

Twee pasgeborenen met zowel dunnedarmatresie als cystische fibrose

P. WINTERDIJK, R. M. H. WIJNEN, J. J. M. TOLBOOM, J. L. YNTEMA EN J. M. TH. DRAAISMA

Dunnedarmatresie is een zeldzame aangeboren vorm van darmobstructie. Hierbij staan tekenen van een obstructieve ileus en het uitblijven van de productie van meconium op de voorgrond. De behandeling bestaat uit de chirurgische verwijdering van het aangedane darmdeel en herstel van het defect. De lengte van het aangedane deel is vaak kort. Indien dit het geval is, is het herstel van de darmfunctie na de operatie snel en goed.

Naar aanleiding van twee zuigelingen met een jejunum-atresie die na de chirurgische ingreep niet volgens verwachting in gewicht toenamen ten gevolge van cystische fibrose (CF) gaan wij nader in op de pathofysiologie van aangeboren dunnedarmatresieën en de relatie met CF.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een meisje, werd bij een zwangerschapsduur van 39 weken geboren. Zij had een normaal geboortegewicht en een goede start. Prenataal was bij een termijn van 37 weken echografisch een hoge intestinale obstructie vastgesteld.

Bij het lichamelijk onderzoek post partum waren er naast een bol abdomen geen afwijkingen. Op de röntgenbuikoverzichtsfoto werden wijde darmlissen van het proximale deel van het jejunum gezien (figuur 1).

Bij operatie werd een jejunum-atresie – type 3a (figuur 2), met een gedilateerd jejunum van 20 cm – geresceerd, waarna een 'end to end'-anastomose werd aangelegd. Histopathologisch onderzoek van het atretische deel toonde een blind eindigende dunne darm met hemorrhagische necrose, fibrose en kalkdeposities. In de goed te beoordelen mucosa die nog aanwezig was, waren in de diepte van de crypten meconiumpluggen te zien.

De postoperatieve periode werd gecompliceerd door slecht drinken, spugen en dunne ontlasting. Er was een te geringe gewichtstoename, ondanks energieverrijkte voeding. Infectie, voedselallergie, gastro-oesofageale reflux met oesofagitis, gastro-enteritis en onvoldoende maagmotiliteit werden uitgesloten als mogelijke oorzaken. Met behulp van mutatie detectie met polymerasekettingreactie (PCR) werd een homozygote mutatie van $\Delta F508$ aangetoond. (Met PCR kunnen specifieke gensequenties worden aangetoond, in dit geval in het $\Delta F508$ -gen dat codeert voor een eiwit dat essentieel is voor de productie van een chloorkanaal, het 'cystic fibrosis transmembrane conductance'-eiwit. De functie van dit chloorkanaal neemt een centrale rol in bij CF.) Er bleek malabsorptie te bestaan als gevolg van CF. De energie-inname werd verhoogd tot 800 kJ/kg lichaamsgewicht/dag en enzym-suppletie met pancreasenzym-preparaat werd gestart. Op de leeftijd van 6 maanden was er evidente inhaalgroei.

SAMENVATTING

Twee pasgeborenen meisjes hadden een aangeboren dunnedarm-atresie; bij het ene was prenataal echografisch een hoge intestinale obstructie gezien, bij het andere waren voedingsproblemen en uitblijven van meconiumproductie aanleiding voor diagnostiek. De postoperatieve periode werd bij beiden gecompliceerd door voedingsproblemen, malabsorptie en onvoldoende groei. Beide patiënten bleken cystische fibrose (CF) te hebben. Na aanpassing van de voeding trad inhaalgroei op. De prevalentie van CF bij kinderen met een aangeboren dunnedarm-atresie is 6-13%, aanzienlijk hoger dan in een normale populatie. Een goede verklaring hiervoor is er nog niet, maar het is waarschijnlijk dat CF bijdraagt aan het ontstaan van een dunnedarm-atresie. Gezien de hoge prevalentie van CF bij kinderen met een dunnedarm-atresie wordt geadviseerd bij deze kinderen onderzoek naar CF te verrichten.

Patiënt B, een meisje, werd bij een zwangerschapstermijn van 36 weken door een spoedsectio-caesarea in verband met foetale nood geboren. Zij had een goede start en een geboortegewicht van 2335 g (standaarddeviatiescore: -1,5). De voeding werd niet goed verdragen, ze braakte gallig en haar buik werd toenemend bol. Twee dagen post partum was nog geen meconium geloosd.

