6

Enfermedad de Hirschsprung

Julio de Manueles Jiménez

Introducción

La enfermedad de Hirschsprung (EH) fue descrita por primera vez en 1888 en dos lactantes por el pediatra de Copenhague Harald Hirschsprung. Era un estreñimiento grave acompañado de una dilatación e hipertrofia del colon. No se encontró una obstrucción mecánica que justificara el estreñimiento y la zona dilatada se consideró como 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 ascendente a una distancia variable e incluso del intestino delgado. También se observó que el tubo digestivo agangliónico conservaba su calibre normal. 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 inervación serían responsables de una alteración de la motilidad intestinal consistente esencialmente en una falta de relajación que impide la normal 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 pacientes pueden presentar un síndrome obstructivo temprano 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, siendo la biopsia rectal lo que confirma el diagnóstico al encontrarse ausencia de células ganglionares, hipertrofia de troncos nerviosos e incremento inmunohistoquímico de acetilcolinesterasa. Su tratamiento es quirúrgico por diferentes técnicas, aunque no se empleó con éxito hasta 1948, y consiste en resecar la zona con la inervación alterada. En estos 50 años se han ido haciendo intervenciones cada vez menos agresivas y más resolutivas.

Epidemiología

Clasificación. Según el segmento agangliónico se clasifica en tres grupos. Si no va más allá de la unión rectosigmoidea, se considera de segmento corto. Sería ultracorto si sólo ocupa unos centímetros yuxtanales o sólo el esfínter interno. Sería de segmento largo si el aganglionismo va más lejos de la unión rectosigmoidea.

Frecuencia. Dependiendo de distintas poblaciones se han encontrado frecuencias de

1 caso entre 5.000-10.000 nacidos vivos, con una tendencia a aumentar ligeramente por una sospecha mayor y un diagnóstico más precoz que disminuye la mortalidad sin diagnóstico. Es más frecuente en la raza blanca o recién nacidos a término. El aganglionismo de segmento corto es cuatro veces más frecuente en varones, pero sólo dos veces más en los de segmento largo. En el 80% de los casos el trastorno está sólo en el recto y aproximadamente una décima parte sería un aganglionismo ultracorto o distal; otro 10% ocuparía el recto y el sigma, y el 10% restante afectaría también el colon; por último, en contados casos además del colon estaría dañado el intestino delgado. Existen antecedentes familiares en un 7%, llegando a un 20% si se trata de una EH de segmento largo. En los estudios con muchos enfermos existen casos de hermanos.

Asociaciones. 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 Waardenberg, 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, hemimegancefalia, microcefalia, meningocele, epilepsia y resistencia a la insulina.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida y la patogenia se explicaría por una detención de la migración cefalocaudal de los precursores neuronales, derivados de la cresta neural, a lo largo del intestino durante la embriogénesis. Según esta patogenia, la EH sería una neurocristopatía. Las células de la cresta neural aparecen primero en estómago y duodeno –a la 7ª semana– y en el resto después –a la 12ª–. A esta edad los plexos de Auerbach y Meissner son visibles. También se ha apuntado que algunas características moleculares de la matriz extracelular de la pared intestinal impedirían que las células procedentes de la cresta neural la colonizaran.

Los procesos axonales de los nervios extrínsecos entran y se dispersan en el intestino estimulando la contracción, al no existir la oposición de las células ganglionares, provocando una obstrucción funcional del tramo agangliónico. Estos nervios extrínsecos tienen elementos sensoriales que poseen una función aún no explicada. Recientemente, técnicas tridimensionales inmunoquímicas 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 absortiva del intestino y contribuir tal vez a la aparición de la enterocolitis. También se sabe que el déficit del óxido nítrico –por una óxido-nítrico sintasa disminuida– podría explicar la espasticidad asociada a las regiones agangliónicas.

El intestino anterior a la zona agangliónica se dilata y se hipertrofia por el cúmulo de heces, gases y un peristaltismo inútil para vencer la obstrucción intestinal distal por la contracción tónica.

