

Enfermedad de Hirschsprung

Patología y estudios genético-moleculares



Dra. María T. García de Dávila

*Doctora en Medicina, Docente Autorizada de Patología, Universidad de Buenos Aires
Jefa de Servicio de Patología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires*

Objetivos

Una vez finalizada la lectura de esta Unidad Didáctica usted podrá:

- Reconocer la etiopatogenia de la enfermedad de Hirschsprung.
- Describir los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad.
- Identificar los procedimientos diagnósticos de la enfermedad de Hirschsprung.
- Analizar las complicaciones, el pronóstico y la evolución.
- Efectuar los diagnósticos diferenciales.

Introducción

El megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung es una anomalía congénita caracterizada por grados variables de obstrucción intestinal no mecánica y, morfológicamente, por la ausencia de células ganglionares parasimpáticas de los plexos autónomos del intestino distal. Frecuentemente se asocia a la presencia de filetes nerviosos hipertróficos en la submucosa y la *muscularis propria*.

La falta de los movimientos propulsivos, la incapacidad del intestino para transmitir una onda de

contracción y relajación, y la inhibición del reflejo inhibitor en alguno de los segmentos generan síntomas obstructivos, con un grave estreñimiento y dilatación del segmento intestinal proximal ganglionar; de ahí el nombre de **megacolon**.

Fue reconocida como entidad clínica por el pediatra danés Harold Hirschsprung en 1888. En 1948, Swenson propuso la primera técnica quirúrgica con resección del segmento afectado y descenso abdominoperineal (Swenson y Bill, 1948).

En la actualidad, mediante nuevas técnicas quirúrgicas con laparoscopia, la mortalidad en el recién nacido ha descendido y han mejorado los resultados (Wulkam y Georgeson, 1998).

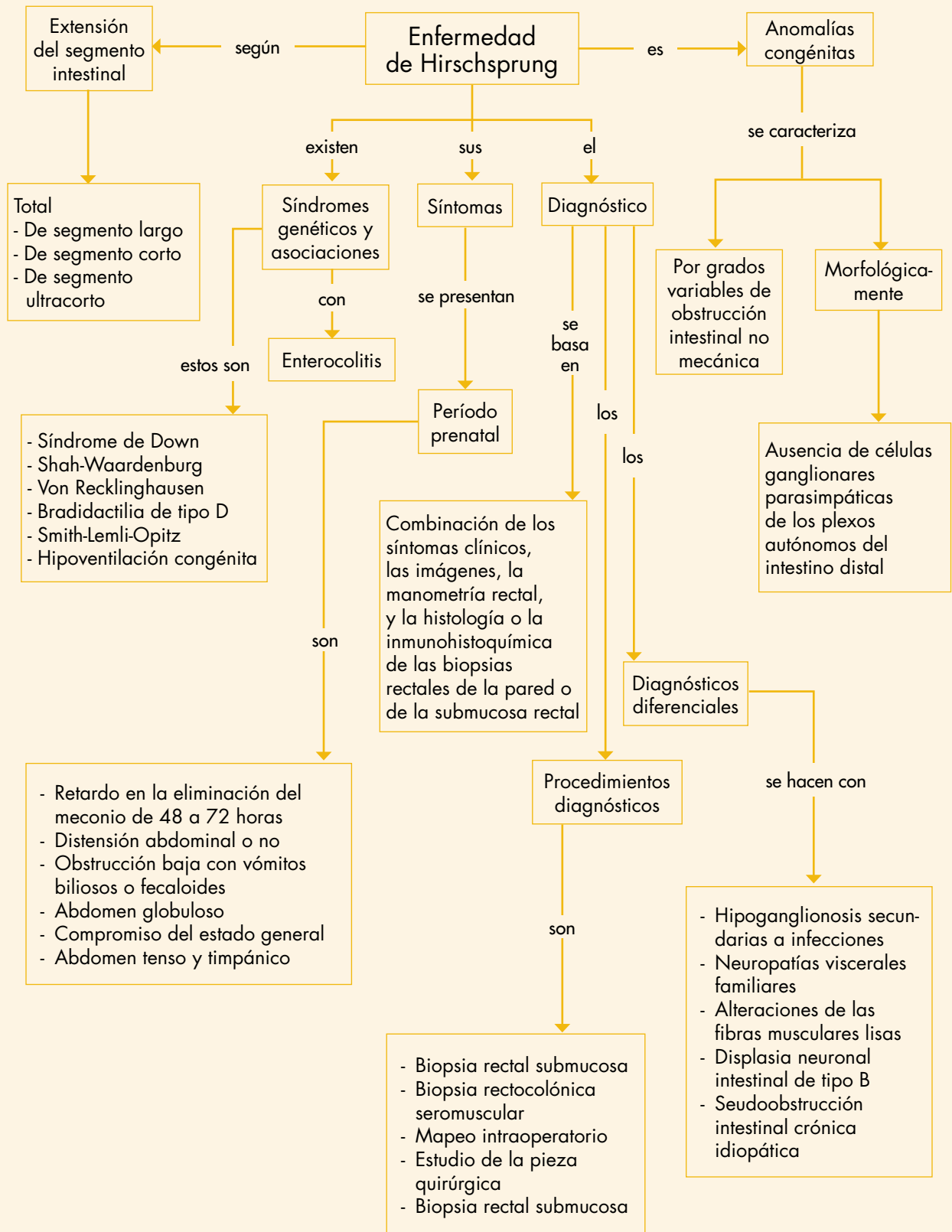
Epidemiología

Es un trastorno de la motilidad intestinal con un incidencia aproximada de 1 en 5000 niños (Passarge, 1967).

Tiene mayor incidencia en los varones, con una relación de 4 a 1; en el subtipo de segmento largo, la relación es de 1,5 a 2 varones: 1 mujer.

La mayoría son casos esporádicos, pero se reconoce una **incidencia familiar**, que varía entre un 3% y un 8%, y entre un 15% y un 21% cuando la afección del colon es total. Los hermanos e hijos de las mujeres afectadas tienen un riesgo mayor de padecer la enfermedad (25% a 30%).

Esquema conceptual



La afectación familiar indicaría la presencia de factores genéticos y es probable que haya diferentes patrones de herencia en su etiología. Existe mayor riesgo intrafamiliar (4% para gemelos contra ~0,02% en la población general).

Se ha reconocido la relación del gen de la enfermedad de Hirschsprung dominante en el brazo largo del cromosoma 10(10q11.2) y allí se mapeó el protooncogén RET:

- Las mutaciones germinales en el protooncogén RET afectan el 50% de los casos de enfermedad de Hirschsprung familiar.
- Las mutaciones en el locus RET suceden en aproximadamente un tercio de los enfermos de Hirschsprung esporádicos (Attie, Pelet, Edey y cols., 1995).
- Las mutaciones del gen RET son responsables de la forma dominante y se producen en la mitad de los casos familiares y en el 0-50% de los casos esporádicos (Fitze y cols., 2002; Gath y cols., 2001).

Los análisis genéticos han ilustrado numerosos genes, como **RET**, **GDNF**, **EDN3** y **EDNRB**, comprometidos en la aparición de la enfermedad.

La asociación de la enfermedad de Hirschsprung con el síndrome de Down (trisomía 21) o con otras anomalías cromosómicas (síndrome de Shah-Waardenburg, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de hipoventilación central congénita, etc.) señala un **compromiso génico**.

Un 10% de los pacientes tienen síndrome de Down y un 5%, enfermedad neurológica.

Otro aspecto de relevancia del gen RET es su relación con el carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT) y la neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2a y 2b. En la enfermedad de Hirschsprung, se puede esperar CMFT y MEN 2a hasta en un 5% de los casos.

Etiopatogenia

La formación del sistema digestivo requiere una serie de procesos en los que intervienen células derivadas del endodermo, el mesodermo y el ectodermo. Las células que van a constituir el sistema nervioso entérico derivan del ectodermo. Los tejidos de los compartimientos adyacentes cumplen diferentes funciones en la fisiopatología del sistema nervioso autónomo (SNA).

