

Enfermedad de Hirschsprung

Julio de Manueles Jiménez¹, Luis de la Rubia Fernández²

¹Hospital Clínico Universitario, Salamanca. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH) fue descrita por primera vez en 1888 en dos lactantes por el pediatra de Copenhague Harald Hirschsprung. Eran estreñimientos graves acompañados de una dilatación e hipertrofia del colon, sin una obstrucción mecánica que justificara el estreñimiento y se consideró que la zona dilatada era el asiento primario de la enfermedad. Más tarde pudo verse una ausencia congénita de células ganglionares, en el plexo mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner, de la pared del recto y otros tramos del colon en sentido proximal, a una distancia variable e incluso del intestino delgado. Otro hallazgo importante fue la hiperplasia de fibras nerviosas colinérgicas en la capa muscular circular, *muscularis mucosae* y mucosa, con una actividad alta de la acetilcolinesterasa, al mismo nivel que la zona aganglionar. Estos trastornos de innervación serían responsables de una dismotilidad intestinal consistente esencialmente en una falta de relajación que impediría el normal tránsito y evacuación del contenido intestinal.

La EH o aganglionismo se considera uno de los trastornos conocidos como disganglionismos que incluyen también el hipoganglionismo y la displasia neuronal intestinal. Es una enfermedad genética relativamente frecuente, pero de transmisión compleja por lo que el mendelismo no es siempre aparente. La patogenia, aunque es cada vez más conocida, tiene aún muchos puntos oscuros.

Los recién nacidos pueden presentar un síndrome obstructivo con riesgo de colitis, sepsis y perforación por lo que el diagnóstico tiene que ser precoz para realizar el tratamiento. En algunos pacientes el cuadro sólo muestra un estreñimiento de aparición

neonatal con eliminación tardía del meconio y su diagnóstico y tratamiento son más tardíos. Son puntos importantes del diagnóstico el enema con contraste y la manometría rectoanal, y esencial la biopsia rectal que lo confirma al no encontrarse células ganglionares, con hipertrofia de troncos nerviosos e incremento inmunohistoquímico de acetilcolinesterasa. Su tratamiento después de un cuidadoso preoperatorio es quirúrgico y esta dirigido a colocar el intestino normal junto al ano, tras reseca la zona aganglionar. Desde 1948 en que se hicieron las primeras intervenciones con éxito (*Swenson*) se han desarrollado en estos sesenta años diversas técnicas que han permitido el descenso de la morbilidad y mortalidad y mejorar la calidad de vida. Las más modernas, laparoscópicas y transanales, ahorran dolor, días de estancia, cicatrices y dinero, aunque algunos resultados a largo plazo aún están pendientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Clasificación

El límite inferior del aganglionismo, el esfínter anal interno, es constante. El límite superior es variable y sirve para clasificar la enfermedad. La EH más frecuente es la de *segmento corto* donde el aganglionismo no se extiende más allá del sigma (80% de los casos). Un pequeño número de esta clase son de *segmento ultracorto* o yustanales, cuando el aganglionismo ocupa sólo el recto distal, por debajo del suelo de la pelvis. Es de *segmento largo* cuando el aganglionismo es proximal al sigma (20%); en una minoría de este grupo el defecto ocuparía todo el colon (EH *colónica*) o todo el intestino (EH *intestinal*). Las formas en las que una porción de colon está agangliónico proximal a un segmento normal son muy controvertidas.

Frecuencia

Se estima la incidencia en 1 caso por 5.000 nacidos vivos aunque varía en diferentes grupos étnicos: 1, 1.5, 2.1 y 2.8 por 10.000 nacidos en hispanicos, caucasicos, afroamericanos y asiaticos, respectivamente. En algunos grupos cerrados como los menonitas de Pensilvania llega a 1 por 500. La incidencia por sexos puede variar según la extensión del aganglionismo o por su asociación a diferentes síndromes: El aganglionismo de segmento corto es cuatro veces más frecuente en varones pero poco más de una vez en los de segmento largo; en la EH asociada a S. de Down la ratio niño/niña puede llegar a 10/1. Existirán antecedentes familiares en un 7% y llegarán a un 20% en una EH de segmento largo.

