

Enfermedad de Hirschsprung

Dr. Jaime Belkind-Gerson, Dr. J. Armando Madrazo-de la Garza*, Dr. Pedro Coello-Ramírez, Dr. J. Alberto García-Aranda, Dra. Solange Heller, Dr. Alfredo Larrosa

Expertos en Gastroenterología, Academia Mexicana de Pediatría, México, D.F., México.
*Coordinador

Resumen

La enfermedad de Hirschsprung resulta de una alteración congénita dada por la ausencia de neuronas o células ganglionares de los plexos intramurales intestinales. Ocurre aproximadamente en 1 de cada 5 000 nacimientos vivos, hay un predominio 4:1 de niños a niñas. La mayoría de los casos se presentan como una entidad nosológica única, pero hasta en 30% de los casos pueden coexistir otras alteraciones o síndromes. Se han reportado patrones hereditarios dominantes, recesivos y multigénicos, en la mayoría de los casos transmitidos con patrón hereditario multigénico. A su vez se han descrito 7 genes ligados a algunos casos de enfermedad de Hirschsprung. Dada la fuerza de la asociación, 3 de ellos se consideran “genes mayores” y otros “menores”.

En más de la mitad de los pacientes la edad de presentación es menor a un mes. Aproximadamente otro 25-30% de los casos se diagnostican antes del año de edad y el resto en pacientes mayores de 1 año. La presentación varía según la edad del paciente. Típicamente un lactante no evacuará meconio en las primeras 48 horas de vida, presentará distensión abdominal, vómito y constipación. En infantes mayores y en niños, los síntomas predominantes son aquellos relacionados a la constipación crónica. Cuando los datos clínicos sean sugestivos de la enfermedad, hay 3 procedimientos para llegar al diagnóstico: el estudio contrastado radiográfico, la manometría rectal y la biopsia rectal. Los primeros 2 sugieren el diagnóstico, la biopsia lo confirma.

El tratamiento de la Enfermedad de Hirschsprung es quirúrgico. La complicación más importante y causa frecuente de morbilidad y mortalidad es la enterocolitis. Ésta se puede presentar en cualquier fase de la enfermedad, aún después de la cirugía definitiva. Aproximadamente 75% de los pacientes logran continencia total después de la reparación quirúrgica.

Palabras clave. Enfermedad de Hirschsprung; diagnóstico; tratamiento.

El síndrome que ahora se conoce como la enfermedad de Hirschsprung (EH) fue descrita por primera vez por Harald Hirschsprung en 1887. En 1901, Tittel demostró la ausencia de células ganglionares en el recto. En 1938 Robertson y Kernohan notaron la asociación entre agangliosis distal y obstrucción intestinal y en 1948, Swenson y Bill informaron la primer cirugía definitiva para reparar esta condición.

Epidemiología

La EH ocurre aproximadamente en uno de cada 5 000 nacimientos vivos, sin predominio racial. Hay un predominio 4:1 de niños a niñas en el Hirschsprung clásico que se reduce a 2:1 en la agangliosis colónica total.

Etiología y fisiopatología

La EH resulta de una alteración congénita ocasionada por la ausencia de neuronas o células ganglionares de los plexos intramurales intestinales. Es decir tanto en los plexos mientéricos o de Auerbach como en los submucosos o de Meissner (segmentos específicos del intestino). Se ha considerado como una detención prematura de la migración cráneo-caudal de las células de la cresta neural, por lo que se conoce como una neurocristopatía.¹

La falta de células ganglionares del sistema nervioso entérico resulta en una falta de estimulación intrínseca parasimpática al intestino, sin impedir la estimulación de los nervios del sistema nervioso simpático extrínseco. Esto da lugar a una falta de relajación esfinteriana y a un aumento de tono del músculo intestinal. En diversos estudios, usando inmuno-tinciones específicas en tejidos obtenidos de pacientes con esta enfermedad, se ha reportado que algunos de los neurotransmisores involucrados en la contracción intestinal se encuentran muy disminuidos o ausentes en los segmentos intestinales afectados. Estos incluyen: polipéptido intestinal vaso activo, producto del gene relacionado a la calcitonina, encefalina y el

óxido nítrico; sugiriendo estos estudios que la inhibición parasimpática puede estar mediada por estos neurotransmisores. De manera converso, el neuropéptido Y se encuentra aumentado en los segmentos afectados, y posiblemente sea el responsable de la estimulación adrenérgica.

En estos pacientes además se pierde el reflejo esfinteriano inhibitorio a la distensión anal; a través de este reflejo normalmente se relajan las fibras del esfínter anal interno ante la distensión rectal. Este fenómeno no solo es importante en la fisiopatología de la enfermedad, sino que es el fundamento de una de las pruebas diagnósticas, la manometría rectal.

