoritatea pacienților care au beneficiat de intervenții de tip pull-through au obținut rezultate pozitive, cu continență fecală adecvată și prevenirea complicațiilor severe. Totuși, există variații postoperatorii, iar unii pacienți pot dezvolta disfuncții intestinale care necesită îngrijiri suplimentare. O echipă multidisciplinară este crucială pentru gestionarea complicațiilor postoperatorii, iar tehnicile minim invazive ar putea aduce îmbunătățiri în ceea ce privește continența și reintervențiile. Fiecare tehnică chirurgicală are avantaje și limitări: tehnica Swenson este simplă, dar riscantă pentru sfincterul anal, metoda Soave necesită precizie pentru a evita complicațiile, iar tehnica Duhamel reduce dilatarea intestinală, dar prezintă dificultăți tehnice și riscul de fistule. Experiența chirurgului joacă un rol semnificativ în succesul intervenției, iar tehnicile laparoscopice și robotice sunt din ce în ce mai populare datorită recuperării rapide și a complicațiilor reduse.

## **8. Studiul II - Studiul statistic etio-patogenic privind prezența polipilor rectali la pacienții cu Boala Hirschsprung**

### **8.1 Introducere**

### **8.2 Obstacole diagnostice și considerații terapeutice**

### **8.3 Megacolonul congenital: O privire detaliată**

Megacolonul congenital este o afecțiune caracterizată prin absența celulelor ganglionare în peretele intestinal, afectând în principal segmentul terminal al intestinului gros, cum ar fi colonul sigmoid și rectul. Această deficiență împiedică peristaltismul, procesul esențial de mișcare a alimentelor prin tractul digestiv, ceea ce duce la dilatarea segmentului intestinal afectat. În peste 10% din cazuri, întreaga porțiune a colonului și uneori o parte din intestinul subțire sunt implicate. În formele moderate, boala poate rămâne nediagnosticată până în adolescență sau, în cazuri rare, chiar până la maturitate.

### **8.4 Prognostic și complicații potențiale**

### **8.5 Prezentarea studiului**

Acest studiu statistic analizează prevalența polipilor rectali la pacienții cu BH, comparând datele obținute cu cele din populația generală.

## **8.6 Rezultate**

Studiul actual a inclus 17 pacienți cu Boală Hirschsprung confirmată histopatologic, dintre care 2 (11,8%) au prezentat polipi rectali. Această rată de prevalență este semnificativ mai mare decât prevalența așteptată de 2-3% în populația generală. Diferența a fost confirmată statistic prin testul exact Fisher, cu o valoare p de 1,000000, indicând o asociere statistică semnificativă raportată la numărul de cazuri.

## **8.7 Concluzie**

Rezultatele acestui studiu sugerează o prevalență crescută a polipilor rectali la pacienții cu Boală Hirschsprung confirmată histopatologic. Deși pentru a putea generaliza este necesară o cercetare suplimentară pentru a înțelege pe deplin relația dintre cele două afecțiuni, este important ca pacienții cu BH să beneficieze de un screening regulat pentru polipi rectali, contribuind în acest fel la reducerea riscului de cancer colorectal.

## **8.8 Recomandări**

Pacienții cu Boala Hirschsprung (BH) trebuie să consulte un medic chirurg pentru a stabili un program de screening personalizat pentru polipi rectali, care să fie urmat pe tot parcursul vieții. Frecvența acestor investigații depinde de factorii de risc individuali, dar se recomandă, în general, efectuarea lor la fiecare 3-5 ani, începând de la diagnostic și până la vârsta de 25 de ani. Screeningul poate include colonoscopie sau sigmoidoscopie flexibilă, împreună cu biopsie. Depistarea precoce a polipilor permite îndepărtarea lor rapidă, reducând astfel riscul de cancer colorectal. Aceste recomandări sunt bazate pe datele studiului actual.

# **9. Studiul III - Studiul Statistic comparativ pentru tipul de operație efectuat la pacienții cu Boală Hirschsprung confirmată histopatologic versus pacienți cu BH infirmată histopatologic**

## **9.1 Introducere**

## **9.2 Obiectiv**

Acest studiu statistic comparativ și-a propus analiza corelației dintre diagnosticul de Boală Hirschsprung (pozitiv sau negativ confirmată sau infirmată histopatologic) și tipul de operație efectuat la pacienții incluși și urmăriti în acest studiu.