Een röntgenbuikoverzichtsfoto toonde een normale lighthoudendheid van maag en duodenum met in eerste instantie geen lucht in de rest van de darm. Een röntgencoloninloopfoto toonde een microcolon (een 'niet gebruikt' colon). Na het onderzoek werd een meconiumplug geloosd. Wegens het vermoeden van een meconiumplugsyndroom werd zij overgeplaatst naar ons centrum.

Bij nadere evaluatie van de röntgenbuikoverzichtsfoto werd er wel lucht, zij het weinig, distaal van het duodenum gezien, wat een atresie minder waarschijnlijk maakte. Er werd opnieuw met voeding gestart, waarna zij weer begon te braken en een bolle buik kreeg. Een röntgenmaag-darmpassagefoto liet een normale positie van de M. suspensorius duodeni (het ligament van Treitz) zien met dilatatie van de proximale jejunum-lissen zonder passage van contrast naar het ileum.

Bij laparotomie werd een jejunum-atresie – type 2, 20 cm voor de ileocecale hoek – geresceerd. In verband met een groot kaliberverschil tussen het pre- en postatretische lumen was het niet mogelijk een end-to-end-anastomose aan te leggen en werd een ileostoma aangelegd. Histopathologisch onderzoek van het atretische deel liet het beeld zien van een jejunum-atresie met oudere ischemische veranderingen en daarnaast ulceratie en acute transmurale ischemie met peritonitis.

Na het starten van de enterale voeding in de vorm van moedermelk was er een goede passage tot het proximale stoma. In verband met gewichtsverlies en veel stomaproductie kreeg zij tevens parenterale voeding. Nadat het mogelijk was de stomaproductie volledig terug te geven via het distale ileostoma, werd de parenterale voeding gestopt.

Bij CF-diagnostiek was er een homozygote mutatie van $\Delta F508$. De slechte groei bleef bestaan als gevolg van aanhou-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Kindergeneeskunde, Huispost 435, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Hr. P. Winterdijk, assistent-geneeskundige; hr. dr. R. M. H. Wijnen, kinderchirurg (tevens afd. Kinderchirurgie); hr. dr. J. J. M. Tolboom, kindergastro-enteroloog; hr. J. L. Yntema, kinderpulmonoloog; hr. dr. J. M. Th. Draaisma, algemeen kinderarts.

Correspondentieadres: hr. dr. J. M. Th. Draaisma.



FIGUUR 1. Röntgenbuikoverzichtsfoto van patiënt A met wijde darmlussen van het proximale jejunum.

dende diarree op basis van malabsorptie. De moedermelk werd gestopt en vervangen door oligomere zuigelingenvoeding. Hierna nam haar gewicht toe en werd de ontlasting meer gebonden, waarna het ileostoma werd opgeheven en een end-to-endanastomose werd aangelegd. Na deze ingreep werd

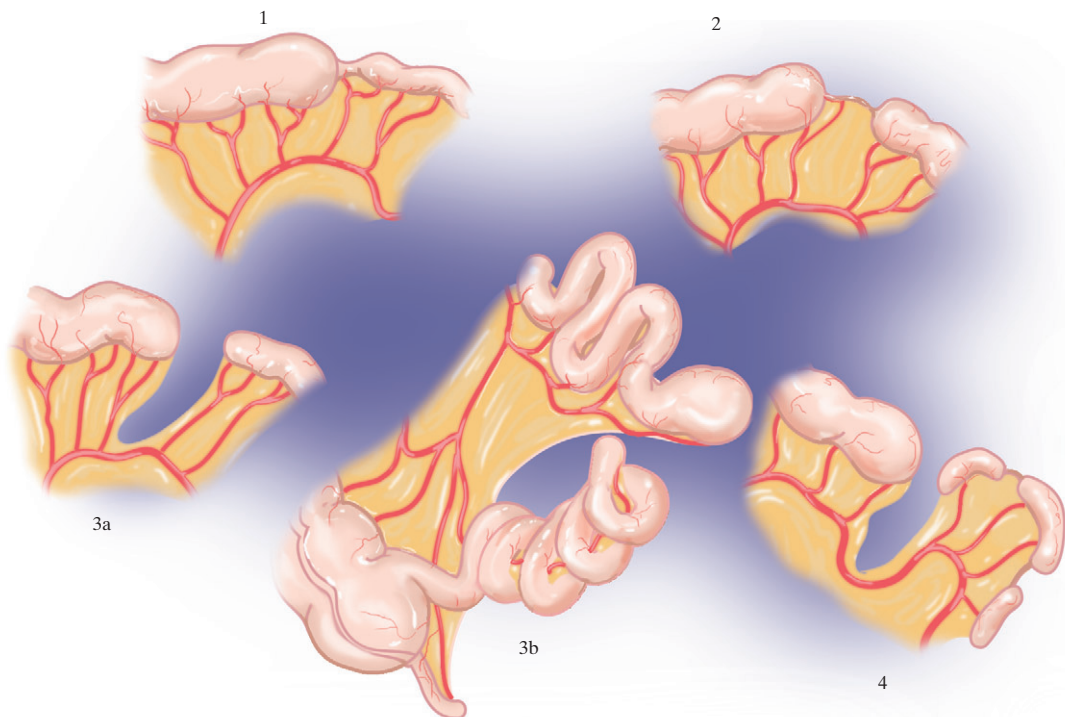
hyperenergetische, oligomere voeding herstart en op de leeftijd van 5 maanden was inhaalgroei zichtbaar.