El colon distal es el segmento intestinal más afectado. La longitud del intestino sin células neuronales es variable. Aproximadamente 80% de los individuos con esta enfermedad presentan la enfermedad clásica, o variedad corta; con un segmento de agangliosis involucrando recto y en algunos casos parte del sigmoides. Veinte por ciento de personas afectadas con la EH presenta la variedad larga, donde el intestino agangliónico puede involucrar todo el colon e inclusive, en raros casos, parte o todo el intestino delgado.

Genética

La EH ocurre en la mayoría de los casos como una entidad nosológica única. Sin embargo, según la serie, se ha descrito que hasta en 30% de los casos pueden coexistir otras alteraciones o síndromes.¹ Entre éstas se encuentra el síndrome de Down (aproximadamente 10% de los casos de EH), el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2a, la enfermedad de Waardenburg, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome de Von Recklinghausen, el síndrome de apnea central y la braquidactilia tipo D.²

A pesar de que es una enfermedad que se presenta usualmente en forma esporádica, se han descrito varios casos familiares,^{3,4} donde más de un individuo en la familia está afectado. En el Hirschsprung clásico existe una historia familiar

positiva en 6 a 8% de los pacientes, mientras que en la agangliosis total más de 50% de pacientes tienen un familiar afectado. El riesgo de desarrollar la EH en un embarazo subsiguiente se calcula en 4% si es que un hijo(a) está afectado. Esto aumenta proporcionalmente cuanto más extenso sea el segmento intestinal afectado. Gracias a estudios de grandes números de familias con esta enfermedad, se han informado patrones hereditarios dominantes, recesivos y mutagénicos con la mayoría de los casos transmitidos con patrón hereditario mutagénico. A su vez se han descrito siete genes ligados a algunos casos de EH. Dada la fuerza de la asociación, tres de ellos se consideran "genes mayores" y otros "menores". Aunque se han descrito alteraciones en los cuatro genes menores enlistados en el cuadro 1, no parecen estas alteraciones ser suficientes por sí solas para causar la enfermedad, sino que a menudo se presentan en combinación con mutaciones en los "genes mayores".⁵⁻²⁷ El cuadro 1 enlista estos genes y su impacto clínico.

Presentación clínica

En más de la mitad de los pacientes, la edad de presentación es menor a un mes. Aproximadamente otro 25 a 30% de los casos se diagnostican antes del año de edad y el resto en pacientes mayores de un año. Entre 4 y 8% de los casos de enfermedad de Hirschsprung se diagnostican en bebés prematuros. Cabe mencionar que el diagnóstico en este grupo de edad es difícil, ya que existen frecuentemente alteraciones intestinales motoras transitorias en ellos, probablemente debido a inmadurez en los mecanismos motores pues se sabe que el sistema nervioso entérico continúa madurando por varios meses post natales.

La presentación varía según la edad del paciente. La típica de un lactante²⁸ incluye la incapacidad para evacuar meconio en las primeras 48 horas de vida, distensión abdominal, vómito y constipación. A menudo el cuadro clínico en esta edad es el de una obstrucción intestinal distal aguda con distensión abdominal y vómito

biliar. En este grupo de edad hay que descartar EH en todo caso de perforación de apéndice o ciego de causa no aparente.²⁹

En lactantes, preescolares y escolares, los síntomas predominantes son aquellos relacionados a la constipación crónica. Adicionalmente puede existir distensión abdominal, vómito, e historia retrospectiva de evacuación tardía de meconio, a diferencia de los lactantes menores y neonatos donde predomina el vómito y distensión abdominal, los niños mayores tienen síntomas predominantes de constipación.

El diagnóstico diferencial más importante es con la constipación crónica funcional. A diferencia de ésta, los pacientes con EH generalmente no presentan encopresis, mientras que a menudo tienen distensión abdominal y desnutrición. La constipación funcional tiende a ocurrir en niños mayores a un año de edad mientras que como se indicó anteriormente, un porcentaje importante de pacientes con EH se diagnostican en el neonato y lactante menor. El diagnóstico diferencial también incluye causas menos frecuentes como son: hipotiroidismo, deficiencia calórica nutricional, hipomotilidad secundaria a medicamentos, alteraciones neuromusculares generalizadas, sepsis neonatal e insuficiencia adrenal entre otras.