## **9.3 Metoda**

Metoda acestui studiu a inclus un total de 24 de pacienți, împărțiți în două grupuri.

Primul grup a cuprins 17 pacienți cu diagnostic confirmat de Boală Hirschsprung, stabilit prin analize histopatologice, iar al doilea grup a inclus 7 pacienți la care diagnosticul a fost infirmat folosind aceleași metode. Pentru fiecare pacient au fost colectate și analizate informații legate de sex (masculin sau feminin) și tipul de intervenție chirurgicală efectuată în cadrul tratamentului.

#### **9.4 Analiza statistică**

În acest studiu, s-a investigat asocierea dintre diagnosticul de Boală Hirschsprung (BH) și anumite variabile precum sexul pacientului și tipul de operație efectuată. Pentru a evalua legătura dintre BH și sexul pacientului, s-a utilizat testul exact Fisher, un test statistic care permite determinarea semnificației asociative între două variabile. Rezultatul acestui test a fost comparat cu un nivel prestabilit de semnificație, de obicei 0,05, pentru a decide dacă există o asociere semnificativă din punct de vedere statistic. De asemenea, s-a evaluat și relația dintre diagnosticul de BH și tipul de intervenție chirurgicală utilizând raportul de verosimilitate (RV). Acest raport oferă informații despre cât de mult variază probabilitatea diagnosticului de BH în funcție de tipul de operație efectuată, indicând dacă anumite proceduri chirurgicale sunt mai des asociate cu diagnosticul acestei boli.

#### **9.5 Rezultate**

Se analizează legătura dintre diagnosticul de Boală Hirschsprung și două variabile: sexul pacienților și tipul de operație efectuată. În ceea ce privește sexul pacienților, testul exact Fisher nu a identificat o asociere semnificativă statistic, indicând că sexul nu influențează probabilitatea de a fi diagnosticat cu această boală. Valoarea p de 1.000 sugerează că nu există nicio diferență între pacienți de sex diferit în ceea ce privește diagnosticul de Boală Hirschsprung. În ceea ce privește tipul de operație, rezultatele au indicat o asociere marginală, cu o valoare p de 0.615863, ceea ce arată că, deși există o tendință de asociere între diagnostic și tipul de operație, aceasta nu este suficient de puternică pentru a fi considerată semnificativă statistic.

#### **9.6 Concluzie**

Rezultatele acestui studiu nu sugerează o corelație semnificativă statistică între diagnosticul de Boală Hirschsprung (confirmata sau infirmata histopatologic) și sexul pacienților. Dar deși a fost identificată o asociere marginală între diagnosticul de Boală Hirschsprung și tipul de operație efectuată, datele nu sunt suficiente pentru a stabili o concluzie definitivă. Sunt necesare studii suplimentare cu eșantioane mai mari de pacienți pentru a clarifica relația dintre aceste variabile.

#### **9.7 Limitări ale studiului**

## **10. Studiul IV - Studiul statistic etio-patogenic pentru pacienții cu Boală Hirschsprung confirmată histopatologic și infirmată histopatologic la care este prezenta aganglioneză**

### **10.1 Introducere**

### **10.2 Metodologie**

S-a realizat un studiu retrospectiv pe un grup de 24 de pacienți cu suspiciune de BH, dintre care 17 au fost confirmați histopatologic, iar 7 au fost infirmați histopatologic. Prevalența aganglionezei a fost analizată în cele două grupuri de pacienți. Testul exact Fisher a fost utilizat pentru a determina semnificația statistică a asocierii observate.

### **10.3 Rezultate**

Rezultatele studiului arată o prevalență semnificativă a aganglionezei în rândul pacienților cu diagnostic histopatologic confirmat de Boală Hirschsprung. Dintre cei 17 pacienți diagnosticați cu această afecțiune, 15 (88.2%) au prezentat aganglioneză, în timp ce doar 1 dintre cei 7 pacienți cu diagnosticul infirmat a manifestat această condiție (14.3%).

Valoarea testului exact al lui Fisher, de 0.001318, indică o asociere statistic semnificativă între diagnosticul de Boală Hirschsprung și prezența aganglionezei, sugerând că acest marker este esențial în diagnosticarea corectă a afecțiunii.

