

**Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină**

**Diverticulul Meckel la copil
- diagnostic și tratament -**

Doctorand Voicu-Mihai Negrea

Coordonator științific: Prof. Dr. Ioan Părăian

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

2012



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

Cuvânt înainte.....	5
Lista de publicații.....	7
Abrevieri.....	10
Introducere.....	11
Istoric.....	11
Noțiuni de embriologie.....	12
Definiție.....	13
Situație.....	13
Noțiuni de anatomie.....	14
Alte anomalii ale persistenței canalului omfalo-enteric.....	15
Structura diverticulului Meckel.....	18
Heterotopiile mucoasei diverticulului Meckel.....	19
Frecvența diverticulului Meckel în populație.....	20
Asocieri malformative.....	20
Diagnosticul clinic.....	21
Hemoragia digestivă inferioară.....	22
Inflamația.....	23
Perforația.....	24
Perforația prin corpi străini.....	24
Perforația prin evoluția unui proces inflamator.....	24
Perforația secundară unei ulceratii.....	24
Perforația în perioada prenatală.....	25
Ocluzia intestinală.....	25
Invaginația.....	25
Volvulusul intestinului subțire.....	26
Volvulusul axial.....	26
Ocluzia intraluminală a ileonului.....	26
Manifestări ale canalului omfalo-enteric patent.....	27
Hernia Littre.....	27
Diverticulul Meckel gigant.....	28
Evoluție.....	28
Diagnosticul paraclinic.....	29
Examenul radiologic.....	29
Fistulografia.....	30
Arteriografia selectivă.....	30
Scintigrafia cu ^{99m} Tc.....	30
Examinarea ecografică.....	32
Examinarea CT.....	33
Examinarea IRM.....	35
Capsula video-endoscopică.....	36
Diagnosticul intraoperator.....	36
Laparatomia diagnostică.....	36
Laparoscopia diagnostică.....	36
Tratamentul diverticulului Meckel.....	37
Diverticulectomia simplă.....	37
Rezecția cuneiformă.....	39
Rezecția segmentară (în „T”.....	39
Laparoscopia - diagnostic și tratament al diverticulului Meckel.....	41

Contribuția personală.....	45
Studiul I – Corelații între simptomele clinice, aspectul intraoperator și rezultatele anatomo-patologice la copiii cu diverticul Meckel.....	45
Considerații generale.....	45
Scop.....	45
Material și metodă.....	46
Rezultate.....	47
Discuții.....	68
Concluzii.....	76
Studiul II – Rolul sistemului nervos în istoria naturală a diverticulului Meckel la copil.....	79
Introducere.....	79
Scop.....	79
Material și metodă.....	80
Rezultate.....	84
Discuții.....	92
Concluzii.....	95
Discuții generale.....	97
Concluzii generale.....	99
Originalitatea tezei.....	103
Referințe.....	105

CUVINTE CHEIE: DIVERTICUL MECKEL, DIAGNOSTIC IMAGISTIC, REZECTIE EXTRACORPOREALA, SISTEM NERVOS DIVERTICULAR.

INTRODUCERE:

Diverticulul Meckel reprezintă o variantă a persistenței ductului omfalo-enteric, fiind un reziduu embrionar unic, ca eșec al involuției fiziologice a ansei viteline primitive, de aspect sacular, ce comunică cu marginea antimezenterică a ileonului, localizat la nivelul capătului distal al arterei mezenterice superioare. Diverticulul Meckel este considerat cea mai frecventă anomalie de tip embrionar a tubului digestiv, fiind prezent la aproximativ 2% din populație. Datorită situației anatomice, a varietății manifestărilor sale clinice și a posibilităților evolutive, a fost numit « marele imitator ». Medicul Charles Horace Mayo (1865-1939) considera diverticulul Meckel ca fiind “frecvent suspectat, adesea căutat și rareori întâlnit”. La această afirmație profesorul Denys Pellerin a adăugat “până la un punct la care începem să ne îndoim de existența acestuia, și atunci se manifestă printr-o complicație răsunătoare”.

Datorită multitudinii expresiei clinice, un diverticul Meckel este aproape imposibil de diagnosticat preoperator. Chiar dacă simptomatologia oferă indicii pentru posibilitatea existenței unui diverticul, acesta a fost foarte greu pus în evidență preoperator. Explorarea chirurgicală în vederea extirpării unui diverticul Meckel suspiciat și neconfirmat preoperator

prin metode imagistice, poate fi deseori sortită eșecului, intervenția putând doar infirma existența diverticulului.

Progresele înregistrate în domeniul imagistic ar fi trebuit să ofere posibilitatea unui diagnostic facil și o acuratețe crescută a unui diverticul Meckel. Deși teoretic diverticulul Meckel este în prezent mult mai ușor de pus în evidență preoperator și imaginile obținute prezintă anumite caracteristici definitorii, în practica curentă diagnosticul de diverticul Meckel se stabilește intraoperator în marea majoritate a cazurilor.