Los hallazgos al tacto rectal clásicamente demuestran un recto sin heces, frecuentemente un esfínter interno con deficiente relajación y un recto no dilatado sino estrecho representando el área agangliónica, que al dilatarse por el dedo del examinador, libera heces y gas explosivamente. A diferencia de esto, en el caso del paciente con constipación funcional crónica, el esfínter interno relaja, existen heces formadas en el recto que está dilatado y no se palpa un recto estrecho ni un área de transición.

Diagnóstico

Cuando los datos clínicos sean sugestivos de la enfermedad, hay tres procedimientos para llegar al diagnóstico: el estudio radiográfico contrastado, la manometría ano-rectal y la biopsia rectal.

Cuadro 1. Genes asociados a la enfermedad de Hirschsprung (EH)

Gen	Localización cromosómica	Impacto clínico
* RET5-9	10q11	Este gen codifica para un receptor del tipo de las cinasas de la tirosina. Defectos en este gen son los más comúnmente asociados a la EH Ciertas mutaciones de RET se asocian al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 Este gen es necesario para desarrollo normal del sistema nervioso entérico
* EDNRB10-14	13q22	Segunda causa genética más común causando EH En especial asociado a la variedad corta de la enfermedad Una sola copia del gene alterado resulta en EH Dos copias alteradas del gene resultan en la enfermedad de Waardenburg además de la EH Este gene es necesario para desarrollo normal del intestino
* SOX1015-17	22q13	Existe un modelo murino de EH con lesión a este gene Mutaciones de este gen resultan en Enfermedad de Waardenburg además de la EH
GDNF18,19	5p13	Codifica una proteína que es ligando del receptor RET, necesaria durante el desarrollo del sistema nervioso entérico
NTN20-22	19p13	También involucrada en activación del receptor RET
EDN311,14,23,24	20q13	Activa al receptor EDNRB en el desarrollo normal del intestino
ECE-122,25	1p36	Modifica EDN3 para activar EDNRB
SMADIP 1 y SIP126,27	2q22-q23	Codifican para SMAD1, EH con retardo mental y microcefalia

*Gene mayor

Estudio contrastado radiográfico (colon por enema)
De preferencia este estudio debe llevarse a cabo sin previa aplicación de enemas pues éstos al actuar liberan el gas y heces, descomprimen el intestino y pueden crear un resultado falso negativo.^{30,31} En vista lateral en fase de llenado, el recto que normalmente es la parte más gruesa del colon aparece disminuido en 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.³² Usualmente en la fase evacuatoria de este estudio es posible encontrar una zona de transición donde el colon sano y dilatado se une con el agangliónico que no relaja adecuadamente. En los casos de

agangliosis colónica total, el colon a menudo se nota pequeño, acortado, con bordes redondeados y sin área de transición, aunque existe mucha variación en estos casos. Este estudio es sugestivo aproximadamente en 80 a 90% de casos de EH y tiene un porcentaje de falsas negativas (biopsias con presencia de neuronas) de aproximadamente 30%.

Manometría ano-rectal

Este estudio evalúa el reflejo normal inhibitorio del esfínter interno anal a la distensión rectal.³³ Casi simultáneamente al dilatarse el recto con un pequeño globo, el esfínter interno (liso) anal se relaja y el externo (estriado) se contrae. En la enfermedad de Hirschsprung, el esfínter interno no se relaja e inclusive puede aumentar en tono ante la dilatación rectal. Este estudio puede realizarse en lactantes pequeños, ya que el reflejo normal recto-esfintérico está presente desde el día 12 de vida extrauterina. Los hallazgos en la manometría rectal son tan típicos para esta enfermedad que varios centros basan el diagnóstico de esta enfermedad con esta prueba. En series grandes, se considera un porcentaje falsos positivos de alrededor de 5% y falsos negativos de aproximadamente 25%.

Biopsia rectal

Se realizan dos tipos de biopsia para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung.³⁴ La biopsia submucosa rectal por succión y la biopsia rectal quirúrgica de toda la pared intestinal (*full-thickness*).³⁵ La biopsia por succión³⁶ es mucho menos invasiva, puede realizarse sin sedación y pocas complicaciones. Esta prueba aprovecha el hecho de que en la EH no existen neuronas en los plexos submucosos, por lo que una biopsia menos profunda y que sólo incluya la submucosa es suficiente para realizar el diagnóstico. La biopsia quirúrgica se utiliza en los casos donde no se cuenta con el equipo para realizar la biopsia por succión, o en los casos que los resultados de ésta sean dudosos. Esto normalmente sucede cuando la biopsia fue muy superficial o tomada

muy próxima a la línea dentada donde normalmente no hay células ganglionares. La biopsia quirúrgica sí incluye el músculo y normalmente más tejido que la biopsia por succión, aunque es más invasiva que la biopsia por succión y requiere uso de quirófano y anestesia, es necesaria para confirmar el diagnóstico en ciertos casos. La biopsia de pared entera puede inclusive realizarse laparoscópicamente.³⁷

Otro tipo de biopsia quirúrgica es la biopsia transoperatoria para explorar el nivel de la lesión; en estos casos el patólogo orienta al cirujano con respecto al nivel donde debe realizar la resección de tejido colónico afectado.