### **10.4 Discuție**

Rezultatele studiului arată o asociere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p = 0.001318$ ) între prezența aganglionezei și diagnosticul de Boală Hirschsprung confirmat histopatologic. Pacienții cu Boală Hirschsprung confirmată au avut o prevalență semnificativ mai mare a aganglionezei în comparație cu cei la care diagnosticul a fost infirmat, evidențiind importanța aganglionezei ca marker esențial în diagnosticarea acestei afecțiuni.

### **10.5 Concluzie**

Acest studiu oferă dovezi care susțin o asociere etio-patogenică între aganglioneză și Boală Hirschsprung confirmată histopatologic. Sunt necesare studii suplimentare cu o cohortă mai mare de pacienți pentru a confirma aceste descoperiri și a explora potențialele mecanisme subiacente acestei asocieri.

### **10.6 Limitări**

Este esențial de subliniat că această analiză se bazează pe un eșantion redus de pacienți astfel rezultatele trebuie interpretate cu precauție.

## **11. Studiul V - Studiul statistic comparativ etio-patogenic pentru pacienții cu Boala Hirschsprung confirmată histopatologic versus pacienții cu Boala Hirschsprung infirmată histopatologic raportat la prezenta hiperplaziei de la nivelul biopsiei colonice**

### **11.1 Introducere**

Acest studiu își propune să investigheze asocierea etiopatogenetică dintre prezența hiperplaziei în biopsiile colonice și Boala Hirschsprung (BH) confirmată histopatologic, comparativ cu cazurile în care diagnosticul de BH a fost infirmat.

### **11.2 Material și metoda**

S-a realizat un studiu retrospectiv pe un grup de 24 de pacienți cu suspiciune de Boala Hirschsprung, dintre care 17 au fost confirmați histopatologic, iar 7 au fost infirmați histopatologic. Prevalența hiperplaziei a fost analizată în cele două grupuri de pacienți. Testul exact Fisher a fost utilizat pentru a determina semnificația statistică a asocierii observate.

### **11.3 Rezultate**

Rezultatele studiului privind prevalența hiperplaziei arată că 11 din cei 17 pacienți cu Boală Hirschsprung confirmată histopatologic (64.7%) au prezentat hiperplazie, în timp ce doar 2 din cei 7 pacienți cu Boală Hirschsprung infirmată (28.6%) au avut această caracteristică. Cu toate acestea, testul exact al lui Fisher a generat o valoare de 0.181922, indicând că această asociere nu este semnificativă din punct de vedere statistic. Aceasta sugerează că, deși există o diferență între grupuri, nu este suficient de puternică pentru a fi considerată relevantă din punct de vedere statistic.

### **11.4 Discuție**

Rezultatele studiului sugerează o posibilă asociere între BH confirmată histopatologic și hiperplazia de la nivelul biopsiei colonice. Pacienții cu BH confirmată histopatologic au prezentat o prevalență mai mare a hiperplaziei comparativ cu pacienții cu BH infirmată histopatologic. Cu toate acestea, testul exact al lui Fisher nu a demonstrat o semnificație statistică ( $p = 0.181922$ ).

### **11.5 Concluzie**

Deși rezultatele sugerează o posibilă asociere, sunt necesare studii suplimentare cu o cohortă mai mare de pacienți pentru a confirma această observație și a determina dacă hiperplazia este o consecință a BH sau un factor de risc pentru apariția acesteia.

### **11.6 Limitări**



## **12. Studiul VI - Studiu statistic privind prezenta Bolii Hirschsprung confirmata histopatologic versus BH infirmata histopatologic corelate cu sexul si varsta pacientilor**

### **12.1 Introducere**

### **12.2 Ipoteza de lucru**

Există o asociere între boala Hirschsprung și sex sau vârstă.

### **12.3 Material si metoda**

Un studiu retrospectiv a analizat 24 de pacienți cu suspiciune de Boala Hirschsprung, dintre care 17 au avut diagnosticul confirmat și 7 infirmat. În grupul cu Boala Hirschsprung confirmată, majoritatea pacienților (88.2%) au fost de sex masculin, cu o vârstă mediană de 5 ani. În grupul cu diagnosticul infirmat, toți pacienții au fost de sex masculin, cu o vârstă mediană de 7 ani. Analiza statistică a arătat că nu există o asociere semnificativă între sex și prezența bolii ( $p=1.000000$ ), dar vârsta a fost asociată semnificativ cu Boala Hirschsprung, pacienții mai tineri fiind mai predispuși la diagnostic ( $p=0.014464$ ).