Genética

La EH es un modelo complejo de una malformación multifactorial, poligénica, autosómica dominante pero de penetración incomple-

ta dependiendo del sexo. Su expresividad es variable según el segmento agangliónico. Se han visto alteraciones en los cromosomas 2, 10 y 13, y se han descrito hasta el momento nueve genes que pueden estar relacionados con la enfermedad: RET, GDNF, NTN, ENDR-B, EDN3, ECE1, S0X10, SMADIP1 y el ZFHX1B. Las interrelaciones de estos genes están en su mayoría por elucidar. 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, 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, cuyas mutaciones además de estar relacionadas con la EH lo están con varios tipos de neoplasias, juega un papel sobresaliente en la formación del sistema nervioso entérico, junto con el factor neurotrófico derivado de la glía controlado por otro gen (el GDNF).

Clínica

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. El 99% de los lactantes a término eliminan el meconio en las primeras 48 horas de vida. Los prematuros eliminan más tarde el meconio, pero la EH es rara en prematuros. Considerando que sólo un 60% de los enfermos eliminan el meconio después de las 48 horas, tenemos que tener un grado de desconfianza con este signo. Todos los enfermos tendrían estreñimiento, aunque menos expresivo en los lactados a pecho.

Los recién nacidos y lactantes pequeños presentan con frecuencia clínica de *obstrucción intestinal*, distensión abdominal y vómitos biliosos. La inspección anal y el estudio radiológico permiten orientar el cuadro hacia una obstrucción mecánica, pero no excluir una EH. 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. Las obstrucciones mecánicas serían por atresia anal, estenosis anal, íleo meconial, atresia intestinal, microcolon izquierdo o tumores. Si la obstrucción no tiene una causa mecánica, además de hacernos pensar en la EH, tendríamos que pensar en hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, alteraciones electrolíticas del potasio, hipercalcemia o hipermagnesenemia y en raras alteraciones nerviosas o musculares.

A veces el cuadro que aparece, y más en neonatos, es de 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 intraluminar 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. 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 de estos niños, pase desapercibido el diagnóstico de EH; además en estos niños su hipotonía podría justificar el estreñimiento. Recientemente se ha apuntado que la

expresión reducida de los genes DCX1 y CDX2 en la mucosa podría estar asociada a la enterocolitis de la EH. La enterocolitis es responsable de la existencia de un 30% de mortalidad en esta enfermedad congénita.

Si el cuadro sólo es un estreñimiento moderado aunque sea de aparición neonatal, a pesar de que haya habido una eliminación tardía de meconio, se retrasará el diagnóstico de EH y el tratamiento también. La historia del niño muestra una dificultad creciente en la eliminación de las heces, se pueden palpar masas fecales en fosa iliaca izquierda y aún más lejos, incluso en todo el abdomen, y cuando se hace el tacto rectal el recto está vacío. Muchas veces al retirar el dedo se produce una emisión explosiva de heces líquidas y en migajas y gases, de olor fétido. En los niños con EH la aparición del estreñimiento es anterior a la introducción de alimentos sólidos y es excepcional la encopresis o la caída repetida de las heces. En los niños más mayores son frecuentes los gestos retentivos de las heces, el rechazo del inodoro y la ampolla rectal ocupada por grandes bolas fecales. Todos estos signos son frecuentes en el estreñimiento funcional. Por otro lado, en los niños con EH suele haber síntomas obstructivos 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 como tumores, malrotaciones, adherencias peritoneales, duplicaciones rectales, estenosis o un ano de situación más anterior no se resuelve con medidas diuréticas, ablandadores fecales o laxantes durante un período breve de tiempo, tenemos que pensar en la existencia de un aganglionismo.

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

Diagnóstico

El primer acercamiento al diagnóstico se puede hacer por radiología. Unas placas del abdomen en ambos planos pueden mostrar una distribución anormal del aire intestinal, el recto vacío y a veces signos de obstrucción. Los estudios con contraste inyectado cuidadosamente a mano y sin preparación previa, para ver mejor el cambio de calibre, pueden dibujar una zona estrecha proximal al ano seguida por una de transición en forma de embudo, y más lejos, una zona dilatada. Anatómicamente estos segmentos serían la zona agangliónica, la hipogangliónica y la ganglionar. El signo radiológico más importante de la EH es la zona de transición, más patente si coincide con el área rectosigmoidea, aunque el no verla no descarta la enfermedad. El tramo estrecho, menor de 1/3 del diámetro de la pelvis menor, en muchos casos tiene una apariencia dentada como resultado de unas contracciones no peristálticas. Tanto la zona estrecha como la dilatada pueden no verse antes de los 15 días de vida. Otro signo de interés que puede observarse es la retención del contraste más de 24 horas, que no es un signo específico pero puede ser el único en niños con una EH de segmento largo. Aunque el enema no da el diagnóstico, es particularmente útil en aquellos centros sin fácil acceso a otros servicios mejor dotados. Un enema normal fuera del período neonatal puede justificar un tratamiento médico, pero si estuviera alterado hay que derivar al paciente a un hospital que disponga de manometría, anatomía patológica y cirugía pediátrica.