Las biopsias se procesan por medio de tinciones habituales como hematoxilina y eosina pero además se utilizan técnicas especiales como la tinción de acetilcolinesterasa^{38,39} con la cual es posible observar grandes plexos anormales de fibras nerviosas en la submucosa (Fig. 1). En ciertas ocasiones se utilizan inmunotinciones para elementos del cito-esqueleto neuronal o para neurotransmisores específicos para descartar la presencia de neuronas y hacer así el diagnóstico (Figs. 2 y 3).

Diagnóstico diferencial

En los lactantes mayores de tres meses y en niños, el diagnóstico diferencial más importante es la

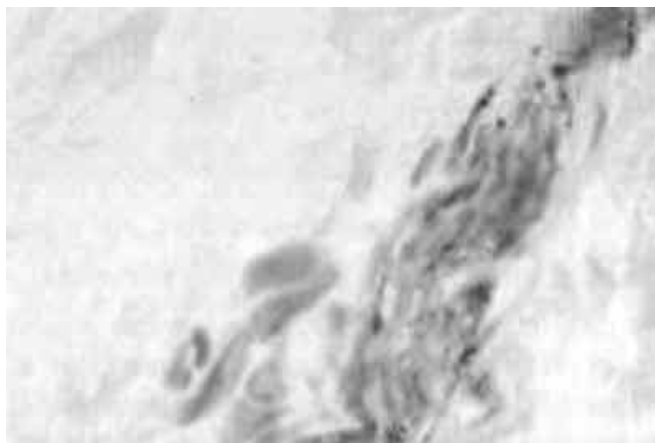


Figura 1. Plexo submucoso anormal en paciente con enfermedad de Hirschsprung. Inmunohistoquímica de sección de colon humano usando anticuerpo vs neurofilamento 40X.

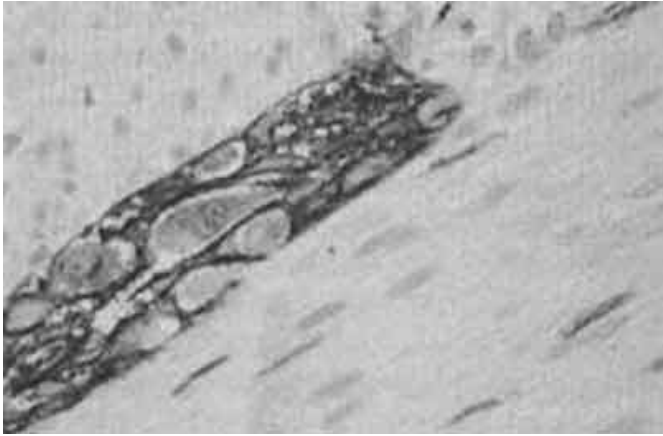


Figura 2. Ganglio mientérico normal que demuestra la presencia de neuronas (células ganglionares). Inmunohistoquímica de sección de colon humano usando anticuerpo vs P75 (*low affinity neurotrophin receptor*) 40X.

constipación crónica funcional.⁴⁰ En el caso de la constipación funcional, generalmente hay antecedentes de que el paciente por algún tiempo evacuaba sin constipación. Es frecuente que los pacientes con este síndrome se quejen de dolor abdominal crónico y que tengan un comportamiento de aversión a la defecación. También es frecuente la presencia de encopresis por rebosamiento. A la dígito inspección rectal se encuentra heces formadas llenando una ámpula rectal que a menudo está distendida. Todos estos hallazgos generalmente no son parte del cuadro clínico del paciente con EH.

En los lactantes menores, el diagnóstico diferencial es más amplio y engloba cualquier causa de obstrucción intestinal con distensión abdominal, vómito biliar e imposibilidad de evacuar.⁴¹ Basado en una cuidadosa historia, examen físico, estudios radiográficos, si estos apoyan una obstrucción intestinal baja, se deben descartar principalmente los síndromes de meconio espeso, atresias, duplicaciones y hernia inguinal estrangulada. Para esto, generalmente es necesario un examen contrastado del tracto gastrointestinal distal (colon por enema). También hay que descartar causas sistémicas que cursan con hipomotilidad intestinal como: sepsis, hipotiroidismo y alteraciones electrolíticas y metabólicas. Dependiendo de los resultados anteriores y de la evolución del paciente, si se sigue sospechando en EH, se debe

