

GASTROENTEROLOGÍA

ENFERMEDAD DE
HIRSCHSPRUNG

Natalia Weber Estrada*

SUMMARY

The Hirschsprung disease is a congenital illness characterized by the formation of a megacolon due to the absence of ganglionic cells in the myenteric and submucous of the distal colon, resulting in an abnormal intestinal motility, that leads to an intestinal obstruction due of the lack of neuronal control of the bowel. In this article we made a review of the pathogenesis, clinical factors, diagnosis and treatment of the disease.

Abreviaturas: Enfermedad Hirschsprung (EH)

DEFINICIÓN

(EH) es considerada una enfermedad congénita caracterizada por una ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner, en el recto y otros segmentos del colon en forma ascendente (de caudal a cefálico) (2). Se produce por una detención de la migración de las células de la Cresta neural durante el periodo embrionario, mientras más precoz sea esa detención, mayor será la longitud del segmento afectado, siendo la línea pectínea el límite inferior de la enfermedad. (16) Esta alteración produce una anomalía de la motilidad intestinal, que se manifiesta más frecuentemente

como una obstrucción intestinal. La EH forma parte de los trastornos conocidos como disganglionismos que incluyen también el hipoganglionismo y la displasia neuronal intestinal.

En un 80% de los casos, el segmento afectado se limita al rectosigmoides; se habla de enfermedad de Hirschsprung de segmento largo cuando la zona aganglionar se extiende hasta el ángulo esplénico o el colon transversal, hecho que ocurre en aproximadamente el 15% de los casos. La aganglionosis colónica total se encuentra en aproximadamente el 5% de los casos y no solamente afecta a la totalidad del colon sino también a

la última porción del ileon (16)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia varía según la etnia, estimándose en 1.5 por 10.000 nacidos vivos en población caucásica, 2.1 por 10.000 nacidos vivos en afroamericanos, 1.0 por 10.000 nacidos vivos en hispanos y 2.8 por 100.000 nacidos vivos en asiáticos. Es más frecuente en raza blanca y en recién nacidos de término. En hermanos la incidencia es de aproximadamente del 3.5%, aumentando según la longitud del segmento afectado hasta un 20%. (2) La EH predomina en varones en una relación de 3-5:1 (18). Esta relación disminuye a 2:1 cuando el segmento afectado es más largo.

ETIOLOGÍA

La EH es producto de una falla en la migración craneocaudal de las células ganglionares provenientes de la cresta neural, fenómeno producido entre las 5^o y la 12^o semana de gestación (2, 18). Mientras más precoz se produzca la alteración en la migración celular, mayor será la longitud del segmento afectado. También se cree que podría estar implicado un defecto en la matriz extracelular de la pared intestinal que impediría que las células procedentes de la cresta neural la colonizaran. Técnicas tridimensionales inmuno histoquímicas han demostrado que

la inervación axonal de la mucosa es anormal, además de existir aganglionismo, y esto puede ser importante en relación con la capacidad secretora y absorbiva del intestino y contribuir tal vez a la aparición de enterocolitis. Asimismo, se ha podido establecer que los niños afectados tienen la barrera mucosa colónica alterada, independiente de la inervación del intestino, que explicaría los episodios de enterocolitis severa de los pacientes.

GENÉTICA

La EH ocurre en la mayoría de los casos como una entidad nosológica única. Se ha descrito que hasta en un 30% de los casos puede coexistir con otras alteraciones o síndromes congénitos, entre estos el síndrome de Down, síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2^a, enfermedad de Waardenburg, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Von Recklinghausen, síndrome de apnea central y braquidactilia tipo D. La EH es considerada una enfermedad poligénica autosómica dominante, de penetrancia incompleta (no todo portador del gen alterado expresa la enfermedad) y expresividad variable (guarda relación con la longitud del segmento afectado), sin embargo, esto no explicaría la mayor frecuencia de EH en el sexo masculino. Las alteraciones residirían en los

cromosomas 2, 10 y 13. Se han descrito numerosas anomalías congénitas asociadas a la EH, algunas formando enfermedades o síndromes, y otras aisladas: displasia neuronal congénita, S. de Down, cromosoma X frágil, S. de Goldberg-Shprintren, S. de Kaufman-McKusick, S. de Laurance-Moon-Biedl-Bardet, S. de Smith-Lemli-Opitz, S. de Waardenburg, hipoventilación central congénita, cardiopatía, sordera, dilatación pupilar, pigmentación ocular, displasia ósea, malformaciones renales y de vías urinarias, atresias intestinales, malrotación, neuroblastoma, retardo mental, microcefalia, dismorfismo facial, agenesia de cuerpo calloso, hemimegacefalia, microcefalia, meningocele, epilepsia y resistencia a la insulina. (7) Se han descrito hasta el momento 9 genes afectados: RET, GDNF, NTN, ENDR-B, EDN3, ECE1, SOX10, SMADIP1, ZFH1B. Las interacciones entre estos genes aun no han sido dilucidadas. Uno de los genes más estudiados han sido el gen RET, un receptor con actividad tirosina kinasa, situado en el brazo largo del cromosoma 10, que se detecta hasta en un 50% de los casos familiares y hasta en un 20% de los casos esporádicos, relacionándose más estrechamente con la enfermedad de segmento largo, por lo que se hace recomendable el estudio