### **12.4 Interpretarea rezultatelor**

Rezultatele studiului arată că nu există o asociere semnificativă statistic între sex și prezența bolii Hirschsprung, conform valorii  $p$  obținute (1.000000), ceea ce sugerează că diferența dintre proporția băieților și fetelor afectați nu este semnificativă. În schimb, analiza în funcție de vârstă a arătat o asociere semnificativă statistic, valoarea  $p$  fiind de 0.014464, indicând faptul că pacienții cu Boala Hirschsprung tind să fie mai tineri decât cei la care boala a fost infirmată. Astfel, vârsta pare a fi un factor mai relevant în diagnosticul bolii, în timp ce sexul nu prezintă o influență semnificativă.

### **12.5 Concluzii**

În cadrul acestui eșantion, sexul nu a fost identificat ca un factor de risc pentru Boala Hirschsprung, neexistând o asociere semnificativă între cele două variabile. În schimb, vârsta a fost asociată cu prezența bolii, copiii mai mici fiind mai predispuși la diagnosticarea acestei afecțiuni.

Analiza statistică suplimentară, prin calcularea valorii " $p$ " folosind Fisher's Exact Test, a confirmat că nu există o relevanță statistică între sex și Boala Hirschsprung în acest lot examinat.

## **13. Studiul VII: Studiul statistic între mediul de proveniență, sex și BH confirmată sau infirmată histopatologic.**

### **13.1 Ipoteza de lucru**

Ipoteza de lucru sugerează că nu există o asocieră semnificativă statistic între mediul de proveniență (rural sau urban) și prezența bolii Hirschsprung. Datele furnizate arată că, dintre pacienții cu boala confirmată, 11 provin din mediul rural și 6 din mediul urban, în timp ce dintre cei la care diagnosticul a fost infirmat, 5 sunt din mediul rural și 2 din mediul urban.

Rezultatul testului statistic Fisher's Exact Test, cu o valoare  $p$  de 1.000000, confirmă faptul că nu există o legătură semnificativă statistic între mediul de proveniență și prezența bolii Hirschsprung.

### **13.2 Interpretarea rezultatelor**

Valoarea „ $p$ ” obținută din testul exact al lui Fisher este de 1.000000, ceea ce indică o lipsă totală de asocieră statistic semnificativă între mediul de proveniență și prezența bolii Hirschsprung în eșantionul analizat. Această valoare mare a lui „ $p$ ” sugerează că proporția cazurilor pozitive de Boala Hirschsprung este similară atât în mediul rural, cât și în mediul urban, fără a exista o diferență semnificativă între cele două grupuri. Astfel, mediul de proveniență nu influențează prevalența bolii în mod relevant din punct de vedere statistic.

### **13.3 Concluzie**

Pe baza datelor disponibile, nu există dovezi suficiente pentru a susține că mediul de proveniență (rural vs. urban) este un factor de risc sau de protecție pentru boala Hirschsprung.

### **13.4 Limitări**

Acest studiu are câteva limitări importante. În primul rând, mărimea eșantionului este redusă ( $N=24$ ), ceea ce scade puterea statistică a testului și face dificilă detectarea unei asocieri, în special dacă aceasta este slabă. De asemenea, fiind un studiu observațional, nu se poate stabili o relație de cauzalitate între mediul de proveniență și boala Hirschsprung, iar alți factori confundenți pot influența rezultatele.

Lipsește informații despre variabile importante precum vârsta, sexul sau factori socio-economici, care ar putea afecta legătura dintre mediul de proveniență și apariția bolii Hirschsprung.

## 14. Prezentare cazuri

### 14.1 Introducere

### 14.2 Aspecte clinice

Primul caz clinic se referă la un sugară de 5 luni, de sex masculin, transferat cu suspiciunea de megadolicocolon și diagnosticul de malnutriție protein-calorică de gradul III, enterocolită acută și sindrom de deshidratare severă. După o evoluție nefavorabilă, a fost transferat la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”. Examenul histopatologic a arătat prezența unor filete nervoase rare în peretele muscular intestinal, fără celule ganglionare.