realizar manometría ano-rectal y biopsia rectal. Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen otros síndromes mucho menos frecuentes que cursan con problemas motores de colon, entre estos están: displasia neuronal intestinal, neuropatías viscerales primarias, neuropatías viscerales familiares sin o con manifestaciones extraintestinales, neuropatía visceral familiar con hipertrofia pilórica, intestino acortado y mal rotación, neuropatía visceral familiar con componente neurológico, neuropatía visceral familiar, y neuropatías esporádicas (no familiares). La displasia neuronal intestinal puede estar asociada a EH.⁴² En estos casos el diagnóstico es histopatológico y el colon resecado debe, en forma ideal, de incluir el segmento de aganglionosis y el de displasia neuronal. El resto de los síndromes mencionados son raros y generalmente fácilmente distinguibles de la EH por lo que no se describirán en esta revisión.

Tratamiento

El tratamiento de la EH es quirúrgico. Las metas generales de las diferentes técnicas quirúrgicas para esta enfermedad son: reseca el área agangliónica para reestablecer el tránsito normal del bolo fecal y la eliminación del tono aumentado del esfínter anal interno para idealmente permitir una defecación normal sin constipación residual

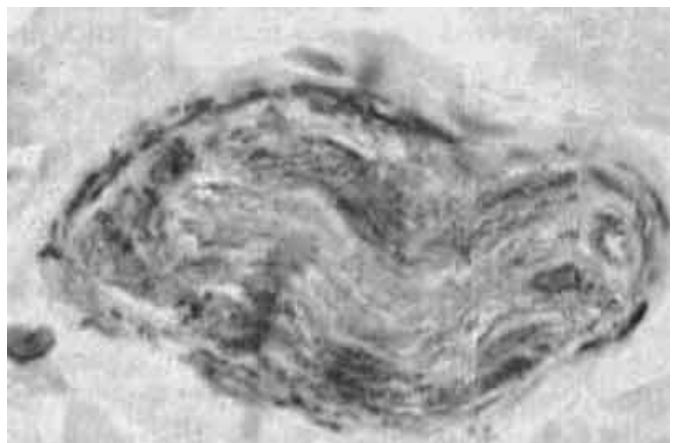


Figura 3. Ganglio submucoso de un paciente con enfermedad de Hirschsprung. Nótese la ausencia de neuronas (células ganglionares). Inmunohistoquímica de sección de colon humano usando anticuerpo vs neurofilamento 40X.



Figura 4. Técnicas quirúrgicas para reparación de la enfermedad de Hirschsprung.

ni problemas de incontinencia. Para dicho efecto se utiliza una de tres técnicas según cada centro y cada cirujano: la operación de Swenson, la de Duhamel-Martin y la de Soave-Boley (Fig. 4).

La primera técnica en describirse fue la de Swenson, quien la utilizó en 1957. En este caso, a través de un abordaje abdominal se reseca el colon agangliónico haciendo una disección cuidadosa de la pared del recto para evitar lesionar los nervios del sistema genitourinario. El colon agangliónico se evierte sacándolo por el canal anal donde es resecado. El colon gangliónico se anastomosa en el perineo usando un pequeño remanente del canal anal. Este procedimiento más tarde se modificó, ya que frecuentemente los pacientes operados por esta técnica presentaban enterocolitis que podía ser de repetición. Por esta razón, en 1964 Swenson sugirió realizar una esfinterectomía parcial interna. A pesar de que es la técnica menos usada para el tratamiento de la EH, la técnica de Swenson se sigue utilizando con buenos resultados.

En 1960, Bernard Duahmel propuso la cirugía que ahora lleva su nombre. Ésta se modificó en 1967 por Martín.⁴³ En ésta, el colon gangliónico se baja por detrás del recto distal agangliónico para después realizar una anastomosis latero-lateral entre colon sano y colon agangliónico. El resultado de esta anastomosis es un neo-recto que tiene una pared anterior agangliónica y una posterior

con células ganglionares. El resto del colon agangliónico, proximal a la anastomosis, se reseca.

En 1964, Franco Soave describió un tercer procedimiento quirúrgico. La cirugía de Soave,⁴⁴ que fue más tarde modificada por Boley, consiste en reseca sólo la mucosa del recto distal agangliónico. El colon gangliónico se libera y se baja, pasando por el manguito de músculo restante de recto. Al nivel de las columnas de Morgagni se anastomosa el colon gangliónico con el músculo agangliónico restante de recto. El músculo que permanece en el recto distal permite mejor continencia al paciente.

