

Enfermedad de Hirschsprung. Pasado, presente y futuro

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry

Individuo de Número, Sillón VIII

RESUMEN

Se presenta en esta ocasión un breve recuento de la historia de la enfermedad de Hirschsprung o megacolon agangliónico, conocido desde la famosa descripción del profesor Hirschsprung en 1886 y los puntos de estudio son: descripción clínica, síntomas, estudios para llegar al diagnóstico exacto y tratamiento hasta la actualidad. Agrupada hoy día entre las enfermedades denominadas “multifactoriales”, en las que el componente genético está claro (en este caso el proto-oncogene RET), pero existen otros factores ambientales y/o genéticos que modulan la enfermedad y pueden hacer que en dos personas con la misma secuencia del gen, una padezca la enfermedad y la otra no. Aquí es donde reside la importancia de su estudio, para disponer de mayor y mejor conocimiento que permita, en el futuro, explicar la razón de esta y otras patologías, optimizar su tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Megacolon congénito. Neurocristopatía. Proto-oncogene RET. Hirschsprung.

SUMMARY

This time we present a brief overview of the history of Hirschsprung's disease or aganglionic megacolon known from the famous description of Hirschsprung professor in 1886. His description of clinical symptoms, studies to reach the accurate diagnosis and treatment through the years until today. Framed today among the diseases called “multifactorial” where the genetic component is clear (in this case the RET proto-oncogene), but other genetic environmental factors and / o genetics modulate the disease and can make two people with the same sequence of the gene have the disease and another does not. This is where the importance of their study, to provide more and better knowledge to, in the future, explains the reason for this and other conditions to optimize treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords: Aganglionic megacolon. Neurocristopathy. RET proto-oncogene. Hirschsprung

INTRODUCCIÓN

El megacolon agangliónico o enfermedad de Hirschsprung, se caracteriza por la ausencia, en un segmento intestinal, de las células ganglionares de los plexos mientéricos y submucosos del sistema neuroentérico. Se atribuye a la falta de migración de las células de la cresta neural en etapas precoces de la vida fetal, considerada hoy día como una neurocristopatía (1). Afecta aproximadamente a 1 de cada 5 000 recién nacidos vivos y predomina en el sexo masculino (4:1). Afecta siempre al recto y se extiende en continuidad y en sentido proximal, afectando una longitud variable del colon e incluso hasta del intestino delgado. En el 75 %-80 % de los casos la afectación es rectosigmoidea.

En el segmento intestinal patológico se produce pérdida de la actividad motora peristáltica normal junto con un incremento importante del tono de la pared intestinal, que resulta en obstrucción funcional grave. Como consecuencia de la obstrucción, el intestino proximal sano se dilata y acumula gran cantidad de contenido fecal, adquiriendo por la dilatación el aspecto de megacolon típico de los casos avanzados y no tratados.

Historia

En 1691 Federici Ruysch de Ámsterdam, había descrito en una niña de 5 años una dilatación gigantesca del colon en una autopsia (*Observationum Anatomico-Chirurgicarum Centuria*) (2).

El profesor de pediatría, Harald Hirschsprung, en Berlín en 1886, hizo su famosa demostración de la rara dilatación e hipertrofia del colon en un

niño de 8 meses con historia de estreñimiento desde el nacimiento. Este niño falleció al poco tiempo.

Hirschsprung en 1904 denominó esta enfermedad dilatación congénita del colon, Mya (4) originó el nombre de megacolon congénito, y solo unos años después se usó el de enfermedad de Hirschsprung (EH).

La denominación de megacolon congénito fue un error, ya que luego fue demostrado que el segmento enfermo se encontraba en el segmento distal del colon (rectosigmoideo) y no en el dilatado, luego de la demostración de ausencia de células ganglionares de los plexos (Tittle y



Figura 1. Profesor Harald Hirschsprung (3).

Dalla Valle) (2).

Fisiopatología

La ausencia total de células ganglionares, descrita en dos niños con la enfermedad, correspondió a Dalle Valle con demostración de aquella anomalía en la porción proximal del colon, corroborado este hallazgo por Tiffin y col. (2).

Ehrenpreis luego estudió varios enfermos en quienes expuso la clínica y signos radiológicos. Swenson y Bill en 1948 (4), presentaron la clínica y evidencia radiológica de la enfermedad, representada como un área de espasmo en el recto sigmoideo o en el recto causando obstrucción y solo, con la remoción por medio de una recto-sigmoidectomía se podía curar la enfermedad.

Clínica

Los síntomas y signos se presentan desde el recién nacido en alrededor del 80 % de los casos: retraso en expulsión del meconio, distensión abdominal, vómitos que conllevan a una enterocolitis con complicaciones como perforación intestinal si no se llega a un diagnóstico a tiempo. Luego aparecen síntomas como constipación crónica, fecalomas y falta de crecimiento.