În paralel cu tehnicile imagistice s-au înregistrat progrese importante și în tratamentul chirurgical în ultimele două decenii, iar decelarea intraoperatorie a unui diverticul Meckel are în prezent o abordare diferită. Studiile efectuate pe loturi largi de pacienți cu diverticul Meckel, apariția și dezvoltarea tehnicilor minim invazive și experiența prezentă din punct de vedere anestezic și al suportului postoperator al pacienților au modificat conduita în cazul decelării intraoperatorii a unui diverticul Meckel indemn și pentru majoritatea diverticuliilor care au determinat complicații acute sau suferințe cronice. În prezent majoritatea chirurgilor viscerali recomandă tehnica laparoscopică pentru explorarea cavității peritoneale, pentru identificarea și exteriorizarea diverticulului Meckel la nivel ombilical, printr-o incizie de trocar largită, cu rezecția diverticulului împreună cu un segment de ileon proximal și distal de acesta, urmat de anastomoza termino-terminală a capetelor de ileon restant. Chirurgii din centrele în care se utilizează de rutină tehnicile minim invazive, consideră că rezecția diverticuliilor indemni, prin tehnica amintită anterior, prezintă un risc de a dezvolta complicații postoperatorii mai scăzut decât lăsarea pe loc a unui diverticul Meckel descoperit accidental, indemn macroscopic.

CONTRIBUȚII PERSONALE:

STUDIUL I:

Corelații între simptomele clinice, aspectul intraoperator și rezultatele anatomo-patologice la copiii cu diverticul Meckel

Scopul acestui studiu este de a stabili existența unor asocieri între simptomele clinice ale pacienților cu diverticul Meckel, aspectul intraoperator și rezultatele anatomo-patologice ale diverticuliilor rezecați în urma intervenției chirurgicale.

Am efectuat un studiu longitudinal prospectiv pe 46 de pacienți la care s-a decelat prezența unui diverticul Meckel incidental sau care a fost suspionat preoperator, în timpul laparotomiilor, în perioada Noiembrie 2005 - Noiembrie 2009, la Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică din Cluj-Napoca. S-a obținut consimțământul informat al părinților pacienților pentru drepturile de utilizare în studiu a datelor copiilor cu diverticul Meckel, în vederea redactării tezei de Doctorat și a publicării datelor în reviste științifice de specialitate.

Parametrii studiați sunt:

- vârsta medie la pacienții cu diverticul Meckel în funcție de sex;
- distribuția cazurilor în funcție de sex la diverticuliile Meckel asimptomatice și la cei simptomatici și în funcție de complicațiile apărute;
- tipul complicațiilor determinate de diverticulul Meckel în funcție de vârstă;
- valorile parametrilor hematologici la pacienții cu diverticul Meckel cu sângerări rectale și variația acestor parametri;

- distanța medie a diverticulilor Meckel față de valvula ileo-cecală;
- diferențele între distanța medie față de valvula ileo-cecală a diverticulilor Meckel indemni, comparativ cu diverticuli Meckel modificați inflamator;
- sediul intensității maxime a durerii la pacienții cu diverticul Meckel modificat inflamator;
- frecvența apariției unor semne și simptome la pacienții cu diverticul Meckel modificat inflamator;
- frecvența asocierii cu apendicita acută a diverticulilor cu modificări inflamatorii;
- tipurile de ocluzii intestinale ce au la origine un diverticul Meckel;
- tipurile de heterotopii constatate la nivelul diverticulului Meckel și modificările patologice locale determinate de prezența mucoasei ectopice;
- variante de diverticul Meckel în funcție de aspectul lor macroscopic;
- agregarea familială

Am denumit diverticuli Meckel simptomatici diverticuli care:

- au fost suspicioși preoperator, ca urmare a simptomatologiei descrise sau a elementelor decelate la examenul clinic, sau explorărilor imagistice;
- prezentau modificări patologice vizibile macroscopic intraoperator;
- la examenul anatomo-patologic s-au observat leziuni microscopice ce sugerau prezența unor modificări patologice, care ulterior au putut fi corelate cu simptomatologia clinică descrisă preoperator.

S-a stabilit ca nomenclatură de diverticul Meckel asimptomatic decelarea sa accidentală, în timpul intervențiilor chirurgicale și nu s-a suspionat prezența acestuia prin examinări paraclinice preoperator.