Previa a la cirugía definitiva, era usual realizar una colostomía para descomprimir el colon proximal y de esta manera lograr mejores condiciones para la anastomosis. En la actualidad, en gran parte porque el diagnóstico se realiza de manera más temprana, cuando no existe o es poca la dilatación proximal, la colostomía puede obviarse y la reparación realizarse en un solo tiempo.^{45,46}

En los casos de aganglioneosis colónica total se pueden realizar las tres técnicas anteriormente mencionadas. Algunas modificaciones que se han reportado como útiles en estos pacientes incluye la modificación de Martín en la cirugía tipo Duhamel pero con una anastomosis latero-lateral más larga, permitiendo una superficie colónica de absorción de agua más extensa y por lo tanto menos diarrea. Cuando la aganglioneosis es total e incluye el intestino delgado, sólo pueden brindarse medidas de soporte, centrándose en la alimentación parenteral, y como reparación la única opción en la actualidad es el trasplante intestinal.

La técnica de reparación de la EH de segmento ultra corto es una miomectomía posterior longitudinal.⁴⁷ Con ésta se lleva a cabo una esfinterotomía posterior. El tejido resecado se debe analizar cuidadosamente para buscar un área de transición y de esta manera confirmar el diagnóstico.

Complicaciones

La complicación más importante y causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los

pacientes con EH es la enterocolitis. Ésta se puede presentar en cualquier fase de la enfermedad, aún después de la cirugía definitiva.⁴⁸ De hecho, esta complicación se presenta más frecuentemente después de la cirugía correctiva (6 a 33% de los casos). Los datos tempranos de la enterocolitis son: distensión abdominal, diarrea, vómito, fiebre, letargo y presencia de sangre en las evacuaciones. La presencia de diarrea explosiva, a menudo con sangre, debe alertar al clínico la posibilidad de esta complicación en cualquier paciente con una historia de constipación importante, aún antes de haberse hecho el diagnóstico de EH. Esto es porque pacientes que no han sido diagnosticados con esta enfermedad pueden debutar con una enterocolitis (entre 10 y 24% de pacientes con EH inician con enterocolitis); más tarde el cuadro se complica con perforación colónica y choque séptico y/o hipovolémico.

La presentación de este cuadro puede ser leve e inclusive sugestiva de una enteritis infecciosa, o puede ser fulminante con progresión rápida a perforación y choque, en algunos casos a pesar del tratamiento. A la exploración física además de los datos de enfermedad sistémica (letargo, fiebre, etc.) es frecuente encontrar distensión abdominal con o sin dolor a la palpación. Los ruidos peristálticos pueden estar aumentados o disminuidos. Al tacto rectal es frecuente provocar una evacuación explosiva al descomprimir el colon distal. La placa simple de abdomen puede demostrar niveles hidroaéreos, dilatación colónica y/o de intestino delgado, edema de las paredes intestinales y frecuentemente falta de progresión de gas intestinal. Las pruebas de laboratorio frecuentemente demuestran desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica, hipoalbuminemia, datos de hemoconcentración y leucocitosis.

El tratamiento de esta complicación comprende la descompresión intestinal distal, el tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico y de la acidosis y a menudo el uso de antibióticos de amplio espectro. La descompresión rectal generalmente se logra con una sonda rectal y uso

de enemas evacuantes con solución salina. Los antibióticos usados deben cubrir la flora habitual del intestino pero además deben seleccionarse o cambiarse según los resultados de los coprocultivos que se realicen al ingreso. Las pruebas de heces deben incluir la búsqueda de *Clostridium difficile* ya que existe evidencia de que éste puede contribuir a la fisiopatología de esta enfermedad.⁴⁹ En casos que se encuentre este microorganismo puede agregarse metronidazol o vancomicina al régimen de antibióticos ya sea por vía sistémica o inclusive agregándolo a la solución salina usada para los enemas de repetición.

Como la enterocolitis es una complicación observada frecuentemente después de la cirugía para la EH, los padres deben ser alertados de esta posibilidad y deben aprender a reconocer los datos tempranos de esta entidad para que se instituya tratamiento inmediatamente. En los casos de enterocolitis recurrente, debe de revisarse las biopsias y pieza quirúrgica para asegurarse de que la anastomosis se realizó a nivel gangliónico. También el clínico debe de cerciorarse que no exista área de estenosis distal, ya sea como estenosis anastomótica o de esfínter anal. Esto se logra a través del examen digital rectal, de estudios contrastados radiográficos y de la manometría rectal. En ciertos casos es necesario el re-biopsiar el colon distal para descartar la posibilidad de la presencia de colon agangliónico residual.