Estas **interacciones** son complejas y se relacionan de diferentes modos:

- contacto directo de célula a célula
- modulación de la matriz extracelular
- proteínas del citoesqueleto
- moléculas de señalización
- proteínas involucradas en la polaridad celular
- factores de transcripción

Los genes y las moléculas involucrados en la enfermedad de Hirschsprung fueron descritos en la última década y surgieron de la genética molecular y de la investigación básica en animales. La interacción compleja entre los factores de transcripción, como Mash1, Phox2b, Pax3 y Sox10, y el RET, el cual es parte del complejo receptor GDNF (*glial derived neurotrophic factor*), las enzimas de síntesis de catecolaminas, la tirosina-hidroxilasa y la dopamina beta-hidroxilasa, y el prematuro *stop* en codones y deleciones en el dominio de la cinasa, determinarían la resultante, que es la enfermedad de Hirschsprung.

El gen GDNF es el ligando para el receptor del RET y está localizado en el cromosoma 5p12-13.1. Sus mutaciones podrían estar relacionadas con la gravedad de la enfermedad de Hirschsprung.

La **neurturina**, la **artemina** y la **persefina** son ligandos de la familia del GDNF, pero su papel en la enfermedad de Hirschsprung no está muy claro.

El **sistema de receptor endotelina-endotelina** está formado por mensajeros intercelulares locales que actúan vía receptores celulares de superficie. Los estudios en la comunidad meronita llevaron a identificar el receptor de endotelina B y comprobaron que la inactivación de este gen puede causar la enfermedad de Hirschsprung. El receptor B se expresa en células derivadas de la cresta neural y su expresión es mantenida en todas las células migradas de esa cresta. El gen para esta enzima se encuentra ubicado en el cromosoma 1p36, el cual se ha encontrado mutado en criptopatías complejas, anatómicas, disfunción autonómica y enfermedad de Hirschsprung.

La endotelina 3 actúa en células de linaje de la cresta neural para prevenir o retardar la diferenciación en general a melanocito, a células de Schwann o a neuronas del sistema nervioso entérico (SNE).

Dos miembros de la familia Hedgehog, indian (Ihh) y sonic (Shh), influyen en el desarrollo del SNE y son genes candidatos para los defectos del SNE en los seres humanos.

Un paciente con enfermedad de Hirschsprung de segmento largo parecería tener mayor porcentaje de mutaciones que un portador de la enfermedad de segmento corto. Es decir, el desarrollo normal del SNE es cuantitativamente dependiente del producto del gen RET.

El sistema nervioso entérico es un sistema complejo y es el responsable de la coordinación de la motilidad y de la actividad secretora normal del intestino.

El proceso de desarrollo del SNE es interactivo y participa, a su vez, en los procesos de migración, localización, división, supervivencia y diferenciación.

El tamaño de las células ganglionares es menor en el plexo submucoso que en el mientérico en la misma región. Las células ganglionares o neuronas del SNE, además de las variaciones de tamaño, tienen diferentes patrones de proyección y de conectividad.

La motilidad del tubo digestivo depende de las propiedades de contracción de las fibras musculares y de la conducción de los estímulos nerviosos y hormonales a través de los plexos mientéricos de la pared intestinal.

La etiología exacta de esta enfermedad no está bien dilucidada; por ello, están involucrados otros factores, especialmente los relacionados con la migración y maduración de las células ganglionares o neuronas que coordinan la motilidad.

La falla en la migración fue planteada por Okamoto y Veda en 1967 (Puri, Oshiro y Wester, 1998).

Se acepta que estas células derivan de neuroblastos de la cresta vagal y migran en sentido craneocaudal desde el esófago (en la semana 5 de gestación) al ano (en la semana 12). Este proceso de migración es regulado y controlado por un complejo sistema de factores que interactúan promoviendo o reduciendo la locomoción celular, y por los mecanismos de adhesión o desprendimiento celular.

El primer plexo que se constituye es el mientérico, situado por fuera de la capa muscular circular y que es recubierto por la capa externa o longitudinal. Desde este primer plexo migran los neuroblastos, que atraviesan la capa muscular y alcanzan la submucosa. Para que esto ocurra, no sólo se necesita que estas células sean competentes y tengan capacidad de locomoción, sino que el medioambiente por el que transitan o se estacionan sea el adecuado para su maduración y adquisición de funciones.

Entre los factores del medioambiente se reconocen, en la matriz extracelular, sustancias como la **fibronectina, la laminina y el colágeno de tipo IV.**

La supervivencia de estas células es asegurada por **factores neurotróficos**, como:

- **factor de crecimiento nervioso (NGF)**, que favorece el desarrollo de los axones y la sinapsis
- **factor neurotrófico 3 (NT-3)**
- **derivado de células gliales (GDNF)**, que sería el ligando del RET

Las **moléculas de adhesión de células neurales** (NCAM) intervienen en la interacción entre estas y las células musculares lisas, y también los complejos antígenos de histocompatibilidad de clase II (MHC). Estos factores estarían alterados en la enfermedad de Hirschsprung.

La motilidad coordinada intestinal requiere una red neuronal intacta y una actividad de onda lenta muscular (actividad de marcapasos), que está realizada por las células intersitiales de Cajal (CIC). Estas células no son neurales, sino que derivan del mesénquima y están dispuestas en una red interconectada en las capas de la pared intestinal.

Esta actividad de marcapasos de las CIC surge de ondas de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico y las mitocondrias que están en contacto con las células musculares lisas del intestino a través de uniones comunicantes (*gap*) y expresan un receptor tirosina-cinasa de membrana: el c-Kit. El anti-c-Kit marcado por inmunohistoquímica es el método más objetivable por microscopía óptica para visualizar las CIC.

Bettoli y cols. observaron una disminución del número de CIC en el colon ganglionar, lo que podría ser una de las causas de dismotilidad posoperatoria.

Tipos de enfermedad de Hirschsprung según su extensión

Esta entidad se define por la ausencia de células ganglionares en el recto distal y un compromiso variable del colon proximal y el íleon, lo que determina un megacolon congénito, con pérdida de la motilidad intestinal del segmento comprometido y síntomas de obstrucción intestinal no mecánica, con incapacidad propulsora en el nivel afectado y falta de relajación del esfínter interno rectoanal.

De acuerdo con la **extensión del segmento intestinal afectado**, se reconocen los siguientes tipos:

- **Enfermedad de Hirschsprung total:** cuando el segmento agangliónico afecta todo el colon y parte del intestino delgado en diferentes proporciones, el íleon y el yeyuno. Descrita por Porter y Weeks en 1915 (Porter y Weeks, 1915) y documentada histológicamente treinta años después por Zuelzer y Wilson (Zuelzer y Wilson, 1948), su frecuencia varía entre el 2% y el 15% de las aganglionosis. Es más común en los primeros días de vida.
- **Enfermedad de Hirschsprung de segmento largo:** se denomina así cuando compromete el colon, más allá del ángulo esplénico, pero no más del ciego; su frecuencia es del 10% al 15%.
- **Enfermedad de Hirschsprung de segmento corto:** es la más frecuente, ocurre en el 60% al 90% de los casos y afecta el colon distal no más allá del ángulo esplénico.
- **Enfermedad de Hirschsprung de segmento ultracorto:** es una variante discutida y afecta la región rectoanal en una extensión de 4 cm. El diagnóstico de ese tipo, en general, se realiza con una manometría. También se llama acalasia del esfínter interno y podría no ser una enfermedad de Hirschsprung (Ballard, 1996).

En nuestra experiencia (Hospital de Pediatría Dr. J. P. Garrahan), el 82% de los casos correspondieron a enfermedad de Hirschsprung de segmento corto, con compromiso del recto y el colon sigmoide (Marín, Dávila, Solana y cols., 1992).

Síndromes genéticos y asociaciones en la enfermedad de Hirschsprung

El **síndrome de Down** es la anomalía cromosómica más común asociada a la enfermedad de Hirschsprung, con una ocurrencia de entre un 4,5% a un 16% de todos los casos.

Otros **síndromes asociados con menor frecuencia** son los de:

- Shah-Waardenburg.
- Von Recklinghausen.
- Bradidactilia de tipo D.
- Smith-Lemli-Opitz.
- Hipoventilación congénita.

El **síndrome de Shah-Waardenburg de tipo 1** se caracteriza por distopia del canto interno del ojo, alteraciones pigmentarias (heterocromía del iris, hipopigmentación del pelo) asociadas a sordera sensorineural y, más rara aun, asociado al tipo 2.