BESCHOUWING

Beide beschreven patiënten hadden een dunnedarmatresie van het jejunum. Een dunnedarmatresie is een aangeboren anatomische afwijking van het jejunum en/of het ileum. Gallig braken, een uitgezet abdomen en een afwezige productie van ontlasting staan als klinische verschijnselen op de voorgrond. Meestal is er wel enige meconiumproductie, waarna de ontlasting stopt. In mindere mate kunnen polyhydramnion en icterus voorkomen.^{2,3} Met een röntgenbuikoverzichtsfoto en eventueel een coloninlooppfoto is de diagnose vaak te stellen. Bij een complete dunnedarmatresie zijn er uitgezette dunnedarmlussen op de röntgenfoto en is een microcolon op de coloninlooppfoto te zien.

De prevalentie van dunnedarmatresieën in Nederland is 1:10.000.⁴ Ze hangen minder dan duodenumatresieën samen met aangeboren afwijkingen buiten het maag-darmkanaal. De aan dunnedarmatresieën gerelateerde aandoeningen die het meest voorkomen zijn malrotatie, gastroschisis, volvulus, meconiumperitonitis en CF.⁵⁻⁷

Er worden 5 typen dunnedarmatresieën onderscheiden: type 1: een afsluiting van het lumen door een 'web'; type 2: twee blind eindigende lumina verbonden door een fibreuze streng; type 3: een volledige onderbreking van de darm, zonder een verbinding; bij dit laatste type is er een onderverdeling te maken in type 3a: alleen een



FIGUUR 2. Classificatie van dunnedarmatresieën. Type 1: afsluiting van het lumen met een 'web'. Type 2: twee blind eindigende lumina verbonden door een fibreuze streng. Type 3a: een volledige onderbreking van de darm, zonder een verbinding. Type 3b: 'appelschil'-atresie. Type 4: meerdere atresieën.¹

volledige onderbreking van de darm, en type 3b: een zogenaamde 'appelschil'-atresie, waarbij het distale deel van de darm om de arteria ileocolica gedraaid is; type 4: ook kunnen meerdere atresieën achter elkaar bestaan (zie figuur 2).¹

Pathofysiologische verklaringen voor het ontstaan van dunnedarmatresieën zijn niet eenduidig; er zijn verschillende theorieën, die in drie groepen zijn in te delen.⁸ Ten eerste zouden er ontwikkelingsdefecten tijdens de embryogenese zijn. Eén theorie veronderstelt dat de ductus omphaloentericus te veel wordt geresorbeerd. Een andere veronderstelt een disproportionele lengtegroei waardoor een verkleving ontstaat. Ook een ontwikkelingsdefect tijdens de rekanalisatiefase van de darm zou een atresie kunnen veroorzaken. Rekanalisatie is een proces dat bij 30-50% van alle foetussen plaatsvindt tijdens de embryogenese. Hierbij epitheliseert de middendarm rond de 5e en 8e week van de embryogenese waardoor, soms ten dele, het lumen verdwijnt. Als het embryo 8 weken oud is ontstaan er in die massieve streng vacuolen, die in de 11e of 12e week samenvloeien tot één lumen. Bij de overige (50-70%) foetussen vindt dit proces niet plaats: er is geen epithelisatie van de middendarm en het lumen blijft intact.³⁻⁹ Een tweede pathofysiologische verklaring voor het ontstaan van dunnedarmatresieën is ontsteking, waarbij een intra-uteriene meconiumileus perforatie en littekenvorming kan veroorzaken.¹⁰ En een laatste verklaring gaat uit van foetale incidenten waarbij er intra-uterien een intussusceptie, volvulus, hernatie of een vasculair incident plaatsvindt waardoor een atresie ontstaat.¹¹⁻¹³