genético en estas familias. (15) Otros productos de los genes mencionados son: receptor para endotelina B, factor neurotrófico derivado de la glía y endotelina 3. (2) También se ha propuesto que el déficit de expresión de determinados genes en el intestino posterior embrionario (con ausencia de mutaciones), puede no activar determinados sistemas de receptores, causando por esto la detención de la migración de neuroblastos entéricos. (14)

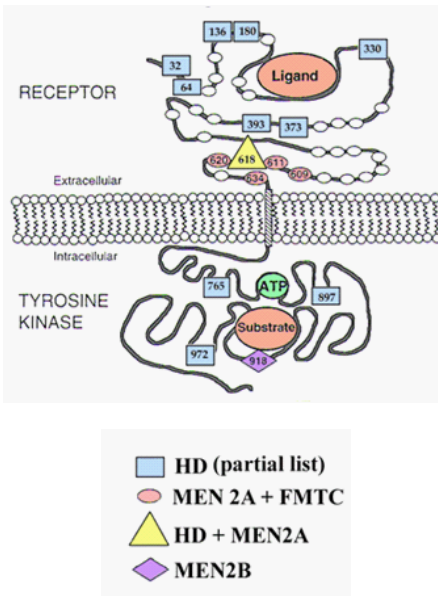


Figura 1: Receptor del gen RET

CUADRO CLÍNICO

Dentro de los síntomas iniciales que hacen sospechar la enfermedad tenemos el estreñimiento o constipación, definida en el recién nacido como el retraso en la eliminación de meconio mayor a 48 horas asociada a distensión abdominal, y en los niños mayores como deposiciones infrecuentes

de consistencia aumentada (2, 5, 10,15). El 98% de los lactantes elimina el meconio en las primeras 48 horas de vida. Los prematuros eliminan más tardíamente el meconio, pero la EH es rara en prematuros. Aun así hay que tomar siempre en cuenta que de los pacientes con enfermedad de Hirschsprung únicamente un 60% elimina el meconio después de las 48 horas, por lo que este signo no es patognomónico de la enfermedad.

La mayoría de los niños que presentan aganglioneosis congénita, son sintomáticos los primeros días o las primeras semanas luego del nacimiento (2). Alrededor de dos tercios de los pacientes presenta síntomas dentro de los tres primeros meses de vida y 80% desarrolla síntomas dentro del primer año de vida. Sólo un 10% de los pacientes inicia síntomas entre los 3 y 14 años de edad y en general se trata de pacientes con enfermedad de segmento ultracorto. (14)

Si los síntomas no son del todo evidentes se observará entonces un cuadro de constipación crónica, con historia de dificultad en la eliminación de deposiciones, masas fecales palpables en fosa ilíaca izquierda y un tacto rectal en que no se encuentran deposiciones en la ampolla rectal y esfínter anal hipertónico. En muchas ocasiones la estimulación rectal provoca salida explosiva de heces líquidas

de olor fétido (2,3,5). También puede encontrarse dilatación de asas intestinales, adelgazamiento de la pared abdominal, alteraciones de la nutrición y el crecimiento.

En ocasiones se presenta como un cuadro de enterocolitis la cual se produce ya que a medida que el intestino se dilata, aumenta la presión intraluminal que hace disminuir la perfusión sanguínea de la pared alterándose la mucosa y sus mecanismos de barrera y transporte. El estancamiento permite la proliferación bacteriana (*Clostridium difficile*, estafilococo, anaerobios, coliformes) y la actuación de antígenos alimentarios. Los síntomas de la enterocolitis son: fiebre, diarrea y distensión abdominal, y puede evolucionar rápidamente a una sepsis y perforación intestinal.(7) La enterocolitis es la responsable de aproximadamente un 30% de la mortalidad observada en EH.

DIAGNÓSTICO

La primera orientación diagnóstica está dada por la radiología, la que puede ser de gran ayuda al dar un primer acercamiento al diagnóstico.