Se describió una asociación con **MEN 2a** (Verdy, Weber, Roy y cols., 1982; Kusafuca y Puri, 1998).

Martucciello y cols. refieren el caso de una paciente con enfermedad de Hirschsprung total asociada a una delección intersticial del cromosoma 10:46, XX, del 10(q11.21-q21.2).

En 1993, el gen de la enfermedad de Hirschsprung fue mapeado en el **brazo largo proximal del Cr 10**.

Síntomas

En la enfermedad de Hirschsprung con **clínica típica**, los síntomas se manifiestan en el período neonatal con un retardo en la eliminación del meconio de 48 a 72 horas, acompañado de distensión abdominal o no. La sintomatología persiste y aparece la obstrucción baja con vómitos biliosos o fecaloides, abdomen globuloso y compromiso del estado general. El abdomen se presenta tenso y timpánico.

En el **período neonatal**, la obstrucción aguda se produce en el 60% de los casos, y el estreñimiento varía entre un 80% y un 100% en el primer año de vida. En otros casos, el primer síntoma es la enteritis y puede confundirse con una enterocolitis necrosante o llegar a serlo, con múltiples ulceraciones en el colon y perforación. Estas formas graves pueden conducir a la muerte del neonato.

Enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung

Era la mayor causa de morbimortalidad en el pasado. La asociación de enfermedad de Hirschsprung y enterocolitis varía en las diferentes series. Ocurre en un 15% a 50% de los casos y su mayor frecuencia está relacionada con la mayor longitud del segmento agangliónico y con el síndrome de Down.

Se manifiesta por:

- distensión abdominal
- fiebre
- heces malolientes
- diarrea explosiva
- letargia
- sangrado rectal
- shock

Se puede prevenir, ante la presunción diagnóstica, con una colostomía temprana.

La enterocolitis se caracteriza por la acumulación de **moco en las criptas, abscesos crípticos**, similar a lo que ocurre en la colitis ulcerosa, con **destrucción del epitelio y perforación**.

Su etiología es multifactorial, desde la sobreinfección y la isquemia, hasta la probable alteración inmune de linfocitos y células NK (Titelbaum y Covan, 1998). La enterocolitis posdescenso varía entre un 2% y un 27%.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la combinación de los síntomas clínicos, las imágenes, la manometría rectal, y la histología o la inmunohistoquímica de las biopsias rectales de la pared o de la submucosa rectal.

La sintomatología hace presumir el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung.

La **radiografía de abdomen de pie** mostrará una gran dilatación del intestino delgado y el colon, con niveles hidroaéreos característicos de la oclusión intestinal baja.

En los **recién nacidos**, no suele observarse una diferencia de calibre entre el colon proximal y el distal aganglionar, lo que dificulta el diagnóstico. Los **estudios por imágenes y baritados** muestran áreas del colon ganglionar dilatado y los sectores agangliónicos con disminución del calibre. Esto es diferente en los casos de megacolon del segmento largo o total en los recién nacidos, en que no se evidencia esta dilatación, por lo que puede confundirse con una enteritis necrosante neonatal y síntomas de perforación intestinal.

El método diagnóstico más objetivo es la demostración histológica de la ausencia de las células ganglionares en la submucosa en la biopsia rectal por aspiración o succión, o por laparoscopia en una biopsia seromuscular con visualización del plexo mientérico.

La **biopsia rectal** sigue siendo el mejor método diagnóstico para la enfermedad de Hirschsprung (Yunis y Sieber, 1983; García de Dávila, Guastavino, Marín y cols., 1994; Marín, García de Dávila, Solana y cols., 1992).

Las células ganglionares del plexo entérico derivan de las células de la cresta neural sacra y vagal que migran en dirección proximal a distal, y forman neuronas y glía del tracto gastrointestinal.

En un modelo aviar, Le Douarin observó la migración de neuroblastos vagales en el colorrecto; primero aparecen en la submucosa cercana a la muscular interna y luego migran al plexo mientérico. Los **cambios en el medioambiente** pueden cumplir una función en la migración de estos neuroblastos en cuanto a su viaje, localización, diferenciación y supervivencia (Gershon, 1998).

Las células ganglionares se distribuyen en dos plexos mayores: el **submucoso y el mientérico**. Su número varía de 4 y 8 células por plexo, con diferentes grados de maduración citoplasmática y nuclear. Gherardi describió que, en general, las células presentes en la submucosa coinciden con la

presencia de estas células en el plexo mientérico, lo que permitió el uso de la biopsia submucosa rectal como alternativa a las biopsias seromusculares o totales para el diagnóstico de la aganglionosis.

Procedimientos diagnósticos en la enfermedad de Hirschsprung

Los procedimientos diagnósticos son:

- Biopsia rectal submucosa.
- Biopsia rectocolónica seromuscular.
- Mapeo intraoperatorio.
- Estudio de la pieza quirúrgica.

Biopsia rectal submucosa

Es la biopsia por succión o aspiración realizada con una pinza de biopsia de Noblett (Noblett, 1969) o la diseñada por SAMO Biomédica (Pini Prato, Martucciello y Jassoni, 2001), sin anestesia y con una preparación intestinal adecuada.

Se realiza en la **cara posterior o lateral del recto**. La altura de la toma de biopsia es importante; lo ideal es realizarla a **2 cm y a 4 cm por encima de la línea pectínea**. La zona rectal hasta los 2 cm es normalmente hipogangliónica. Se puede obtener de una a tres muestras.

Este método –eficaz, confiable y económico para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung– se utiliza de rutina en los hospitales pediátricos (García de Dávila, Guastavino, Marín y cols., 1994).

La muestra de biopsia, de 2 a 3 mm de diámetro, debe colocarse en un **papel de filtro humedecido por su cara cruenta para su adecuada orientación**.

Como la biopsia debe incluir submucosa, su espesor mínimo es de 2 mm.

En los cortes obtenidos se visualiza el **plexo submucoso de Meissner, con células ganglionares** en número de 1 a 5 para 1 mm de mucosa rectal.

Otro punto para considerar es que, en los recién nacidos, las neuronas son inmaduras, de pequeño tamaño, sin nucléolo o inconspicuo, con escaso citoplasma, en forma de pera, y se disponen rodeando un centro a modo de herradura.

Las muestras deben remitirse sin fijador si se realiza la técnica enzimática o en formol al 10% para su inclusión en parafina y posteriores cortes semiseriados. Se aconseja su montaje en tiras de 25 cortes por portaobjetos, como mínimo en tres niveles y en un número que se recomienda entre 75 y 100.

Su observación en el microscopio debe acompañarse del concepto de "muestra satisfactoria".

Consideramos una muestra satisfactoria y adecuada para evaluar el plexo nervioso submucoso cuando está presente la submucosa, que es el tejido conjuntivo laxo vascularizado ubicado debajo de la muscular de la mucosa.

No debe considerarse la evaluación sobre un folículo linfóide ni sólo sobre la muscular de la mucosa.

- La visualización de la mucosa pavimentosa anal y de fibras musculares lisas esfinterianas hace de esta biopsia una "muestra inadecuada"; por lo tanto, es considerada baja (a menos de 2 cm del margen anal).

El **grado de dificultad** está relacionado con diversos factores, que dependen de:

- calidad de la muestra (dependiente del operador y del equipo)
- calidad del corte histológico (histotécnico entrenado)
- experiencia del observador (capacitado)

En nuestra experiencia, la biopsia por succión tuvo (García de Dávila, Guastavino, Marín y cols., 1994; Marín, García de Dávila y Cannizzaro, 2004):

- sensibilidad del $95\% \pm 5,5$ (89,5 a 100%)
- especificidad del $96\% \pm 6,7$ (89,3 a 100%)



Figura 1. Biopsia rectal por aspiración/succión. Cortes semiseriados.