Asociaciones

La EH ocurre de forma aislada en el 70% de los casos y la mayoría son formas de segmento corto. En el 30% aparece junto a otras anomalías congénitas. En un 12% existe una cromosomopatía, casi siempre S. de Down y en el otro 18% habría otras alteraciones sindrómicas o distintas alteraciones aisladas. El reconocimiento de todas estas asociaciones tiene mucha importancia para el pronóstico, consejo genético y exploración de genes candidatos. Entre los síndromes podemos mencionar: S. de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular del tiroides familiar, neuroblastoma con o sin S. de hipoventilación, S. de Waardenburg y anomalías pigmentarias, S. de Mowat-Wilson, S. de Goldberg-Shprintzen, S. de Kaufman-McKusick, S. de Bardet-Biedl, S. de Smith-Lemli-Opitz, S. de hipoplasia de cartílago y cabellos, S. con defectos distales en las extremidades, S. de Joubert, S. de Jeune, y otros. También se han descrito numerosas anomalías aisladas, en todos los sistemas y aparatos, junto a la EH: gastrointestinales (las más frecuentes), neurológicas, gènito-urinarias, sistema músculo esquelético, cardiacas, dismorfias faciales, dermatológicas, del metabolismo de las grasas, resistencia a la insulina y otras. Toda esta patología acompañante conlleva la realización de diferentes estudios radiológicos, ecográficos, de cariotipo, genéticos, incluso a veces hay que consultar a expertos en dismorfología y síndromes.

ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida aunque se considera multifactorial. Un ambiente intrauterino adverso y en muchas ocasiones factores genéticos incidirían sobre la proliferación, maduración, migración y apoptosis, de las células del sistema nervioso entérico. La patogenia se explicaría por una detención de la migración céfalocaudal de los precursores neuronales, derivados de la cresta neural, a lo largo del intestino durante la embriogénesis. Los neuroblastos tendrían que situarse a lo largo del intestino entre la 4ª semana de gestación y la 12ª en la que alcanzan el recto fetal. Esto no sucede en la EH en una extensión mayor cuanto más pronto se interrumpe la migración. Según esta patogenia la EH sería una neurocrestopatía. También se ha apuntado que alteraciones moleculares de la matriz extracelular de la pared intestinal, impedirían que las células procedentes de la cresta neural la colonizaran o que las células ganglionares se destruyeran por fenómenos inmunitarios. Algunos autores consideran que la EH sería una desorganización del desarrollo que afectaría no sólo la dinámica migratoria sino la inervación de la musculatura de la pared intestinal y la de la musculatura vascular, y que la incorrecta inervación del músculo liso alteraría la viabilidad de las células ganglionares.

Los procesos axonales hipertróficos de los nervios extrínsecos que entran y se dispersan en el intestino estimulando la contracción, al no existir la oposición de las células ganglionares, provocan una obstrucción funcional del tramo agangliónico. Se ha encontrado un déficit de óxido nítrico –por una óxido nítrico sintasa disminuida– que podría contribuir a la espasticidad de las regiones agangliónicas. El intestino anterior a la zona agangliónica se dilata y se hipertrofia (megacolon) por el cúmulo de heces y gases y un peristaltismo inútil para vencer la obstrucción intestinal distal debida a la contracción tónica constante.