El diagnóstico diferencial debe ser hecho con obstrucciones mecánicas (atresias, estenosis, ileo meconial, malformaciones ano rectales y duplicaciones entéricas) o funcionales (Síndrome de tapón de meconio, íleo paralítico o peritonitis).

Manejo inicial

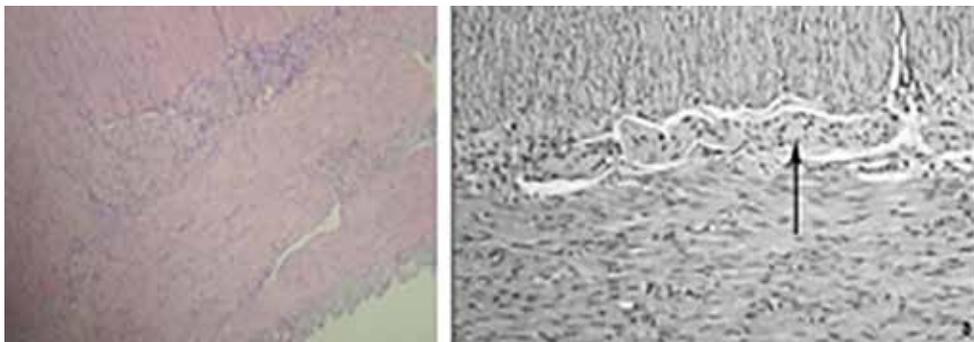


Figura 2. Ausencia de células ganglionares e hipertrofia de los nervios. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas Caracas (HCC), Caracas.



Figura 3. Orvar Swenson (4).

El objetivo es tratar la obstrucción intestinal. En el recién nacido, la exploración digital (tacto), instrumental o la instilación rectal de solución salina isotónica en pequeña cantidad, puede provocar la expulsión de gas y materias fecales para aliviar la obstrucción. Al usar otras medidas como remoción de impactaciones fecales o colostomía, la instrumentación puede provocar perforaciones intestinales, por tanto deben ser realizadas por personas idóneas.

Radiología

El estudio radiológico convencional se debe realizar con una imagen simple, acostado y otra de pie, observándose dilatación de asas intestinales sobre todo del colon recto- sigmoides. El estudio contrastado con bario para la EH

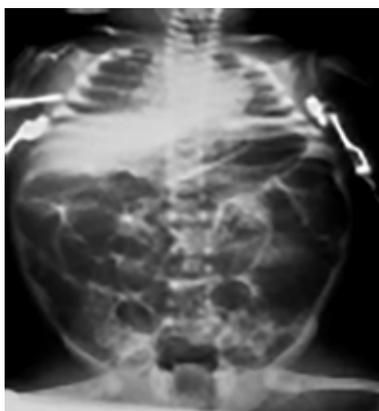


Figura 4. Distensión y enterocolitis. (Rx de paciente privado del HCC).

tiene sus detalles como son: no preparación del intestino, instilación del medio de contraste lentamente previa colocación de una sonda con balón, en los márgenes del ano y observación bajo pantalla fluoroscópica; tan pronto el medio traspase la zona de transición debe suspenderse la instilación del contraste; esta zona se observa mejor en proyecciones laterales u oblicuas.

Manometría

La distensión del recto con aire, en balones insertados en el canal anal estimula en un sujeto normal la aparición del llamado reflejo recto-anal inhibitorio de relajamiento del esfínter interno, lo contrario sucede en la persona con EH donde hay relajación del esfínter interno y más bien aparece una contracción marcada del mismo por acción predominante del simpático. Este reflejo aparece en el recién nacido pero su comprobación manométrica no es confiable sino después del mes de nacido.

Biopsia rectal: El diagnóstico definitivo se realiza por este método, obtenida a 3 cm por encima de la línea muco-cutánea del ano. Esta puede realizarse de tres formas:

- a) Quirúrgica por incisión. (Lynn)
- b) Por succión.
- c) Sacabocado.

Tratamiento

Pocas operaciones han sido aceptadas tan



Figura 5. Rx con contraste (bario). (Paciente privado del HCC).

rápida como la de Swenson (4), realizada en muchos centros pediátricos del mundo y modificada por otros, pero siempre, bajo el mismo concepto: reseca total o parcialmente el segmento agangliónico y usar el colon normal para ayudar a propulsar las heces estancadas hacia el exterior, y aliviar a los niños de la obstrucción parcial o total que tanto traumatiza a ellos y sus familiares.