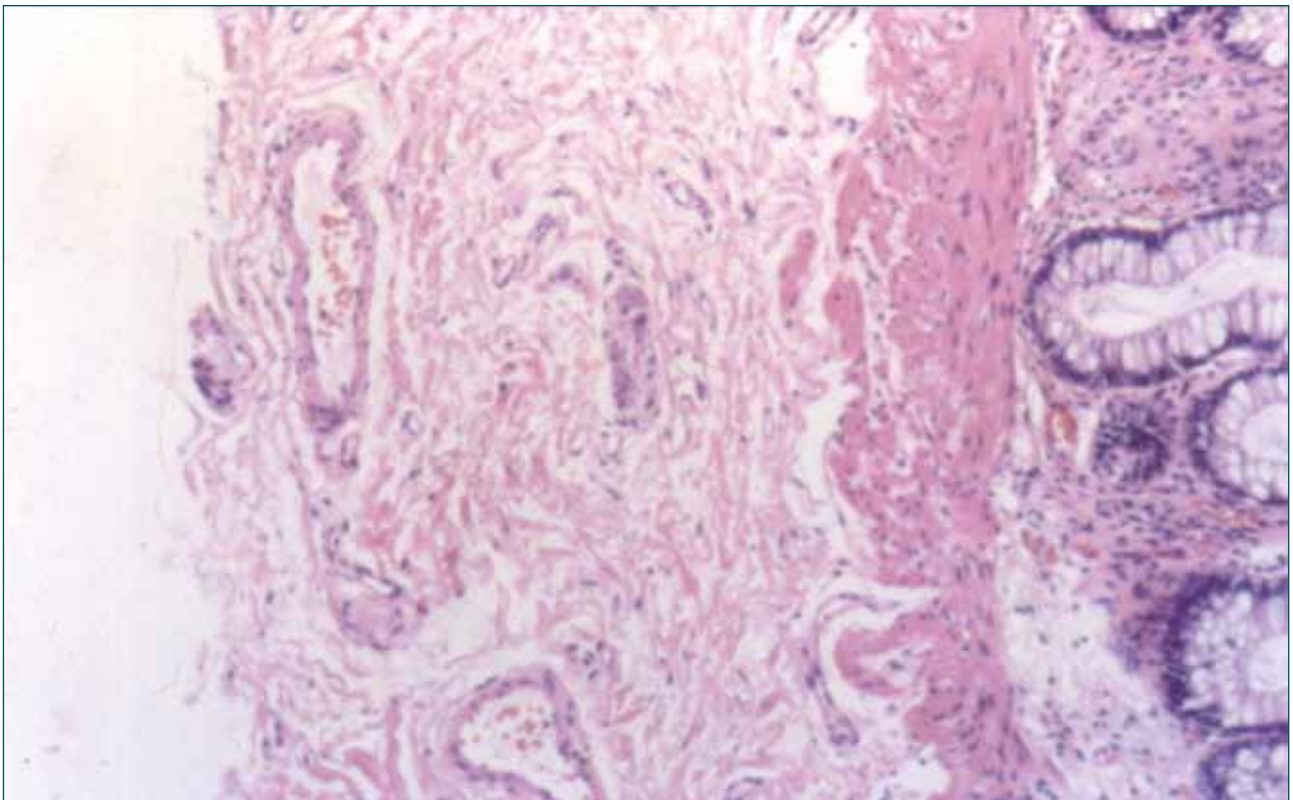


Figura 2. Mucosa rectal y submucosa con células ganglionares.

- prevalencia del 64,9%
- valor predictivo positivo del 98,3%
- valor predictivo negativo del 100%

Biopsia rectal por succión

En la biopsia rectal por succión, se deben considerar los siguientes parámetros de realización:

- **Lugar:** cara lateral o posterior del recto.
- **Altura:** 2 a 4 cm por encima de la línea pectínea.
- **Número de muestras:** 2 a 3.
- **Tamaño:** 3 a 4 mm de diámetro.
- **Montaje:** en papel de filtro por su cara cruenta, nunca sobre gasa.

¿Qué hacer con las muestras?

1. **Congelar en OCT** (medio de montaje para congelar tejidos) para enzimohistoquímica, técnica de acetilcolinesterasa (ACE).
2. Se necesita un equipo criostato y sustrato enzimático (acetilcolinesterasa).
3. **Fijar en formol al 10% el fragmento de mayor tamaño para inclusión en parafina y cortes semiseriados.**
4. **Número de muestras:** si se dispone de más de una muestra, colocar en casetes separados, es decir, tantos bloques en parafina como cantidad de muestras.
5. **Identificar la altura** de las muestras, por ejemplo: a) a 2 cm, b) a 2 cm; c) a 4 cm; d) a 4 cm.

Cortes histológicos

Los histotécnicos deben realizar secciones **histológicas semiseriadas** en un número mayor de 50, entre 75 y 100 cortes:

- **Espesor de los cortes:** 4 a 5 μm .
- **Montaje:** en portaobjetos en tiras de 25 cortes y en por lo menos 5.
- **Tinción:** con hematoxilina y eosina.

Inmunohistoquímica

En **casos difíciles**, especialmente para identificar las células ganglionares inmaduras, son de **utilidad la sinaptofisina, la enolasa neuronal específica, la calretinina o la catepsina D**, y serán positivas con estos anticuerpos monoclonales.

Si no se visualizan las células ganglionares, se debe evaluar el porqué hasta agotar el material, siempre que la muestra sea adecuada.

Muestra adecuada y satisfactoria

Consideramos que una biopsia es adecuada y satisfactoria cuando incluye mucosa y submucosa, porque en el plexo nervioso submucoso **encontramos o no** las células ganglionares.

Muestra insatisfactoria

La biopsia rectal es **insatisfactoria** cuando:

- no incluye submucosa
- sólo mucosa y muscular de la mucosa
- mucosa anal, epitelio escamoso (toma baja)
- fibras musculares lisas, esfinterianas (toma baja)

Células ganglionares: identificación

Las células ganglionares están distribuidas en el **plexo nervioso submucoso en grupos y en número de 2 a 8**. Pueden ser de dos tipos:

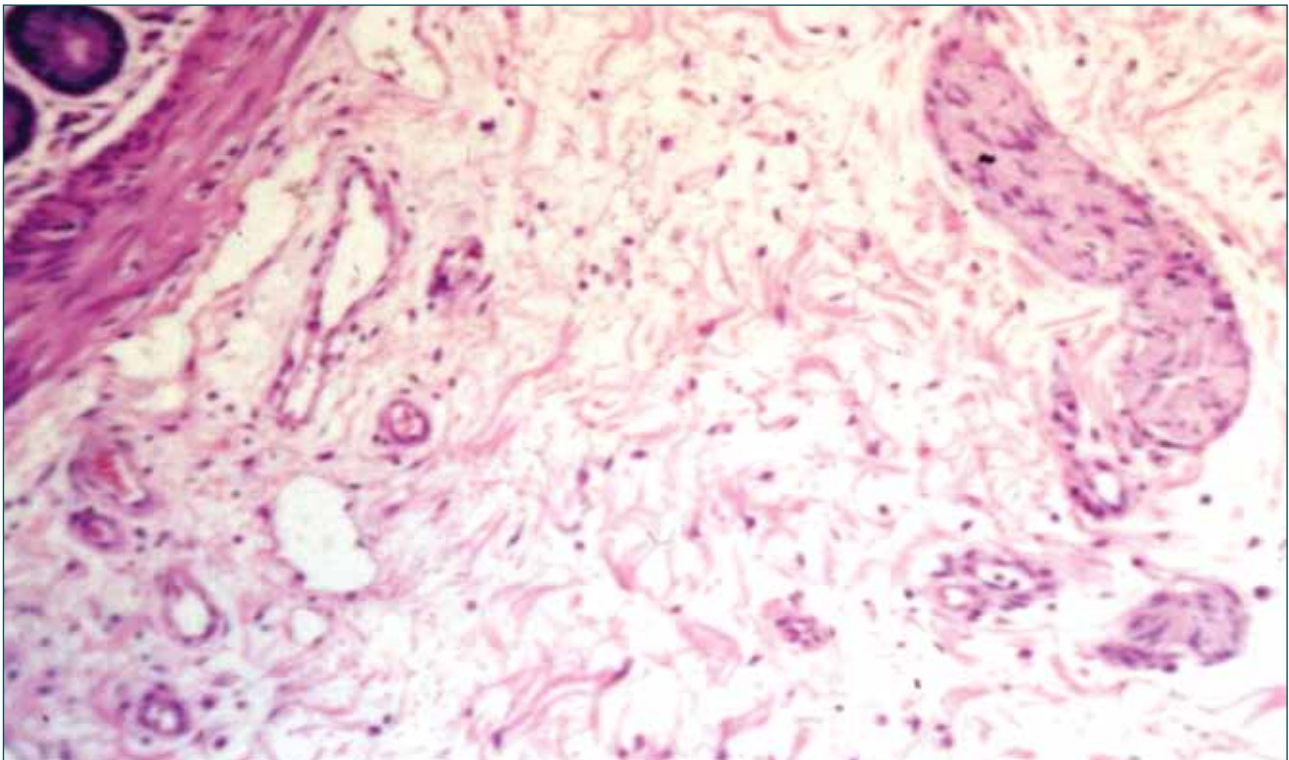


Figura 3. Sinaptofisina. Mucosa rectal con filetes nerviosos hipertróficos en la submucosa.