En estos momentos sólo dos pruebas descartan la EH: la *manometría rectoanal* y la *biopsia de la pared rectal*. Debe hacerse en primer lugar la manometría por ser menos cruenta, y si es patológica, realizar el diagnóstico definitivo mediante el estudio histológico.

Manometría rectoanal. La prueba consiste en provocar una distensión rectal insuflando un balón de látex a una presión controlada, al tiempo que se estudian los cambios de presión en cada esfínter anal. Normalmente la distensión rectal provoca la relajación del esfínter interno –reflejo inhibitorio rectoanal– y la contracción del externo. En la EH la presión del esfínter interno no desciende e incluso puede aumentar o, lo que es lo mismo, el esfínter se contrae. La precisión de esta prueba es mayor del 90%, pero presenta problemas técnicos en lactantes pequeños. También hay que mencionar que los niños estreñidos de larga evolución pueden tener distendida la bóveda rectal por la presencia voluminosa de heces en recto, y puede suceder que la distensión del balón no provoque un reflejo inhibitorio sin que exista un aganglionismo.

El diagnóstico definitivo nos lo proporciona el *estudio histológico* de la pared rectal, con una sensibilidad y especificidad casi del 100% dependiendo de la calidad de las biopsias, número de secciones examinadas y la experiencia del anatomopatológo. Se toman dos o tres muestras generalmente por aspiración a 2 ó 3 centímetros del margen anal. Si se toman muestras más lejanas, puede pasar desapercibido un aganglionismo de segmento ultracorto, y si se toman más próximas, se puede hacer un diagnóstico falso ya que normalmente existe junto al ano una zona de 1-3 cm que fisiológicamente carece de células ganglionares. Los instrumentos utilizados deben garantizar la recogida de mucosa y parte de la submucosa rectal. Algunos aparatos modernos como el Solo-RBT mejoran una técnica que no es tan simple. La ausencia de células ganglionares teñidas con hematoxilina-eosina confirma el diagnóstico de EH. Un hallazgo que ayuda al diagnóstico es la presencia en la mayoría –pero no en todos– de una hipertrofia de fibras nerviosas en la submucosa que son prolongaciones de los nervios extrínsecos. La proyección de estos nervios dentro de la *muscularis mucosae* y lámina propia puede demostrarse con la tinción de la acetilcolinesterasa. El estudio de esta enzima tiene una especificidad del 100%, pero la sensibilidad es del 90%. Otros procedimientos histoquímicos, como las tinciones de la enolasa neuroespecífica, like-neuropéptido Y, óxido-nítrico sintasa, sinaptofisina, proteína S100 y otros, son usados por algunos autores pero no tienen mayor eficacia que la tinción de la acetilcolinesterasa.

Es probable que en un futuro próximo los procedimientos diagnósticos genéticos tengan una aplicación práctica.

En el momento de la intervención quirúrgica los cirujanos hacen biopsias que incluyen toda la pared para confirmar el diagnóstico, la extensión del mal y también para diagnosticar otras displasias neuronales que pueden acompañarle, como puede ser la displasia neuronal intestinal que lo hace hasta en un 25% de los casos. La ignorancia de otras displasias y de la extensión de la EH puede malograr una intervención quirúrgica.