Pronóstico

El pronóstico de esta enfermedad después de la reparación quirúrgica varía según la serie retrospectiva.⁵⁰ La más reciente de éstas se publicó en 1996 por Moore y col.⁵¹ donde informan los resultados de entrevistar a 178 de 330 pacientes operados por EH entre 1957 y 1990 en el Hospital Pediátrico de la Cruz Roja de Capetown, Sudáfrica. La enterocolitis post-quirúrgica se presentó en 11% de los casos. Problemas de disfunción sexual, constipación residual, y problemas para la micción se presentaron en menos de 10% de los casos; mucho menos después de la cirugía de Swanson que la de Duhamel.

Setenta y cinco por ciento de los pacientes tenían continencia total y 22% tenían incontinencia parcial, especialmente en las noches.

Aunque el tratamiento de esta enfermedad es cada vez más exitoso, existen aún muchos aspectos de su fisiopatogenia que se desconocen. Es posible que en el futuro puedan encontrarse todos los genes asociados a esta enfermedad y con esto lograr un diagnóstico más temprano, pero por el momento la

mayoría de los casos de la EH parecen ser multifactoriales. Por otro lado, se están logrando adelantos importantes en el entendimiento de que factores tróficos son importantes para el desarrollo, migración, diferenciación y supervivencia de las neuronas intestinales. Es factible que ante la deficiencia comprobada de alguno de estos factores pudieran algún día instituirse tratamientos de reemplazo, ya sea en forma exógena o como terapia génica.

HIRSCHPRUNG'S DISEASE

Hirschprung's disease (HD) results from a congenital absence of intramural intestinal neurons. It presents in approximately 1 in 5 000 live births with a 4:1 male predominance. Most cases are isolated, but up to 30% may be part of a syndrome. Multigenic, dominant and recessive patterns of inheritance have been reported with a predominance of the multigenic pattern. There is a link to 3 "major genes" and 4 "minor genes" which have been found to be associated with HD. More than half of patients present clinically before the age of 1 month, and 25-30% are diagnosed before 1 year of age. Typical presenting symptoms in infants are: inability to pass meconium within 48 hours from birth, abdominal distention and vomiting. In older infants and children, symptoms are predominantly those of constipation. The diagnosis is made using contrast studies and rectal manometry which suggest the disease; rectal biopsy confirms it. The treatment for HD is surgical, by removing the affected colonic segment followed by anastomosis between healthy proximal and distal colon. The 3 widely used techniques are those described by Swenson, Duhamel-Martin and Soave-Boley. Enterocolitis is the most serious complication of HD and can occur at any time, even after corrective surgery. Approximately 75% of patients achieve total continence after surgery.

Key words. Hirschsprung disease.

Referencias

1. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet* 2001; 38: 729-39.
2. Masumoto K. Ondine's curse associated with Hirschsprung disease and ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 83-6.
3. Reyna TM. Familial Hirschsprung's disease: study of a Texas cohort. *Pediatrics* 1994; 94: 347-9.
4. Russell MB. Familial occurrence of Hirschsprung's disease. *Clin Genet* 1994; 45: 231-5.
5. Attie T. A 7 bp deletion of the RET proto-oncogene in familial Hirschsprung's disease. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1439-40.
6. Ayuso C, Ibanez A, Sancandi M. Incidence of RET mutations in patients with Hirschsprung's disease. *Am J Med Genet* 2000; 90: 80-1.
7. Cramer J. RET mutation profile and variable clinical manifestations in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung's disease. *Lancet* 2002; 359: 1200-5.
8. Geneste O. Two distinct mutations of the RET receptor causing Hirschsprung's disease impair the binding of signaling effectors to a multifunctional docking site. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1989-99.
9. Ponder BA. The gene causing multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). *Ann Med* 1994; 26: 199-203.
10. Boardman JP. A novel mutation in the endothelin B receptor gene in a patient with Shah-Waardenburg syndrome and Down syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 646-7.
11. Fuchs S. Functional characterization of three mutations of the endothelin B receptor gene in patients with

Hirschsprung's disease: evidence for selective loss of Gi coupling. *Mol Med* 2001; 7: 115-24.

12. Furuya S. Localization of endothelin-A and -B receptors during the postnatal development of rat cerebellum. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 307-24.

13. Kurihara H. Endothelin and neural crest development. *Cel Mol Biol* 1999; 45: 639-51.

14. Matsushima Y. A mouse model of Waardenburg syndrome type 4 with a new spontaneous mutation of the endothelin-B receptor gene. *Mammalian Genome* 2002; 13: 30-5.

15. Dutton KA. Zebrafish colourless encodes sox10 and specifies non-ectomesenchymal neural crest fates. *Development Suppl* 2001; 128: 4113-25.