Pacienții au avut vârste cuprinse între 9 luni și 17 ani. Raportul global băieți:fete a fost de 1,3:1. În cazul diverticulilor asimptomatici raportul a fost 1:1, iar în cazul diverticulilor simptomatici raportul băieți:fete a fost de 1,54:1. Media globală de vârstă la fete a fost de 13,10 ani (CI 95%: 11,69-14,51), iar la băieți a fost de 7,21 ani (CI95%: 5,08-9,33); pentru diferența de vârstă am aplicat T-test, în cadrul programului SPSS 17.0:

Tabelul 1: Aplicarea testului „t” pentru corelații statistice

t-test for Equality of Means						
t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
4.787	41.018	2.21E-05	5.894	1.231	3.408	8.381

Ca frecvență a complicațiilor, modificările inflamatorii ale diverticulilor au fost observate cel mai adesea, în 19 cazuri; hemoragii digestive inferioare au fost decelate la 5 pacienți, iar 4 copii au prezentat sindroame ocluzive cu punct de plecare la nivelul unui diverticul Meckel. Vârsta la care au apărut complicațiile determinate de diverticulul Meckel a fost reprezentată grafic:

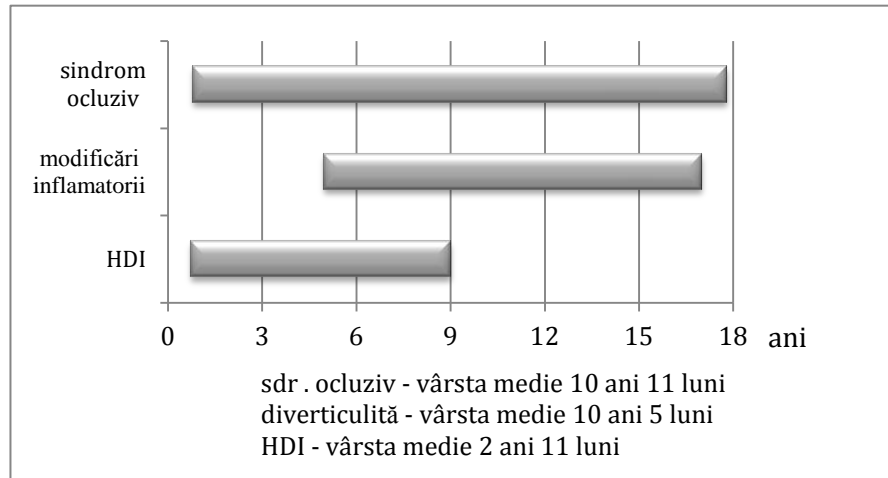


Figura 1: Repartiția cazurilor cu tipul complicațiilor apărute în funcție de vârstă.

La pacienții cu diverticul Meckel și sângerări rectale s-a observat scăderea numărului total de hematii cu 10,22%, a hemoglobinei cu 15,38% și cu 20,41% a hematocritului, față de valorile normale minime ale acestor constante, conform laboratorului de explorări paraclinice din cadrul spitalului.

S-a urmărit existența unei asocieri între modificările inflamatorii ale diverticulului, care se observă uneori sincron cu inflamația apendicelui, prin observarea diferenței distanței diverticulilor față de valvula ileo-cecală. Distanța medie față de valvula ileo-cecală a diverticulilor Meckel indemni a fost cu 30,5% mai mare decât distanța medie a diverticulilor cu modificări inflamatorii, în cazul unei apendicite acute.

La pacienții cu modificări inflamatorii ale diverticulului Meckel s-au observat ca simptome: durere (100% din cazuri), greață (63,15%), vărsături (52,63%), inapetență (47,36%), febră (15,78%). Sediul intensității maxime a durerii a fost în 68,5 % din cazuri fosa iliacă dreaptă, și în câte 10,5% din cazuri periombilical, hemiabdomenul drept și diseminate difuz. Atât sediul durerii, cât și simptomatologia clinică, sunt, în majoritatea cazurilor, comune cu a apendicitei acute.

Diverticulul Meckel a stat la baza ocluziilor intestinale acute în 4 cazuri; 2 pacienți au prezentat invaginație intestinală cu punct de plecare la nivelul diverticulului Meckel, iar în alte 2 cazuri sindromul ocluziv a fost determinat de un volvulus în jurul unei bride între diverticul și peritoneu. Tratamentul chirurgical a vizat rezecția diverticulului împreună cu un segment de ileon proximal și distal de acesta.

În 8 cazuri s-a constatat prezența mucoasei ectopice la nivelul diverticulului - în 5 cazuri mucoasă exclusiv gastrică, în 2 cazuri mucoasă colonică și 1 caz cu mucoasă gastrică și țesut pancreatic. În 2 cazuri diverticulul era indemn macroscopic și la palpare, de dimensiuni mici, fiind o descoperire întâmplătoare intraoperator. Ambii pacienți cu mucoasă ectopică colonică au fost operați pentru sindrom ocluziv. *Helicobacter pylori* a fost evidențiat la un caz și nu a fost implicat în patogenie. Diverticuli cu bază largă de implantare au prezentat mucoasă ectopică de 1,86 ori mai frecvent decât cei cu bază îngustă.

Nu s-a constatat agregare familială la copiii din lotul studiat.