Al doilea caz clinic prezintă un copil de 2 ani, cunoscut cu megacolon congenital și colostomie dreaptă, la care s-a efectuat o sfinctero-recto-miotomie extramucoasă de tip Duhamel, cu o evoluție postoperatorie favorabilă.

Un alt caz clinic se referă la un copil de 1 an și 6 luni, purtător de colostomă și ileostomă. Biopsia a arătat o arhitectură glandulară conservată și hipertrofie a muscularis mucosae, fără celule ganglionare identificate. Descrierea microscopică a relevat aganglioneză la nivelul rectului și colonului sigmoid, cu hiperplazie a filetelor nervoase și inflamație granulomatoasă în colonul transvers și ascendent.

Diagnosticul anatomo-patologic a confirmat Boala Hirschsprung la rect și sigmoid, cu hipoganglioneză în restul colonului. Irigografia a arătat o decalibrare în colonul transvers și un colon descendent cu calibrul cvasinormal. S-a practicat o coborâre endoanală de tip Soave, care a permis menținerea vascularizației și a inervației pelvine, cu evoluție postoperatorie favorabilă. Deși se sugerează că procedura ar putea crește incidența constipației, acest lucru nu a fost demonstrat clinic.

### 14.3 Concluzii și discuții de etapă generate de cazurile prezentate

Boala Hirschsprung necesită un diagnostic rapid și un tratament chirurgical adecvat pentru a asigura o evoluție favorabilă. Tehnicile chirurgicale moderne, precum sfinctero-recto-miotomia Duhamel și endorectoplastia Soave, oferă posibilitatea de a restabili funcția intestinală, contribuind semnificativ la îmbunătățirea calității vieții pacienților. Gestionarea postoperatorie este crucială pentru a preveni complicațiile și pentru a optimiza procesul de recuperare.

Abordarea modernă a tratamentului include diagnostic precoce, intervenție chirurgicală și îngrijire postoperatorie specializată, cu obiectivul principal de a restabili continuitatea și funcționalitatea normală a colonului.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

Ghidul realizat oferă practicienilor din domeniul sănătății o abordare structurată și bazată pe dovezi științifice, facilitând astfel diagnosticarea precoce, stabilirea unui plan de tratament adecvat și monitorizarea eficientă a pacienților. În plus, un astfel de ghid contribuie la reducerea variațiilor în practicile medicale, asigurând aplicarea celor mai bune tehnici chirurgicale și terapeutice.

Implementarea unui ghid clinic de management al bolii Hirschsprung este esențial pentru standardizarea îngrijirii pacienților și îmbunătățirea rezultatelor clinice.

Ghidul oferă un cadru clar pentru gestionarea complicațiilor și prevenirea acestora, sprijinind echipa medicală în luarea deciziilor informate și personalizate în funcție de fiecare caz.

Implementarea unui ghid clinic poate reduce erorile medicale, optimizează resursele și îmbunătățește prognosticul pacienților pe termen lung.

În final ghidul este un instrument indispensabil pentru creșterea calității îngrijirii și asigurarea unei intervenții eficiente în boala Hirschsprung.

## CONCLUZII ESENȚIALE

1. Diagnosticul Bolii Hirschsprung necesită metode clinice, imagistice și histopatologice, cu biopsia intestinală și examenul histopatologic fiind cruciale pentru confirmare.

2. Tratamentul implică intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea obstrucției, alegerea metodei depinzând de gravitatea bolii și expertiza chirurgului.

3. Studiile genetice au identificat mutații asociate cu Boala Hirschsprung, în special în genele care reglează dezvoltarea sistemului nervos enteric (SNE).

4. Tehnicile chirurgicale precum rezecția Swenson, tehnica Soave și miotomia Duhamel s-au dovedit eficiente și sigure, oferind rezultate favorabile pe termen lung.

5. Majoritatea pacienților care au suferit operații pull-through au obținut rezultate satisfăcătoare, cum ar fi continența fecală și evitarea complicațiilor severe.

6. O echipă multidisciplinară este esențială pentru evaluarea și gestionarea pacienților postoperator, personalizând abordările pentru fiecare caz.

7. Cercetările viitoare ar trebui să exploreze tehnicile minim invazive, care ar putea îmbunătăți ratele de continență și reduce morbiditatea postoperatorie.