En el Servicio del Hospital Universitario de Caracas dirigido por el Dr. Hernán Quintero U., operamos niños con EH, modificando la técnica de Soave-Boley (5,6). Y en 1995 presentamos ante la Academia Nacional de Medicina (8) 150 casos por la técnica que denominamos Soave-modificada: "Descenso endorrectal del colon

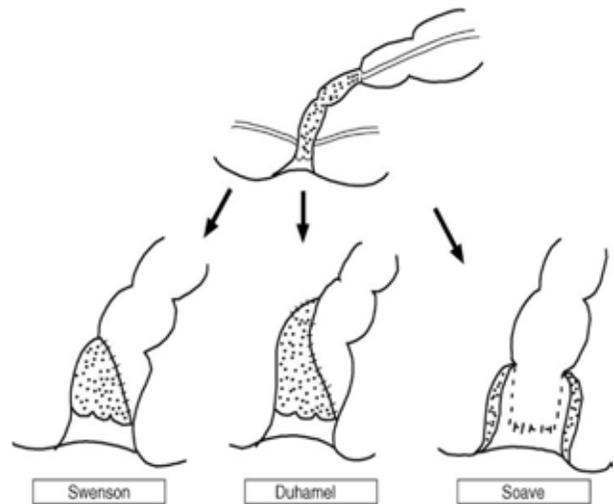


Figura 7. Comparación de las técnicas de Swenson, Duhamel y Soave.

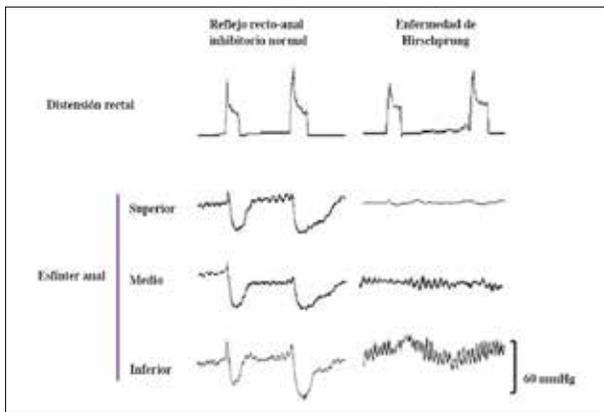


Figura 6. Resultados de la manometría en el paciente normal y con enfermedad de Hirschsprung.

gangliónico a través de un rectosigmoide desprovisto de mucosa y reseca en su pared posterior totalmente, con anastomosis primaria término terminal del colon a la mucosa evertida en forma festoneada con puntos separados, supra pectínea”.

Después de 1995, Georgeson (9) presentó los primeros 12 casos operados por lo que él denominó “Descenso endoanal asistido por laparoscopia (la disección intra abdominal) y operación de Soave por vía perineal”. Técnica de gran utilidad en cirugía de recién nacidos.

De la Torre-Mondragón (10), describió en el Journal of Pediatric Surgery, los primeros cinco casos según los que realizó todos por vía perineal. Esta técnica es ideal para recién nacidos y con segmento corto de aganglionosis, sin embargo,

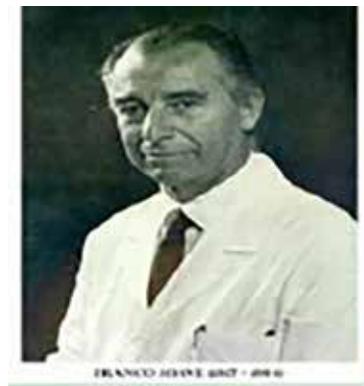
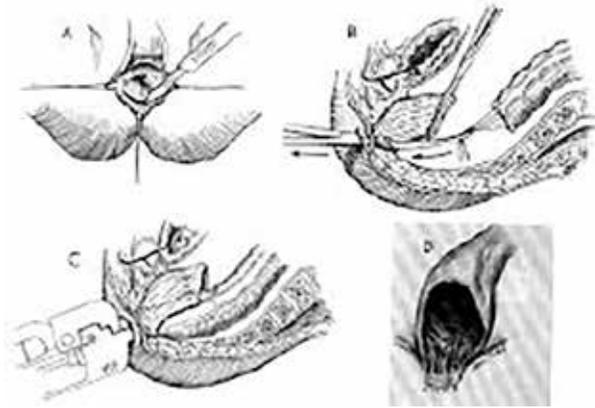


Figura 8. Dr. Franco Soave (6).



Figura 9. Dr Bernard Duhamel (7).



Figuras 10. Operación de Duhamel con máquinas autosuturadoras.

puede ser usada en forma combinada con acceso laparoscópico o abierto la parte abdominal. Técnica usada por nosotros en los últimos casos.

Consideraciones actuales y futuro del tratamiento de la EH.

La EH se considera una neurocristopatía, es decir un defecto de migración de las células de la cresta neural, que se sucede entre las semanas 5 y 12 de gestación (11). El protooncogén RET se expresa en los precursores neuronales entéricos durante la colonización del tracto intestinal en el desarrollo embrionario. Este gen es miembro de la superfamilia de las cadherinas y codifica un receptor Tirocina Quinasa. Los receptores son moléculas.