STUDIUL II:

Rolul sistemului nervos în istoria naturală a diverticulului Meckel la copil

Deși a fost prezentat în numeroase lucrări științifice, până în prezent nu a fost descris un mecanism fiziopatologic complet privind evoluția naturală a diverticulului Meckel și apariția complicațiilor. Simptomatologia clinică este rezultatul activității umorale de la nivelul mucoasei diverticulului și a peristalticii locale determinată de contracțiile musculaturii netede, controlată de sistemul nervos autonom. Singurul studiu care face observații asupra sistemului nervos mienteric al diverticulului Meckel a fost publicat în 1954, cu mult înainte de apariția markerilor imunohistochimici. Utilizarea proteinei S100 și a enolazei neuron specifică permite observarea cu acuratețe a particularităților sistemului nervos mienteric al diverticulului.

Pentru studiul sistemului nervos mienteric al diverticulului Meckel am extras din histoteca serviciului de anatomie patologică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, lamele și blocurile de parafină ale tuturor cazurilor de diverticul Meckel decelați intraoperator și rezecați, la copii, în urma intervențiilor chirurgicale efectuate în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică din Cluj-Napoca, într-un interval de 2 ani, în perioada 2010-2011 (8 cazuri). După prelucrare piesele au fost tratate histochimic pentru identificarea anticorpilor monoclonali, proteina S100 și enolaza neuron-specifică (NSE). Este cunoscută pozitivarea proteinei S100 în neuroni și celule gliale, iar pozitivarea NSE doar în cazul neuronilor. Pentru analiza acestor preparate (transformate în imagini prin fotografiere extensivă) s-a utilizat un software dedicat de morfometrie, pentru a stabili densitatea fibrelor nervoase ale plexurilor nervoase enterice în peretele diverticular.

O analiză comparativă a densității fibrelor nervoase din plexuri în diverticuli cu mucoasă de tip intestinal și cei cu mucoasă de tip gastric, evidențiază o densitate mai mică a acestor fibre în aria cu mucoasă gastrică. Acest fapt este evident chiar și în peretele cazului ce avea ambele tipuri de mucoasă prezente, aria gastrică având un plex cu densitate mai mică de fibre decât zona cu mucoasă intestinală, la interfața dintre ele existând o zonă cu densitate intermediară a fibrelor. Analizând densitatea fibrelor nervoase de la nivelul peretelui ileal, s-a observat că zona de perete de la nivelul diverticulului Meckel cu mucoasă ectopică gastrică are o densitate a fibrelor similară cu densitatea fibrelor nervoase de la nivelul ileonului din vecinătatea diverticulului. Această observație sugerează ca fiind considerată patologică densitatea fibrelor nervoase de la nivelul peretelui cu mucoasă de tip ileal, rezultând într-o activitate motorie peristaltică mai intensă în diverticulul cu mucoasă de tip enteral.

Tabelul 3. Rezultatele morfometrice obținute în urma calculării densității fibrelor plexului Auerbach în funcție de tipul de mucoasă

Grupul de studiu	Numărul cazului	Densitatea medie a fibrelor plexului Auerbach (număr/mm ²)	media / grup studiat (număr/mm ²)
diverticul Meckel cu mucoasă de tip ileal	1	158	156.33
	2	160	
	3	154	
	4	157	
	5	155	
	6	154	
diverticul cu mucoasă gastrică	1	58.75	79.02
	2	99.29	
perete ileal	1	98.51	79.32
	2	60.13	

CONCLUZII GENERALE:

S-a demonstrat o ușoară predominanță globală a diverticulului Meckel la sexul masculin. În cazul diverticuliilor simptomatice predominanța băieților este și mai accentuată.

Diverticulul Meckel este decelat la sexul masculin la o vârstă mai timpurie, iar diferența dintre momentul diagnosticului la cele două sexe este de câțiva ani.

Diagnosticul preoperator rămâne deosebit de dificil în majoritatea cazurilor, chiar și la diverticuliile simptomatice, în ciuda progreselor în domeniul imagistic. Diverticulul Meckel are mărime variabilă, complicațiile care le determină și răsunsetul acestora pot lua diverse forme. În aceste condiții etiologia este greu de stabilit în preoperator.

Un diverticul Meckel cu modificări inflamatorii are aceeași prezentare clinică cu a unei apendicite acute, iar punctul de maximă amplitudine a durerilor este cel mai frecvent situat în cadranul inferior drept. În aceste condiții suspiciunea unei diverticulite și nu a unei apendicite, în urma tabloului clinic este hazardată. Un element care ne-ar putea ajuta în stabilirea diagnosticului preoperator ar fi decelarea la examinarea ecografică a unui apendice indemn și a unui proces inflamator de vecinătate. O inflamație a apendicelui poate determina modificări inflamatorii și la nivelul diverticulului Meckel. O distanță redusă între apendice și diverticul crește probabilitatea de propagare a infecției de la nivelul apendicelui la nivelul diverticulului.

Heterotopiile se regăsesc la mai puțin de un sfert din diverticuli. S-a observat o frecvență mai mare a heterotopiilor la diverticuliile simptomatice, dar majoritatea diverticuliilor simptomatice nu au heterotopii ale mucoasei. Cele mai frecvente heterotopii sunt de tip gastric (75%).