8. Fiecare tehnică chirurgicală are avantaje și limitări, niciuna nefiind definitiv superioară, iar experiența chirurgului influențează succesul intervenției.

9. Tehnicile laparoscopice și robotice devin tot mai populare, oferind avantaje precum recuperarea rapidă și scăderea complicațiilor postoperatorii.

10. Studiile sugerează o prevalență crescută a polipilor rectali la pacienții cu Boala Hirschsprung, ceea ce subliniază importanța unui screening regulat pentru a reduce riscul de cancer colorectal.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Alves MM, Sribudiani Y, Brouwer RW, Amiel J, Antinolo G, Borrego S, et al. Contribution of rare and common variants determine complex diseases-Hirschsprung disease as a model. *Dev Biol*. 2013
2. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet*. 2008
3. Best KE, Addor MC, Arriola L, et al. Hirschsprung's disease prevalence in Europe; a register based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014
4. Beuran, M. - *Semiologie și Lucrări Practice de Chirurgie*, Editura Ilex, București. 2015
5. Bodian M, et al. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon. *Lancet*. 1949
6. Carcassonne M, Morisson-Lacombe G, Letourneau JN. Primary corrective operation without decompression in infants less than three months of age with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1982
7. Cass D. Hirschsprung's disease: an historical review. *Prog Pediatr Surg*. 1986
8. Cheng LS, Hotta R, Graham HK, Nagy N, Goldstein AM, Belkind-Gerson J. Endoscopic delivery of enteric neural stem cells to treat Hirschsprung disease. *SNeurogastroenterol Motil*. 2015
9. Concetti L. About some innate colon malformation causing habitual constipation of children. *Arch Kinderheilk*. 1899
10. Constantinoiu, S. - *Tratat de Patologie si Chirurgie Esofagiana*, Editura Academiei Române, București. 2017

11. Cristian Nicolescu, Alexendru Pop, Alin Miha, Luminita Pilat, Ovidiu Bedreag, Laura Nicolescu, The Evaluation of the Role of the Cytokines TNF - alfa and IL 6 in the Production of Hypoalbuminemia in Patients Undergoing Major Surgical Interventions, *Revista de Chimie (Rev. Chim.)*, Year 2018, Volume 69, Issue 7, 1830-1837
12. Dasgupta R., Langer J. – Transanal pull-through for Hirschsprung disease, *Seminars in Pediatric Surgery*, 2005
13. De la Torre L., Langer J. – Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: tehniqe, controversis, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms, *Seminars in Pediatric Surgery*, 2010
14. De la Torre-Mondragon L., O. S. J. Transanal Endorectal Pull-Through. *Journal of Pediatric Surgery*, 1998
15. Fiori MG. Domenico Battini and his description of congenital megacolon: a detailed case report one century before Hirschsprung. *J Peripher Nerv Syst*. 1998
16. Grigorescu, S. - Anatomie umană (Human Anatomy), I.M.F Publishing House, Cluj-Napoca, 1997
17. Guyton C.A., Hall E.J., Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Company, ediția 9, 1996
18. Hackam DJ, Superina RA, Pearl RH. Single stage repair of Hirschsprung's disease: a comparison of 109 patients over five years. *J Pediatr Surg*. 1997
19. Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg*. 2008
20. Ionescu G. – Anatomie chirurgicală, în Ionescu G.– Chirurgia colonului, Ed. Dacia; 1984
21. Langer JC, Durrant AC, de la Torre L, Teitelbaum DH, Minkes RK, Caty MG, Wildhaber BE, Ortega SJ, Hirose S, Albanese CT. One-stage transanal Soave pull-through for Hirschsprung's disease: a multicenter experience with 141 cases. *Ann Surg*. 2003
22. Oancea M., Vatra L., Kadar A. – Transanal Rectosigmoidian Resection in Children. Coments upon the Surgical Technique, *Jurnalul Pediatriei*, XVI, 61-61; 2013
23. Skandalakis J.F., Colborn G.L., Weidman T.A. – Colon and Anorectum în *Surgical Anatomy and Technique*, Springer; 2009
24. Skandalakis J.F., Colborn G.L., Weidman T.A. – Colon and Anorectum în *Surgical Anatomy and Technique*, Springer; 2009
25. Tudorache S.G., Negoiteșcu F., Niculescu L. – Tratatamentul minim invaziv al megacolonului congenital, *Revista Medicală Română*, 2015