In alle gevallen is chirurgische correctie de behandeling, waarbij de continuïteit van het lumen wordt hersteld, bij voorkeur end-to-end. Hierbij wordt een normale darmfunctie nagestreefd. Het postoperatieve beloop wordt zelden gecompliceerd door malabsorptie. Malabsorptie kan door een te korte darm worden veroorzaakt, maar ook het gevolg zijn van een zogenaamde 'stilstaande darmlis', waarbij vóór de anastomose een dilatatie ontstaat.³ Indien hierin niet de oorzaak ligt van malabsorptie, dient CF aangetoond dan wel uitgesloten te worden.

De prevalentie van CF bij patiënten met dunnedarmatresieën is aanzienlijk hoger dan die van CF bij andere personen: van alle pasgeborenen heeft 1 op de 3600 (0,03%) CF, van alle kinderen met een dunnedarmatresie 6 tot 13%.⁵⁻¹⁴⁻¹⁵ Deze waarde komt overeen met de gevonden prevalentie van CF (9,4%) in een groep van 106 kinderen met dunnedarmatresieën uit ons centrum.¹⁶

Wat de oorzaak is van het verhoogde vóórkomen van deze aangeboren anatomische afwijkingen bij deze multisysteemziekte is niet duidelijk. Op basis van de bekende veronderstellingen over pathofysiologische processen leidend tot dunnedarmatresieën kunnen de volgende factoren of combinaties van factoren een rol spelen: – Bij CF is er een grotere kans op het ontwikkelen van een intra-uteriene meconiumileus, met als gevolg perforatie, ontsteking, littekenvorming en het ontstaan van een atresie.⁸⁻¹⁴⁻¹⁷

– Hiernaast is er een verhoogd risico op het optreden van een foetale incident. Een meconiumplug zou als 'leidpunt' voor een intussusceptie of volvulus kunnen fungeren, met een atresie als gevolg.

– Bij CF is er een dunnere 'waterlaag' op het darmepitheel en zijn de 'tight junctions' van het epitheel door-gankelijker. Samen met de verhoogde kans op ontsteking die CF-patiënten hebben leidt dit tot een verhoogde darmpermeabiliteit, wat lokale histopathologische schade met infectie, vaatocclusie, littekenvorming en uiteindelijk atresie tot gevolg kan hebben.¹⁸⁻¹⁹

– Als laatste veronderstellen wij dat er bij CF-patiënten antenataal al een verminderde excretie van chloor en water bestaat. Hierbij zou een verminderde rekanalisatie van de darm op kunnen treden doordat een goede vacuolevorming minder plaats kan vinden.

CONCLUSIE

Bij kinderen die worden gediagnosticeerd met een aangeboren dunnedarmatresie dient men, gezien de hoge incidentie van CF bij jejunum- en ileumatresieën, nader onderzoek naar CF te doen. Het lijkt waarschijnlijk dat CF een belangrijke etiologische factor kan zijn voor aangeboren dunnedarmatresieën. De precieze pathofysiologie van deze bevinding is nog niet opgehelderd en behoeft verder onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Two newborns with both small-bowel atresia and cystic fibrosis.
– Two newborn girls presented with congenital small-bowel atresia; in one case a high intestinal obstruction had been demonstrated by prenatal echography, while in the other case there were feeding problems and a failure to produce meconium. In both infants, the postoperative period was complicated by feeding problems, malabsorption and insufficient growth. Cystic fibrosis (CF) was then diagnosed in both patients. After modification of the diet, both showed rapid growth to a normal weight. The prevalence of CF in children with congenital small-bowel atresia is 6-13%, which is considerably higher than in a normal population. There is still no good explanation for this finding, but it is likely that CF contributes to the development of small-bowel atresia. In view of the high prevalence of CF in children with small-bowel atresia, children with congenital small-bowel atresia should be examined for CF.