Tratamiento

En la última década, el desarrollo de las técnicas quirúrgicas junto con los cuidados perioperatorios han hecho descender la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad, aunque han aumentado los casos familiares. Tan pronto como se hace el diagnóstico está indi-

cada la cirugía después de vaciar de heces el colon dilatado con irrigaciones y colocar al niño en una situación metabólica favorable. El procedimiento varía con el cirujano y se puede hacer en dos tiempos o resolver el caso en una sola intervención. En general los lactantes mayores y los niños se operan en un tiempo, y en los recién nacidos y lactantes pequeños se hace una primera intervención para hacer una ostomía de descarga y tomar biopsias, y después de los 6 meses se realiza la intervención definitiva. Clásicamente hay tres procedimientos quirúrgicos, que, por orden histórico, son los de Swenson, Duhamel y Soave, con sus defensores, sus dificultades y su morbilidad. La mejor asistencia pediátrica, la laparoscopia y la necesidad de reducir los costes hospitalarios han producido una explosión de nuevas opciones quirúrgicas y sus diferentes combinaciones. Algunas de estas opciones son: la reparación total desde el principio sin realizar estomas incluso en el recién nacido, el uso de laparoscopia para hacer una cirugía menos invasiva y la realización de una resección transanal o perineal ayudándose si es necesario con laparoscopia. Probablemente el mayor interés de las nuevas técnicas sea el que pueden hacer posible un tratamiento más específico para cada paciente. También hay que decir que aunque estas intervenciones sean factibles, seguras y reproducibles, sus resultados totales todavía no son conocidos porque las consecuencias funcionales no son evidentes hasta después de muchos años.

La EH de segmento ultracorto limitada al esfínter anal interno, llamada también acalasia, se trata haciendo una esfinterotomía. También se ha probado recientemente la infiltración del esfínter con toxina botulínica. Cuando todo el colon es aganglionar y a veces parte del íleon, hay que hacer una anastomosis ileoanal, semejante a la que se hace en la colitis ulcerosa, con un reservorio de intestino delgado para que el número de deposiciones diarias sea compatible con la vida social del niño y al mismo tiempo no se produzca un estancamiento de las heces. También se ha usado como reservorio parte del colon agangliónico. En los casos raros en los que está dañada una parte extensa de intestino delgado hay que pensar en un trasplante intestinal. Algunos pacientes necesitan una reintervención por problemas mecánicos de su intervención, zonas agangliónicas residuales con restos dilatados de colon y la asociación con una displasia neuronal entérica o una incontinencia grave.

Pronóstico

La aparición habitual 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, dehiscencias, obstrucción intestinal e infecciones. Entre las tardías destaca la enterocolitis, que puede darse hasta en un 25% de los casos y que es responsable de la mortalidad. Esta enterocolitis está en relación con las estenosis anastomóticas, malnutrición perioperatoria, EH de segmento largo, enterocolitis previa a la intervención y malformaciones asociadas. Otras complicaciones son las estenosis anastomóticas, obstrucción y prolapso rectal.

A pesar de tantas complicaciones, el seguimiento por un equipo interdisciplinario (pediatra, psicólogo, fisioterapeuta pediátrico y cirujano pediátrico) consigue que casi todos los pacientes tengan de adultos una buena continencia. Es excepcional que aparezcan alteraciones en la micción o impotencia en estos pacientes después de sufrir una cirugía pelviana.

Bibliografía

1. Amiel J y Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. J Med Genet 2001; 38: 729-39.
2. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. Am J Surg 2000; 180: 382-7.
3. Fotter R. Imaging of constipation in infants and children. Eur Radiol 1998; 8: 248-58.
4. Gao Y, Li G. Zhang X, Xu Q, Guo Z, Zheng B, Li P, Li G. Primary transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2001; 36: 1816-9.
5. Kapur RP. Developmental disorders of the enteric nervous system. Gut 2000; Suppl IV. 47: iv 81-3.
6. Kuyk EM van, Brugman-Boezeman ATM, Wissink-Essink M, Severijnen RSUM, Festen C, Bleijenberg G. Defection problems in children with Hirschsprung's disease: a biopsychosocial approach. Pediatr Surg Int 2000; 16: 1312-16.
7. Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Jasoni V. Pathogenesis of Hirschsprung's disease. J Pedriatr Surg 2000; 35: 1017-25.
8. Moog R, Becmeur F, Kauffmann-Chevalier P, Sauvage P. La chirurgie mini-invasive dans le traitement de la maladie de Hirschsprung. Ann Chir 2001; 126: 756-1.
9. Nakao M, Suita S, Taguch T, Hirosi R, Shima Y. Fourteen-year experience of acetylcholinesterase stainning for rectal mucosae biopsy in neonatal Hirschsprung's disease. J Pedriatr Surg 2001; 36: 1357-63.

NOTAS