- **Inmaduras:** tienen escaso citoplasma, de pequeño tamaño, y se disponen en forma de "herradura".
- **Maduras:** tienen abundante citoplasma y núcleo.

Criterios diagnósticos de aganglionosis en biopsias rectales por succión

- Ausencia de células ganglionares en el plexo submucoso.
- Presencia de filetes nerviosos hipertróficos mayores de 40 µm.

Cabe recordar que hay una zona normal agangliónica/hipogangliónica localizada por debajo de la línea pectínea o escamocolumnar.

Los **factores dependientes** de la biopsia rectal por succión son:

- Calidad de la muestra (operador: gastroenterólogo/instrumental).
- Corte histológico (operador: histotécnico capacitado).
- Experiencia del observador (patólogo entrenado).

Errores diagnósticos en la biopsia rectal por succión

En su mayoría se producen por una incorrecta interpretación o por una muestra inadecuada, por ejemplo:

- **Zona agangliónica normal** (biopsia baja).
- **No hay filetes nerviosos hipertróficos** (puede ser un enfermo de Hirschsprung total).
- **Muscular de la mucosa hipertrófica** (en los estreñidos crónicos). Es difícil obtener submucosa en estas biopsias.

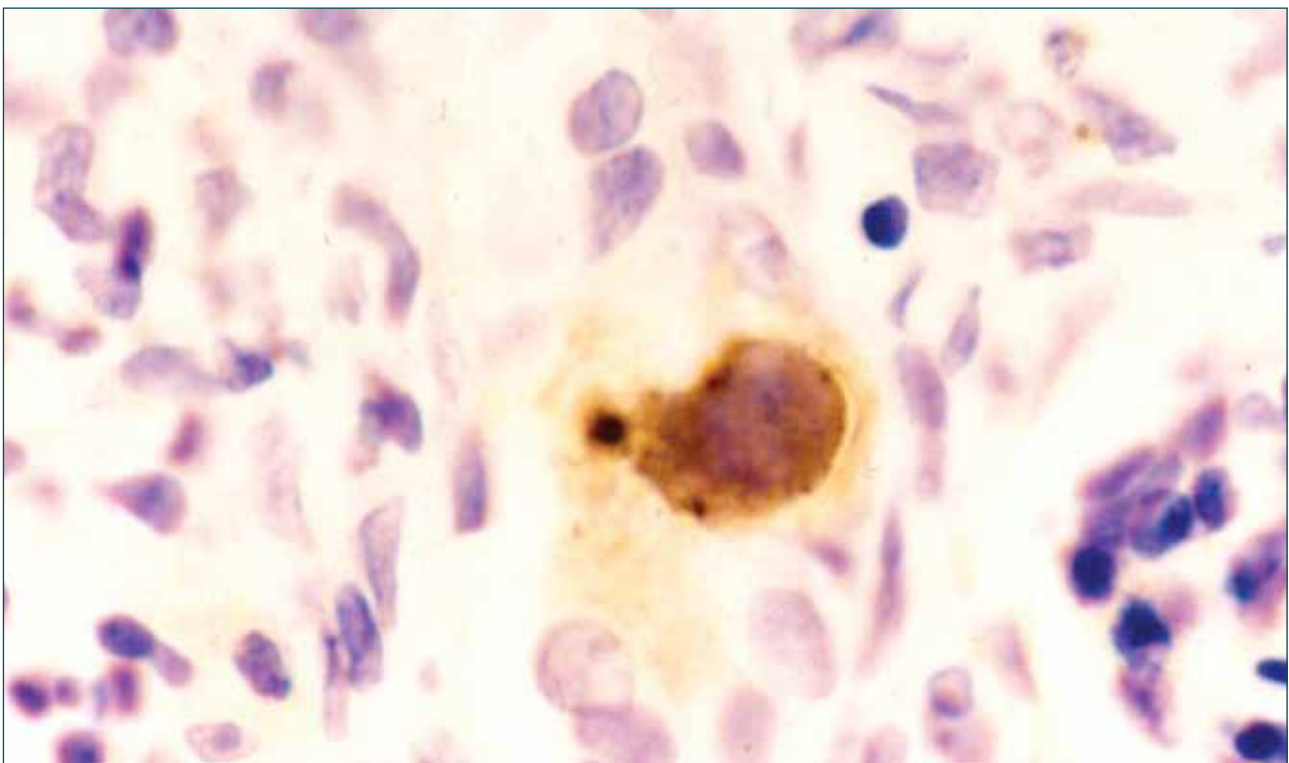


Figura 4. Célula ganglionar teñida con sinaptofisina.

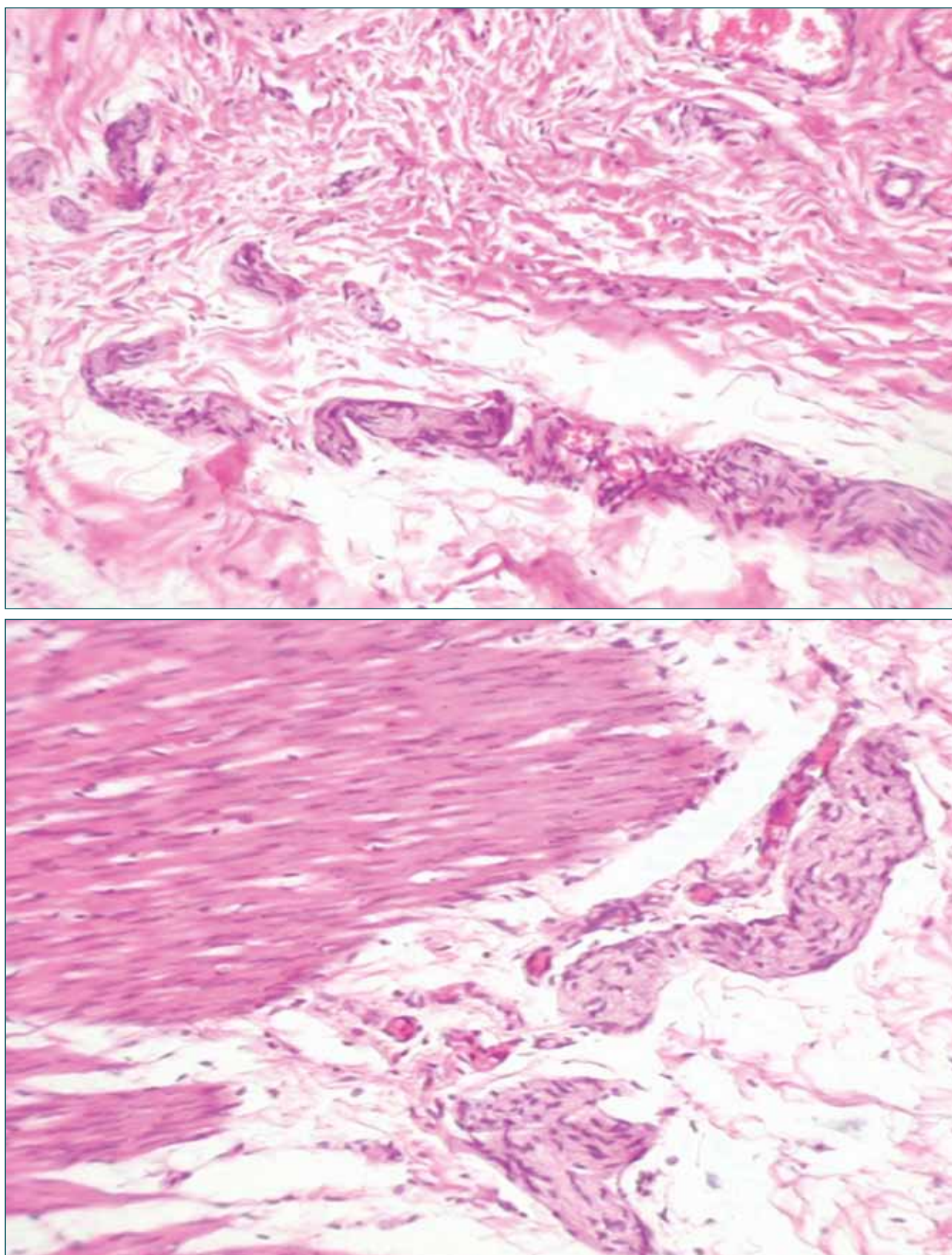


Figura 5. Filetes nerviosos hipertróficos.