Prezența mucoasei ectopice gastrice, fără modificări patologice locale la nivelul diverticulului Meckel poate coexista cu hemoragii digestive inferioare, fapt demonstrat de rezultatele fals negative ale scintigrafiei cu ^{99m}Tc și de absența sângerărilor rectale la cazurile la care introperator se decelează un diverticul Meckel cu mucoasă ectopică gastrică.

Prezența *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei ectopice gastrice a unui diverticul Meckel are un rol minor în patogenitatea locală.

Complicațiile ocluzive și hemoragice determinate de prezența unui diverticul Meckel debutează la vârste mai mici decât complicațiile inflamatorii. Frecvența complicațiilor hemoragice scade la copiii de vârstă școlară.

Diverticuliile fără heterotopii se pot complica mai frecvent cu invaginații intestinale prin peristaltismul crescut, sau în cazul complicațiilor inflamatorii, cu evoluție rapidă spre perforație.

Mucoasa de tip gastric va fi asociată cel mai adesea cu ulcerații a ileonului în vecinătatea diverticulului, nu intradiverticular, datorită protecției împotriva secreției acide a zonei de țesut ectopic gastric și a peristaltismului crescut a zonei de mucoasă de tip ileal, care va elimina în exteriorul diverticulului secreția acidă.

În cazul diverticuliilor Meckel nu s-a constatat agregare familială la rudele de gradul I, conform rezultatelor anamnezei.

Ratele crescute de morbiditate și mortalitate asociate rezecției diverticulului Meckel raportate în trecut au scăzut semnificativ în ultimii 20 de ani. Tehnicile chirurgicale minim-invazive au determinat scăderea drastică a ratelor de morbiditate și mortalitate asociate rezecției unui diverticul Meckel. În prezent riscul de morbiditate și mortalitate postoperatorie în cazul rezecției unui diverticul Meckel este considerat mai redus decât riscul relativ ca un

diverticul Meckel asimptomatic să determine modificări patologice. Ca urmare se recomandă rezecția oricărui diverticul Meckel, în cazul în care condițiile locale intraoperatorii permit acest gest.

Abordarea minim-invazivă a diverticulilor a evoluat de la rezecția intracorporeală cu ajutorul stapler-ului, considerată inadecvată în prezent, deoarece poate lăsa pe loc zone de țesut ectopic sau ulcerații ale mucoasei adiacente, crescând riscul complicațiilor postoperatorii, la rezecția segmentară (în „T”) asistată laparoscopic.

Scăderea numărului de neuroni odată cu înaintarea în vârstă are efect direct și asupra activității secretorii locale, aceasta fiind direct proporțională cu scăderea numărului de neuroni.

**University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Faculty of Medicine**

**Meckel's diverticulum in children
- diagnosis and treatment -**

PhD student: Dr. Voicu-Mihai Negrea

Scientific coordinator: Prof. Dr. Ioan Părăian

2013



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

Introduction.....	9
Historical data.....	9
Embriology elements.....	10
Definition.....	11
Situation.....	12
Anatomy of Meckel's diverticulum.....	13
Alte variante ale persistenței canalului omfalo-enteric.....	13
The structure of Meckel's diverticulum.....	16
The heterotopies of Meckel's diverticulum mucosa.....	17
The frequency of Meckel's diverticulum in general population.....	18
Malformative associations.....	18
Clinical diagnose.....	19
Inferior digestive hemorrhage.....	20
Inflammation.....	21
Perforation.....	22
Intestinal obstruction.....	23
Clinical presentation of patent omphalomesenteric duct.....	25
Littré's hernia.....	25
Giant Meckel's diverticulum.....	26
Evolution.....	26
Paraclinic diagnosis.....	27
Radiologic examination.....	27
Fistulography.....	27
Selective arteriography.....	28
^{99m} Tc scintigraphy.....	28
Ecography.....	30
CT	
scan.....	31
IRM	
examination.....	33
Video-endoscopic capsule.....	33
Intraoperative diagnose.....	34
The treatment of Meckel's diverticulum.....	34
Simple diverticulectomy.....	35
Cuneiform resection.....	36
Segmental resection („T” type).....	37
Laparoscopy - diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum.....	39
Personal contribution.....	43
Study I – Correlations between clinical presentation, intraoperative aspect and anatomopathological results in children with Meckel's diverticulum.....	43

General considerations.....	43
Aim.....	43
Material and methods.....	43
Results.....	43
Discussions.....	65
Conclusions.....	73
 Study II – The role of nervous system in Meckel’s diverticulum in children.....	 77
Introduction.....	77
Aim.....	77
Material and methods.....	78
Results.....	82
Discussions.....	90
Conclusions.....	93
 General discussions.....	 95
General conclusions.....	97
Originality and innovative contributions of the PhD thesis.....	101
References.....	103

KEY WORDS: MECKEL’S DIVERTICULUM, IMAGING DIAGNOSE, EXTRACORPOREAL RESECTION, DIVERTICULUM’S NERVOUS SYSTEM.