GENÉTICA

La EH aislada, la más frecuente, parece ser una malformación con un patrón complejo de herencia, con baja penetración sexo dependiente y variable expresión (según la longitud del segmento agangliónico). En las formas sindrómicas de EH se han des-

crita todas las formas de herencia mendeliana. Se han descrito hasta el momento once genes en diferentes cromosomas cuyas mutaciones pueden estar relacionados con la enfermedad: RET, GDNF, NTN, EDNRB, EDN3, ECE1, S0X10, ZFHX1B, PHOX2B, TCF-4, NTRK-3. Las interacciones de estos genes cada día son más conocidas y muchos pacientes tendrían mutaciones en varios genes. Los mecanismos genéticos y moleculares son objeto de intensa investigación y aparecen reiteradamente en las publicaciones actuales. Hasta ahora las mutaciones más importantes son las del gen RET (Receptor transmembrana de la tirosinacinas), situado en el brazo largo del cromosoma 10, que se detectan hasta en un 50% de los casos familiares de EH y hasta en un 20% de los esporádicos, estando más relacionado con el trastorno de segmento largo. Este gen sería un gen clave para la EH, sus mutaciones además de estar relacionadas con varios tipos de neoplasias (protooncogén) juegan un papel sobresaliente en la formación del sistema nervioso entérico. Actuaría asociado al GDNF (Factor neurotrófico derivado de la glia) que es necesario para la supervivencia de muchos tipos de neuronas. El gen EDNRB (Receptor de la endotelina B) se considera otro gen mayor, más relacionadas sus mutaciones con la EH de segmento corto, y que también interactuaría con el gen RET.

CLÍNICA

Los síntomas varían según la edad, extensión del área afectada y la presencia de complicaciones. La longitud del segmento agangliónico no está relacionada necesariamente con la edad de presentación ni con la gravedad de los síntomas. El síntoma principal que nos hace sospechar la enfermedad es el **estreñimiento** de aparición temprana en un recién nacido a término. Esta sospecha nos permite actualmente hacer un diagnóstico en el neonato o en el lactante pequeño y el correspondiente tratamiento precoz. El 99% de los recién nacidos a término eliminan el meconio en las primeras 48 horas de vida, los prematuros lo eliminan más tarde pero en estos la EH es rara. El 90% de los enfermos eliminan el meconio después de las 24 horas y el 60% después de las 48 horas, pero sólo la mitad de los niños a término que no eliminan el meconio en las primeras 48 horas tiene EH. Todos los

enfermos, incluso los que eliminaron el meconio normalmente, tendrían estreñimiento que sería menos expresivo en los lactados a pecho.

Los recién nacidos y lactantes pequeños con EH presentan casi siempre clínica de **obstrucción intestinal**: Distensión abdominal progresiva, que se alivia con estimulación rectal o enemas cuidadosos, y vómitos que pasan de claros a biliosos. La inspección anal y el estudio radiológico permiten orientar el cuadro; algunos autores desaconsejan el tacto rectal si se puede hacer un enema con contraste pronto, pues poco se puede aprender de aquella maniobra y se pueden alterar los resultados de la radiología. El cuadro de obstrucción nos hace pensar además de la EH en problemas mecánicos: bridas congénitas, malformaciones anorectales, fíleo meconial, S. del meconio espeso, atresia intestinal, microcolon izquierdo o tumores, o problemas funcionales: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, alteraciones electrolíticas del potasio, hipercalcemia o hipermagnesemia, y en raras alteraciones nerviosas o musculares.

A veces el cuadro que aparece en primer lugar, y más en neonatos, es una **enterocolitis** después de un estreñimiento que no llamó demasiado la atención. Esta enterocolitis se produce porque, 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, a veces con sangre, distensión abdominal y letargia. La situación puede evolucionar rápidamente a una sepsis y perforación intestinal. La enterocolitis es más frecuente en los pacientes que tienen una trisomía 21, tal vez por tener un déficit de células T citotóxicas e Interferón o porque pendientes de otros problemas frecuentes en estos niños pasara desapercibido el diagnóstico de EH, además su hipotonía podría justificar el estreñimiento. Se ha apuntado que algunos pacientes con EH tendrían una mucosa más vulnerable genéticamente determinada. Recientemente se ha visto un deterioro de los leucocitos C18 y de las células T reguladoras, que podría estar ligado a una predisposición genética (gen ITGB-2) para

la enterocolitis. La enterocolitis es responsable de la existencia de un 30% de mortalidad en esta enfermedad congénita.