Biopsia rectal por succión y técnica de la acetilcolinesterasa

La **técnica de inmunoenzimoquímica** para acetilcolinesterasa, descrita por Meier-Ruge y modificada por Lake, es de utilidad en las biopsias con sólo mucosa y de pequeño tamaño.

Los inconvenientes mayores con este método son los siguientes:

- disponibilidad de criostato
- cortes por congelación
- sustrato enzimático acetilcolinesterasa
- histotécnico experimentado
- falsos negativos
- mayores costos
- interpretación de los resultados

Resultados de la técnica de la acetilcolinesterasa

Las dificultades en la interpretación se resuelven por una producción de calidad de los cortes y el conocimiento de los patrones de normalidad de la ACE de acuerdo con la edad, la diferente longitud (extensión) de la enfermedad y la presencia de falsos negativos.

- **Normal:** la ACE en los cortes normales coloreada pocas y finas fibras nerviosas colinérgicas en la lámina propia y muy escasa en la parte interna de la muscular de la mucosa. Esta disposición "en encaje" puede verse en la enterocolitis necrosante.
- **Patológica:** fibras gruesas en todo el espesor de la muscular de la mucosa y en la submucosa. La densidad de estas fibras en la enfermedad de Hirschsprung disminuye desde el recto agangliónico hasta el segmento ganglionar.
- **Falsos negativos:** pueden verse en la enfermedad de Hirschsprung total.

Valor de la acetilcolinesterasa

- Muestras muy pequeñas sin submucosa.
- Demuestra el aumento de ACE en las fibras de la muscular de la mucosa y la lámina propia.

Interpretación de los resultados

Esta interpretación está relacionada con:

- calidad del corte congelado
- conocimiento de los patrones de la ACE
- edad
- extensión de la aganglionosis
- falsos negativos
- otras enfermedades intestinales

ACE normal: pocas y finas fibras colinérgicas en la lámina propia, y ninguna o muy escasas en la muscular de la mucosa.

Aganglionosis: fibras gruesas y fuerte tinción en la muscular de la mucosa y en la lámina propia en el área aganglionar en los niños mayores de 6 meses. En los recién nacidos, sólo hay aumento en las fibras nerviosas de la muscular de la mucosa.

Falso negativo: en la aganglionosis total.

La enterocolitis necrosante puede simular una aganglionosis, pero el patrón de ACE es en "encaje".

Biopsia quirúrgica seromuscular

Existe la posibilidad de que no se pueda hacer la biopsia rectal por aspiración; entonces es necesaria una laparotomía o laparoscopia con biopsias escalonadas, seromusculares, de la pared del colon. Esto se conoce como mapeo intestinal o colónico diferido. Se debe considerar la posibilidad de un estudio ultraestructural ante la sospecha de una miopatía visceral y evitar un tiempo quirúrgico posterior. Para ello, es necesario disponer de fijador adecuado (solución de glutaraldehído-buffer) y microfragmentos de 0,2 cm.

El mapeo intestinal del segmento afectado es importante para ubicar la ostomía y luego para realizar el descenso abdominoperineal o cierre de la ostomía.

La biopsia seromuscular quirúrgica debe incluir **ambas capas musculares** de una longitud mayor de 5 mm y de un espesor de 3 mm. Este fragmento, por la tensión de las capas musculares, tiende a enrollarse y quedar en forma semicircular, y así debe colocarse sobre la platina de criostato para los cortes por congelación o para la inclusión en parafina.

Los cortes por congelación en el criostato son de 6 a 8 μm , se colorean con hematoxilina y eosina, y se realiza el montaje definitivo.

La primera biopsia seromuscular que efectúa el cirujano es para confirmar la sospecha de enfermedad de Hirschsprung a **nivel del recto-sigma por encima de la reflexión peritoneal** (Figura 6).

Si allí el patólogo informa que no hay células, se debe seguir mapeando el segmento intestinal, de distal a proximal, hasta la aparición de las células ganglionares, sitio donde se realizará la ostomía de descarga o el descenso.

La confirmación histológica de la presencia o la ausencia de células ganglionares depende de la calidad de la muestra obtenida, hecho que está en relación con el entrenamiento del operador (cirujano) y con la experiencia del observador (patólogo) en la visualización de las células.

Biopsias intraoperatorias seromusculares y mapeo intestinal

El cuándo y el porqué de esta solicitud al patólogo pueden deberse a:

- localización de la ostomía proximal
- descenso del segmento gangliónico
- sospecha de pseudoobstrucción intestinal/no enfermedad de Hirschsprung

Mapeo seromuscular de la pared intestinal

Veamos algunos criterios del mapeo:

- Cirugía programada.

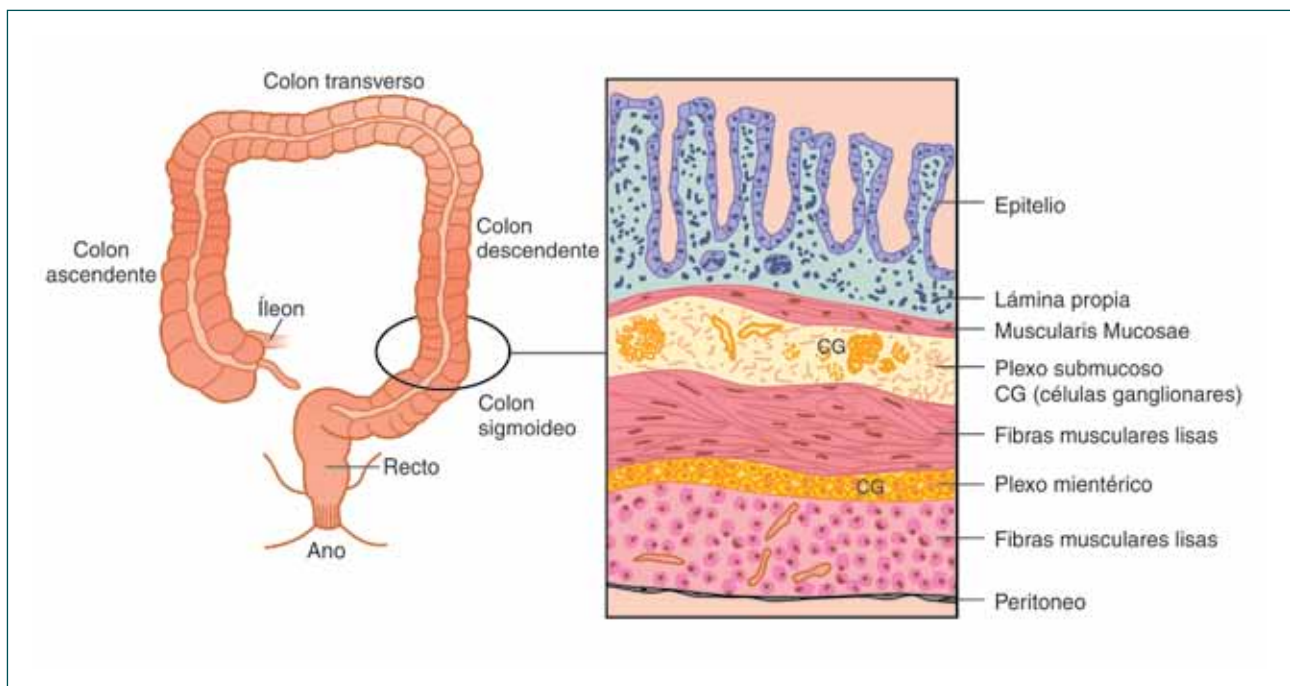


Figura 6.