LITERATUUR

- 1 Grosfeld JL, Ballantine TVN, Shoemaker R. Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg* 1979;14:368-75.
- 2 O'Neill jr JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, editors. Jejunioleal atresia and stenosis. *Pediatric surgery*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1998. p. 1145-58.
- 3 Walker-Smith J, Murch S. *Diseases of the small intestine in childhood*. 4th ed. Oxford: Isis Medical Media; 1999. p. 329-41.
- 4 Aronson DC, Simons R, Voskuil ME, redacteuren. *Chirurgie bij kinderen*. Utrecht: Lemma; 2002. p. 83-6.
- 5 Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998;133:490-6.

- ⁶ Kimble RM, Harding J, Kolbe A. Additional congenital anomalies in babies with gut atresia or stenosis: when to investigate, and which investigation. *Pediatr Surg Int* 1997;12:565-70.
- ⁷ Rescorla FJ, Grosfeld JL. Intestinal atresia and stenosis: analysis of survival in 120 cases. *Surgery* 1985;98:668-76.
- ⁸ Skandalis JE, Gray SW. *Embryology for surgeons*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 184-241.
- ⁹ Lynn HB, Espinas EE. Intestinal atresia; an attempt to relate location to embryologic processes. *Arch Surg* 1959;79:357-61.
- ¹⁰ Bernstein J, Vawter G, Harris GBC, Young V, Hillman LS. The occurrence of intestinal atresia in newborns with meconium ileus. *Am J Dis Child* 1960;99:804-18.
- ¹¹ Gherardi GJ, Fisher JH. Atresia of the small intestine produced by intussusception in utero. *N Engl J Med* 1961;264:229-31.
- ¹² Louw JH, Cywes S, Davies MRQ, Rode H. Congenital jejunoileal atresia: observations on its pathogenesis and treatment. *Z Kinderchir* 1981;33:3-17.
- ¹³ Tibboel D, Gaillard JL, Molenaar JC. The importance of mesenteric vascular insufficiency in meconium peritonitis. *Hum Pathol* 1986;17:411-6.
- ¹⁴ Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, et al. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003;19:75-8.
- ¹⁵ Roberts HE, Cragan JD, Cono J, Khoury MJ, Wheaterly MR, Moore CA. Increased frequency of cystic fibrosis among infants with jejunoileal atresia. *Am J Med Genet* 1998;78:446-9.
- ¹⁶ Winterdijk P, Wijnen RMH, Severijnen RVSM, Tolboom JJM, Draaisma JMTh. *Dunnedarmatresie bij cystic fibrosis*. *Tijdschr Kindergeneesk* 2003;71 Suppl 1:8.
- ¹⁷ Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic fibrosis. *Lancet* 1998;351:277-82.
- ¹⁸ Faber E, Elburg RM van, Kneepkens CMF, Dankert-Roelse JE. Verhoogde intestinale permeabiliteit bij CF is het gevolg van pancreasinsufficiëntie. *Tijdschr Kindergeneesk* 2002;70 Suppl 1:67.
- ¹⁹ Raia V, Maiuri L, de Ritis G, de Vizia B, Vacca L, Conte R, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 2000;47:344-50.

Aanvaard op 1 juni 2004

100 jaar geleden

Waarvoor al die drukte?

HENDRIK E. oud 13 jaar, polikliniek n°. 10296. Patiënt had een kleine wrat, even onder den rechter buitenooghoek, die 27 Mei door zijn medicus werd afgebonden. Een week daarna viel de wrat af. Hij vond de kleine operatie niet pijnlijk, een en ander had blijkbaar niet veel indruk op hem gemaakt.

Het kleine wondje genas spoedig, zonder zwelling, roodheid of pijnlijkheid. Geen enkel subjectief noch objectief symptoom van ontsteking was blijkbaar aanwezig geweest. Geleidelijk zouden zich nu de verschijnselen eener rechtszijdige aangezichtsverlamming ontwikkeld hebben, ongeveer in een tijdsverloop van 8 weken, en wel zoo, dat patiënt's huisgenooten van de langzaam ontstaande paralyse niets bespeurden, totdat tenslotte zijn tranend steeds openstaand rechteroog de aandacht van zijn onderwijzer trok.