Se solicita radiografía abdominal anteroposterior y lateral, que muestran distribución anormal del aire intestinal, recto vacío y a veces signos de obstrucción (distensión del colon proximal a la obstrucción que se identifica

por las haustras y ausencia de gas distal a la obstrucción). (2) El enema contrastado ha demostrado una sensibilidad de 70% y una especificidad del 83%. Este examen debe realizarse sin previa aplicación de enemas pues éstos al actuar liberan el gas y heces, descomprimen el intestino y pueden crear un resultado falso negativo. En vista lateral en fase de llenado, el recto que normalmente es la parte más gruesa del colon aparece disminuido de tamaño y puede tener pobre contracción peristáltica. Debido a esto, al comparar el recto con el sigmoides, donde normalmente el recto debe ser más grueso que el sigmoides, en la EH esta relación se altera. Usualmente en la fase evacuatoria es posible encontrar una zona de transición donde el colon sano y dilatado se une con el agangliónico que no relaja adecuadamente. En el caso de agangliososis colónica total, el colon a menudo se nota pequeño, acortado, con bordes redondeados y sin área de transición.

Manometría ano-rectal

Este estudio evalúa el reflejo normal inhibitorio del esfínter interno anal a la distensión rectal. Casi simultáneamente al dilatarse el recto con un pequeño globo, el esfínter interno anal se relaja y el externo se contrae. En la EH, el esfínter interno no se relaja e inclusive puede aumentar en tono

ante la dilatación rectal. Hay un porcentaje de falsos positivos de alrededor 5% y de falsos negativos de 25%.

Biopsia rectal

Se realizan dos tipos de biopsias para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung, la biopsia submucosa por succión y la biopsia rectal quirúrgica de toda la pared intestinal. (1) La biopsia por succión es mucho menos invasiva, puede hacerse sin sedación y tiene pocas complicaciones, aprovecha el hecho de que en la EH no existen neuronas en los plexos submucosos. La biopsia quirúrgica se utiliza en casos en los que no se cuenta con el equipo para realizar la biopsia por succión o en casos de duda. Esta incluye el músculo y normalmente más tejido que la biopsia por succión. (3) La ausencia de células ganglionares teñidas con hematoxilina eosina confirma el diagnóstico. Un hallazgo que apoya el diagnóstico es la hipertrofia de las fibras nerviosas de la submucosa que son prolongaciones de los nervios extrínsecos. La proyección de estos nervios dentro de las muscularis mucosae y lámina propia puede demostrarse con la tinción de acetilcolinesterasa. (2)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EH es de tipo quirúrgico y va a buscar la eliminación del segmento

colónico afectado, de manera que se pueda lograr una anastomosis del colon con proximal y distal al área agangliónica. (21) La indicación quirúrgica se realiza tan pronto como se confirma el diagnóstico. Antes de la cirugía es necesario indicar múltiples enemas evacuantes para descomprimir las asas intestinales y prevenir la aparición de enterocolitis necrotizante. Los procedimientos que pueden llevarse a cabo son variados, y pueden realizarse en uno o dos tiempos operatorios. La elección de una u otra técnica está determinado también por la presencia de malformaciones digestivas, que pueden asociarse con alguna frecuencia a la EH. En general los lactantes mayores y niños se operan en un tiempo, y los recién nacidos y lactantes menores se operan en forma diferida, para primero realizar una ostomía de descarga y tomar biopsias, y después de seis meses realizar la cirugía definitiva. En los últimos años la tendencia actual en todo el mundo es a la realización de la operación a más temprana edad y en un solo tiempo quirúrgico.(9) Clásicamente existen tres procedimientos quirúrgicos, que son Swenson (rectosigmoidectomía), Duhamel (Retrorectal Transanal Pull-Through) y Soave (Endorectal Pull-Through) (18, 20, 22). Los resultados de las distintas técnicas quirúrgicas ha variado poco,

siendo la principal diferencia en el tratamiento actual el menor número de enterostomías realizadas, la menor edad del paciente en el momento del tratamiento definitivo y la tendencia del abordaje transanal en las formas rectosigmoideas. (3) Si el niño presenta enterocolitis asociada a EH o tiene una dilatación colónica significativa, es posible realizar una colostomía en espera de recuperación antes de realizar el procedimiento quirúrgico definitivo. (2)

COMPLICACIONES

Posterior al procedimiento quirúrgico hay un porcentaje significativo de pacientes que persiste con problemas durante la defecación, debido principalmente a neuropatía de la zona anastomosada. (21) Las células ganglionares están presentes pero las conexiones neuronales son descoordinadas, por lo que estos pacientes presentan contracciones simultáneas de baja amplitud. Los pacientes continúan presentando el reflejo inhibitorio recto esfinteriano incompleto lo que facilita la persistencia de la constipación. (21)

Otras complicaciones son las estenosis anastomóticas, obstrucción y prolapso rectal.