El GEN RET, situado en el brazo largo del



Figura 11. Dr. Hernán Quintero Uzcátegui.

cromosoma 10, se detecta 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 de EH.

Los receptores son moléculas de la superficie celular que traducen señales implicadas en el crecimiento y diferenciación celular, las mutaciones y polimorfismos en la secuencia de este gen pueden alterar tanto su expresión como su función lo que se considera actualmente ser causa de la enfermedad.

Este gen está también involucrado en otras enfermedades de tipo endocrino (11), como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) y el carcinoma medular de tiroides. La presencia



Figura 12. Técnica de De la Torre-Mondragón, colocación de referencias y anastomosis colo-rectal.

de SNPs (11) podría determinar el desarrollo de la enfermedad, y sus diferentes combinaciones (haplotipos) podrían causar predisposición genética a padecer EH. Esto hace que el estudio genético en los enfermos sea imprescindible para establecer un patrón hereditario y describir los cambios genéticos de RET.

Al contrario de lo que sucede en estas enfermedades de tipo endocrino, la causa molecular de la EH podría ser una variación en la secuencia del gen que produzca una haplo-insuficiencia del receptor, es decir, una disminución de su función.

A pesar del papel central que juega el GEN RET en la EH y la extensa búsqueda de mutaciones que han llevado a cabo diferentes grupos durante los últimos años, la tasa de mutación todavía resulta demasiado baja, alrededor del 50 % en los casos familiares y 7-35 % en los casos esporádicos

Es difícil tanto para la familia como para los propios clínicos e investigadores entender y ofrecer una explicación sencilla del origen de la enfermedad. Los polimorfismos representan variaciones en la secuencia del genoma, presentes en el 1 % la población general, que pueden tener o no efecto fenotípico.

Se sospecha que la presencia de polimorfismos en el proto-oncogen RET puede modular la enfermedad, ya que se han descrito alelos asociados a los enfermos.

El análisis molecular de pacientes con EH ha permitido identificar otros diferentes genes/loci relacionados con la aparición de este fenotipo. Actualmente se conocen al menos 23 genes en los que se han encontrado mutaciones asociadas a EH: RET, GDNF, NTN, ENDR-B, EDN3, ECE1, SOX10, SMADIP1, ZFH1B, PHOX2B, TCF-4, NTRK-3, entre ellos (11).

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Hirschsprung se encuadra dentro de las llamadas “enfermedades multifactoriales”, en las que el componente genético está claro (en este caso el proto-oncogen RET), pero existen otros factores ambientales y/o

genéticos que modulan la enfermedad y pueden hacer que en dos personas con la misma secuencia del gen una padezca la enfermedad y la otra no. Es aquí donde reside la importancia de su estudio, para poder adquirir mayor y mejor conocimiento que permita, en el futuro, explicar la razón de esta y otras patologías para optimizar su tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2009_22-25_28.pdf. R. Espinosa, J.L. Alonso Calderón, visita 9/2015
2. Briceño-Iragorry L, Calcaño L. G. Cirugía Pediátrica. 2ª edición. Caracas: Editorial Torino (CDCH). 2013;32:693-730.
3. Harald Hirschsprung, prototipo de un pediatra cirujano, Briceño-Iragorry L. En <http://bitacoramedica.com/weblog/?p=517&page=1> visita 9-2015
4. Mya G. Due osservazioni di dilatazione ed hipertrofia congenital de colon. Sperimentale. 1894;48:215
5. Orvar Swenson, MD, 1909-2012 Raffensperger, John G. J Pediatr Surg. Volume 47, Issue 6, 1051-1052.
6. Soave F. La colono-ano-stomia senza sutura dopo mobilizzazione ed abbassamento extramucoso del rettosigma. Una nuova técnica chirurgica per la terapia della malattia di Hirschsprung. Ospedal Ital Chir. 1963;8:285-29.
7. Duhamel B. Une nouvelle opération pour le mégacolon congénital: l'abaissement rétro-rectal et trans-anal du colon et son application possible au traitement de quelques autres malformations. Press Med. 1956;64:2249-2250.
8. Briceño-Iragorry L. Enfermedad de Hirschsprung, experiencia de 25 años. Gac Méd Caracas. 1996;104(1):69-77.
9. Georgeson K, Cohen R, Hebra A, Jona J, Powell D, Rothenberg S, Tagge E. Primary Laparoscopic-assisted Endorectal Colon Pull-Through for Hirschsprung disease. Ann Surg. 1999;229(5):678.
10. De la Torre Mondragón L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal Pull-Through for Hirschsprung's Disease. J Pediatr Surg. 1998;33:1283-1286.
11. Espinosa J, Calderón A. Neurocristopatías y enfermedad de Hirschsprung. Cir Pediatr. 2009;22:25-28.