Aunque la mayoría de los niños presentan síntomas en los primeros meses de vida y el meconio se haya eliminado tarde, si el cuadro sólo es un estreñimiento moderado, se retrasará el diagnóstico de EH. La historia muestra una dificultad creciente en la eliminación de las heces, abdomen distendido, se pueden palpar masas fecales en fosa iliaca izquierda y aún más lejos, incluso en todo el abdomen. Cuando se hace el tacto rectal el recto está vacío y muchas veces al retirar el dedo se produce una emisión explosiva de gases, heces líquidas y en migajas, de olor fétido. Al contrario de lo que pasa en el estreñimiento común, en los niños con EH la aparición del estreñimiento es anterior a la introducción de alimentos sólidos y es raro, el ensuciamiento por la caída repetida de las heces, encontrar la ampolla rectal ocupada por bolas fecales y, en los niños más mayores, los gestos retentivos de las heces y el rechazo del inodoro. Por otro lado en los niños con EH suele haber síntomas obstructivos y una nutrición deficiente que son raros en el estreñimiento común. De cualquier forma si un estreñimiento, en el lactante o más tarde, que no puede atribuirse a un problema mecánico, no se resuelve con medidas dietéticas, ablandadores fecales, laxantes, tendremos que pensar en la existencia de un aganglionismo. Aunque es excepcional, algunos casos pueden presentarse como perforaciones inexplicables de apéndice o ciego.

Otros síntomas y signos

Podemos encontrar una gran dilatación abdominal con adelgazamiento de la pared abdominal y una red venosa visible, desnutrición, anorexia, vómitos e incluso un retraso del crecimiento. En raros casos puede existir una enteropatía proteica exudativa, hipoproteinemia y edemas.

DIAGNÓSTICO

Debido al riesgo de que en la enfermedad de Hirschprung se presenten complicaciones graves, es importante realizar, especialmente en el periodo neonatal, el diagnóstico diferencial con situaciones de estreñimiento funcional. Aunque recientemente se han

identificado marcadores proteicos en suero de pacientes con EH que podrían servir para realizar un despistaje precoz, en la mayor parte de los centros, los procedimientos diagnósticos habituales son:

1. Rx simple de abdomen

Es de escasa utilidad ya que sólo ofrece signos sugestivos de obstrucción distal (ausencia de aire en recto y dilatación de asas intestinales en el área proximal a la zona agangliónica).

2. Enema opaco

Ofrece más información que la Rx simple y, aunque su sensibilidad (70%) y especificidad (83%) son inferiores a las otras pruebas diagnósticas, suele ser la primera a realizar. Resulta útil para el cirujano, ya que le permite localizar la zona de transición y establecer la extensión del segmento agangliónico. A fin de evitar falsos negativos, debe ser realizado cuidadosamente, sin preparación previa y sin haber realizado maniobras de desimpactación. Los hallazgos característicos son:

- Presencia de la denominada “zona de transición”, en la que se observa el cambio de calibre entre la zona agangliónica y la dilatada. En menores de 30 días de vida y en los casos de afectación extensa, ésta zona es difícil de observar.
- Inversión del índice rectosigma (diámetro recto/diámetro sigma), que en éstos casos es < 1.
- El segmento agangliónico, suele aparecer estrecho (menor de 1/3 del diámetro de la pelvis menor) y en muchos casos tiene una apariencia dentada como resultado de contracciones no peristálticas.
- Existe un retraso en la eliminación de contraste. Por ello, en los casos de duda, debe realizarse un control postevacuación 24 horas más tarde. Por último, en aquellos casos en los que sospeche enterocolitis, el enema no debe ser realizado por el riesgo de perforación que conlleva.