Bij inspectie bleek zijn rechter oogspleet wijder te zijn dan zijn linker, en was er een aanduiding van ektropion paralyticum. Het rechteroog traande sterk, de rechter naso-labiaalplooi was bijna geheel verstreken. De linker gelaatshelft vertoonde een geringe contractuur.

Bij onderzoek naar de motiliteit, bleek de bovenste tak van den nervus facialis het meest te hebben geleden. Toch kan de rechter voorhoofdshelft, nog even flauw gerimpeld worden, terwijl de rechter oogspleet, bij een poging om beide oogleden stijf dicht te knijpen, ongeveer 2 cM. geopend bleef. Men zag dan den rechter oogbol naar boven en naar buiten wegdraaien. De paralyse was aan den rechter neusvleugel en mondhoekspieren minder sterk ontwikkeld, niettemin onmiskenbaar aan te toonen. Op het verzoek, den mond zoo wijd mogelijk te openen, beweerde patiënt, dat hem dit niet goed mogelijk was, daar hij zoo'n stijf gevoel in zijn rechter wang had. De afstand tusschen de tandrijen kon dan ook niet grooter worden gemaakt dan 3 cM. De tong, die op normale wijze in den mond lag, werd recht en krachtig uitgestoken. Ook de verhemelte-spijeren vertoonden een normale bewegelijkheid. Fluiten kon patiënt best. Op het verzoek zijn wangen op te blazen, pilde de zieke rechter wang het minst uit, in tegenstelling met hetgeen men zou verwachten. Deze werd blijkbaar door actieve spierspanning belet zich uit te zetten, men voelde dan ook bij deze proef den m. buccinator zich aanspannen. Smaak en gehoor bleken subjectief geheel normaal te zijn. Op de vraag of hij ook last had bij het eten, antwoordde patiënt bevestigend.

Zijn bezwaren bleken echter niet gegrond op de bekende klacht, dat de spijsen tusschen wang en kaak gingen zitten, maar wel op het feit, dat hij ze zoo moeilijk binnen den mond kon brengen, hetgeen zich gemakkelijk liet verklaren, uit de geringe opening, die hij ondanks zijn krachtig pogen, tusschen onder- en bovenkaak kon doen ontstaan. [. . .]

Wat de psychische ontwikkeling aanbelangt, deze was een volkomen normale, ook zijn karakter vertoonde niets opvallends; hij was volgens zijn moeder 'een dood gewone jongen'.

Met het oog op een mogelijke erfelijke belasting kan het volgende worden medegedeeld. Patiënt was het 2de kind van eertijds gezonde ouders. Zijn vader stierf voor 6 jaren aan tuberculosis pulmonum. Zijn moeder leeft nog en is gezond, zij bracht 3 gezonde kinderen ter wereld, die nog in leven zijn. Zij had nooit een abortus.

Patiënt zelf werd normaal, niet asphyctisch geboren, ontwikkelde zich op de gewone wijze, had in zijn jeugd alleen mazelen, en is later nooit ziek geweest.

Aangaande het verder verloop der paralyse kan worden medegedeeld, dat patiënt ongeveer gedurende een maand onder observatie bleef. In de eerste 14 dagen verminderden de verlamningsverschijnselen, die nu eens meer, dan weer minder duidelijk waren. Later vormde zich een lichte contractuur, in de aanvankelijk paralytische gelaatshelft, welke contractuur ook dikwerf wisselende in intensiteit was, en zich niet in sterke mate ontwikkelde. De tong werd steeds recht uitgestoken. De in den aanvang beschrevene beperkte bewegelijkheid in het kaakgewricht was vrij spoedig verdwenen. Ten slotte verscheen de patiënt, die nooit goed begreep, waarom hij zooveel belangstelling verdiende, niet meer op de polikliniek.

(Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:67-9.)

De eerste vrouwelijke promotie

Weenen. – Hoewel reeds twee dames te Weenen praktizeeren en in Bosnië onder de Mohammedaansche bevolking een aantal vrouwen als geneeskundigen werkzaam zijn, heeft de faculteit te Weenen dezer dagen voor het eerst den doctoralen graad verleend aan een vrouw, Mej. MARGARETHA KONIGSBERG.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:1052.)