RESUMEN

La enfermedad de Hirschsprung

es una enfermedad congénita caracterizada por la formación de un megacolon debido a ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso del intestino grueso, provocando una motilidad intestinal anormal. Se produce entonces una obstrucción intestinal por encima de la sección agangliónica que dilata la luz colónica, es de tratamiento meramente quirúrgico y puede verse asociada a un proceso de enterocolitis agudo. Se realizó una revisión de la etiopatogenia, clínica más frecuente así como métodos diagnósticos y de tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altamirano E., Drut R., Aganglionosis total segmentaria combinada con aganglionosis clásica. *Patología*; 47(4):351-3, 2009.
2. Arriagada M., Alfaro G. et cols. Revisión: Enfermedad de Hirschsprung. *Revista Pediatría Electrónica [en línea]* 2008, vol 5, nº 1 ISSN 07180918. En: http://www.revistapediatria.cl/vol5num1/pdf/6_ENFERMEDAD%20DE%20HIRSCHPRUNG.pdf
3. Belkind- Gerson J., Madrazo J.A. et cols. Enfermedad de Hirschsprung. *Bol Med Hosp Infant Mex* vol 59, 2002.
4. Burlardo E., Bernhardt R. et cols. Enfermedad de Hirschsprung del adulto. Corrección quirúrgica. *Rev. Argent Resid Cir*; 13(2): 79-81, 2009.
5. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg*; 180:382-7, 2000.
6. De la Torre L. Enfermedad de Hirschsprung. Mitos y realidades a 120 años de su descripción. *Acta Pediátrica de México*, volumen 29, número 3 mayo junio, 139-146, 2008.
7. De Manueles, J. Enfermedad de Hirschsprung protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Asociación

española de pediatría.

8. Dinnig P, Benninga M et cols. Paediatric and adult colonic manometry: a tool to help unravel the pathophysiology of constipation. *World J Gastroenterol* 2010 november 7; 16(41):5162-5172
9. Edery P, Lyonnet S. et cols. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994;397:378-80
10. Gil-Vernet J.M.; Broto J. et cols. Diagnóstico diferencial Hirschsprung-neurodisplasia intestinal. Fiabilidad de las pruebas diagnósticas. *Cir Ped* 2006; 19:91-94
11. Gladman M, Scott M et cols. Systematic review of surgical options for Idiopathic Megarectum and Megacolon. *Annals of surgery* volume 241, number 4, april 2005.
12. Heinen F, Avances en la enfermedad de Hirschsprung Revisión bibliográfica. *Rev de Cir Infantil* 7(4), 1997
13. Jiménez Ureta, P.; Alvarado García, R. et cols. Manejo quirúrgico en un solo tiempo de la enfermedad de Hirschsprung en pacientes con o sin cirugía previa. *Cirugía Cirujanos*, septiembre-octubre, año/vol.73, número 005. Academia Mexicana de Cirugía. México, pp. 351-354, 2005. En: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/662/66273505.pdf>
14. Kapur RP. Developmental disorders of the enteric nervous system. *Gut* 2000; Suppl IV, 47:iv 81-83. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1766802/pdf/v047p0iv81.pdf>
15. Luis L.A., Encinas J.L. et cols. Enfermedad de Hirschsprung enseñanzas de los últimos 100 casos. *Cirugía Pediátrica*; Vol. 19, Nº 3: pp. 177-181, 2006. En: <http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/CirPed19.177-181.pdf>
16. Mantedónico S. Constipación crónica y desórdenes de los plexos entéricos. *Rev Med Clin Condes*; 20 (6) 805-815, 2009.
17. Nieto-Zermeño J., Dávila Perez R. et cols. Utilidad de la manometría anorrectal como prueba diagnóstica en Enfermedad de Hirschsprung. *Revista Mexicana de cirugía pediátrica*, vol 17, nº3, julio – sept, pp. 127-143, 2010.
18. Pelet A, de Pontual L. Homozygosity for a frequent and weakly penetrant predisposing allele at the RET locus in sporadic Hirschsprung disease. *J Med Genet* 2005; 42 e 18. <http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/42/3/e18>

19. Pérez L., Benedictti J. et cols. Nuestra experiencia con el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Hirschsprung. Arch Pediatr Urug 2009; 80(1):11-16
20. Sanz Bravo, E., Negro Lopez, F. et cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung. Revisión de 29 casos. Bol Pediatr 1992; 32: pp. 305-310. En: http://www.sccalp.org/documents/0000/1337/BolPediatr1991_32_305-310.pdf
21. Solana J, Martínez M. Aganglionosis total del colon. Revista de Cirugía Infantil. Trabajo presentado en el 26 Congreso de Argentino Cirugía Infantil noviembre 1992, p 21-24, 1993. En: <http://www.acaci.org.ar/revista/030105.pdf>
22. Swenson O, Sherman J et cols. Diagnosis of congenital megacolon: An analysis of 501 patients. Journal of Pediatric Surgery, 8, pp. 587-594, 1973.