3. Manometría rectal

Tiene alta sensibilidad (91%) y especificidad (94%), y resulta muy útil en los casos de segmento agangliónico ultracorto. Debido a la contracción mantenida del área afectada, existe de forma característica

una ausencia del reflejo anal inhibitorio. Existe discordancia entre autores sobre su fiabilidad cuando se realiza en neonatos a término y prematuros, aunque la utilización de instrumentos más adecuados está aumentando la confianza de la exploración en estos pacientes.

4. Estudio histológico

Establece el diagnóstico de certeza. Aunque la técnica considerada como patrón-oro es la biopsia quirúrgica que incluya capa muscular (sensibilidad y especificidad 100%), habitualmente se realiza por succión; que además de disminuir complicaciones (infección, sangrado, perforación) evita la anestesia general y las suturas. Ofrece (especialmente en menores de 3 años) mayor sensibilidad (93%) y especificidad (98%) que los otros procedimientos diagnósticos. Se toman 2-3 muestras a 2-3 cm del margen anal (unión mucocutánea). Esto permite evaluar los casos de segmento ultracorto y evita la zona de 1-3 cm junto al ano que fisiológicamente carece de células ganglionares.

El diagnóstico se establece por la ausencia de células ganglionares en la submucosa y el plexo mientérico junto con la presencia de fibras colinérgicas hipertróficas, en las que mediante tinción histoquímica se demuestra un aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa. Esta última puede conducir a falsos negativos cuando se realiza en neonatos y prematuros en los que el plexo submucoso está poco desarrollado. Existen otras tinciones histoquímicas (enolasa neuroespecífica, like-neuropéptido Y, óxido nítrico sintetasa, lactato deshidrogenasa, succínico deshidrogenasa...) que ofrecen buenos resultados según los diferentes autores, pero su uso no está generalizado.

TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento siempre es quirúrgico. El objetivo final es reseca el segmento afecto, llevando el intestino con células ganglionares hasta el ano preservando la continencia. Por ello es muy importante preparar el colon para la cirugía, vaciándolo de heces mediante irrigaciones de suero salino y maniobras de dilatación anal. De ésta manera evitaremos la aparición de posibles episodios de enterocolitis y dejaremos un colon de calibre nor-

mal, previo a la cirugía. El procedimiento quirúrgico puede variar en función de las preferencias del cirujano. Sin embargo debido a la situación clínica previa y a la extensión del segmento afecto, habrá que tener en cuenta diferentes posibilidades:

- En aquellos casos que la dilatación del colon es importante o tras recuperarse de un episodio de enterocolitis, se debe realizar colostomía de descarga como paso inicial. El tiempo hasta la corrección definitiva puede variar, oscilando entre 46 meses después.
- En los casos de EH de segmento ultracorto limitada al esfínter anal interno, también llamada acalasia, existen varias opciones terapéuticas como pueden ser las dilataciones forzadas, la esfinterotomía o la aplicación de infiltraciones de toxina botulínica.
- Para los casos más habituales (afectación de rectosigma), se han realizado durante años las técnicas clásicas (Swenson, Duhamel, Soave). Todas ellas requieren varias intervenciones. Pero el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de laparoscopia pediátrica han permitido realizar la corrección definitiva en una sola intervención desde el momento del diagnóstico; con resultados a largo plazo, tanto de funcionalidad como de complicaciones, muy similares las técnicas clásicas. En los últimos años va ganando adeptos la técnica descrita por De la Torre, que no es mas que una variación de la técnica descrita por Soave, realizada por vía transanal.
- En situaciones de aganglionismo completo de colon, se tiende a realizar anastomosis directa del ileon terminal sano con el ano, evitando la realización de reservorios. En los raros casos de aganglionismo total o situaciones muy extensas que afecten a intestino delgado, el cuidado previo requiere importantes medidas de soporte (alimentación parenteral y/o enteral continua) de cara a preparar al paciente en las mejores condiciones posible para un futuro trasplante intestinal.