16. Pingault V. The SOX10 transcription factor: evaluation as a candidate gene for central and peripheral hereditary myelin disorders. *J Neurol* 2001; 248: 496-9.

17. Sham MH. Novel mutations of SOX10 suggest a dominant negative role in Waardenburg-Shah syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: E30.

18. Mograbi B. Glial cell line-derived neurotrophic factor-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and Akt activities exert opposing effects on the ERK pathway: importance for the rescue of neuroectodermic cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 45307-19.

19. Shen L. Gdnf haploinsufficiency causes Hirschsprung-like intestinal obstruction and early-onset lethality in mice. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 435-47.

20. Baloh RH. TrnR2, a novel receptor that mediates neurturin and GDNF signaling through Ret. *Neuron* 1997; 18: 793-802.

21. Inoue K, Shimotake T, Iwai N. Mutational analysis of RET/GDNF/NTN genes in children with total colonic aganglionosis with small bowel involvement. *Am J Med Genet* 2000; 93: 278-84.

22. Martucciello G. Pathogenesis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1017-25.

23. Shanske A. Hirschsprung disease in an infant with a contiguous gene syndrome of chromosome 13. *Am J Med Genet* 2001; 102: 231-6.

24. Sidebotham EL. Localization and endothelin-3 dependence of stem cells of the enteric nervous system in the embryonic colon. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 145-50.

25. Hofstra RM. A loss-of-function mutation in the endothelin-converting enzyme 1 (ECE-1) associated with Hirschsprung disease, cardiac defects, and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 304-8.

26. Amiel J. Large-scale deletions and SMAD1P1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with involvement of midline structures. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1370-7.

27. Cacheux V. Loss-of-function mutations in SIP1 Smad interacting protein 1 result in a syndromic Hirschsprung disease. *Human Mol Genet* 2001; 10: 1503-10.

28. Lall A, Gupta DK, Bajpai M. Neonatal Hirschsprung's disease. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 583-8.

29. Ajayi OO. Hirschsprung's disease in the neonate presenting as cecal perforation. *Pediatrics* 1969; 43: 102-6.

30. Reid JR. The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 681-4.

31. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? *Am J Dis Child* 1986; 140: 881-4.

32. Fotter R. Imaging of constipation in infants and children. *European Radiol* 1998; 8: 248-58.

33. Osatakul S, Patrapinyokul S, Osatakul N. The diagnostic value of anorectal manometry as a screening test for Hirschsprung's disease. *J Med Assoc Thailand* 1999; 82: 1100-5.

34. Aldridge RT, Campbell PE. Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 475-90.

35. Qualman SJ. Diagnosis of Hirschsprung disease using the rectal biopsy: multi-institutional survey. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 588-96.

36. Campbell PE, Noblett HR. Experience with rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1969; 4: 410-5.

37. Mazziotti MV, Langer JC. Laparoscopic full-thickness intestinal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 54-7.

38. Garrett JR, Howard ER, Nixon HH. Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. A cholinesterase and catecholamine histochemical study. *Arch Dis Child* 1969; 44: 406-17.

39. Nakao M. Fourteen-year experience of acetylcholinesterase staining for rectal mucosal biopsy in neonatal Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1357-63.

40. Loening-Baucke V. Constipation in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 556-61.

41. Pressman A. Acute perforated neonatal appendicitis associated with chorioamnionitis. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 204-6.

42. Schmittbecher PP. Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia - a frequent association with implications for the postoperative course. *Pediatr Surg Internat* 1999; 15: 553-8.

43. Martin LW, Caudill DR. A method for elimination of the blind rectal pouch in the Duhamel operation for Hirschsprung's disease. *Surgery* 1967; 62: 951-3.

44. Soave F. Endorectal pull-through: 20 years experience. Address of the guest speaker, APSA, 1984. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 568-79.

45. Dodero P, Magillo P, Scarsi PL. Total colectomy and straight ileo-anal soave endorectal pull-through: personal experience with 42 cases. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 319-23.

46. Mir E. Primary Duhamel-Martin operations in neonates and infants. *Pediatr Internat* 2001; 43: 405-8.

47. Neilson IR, Yazbeck S. Ultrashort Hirschsprung's disease: myth or reality. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1135-8.

48. Blane CE, Elhalaby E, Coran AG. Enterocolitis following endorectal pull-through procedure in children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 164-6.

49. Thomas DF. Enterocolitis in Hirschsprung's disease: a controlled study of the etiologic role of *Clostridium difficile*. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 22-5.

50. Bai Y. Long-term outcome and quality of life after the Swenson procedure for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 639-42.

51. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1496-502.