INTRODUCTION

Meckel’s diverticulum represents a variant of the persistence of omphalo-mesenteric duct, being a unique embryonic residue, as a failure of physiologic involution of the primitive midgut. It has the shape of a bulge or out pouching which communicates with the antimesenteric border of the ileum, being located at the distal end of the superior mesenteric artery. Meckel’s diverticulum is considered the most frequent embryonic anomaly of the digestive tract, being present at about 2% of the population. Due to its anatomical situation, various clinical presentations and evolving possibilities, it was named the “great imitator”. The doctor Charles Mayo (1865-1939) was considering the Meckel’s diverticulum being “frequently suspected, often looked for, and seldom found.” The Professor Denys Pellerin added “up until a certain point where we start to doubt its existence and then it manifests itself through a severe complication”.

Due to its various clinical presentations, a Meckel’s diverticulum is almost impossible to diagnose preoperatively. Even if the symptoms offer clues for possibility of existence of a Meckel’s diverticulum, this was very difficult to be certified preoperatively. The surgical exploration for removal of suspicioned Meckel’s diverticulum, not certified preoperatively by imaging techniques, might be useless, the intervention being able just to confirm its absence.

The progress attained in imagery should have offer the possibility to diagnose more easily and accurate a Meckel’s diverticulum. Although theoretically today is easier to certify the existence of Meckel’s diverticulum and the captured images have certain defining characteristics, in current practice the presence of Meckel’s diverticulum is established intraoperatively in vast majority of cases.

In parallel with imaging techniques, big steps ahead were observed in the surgical management in the last two decades, and intraoperative finding of Meckel's diverticulum presently has a different approach. The studies carried over large groups of patients with meckel's diverticulum, the development of minimal invasive techniques and the steps ahead in anesthesiology and postoperative care, have been modified the management of intraoperative finding of normal Meckel's diverticulum and for most diverticulums responsible for acute or chronic presentations. Presently most visceral surgeons recommends the minimally invasive technique for the exploration of peritoneal cavity, for identifying and exteriorizing the diverticulum at the umbilical site, through an enlarged trocar incision, followed by the resection of the diverticulum and the adjacent bowel segment, and ileo-ileal anastomosis. The surgeons who use routine minimally-invasive techniques considers the removal of normal/asymptomatic diverticulums, using the technique described above, has a lower risk of developing postoperative complications, comparing with preservation of the diverticulum.

PERSONAL CONTRIBUTION:

STUDY I:

Correlations between clinical presentation, intraoperative aspect and anatomo-pathological result in children presenting Meckel's diverticulum

The purpose of this study is to establish associations between clinical symptoms of cases with Meckel's diverticulum, intraoperative aspect of the diverticulum and anatomo-pathological findings of the resected Meckel's diverticulums.

It has been made a longitudinal prospective study of 46 children who were found intraoperatively having a Meckel's diverticulum, incidentally or suspicioned preoperatively, during November 2005 - November 2009, in the department of Pediatric Surgery of the Emergency Children Hospital form Cluj-Napoca. It was obtained the informed consent for the rights of utilizing the data collected for present thesis and further publishing the study results.

The studied parameters were:

- the mean age of the patients presenting Meckel's diverticulum, related to gender;
- the distribution of the cases of symptomatic and asymptomatic Meckel's diverticulum related to sex and complications;
- the type of complications due to Meckel's diverticulum, related to age;
- the value of hematological parameters in Meckel's diverticulum patients with rectal bleeding and the variation of these parameters;
- the mean distance between Meckel's diverticulums and ileo-caecal valve;
- differences between mean distance from Meckel's diverticulums to ileo-caecal valve of inflamed and normal diverticulums;
- the site of maximal intensity of pain in patients which developed inflammation of Meckel's diverticulum;
- the frequency of certain signs or symptoms in patients with inflammation of Meckel's diverticulum;
- the frequency of association with acute appendicitis of inflamed Meckel's diverticulum;
- types of bowel occlusion involving Meckel's diverticulum;

- types of heterotopias found in Meckel's diverticulums and the morpho-pathological changes as a result of ectopic mucosa;
- variants of Meckel's diverticulums related to macroscopic aspect;
- familial aggregation of Meckel's diverticulum.

It was considered symptomatic Meckel's diverticulums:

- a diverticulum suspicioned preoperatively, due to clinical signs, described symptoms, or imaging captures;
- the presence of local pathological changes observed during surgery;
- microscopic modifications of diverticulums which suggested the presence of pathological changes which have been correlated with the symptoms described preoperatively.

It was considered an asymptomatic Meckel's diverticulum its incidental finding, during surgery in cases when it's existence wasn't suspected preoperatively.

The patients were aged between 9 months and 17 years. The global ratio boys:girls was 1,3:1. The patients with asymptomatic Meckel's diverticulum were distributed equally, related to gender, and the gender related ratio in symptomatic cases was 1,54:1. The global mean age in girls was 13,10 years (CI 95%: 11,69-14,51) and for boys was 7,21 years (CI95%: 5,08-9,33). For the mean age difference it was applied the SPSS 17.0 T-test for equality of means.