Por último, en la actualidad se encuentra en fases preliminares la investigación con células madre autólogas utilizadas para colonizar el colon agangliónico de niños con EH, y en el horizonte la manipulación genética.

PRONÓSTICO

La aparición en más de la mitad de los casos de complicaciones inmediatas o tardías hace que el pronóstico no sea tan halagüeño como en otras intervenciones pediátricas. Entre las complicaciones próximas a la intervención, y por orden de frecuencia, nos encontraríamos con excoriaciones perianales, íleo prolongado, deshiscencias, obstrucción intestinal e infecciones. Entre las tardías, que son las que van a condicionar la calidad de vida del paciente, destacan:

1. Enterocolitis

Dependiendo de las series, la desarrollan del 5-42% de pacientes y es la mayor responsable de la mortalidad. Esta se ha relacionado con las estenosis anastomóticas, malnutrición perioperatoria, EH de segmento largo, enterocolitis previa a la intervención y malformaciones asociadas (frecuente en S. de Down). En estos momentos se están haciendo estudios para comprobar si la administración postoperatoria de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis.

2. Incontinencia fecal

Es habitual observar deposiciones líquidas en número de 5-10 al día e incontinencia en el periodo postoperatorio inmediato. Es debido a la disfunción del esfínter y a la pérdida de superficie absorbente tras la resección del colon. La tendencia es hacia la normalización entre los 6 meses y el año siguiente a la cirugía en el 75-95%.

3. Estreñimiento

Afecta al 8-20% de pacientes y puede aparecer en los meses siguientes a la intervención, siendo más frecuente en aquellos en los que se realizaron técnicas quirúrgicas que conservan mayor cantidad de tejido agangliónico (Duhamel). Inicialmente debe ser manejado con tratamiento conservador (laxantes orales o enemas de limpieza). En casos de persistencia suele ser necesario realizar de nuevo estudios complementarios (biopsia, enema opaco, manometría) y en función de los resultados aplicar maniobras terapéuticas que van desde dilataciones forzadas, inyecciones de toxina botulínica, miomectomía o revisión quirúrgica.

4. Enuresis

Aunque habitualmente es considerada una complicación poco frecuente, revisiones recientes del tema cifran esta posibilidad en un 5 a 26% de pacientes. Es atribuida a lesión quirúrgica de la innervación pélvica o a neuropatías. El empleo de laparoscopia y el abordaje transanal de esta patología tratan de evitar esta complicación.

Un pequeño número de pacientes necesitan reintervención, pero a pesar de tantas complicaciones, el seguimiento por un equipo multidisciplinario (pediatra, cirujano pediátrico, psicólogo, fisioterapeuta pediátrico) consiguen que casi todos los pacientes tengan una buena continencia en la edad adulta y es excepcional que los varones sufran impotencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Amiel J, SproatEmison, GarciaBarcel— M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, ClementZiza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KKY, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PKH, Ceccherini I, Hofstra RMW, Fernandez R: Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 1-14.
- Belknap W: The pathogenesis of Hirschsprung disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2002; 18: 74-81.
- CattoSmith AG, Trajanovska M, Taylor RG. Longterm continence after surgery for Hirschsprung's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2273-2282.
- Dasgupta R y Langer J: Evaluation and management of persistent problems after surgery for Hirschsprung disease in a child. *J. Pediatr.Gastroenterol.* 2008; 46: 13-19
- de Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: A systematic review. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 496-505.
- Harricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 266-275.
- Kessman J : Hirschsprung's Disease. *Diagnosis and Management.* *Am. Fam. Physician.* 2006;74: 1319-22 y 1327-8
- McAlhany A y Popovich D: Hirschsprung disease. *Newborn Infant. Nurs. Rev.* 2007; 7: 151-154
- Theocharatos S, Kenny SE. Hirschsprung's disease: current management and prospects for transplantation of enteric nervous system progenitor cells. *Early Hum Dev* 2008; 84: 801-804.