Figura 7. Cortes histológicos de la pieza quirúrgica de un paciente con enfermedad de Hirschsprung.

- Cortes por congelación con criostato.
- Biopsias desde el intestino distal al proximal.
- Comprobar que el segmento distal es aganglionar.
- Avanzar de aganglionar (distal) hacia la zona de transición hasta llegar al área ganglionar.

Tamaño, número y destino de la muestra

Al extraer la muestra se deben considerar los siguientes aspectos:

- **Tamaño:** hacer una biopsia seromuscular (con bisturí, no con tijera) longitudinal de 1 x 0,5 cm que incluya ambas capas musculares.
- **Identificación del sitio anatómico:** por ejemplo, colon sigmoide a 10 cm; montar la biopsia en papel metálico o en un portaobjetos para entregar al histotécnico y al patólogo.

Procesamiento para el diagnóstico intraoperatorio

Los pasos para el procesamiento de la muestra son:

1. Hacer un zócalo con OCT (medio de montaje) y colocar la biopsia en forma de semicírculo.
2. Hacer cortes de 8 a 10 μ m con un criostato.
3. Teñir con hematoxilina y eosina.
4. Realizar el montaje definitivo para diagnóstico y archivo.
5. Fijar el resto del material en formol al 10% o glutaraldehído para la evaluación ultraestructural.

Informe intraoperatorio del mapeo en el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung

El informe debe aclarar, como en toda biopsia intraoperatoria, que el resultado definitivo se hará con el **material incluido en parafina**. Esto guarda relación con el muestreo y el número de secciones, y debe correlacionarse con las imágenes y la clínica.

Sugerimos algunos ejemplos de informe, siempre por escrito y con copia:

- No se logra visualizar o identificar células ganglionares en el plexo mientérico. En el caso de la aganglionesis total, las capas musculares parecen pegadas entre sí y no dejan espacio donde debería estar el plexo nervioso.
- Presencia de filetes nerviosos hipertróficos. **Faltan en la aganglionesis total.**
- Si se ven filetes hipertróficos y células ganglionares, es posible que se esté en una zona de transición. Solicitar una nueva biopsia a 2 o 5 cm, y evaluar.

Pieza operatoria en la enfermedad de Hirschsprung

El apéndice cecal no es de utilidad para la evaluación de las células ganglionares durante el acto quirúrgico.

La enfermedad de Hirschsprung presenta una figura macroscópica de una porción dilatada (megacolon) que corresponde al segmento proximal inmediato al segmento agangliónico, que está reducido en su calibre.

Para obtener la pieza operatoria se debe:

1. Identificar el extremo distal. En general, los cirujanos lo remiten con hilos largos.
2. Pintar con tinta china el extremo distal.
3. Abrir el recto-colon en sentido longitudinal.

4. Realizar un anillo distal.
5. Hacer secciones longitudinales de 2 cm x 0,8 cm desde el extremo distal hasta el proximal. Identificar el área distal, la zona de transición y el segmento proximal.
6. Realizar un anillo proximal y secciones longitudinales más que las horizontales para asegurar el margen proximal ganglionar.
7. El apéndice cecal es un órgano que no debe ser remitido en el acto quirúrgico para la evaluación de células ganglionares porque su estudio en los cortes por congelación es dificultoso.

Diagnóstico de megacolon aganglionar

Los pasos son:

- Definir la extensión.
- Asegurar que el descenso se realizó en la zona ganglionar y no en el área de transición.
- Observar si hay fenómenos hipóxico-isquémicos en las capas musculares; cambios mucosos, dilatación de las criptas, criptitis, ulceración, necrosis transmural y perforación en el caso de enterocolitis. La enterocolitis tiene una fisiopatogenia isquémica y los pacientes con trisomía 21 tienen un incremento de enfermedad de Hirschsprung asociada a enterocolitis (Teitelbaum, Caniano y Qualman, 1989). Se puede prevenir, ante su presunción diagnóstica, con una colostomía temprana.

Persistencia de los síntomas posdescenso

Ante la persistencia de los síntomas de la enfermedad luego de la resolución quirúrgica se debe:

- Rever la pieza quirúrgica.

- Descartar área de transición.
- Descartar aganglionosis secundaria.
- Diagnosticar aganglionosis zonal o *skip areas*.
- De tener el recto presencia de células ganglionares y ausencia de las mismas en áreas intermedias, se considera esta lesión como adquirida o secundaria a daño isquémico, enterocolitis necrosante, o de causa viral.

En estos estudios, las biopsias del neorrecto no mostraban células ganglionares y eran comparadas con el segmento descendido, en el que sí se las visualizaba. En algunas secciones, Cohen halló escasas células en la sección transversal del extremo proximal. Esto podría atribuirse a sectores descendidos en la zona de transición, lo cual no parece probable si se realizan cortes por congelación de biopsias seromusculares en el área proximal a descender.

Zona de transición

Se debe considerar que:

- En la enfermedad de Hirschsprung hay **anomalías de estructura y de función no restringidas al área agangliónica** y puede haber una región de variable extensión, llamada zona de transición, con hipoganglionosis o hiperganglionosis y una morfología similar a la displasia neuronal.
- La **zona de transición** es un segmento de intestino que varía de longitud, situado entre el colon aganglionar distal y el colon ganglionar proximal, y que contiene un número variable de neuronas y de filetes hipertróficos. Los nervios hipertróficos se caracterizan por medir $> 40 \mu\text{m}$ y la hiperplasia está definida por la presencia de al menos dos nervios en un aumento de $400\times$ ($0,3 \text{ mm}^2$).
- Las **células intersticiales de Cajal** están disminuidas en la zona de transición.
- El estudio de Monforte-Munoz mostró la presencia de filetes nerviosos hipertróficos mayores de $40 \mu\text{m}$ en la submucosa en el área de transición de la enfermedad de Hirschsprung de segmento corto, en el colon agangliónico (Monforte-Munoz, González-Gómez, Rowland y Landing, 1998).
- La **aganglionosis adquirida luego de la resolución quirúrgica** (posdescenso) se reconoce en un escaso número de pacientes (Cohen, Moore, Neveling, Kaschula, 1993; West, Grosfeld, Rescorla, Vane, 1990).

La zona de transición en general es **más irregular y de variable longitud**. Nuestro servicio realizó un estudio (no publicado) que presenta una hipótesis alternativa, relacionando dicha zona con cambios en el medioambiente posteriores a la cirugía (hipoxia-isquemia) con la subsecuente disminución o pérdida de estas células.

En el estudio de White, se recomienda la anastomosis usando el colon al menos a 2 cm proximal a la biopsia seromuscular más distal en la que se visualizaron las células ganglionares (White y Langer, 2000).

Coe y cols. (Coe, Collins, Lawal, Loudon, Levitt, Pena, 2012) estudiaron, debido a la mala evolución (estreñimiento grave), la resección del segmento descendido en 30 pacientes. Recomiendan la evaluación circunferencial del intestino mediante cortes por congelación del segmento descendido.

El uso de colon agangliónico o de transición puede evitarse con la práctica y con una apropiada interpretación de las secciones intraoperatorias en el descenso. De ahí la importancia de asegurar el diagnóstico intraoperatorio durante el primer procedimiento quirúrgico en la enfermedad de Hirschsprung.

Las **anomalías múltiples de la zona de transición** sugieren que no es funcionalmente normal y son: células aisladas no conectadas con las fibras nerviosas, neuroganglios desplazados en la capa interna o externa muscular, ausencia o disminución de neuropéptidos y disminución de las células de Cajal.

Recomendaciones en la reoperación o corrección posquirúrgica:

- Elección del lugar como potencialmente normal **por congelación**; si el patólogo lo da como anormal, se debe avanzar hacia el extremo proximal.
- Realizar una biopsia de **espesor total**. En estos casos, la biopsia seromuscular puede no ser adecuada porque la zona de transición puede presentar células ganglionares en el plexo mientérico y ausencia de las mismas en la submucosa dificultando el diagnóstico.
- Recomendamos la **biopsia transmural** por laparoscopia y antes de la anastomosis, en estos casos.