Table 1: „T”-test for statistical correlations in mean age difference

t-test for Equality of Means						
t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
4.787	41.018	2.21E-05	5.894	1.231	3.408	8.381

The inflammatory changes of diverticulums were the most frequent complications, in 19 cases. 5 patients had rectal bleedings and 4 children had acute small bowel obstruction due to Meckel's diverticulum. The age of complications as a result of Meckel's diverticulum is shown below:

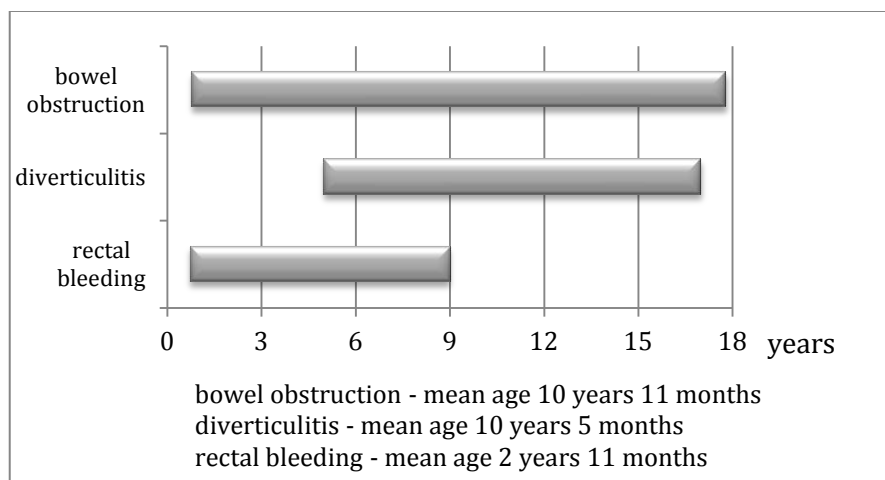


Figure 1. The repartition of Meckel's diverticulum complications related to age

It was observed a 10,22% decrease of erythrocyte count, 15,38% decrease in hemoglobin levels and 20,41% lower hematocrit levels in patients with Meckel's diverticulum and rectal bleeding, comparing with values considered normal, according to laboratory parameters.

It was searched an association between inflammatory modifications of the diverticulum - at times in correlation with acute appendicitis. It was measured the mean distance of the diverticula from the ileo-caecal valve in patients presenting Meckel's diverticulum found during intervention for acute appendicitis. It was observed a mean distance from the ileo-caecal valve with 30,5% higher in normal diverticula, compared with inflamed Meckel's diverticula, synchronous with acute appendicitis.

In patients with inflammatory lesions of Meckel's diverticulum the signs and symptoms and their frequency were: pain (100% of cases), nausea (63,15%), vomiting (52,63%), loss of appetite (47,36%), fever (15,78%). The location of the maximum intensity of pain was right iliac fossa in 68,5% of cases and by 10,5% of cases periumbilical, right hemiabdomen and diffuse. The location of pain and clinical symptoms are, in majority of cases, common with acute appendicitis.

Meckel diverticulum caused acute bowel obstruction in 4 cases: 2 patients had Meckel's diverticulum as the lead point of intussusceptions and 2 children had small bowel obstruction due to adhesions between the tip of the inflamed Meckel's diverticulum and anterior abdominal wall or bowel loops. It has been performed a segmental resection of diverticulum along with the ileum 2-3 cm proximally and distally, followed by end-to-end anastomosis.

8 diverticula had ectopic mucosa - 5 cases of gastric mucosa, 2 cases of colonic heterotopias and 1 patient with gastric heterotopy and pancreatic islets. 2 diverticula were small, free of pathological elements at inspection or palpation, being an incidental finding during intervention. Both patients with ectopic colonic mucosa were treated for acute bowel obstruction. Helicobacter pylori was isolated in 1 case and wasn't involved in local pathology. Large base diverticula had heterotopic tissue 1,86 times more frequently than narrow base diverticula.

It hasn't been observed familial aggregation of Meckel's diverticulum in this group.

STUDY II:

The role of nervous system in natural history of Meckel's diverticulum in children

Although Meckel's diverticulum has been largely presented in scientific medical literature, it hasn't been yet described a complete physiopathological mechanism of Meckel's diverticulum evolution towards complications. The clinical symptoms are the result of humoral activity of diverticulum's mucosa and local peristalsis, dependent of the autonomic nervous system. The only study who observed Meckel's diverticulum enteric nervous system has been published in 1954, long before the discovery of nervous system specific immunohistochemical markers. The use of S100 protein and neuron specific enolase allows accurate appreciation of the enteric nervous system of the diverticulum.

There were selected processed histological sections from eight Meckel's diverticula found and resected during laparotomy, at the Clinic of Pediatric Surgery of the Emergency Children Hospital from Cluj-Napoca, for a period of two years, between 2010 and 2011. It was performed immunohistochemical staining, using monoclonal antibodies against S100 protein (positive in neurons and glial cells) and neuron specific enolase (positive in neuronal cells). It has been used a dedicated morphometry software for the analysis of these specimens (transformed in images by photographing the samples) and establishing the nerve fibers density of intradiverticular mienteric plexuses.

A comparative analysis of nerve fibers density in ileal type mucosa and gastric type mucosa diverticulums shows a smaller density of these fibers in heterotopic gastric mucosa areas. This phenomenon was more visible in the specimen having both types of mucosa, gastric area having lower density of nerve fibers, comparing with ileal mucosa area. The transition zone of these areas was observed a zone with intermediate density of fibers. Analyzing the density of nerve fibers of the ileal wall, it was observed the diverticular area presenting heterotopic gastric mucosa has similar nerve fibers density with the ileum in the proximity of the diverticulum. This observation suggests as being pathological the density of nerve fibers of the ileal mucosa diverticular wall, with increased peristalsis of Meckel's diverticulums with enteric type mucosa.

Table 3. Morphometric results of Auerbach plexus nerve fibers mean density

Study group	Case no.	Auerbach plexus nerve fibers mean density (no./mm ²)	mean/study group (no./mm ²)
ileal mucosa Meckel's diverticulum	1	158	156.33
	2	160	
	3	154	
	4	157	
	5	155	
	6	154	
gastric mucosa Meckel's diverticulum	1	58.75	79.02
	2	99.29	
ileal wall	1	98.51	79.32
	2	60.13	

GENERAL CONCLUSIONS:

It has been certified Meckel's diverticulum is slightly more frequent in boys. Symptomatic diverticulums appear even more frequently in males.

Meckel's diverticulum is observed in males at younger ages, and the gender related difference at the time of diagnosis is a few years.

The preoperative diagnose remains challenging in most cases, even in symptomatic diverticulums, despite late development of imaging techniques. Meckel's diverticulum is variable in shape and size, its complications and clinical presentation are very variable. Under these circumstances it is difficult to establish the etiology preoperatively.

An inflamed Meckel's diverticulum has the same clinical presentation with acute appendicitis and the site of maximum intensity of pain is most frequently the right lower quadrant of the abdomen. Under these circumstances, the suspicion of diverticulitis instead of appendicitis, based on clinical presentation, is hazardous. Finding a normal appendix and an inflammatory process nearby during abdominal ultrasound could be a helpful element in diagnosis. Appendix inflammation can lead to inflammatory modifications of Meckel's diverticulum and a shorter distance between the diverticulum and appendix increases the risk of diverticulitis.

The mucosa heterotopias are encountered in less than a quarter of Meckel's diverticulums. It was noticed a higher incidence of heterotopias in symptomatic diverticulums, but most of the symptomatic diverticulums have ileal mucosa. The most frequent heterotopias are gastric type (75%).

The existence of diverticulums with gastric heterotopias without local morpho-pathological modifications may coexist with rectal bleeding, proven by the false negative results of ^{99m}Tc

scintigraphy and the absence of rectal bleeding in children with resected diverticula with gastric heterotopias.

The presence of *Helicobacter pylori* in heterotopic gastric mucosa of Meckel's diverticulum plays only a minor role in local pathogeny.

Obstructive and hemorrhagic complications due to Meckel's diverticulum debut at smaller ages, comparing with diverticulitis. The frequency of hemorrhagic complications decreases in school age children.

The diverticula with ileal mucosa and increased peristalsis will lead to intussusceptions more often, or, in case of inflammation, they will evolve more quickly, worsening the infectious state, and rapid perforation.

Gastric heterotopias of the diverticula will be associated more often with ileal ulcerations, in the proximity of the diverticulum, not inside the diverticulum, due to acid protection of the gastric area and increased peristalsis of intradiverticular ileal mucosa area, which will eliminate the acid secretion outside the diverticulum.

It wasn't noticed familial aggregation of Meckel's diverticulum in first grade relatives, based on anamnesis.

The high rates of morbidity and mortality associated with Meckel's diverticulum resection, reported few decades ago, have decreased significantly in the last 20 years. Minimally invasive surgical techniques have dramatically decreased morbidity and mortality rates associated with Meckel's diverticula resection. Today the risk of postoperative morbidity and mortality rates after resection of Meckel's diverticulum is considered lower, comparing to the calculated relative risk of an asymptomatic Meckel's diverticulum to become symptomatic. In accordance it is recommended surgical resection of all Meckel's diverticula, if intraoperative conditions allow the resection.

The minimally invasive approach of Meckel's diverticula has evolved from intracorporeal resection with the stapler, considered today improper (because it can leave in place areas of ectopic tissue or ulcerations of the mucosa in the proximity of resection, with subsequent postoperative complications), to laparoscopic assisted segmental resection.

Progressive loss of neurons in the diverticulum's wall with age will also decrease local secretory state and the frequency of Meckel's diverticula complications.