Diagnóstico diferencial

Displasia neuronal intestinal de tipo B

Son niños con:

- tránsito intestinal retardado
- estreñimiento intratable y asociado a la enfermedad de Hirschsprung y anomalías en el SNE (Meir Ruge, Bronnimann, Gambazzi, Schmid, Stoss, 1995; Puri y Wester, 1998).

En esta entidad se describen ganglios gigantes en el plexo submucoso que son sugestivos de hiperplasia del SNE y ganglios ectópicos en la muscular de la mucosa o la lámina propia.

Existe cierta conexión entre estas dos entidades porque en la enfermedad de Hirschsprung se observa una región similar a la displasia neuronal intestinal de tipo B en el área proximal del segmento agangliónico, reconocida como zona de transición.

El diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung se realiza con **criterio cualitativo y objetivo en una concordancia única** (Koletzko, Jesch, Faus-Kebetler y cols., 1999; Oguzkurt, Senocak, Akçören y cols., 2000). No ha habido consenso sobre la displasia neuronal intestinal de tipo B en una serie

de 377 biopsias de 108 niños en un estudio doble ciego con tres patólogos, pero sí lo hubo en el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung.

La displasia neuronal intestinal de tipo B podría ser el resultado de un proceso secundario de respuesta y no una anomalía del desarrollo (Oguzkurt, Senocak, Akçören y cols., 2000).

Una evidencia de hiperplasia neuronal se halló en ratones con mutaciones de Hox 11L1 y que tienen un mayor número de neuronas en el colon (Shirasawa, Yunker, Roth y cols., 1997).

Alteraciones de las fibras musculares lisas

En este grupo se reconocen:

- **Síndrome de hipoperistalsis intestinal y microcolon-megacistis**: este síndrome es un trastorno congénito caracterizado por distensión de la vejiga (megacistis), presencia de un intestino corto y dilatado, un colon mal rotado y pequeño, e hipoperistalsis en toda la extensión del tracto gastrointestinal. Afecta más a las mujeres que a los varones (Penman y Lilford, 1989; Cannizzaro, García de Dávila, Marín, 2004).
- **Miopatías viscerales familiares**: se reconocen cuatro tipos familiares con distinta expresión de compromiso intestinal y otros órganos con músculo liso. El modo de transmisión genética va desde autosómica dominante hasta autosómica recesiva y está, posiblemente, ligada al cromosoma X en las formas dominantes (Anuras, 1988; Pini, García de Dávila y cols., 1993; Marín, García de Dávila, Cannizzaro, 2004).

Seudoobstrucción intestinal crónica idiopática

Este síndrome se presenta con síntomas y signos de obstrucción intestinal, estreñimiento, distensión abdominal y marcada dilatación de diferentes segmentos del tracto gastrointestinal: esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y colon.

La pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática tiene una multietimología y su diagnóstico se realiza por exclusión, desde el hipotiroidismo, síndrome del alcohol fetal, drogas, etc. (García de Dávila y Cannizzaro, 2004).

Neuropatías viscerales familiares

En este grupo se encuadran:

- Enfermedad de inclusión intranuclear neuronal.
- Formas neuropáticas autosómicas viscerales dominantes y esporádicas.

Hipoganglioneosis secundarias a infecciones

Esta categoría incluye la enfermedad de Chagas, y las infecciones por VIH y por CMV (Diminck y Bove, 1984).

Bibliografía

- Anuras S, Mitros FA, Soper RT, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in young children. *Gastroenterology* 1986;91:62.
- Attie T, Pelet A, Edery P, et al. Diversity of RET proto-oncogen mutations in familial and sporadic Hirschsprung's disease. *Human Molecular Genet* 1995;4:1381.
- Ballard ET. Ultrashort segment Hirschsprung's disease: a case report. *Pediatric Pathol Lab Med* 1996;16:319-325.
- Bates M, Gail H. Molecular insights into congenital disorders of the digestive system. *Ped Develop Pathol* 2003;6:284-98.
- Bettoli M, De Carli C, Jolin-Dahel K, et al. Colonic dysmotility in post surgical patients with Hirschsprung's disease. Potential significance of abnormalities in the interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system. *J Pediatr Surg* 2008;43:1433-8.
- Cannizzaro C, García de Dávila MT, Marín A. Trastornos de la motilidad intestinal. En Martínez-Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, Rabasa C. *Neonatología quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía; 2004.
- Coe A, Collins M, et al. Reoperation for Hirschsprung's disease: Pathology of resected problematic distal pull-through. *Ped Dev Pathol* 2012;15:30-8.
- Cohen MC, Moore SW, Neveling U, Kaschula ROC. Acquired aganglioneosis following surgery for Hirschsprung's disease: a report of five cases during 33-year experience with pull-through procedures. *Histopathology* 1993;22:163-68.
- Diminck JE, Bove KE. Cytomegalovirus infection of the bowel in infancy: pathogenetic and diagnostic significance. *Pediatr Pathol* 1984;2:95.
- Fitze G, et al. Association between c135G/A genotype and RET proto-oncogen germline mutations and phenotype of Hirschsprung's disease. *Lancet* 2002;359:1200-5.
- García de Dávila MT, Guastavino E, Marín A y cols. La biopsia rectal en el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung: su confiabilidad. *Medicina Infantil* 1994;34:108-10.
- Gath R, et al. Analysis of the RET, GDNF, EDN3, and D-NRB genes in patients with intestinal neuronal dysplasia and Hirschsprung's disease. *Gut* 2001;48:671-5.
- Gershon MD. Neural injuries, repair, and adaptation in the GI tract. Genes, lineages and tissue interactions in the development of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 1998;275:G869-G873.
- Granata C, Puri P. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition* 1997;25:12-9.
- Kapur RP, Livingaton R, et al. Abnormal microenvironmental signals underlie intestinal aganglioneosis in Dominant megacolon mutant mice. *Dev Biol* 1996;174:360-9.
- Kapur RP. Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Sem Pediatr Surg* 2009;18:212-23.

- Kenny SE, Tam PK, García-Barcelo M, Phil M. Hirschsprung's disease. *Sem Pediatr Surg* 2010;19:194-200.
- Kusafuca T, Puri P. Genetic aspects of Hirschsprung's disease. *Sem in Pediatr Surg* 1998;7(3):148-55.
- Le Douarin NM, Teillet MA. The migration of neural crest cells to wall of the digestive tract in avian embryo. *J Embryol Exp Morphol* 1973;30:31-48.
- Marín A, García de Dávila MT, Solana J y cols. Enfermedad de Hirschsprung. *Rev Cir Infantil* 1992;4:139-42.
- Marín A, García de Dávila MT, Cannizzaro C. Trastornos de la motilidad intestinal. En Martínez-Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, Rabasa C. *Neonatología quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía; 2004.
- Mitros FA, Schuffler MD, Teja K, Anuras S. Pathology features of familial visceral myopathy. *Hum Pathol* 1982;13:825-33.
- Monforte-Munoz H, Gonzalez-Gomez I, Rowland JM, Landing BH. Increased submucosal nerve trunk caliber in aganglionosis. A positive and objective finding in suction biopsies and segmental resections in Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1998;22:721-5.
- Newgreen D, Young HM. Enteric nervous system: development and developmental disturbances. *Perspec Ped Develop Pathol* 2002;5 :224-47.
- Noblett HR. A rectal biopsy for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1969;4:406-9.
- Oguzkurt P, Senocak ME, Akçören Z, et al. Diagnostic difficulties in neuronal intestinal dysplasia and segmental colitis. *J Pediatr Surg* 2000;35:519-21.
- Passarge E. The genetics of Hirschsprung's disease. Evidence for heterogeneous etiology and a study of sixty-three families. *New Engl J Med* 1967;276:138-43.
- Penman DG, Lilford RJ. The megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: a fatal autosomal recessive condition. *J Med Genet* 1989;26:66.
- Pini Prato A, Martucciello G, Jassoni V. Solo –RBT: a new instrument for rectal suction biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2001;36:1364-6.
- Pini A, García de Dávila MT y cols. Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática. Miopatía visceral. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 1993;23:239-43.
- Porter L, Weeks A. Megacolon and microcolon. *Am J Dis Child* 1915;9:283-7.
- Puri P, Oshiro K, Wester T. Hirschsprung's disease: a search for etiology. *Sem Pediatr Surg* 1998;7(3):140-7.
- Qualman SJ, Murray, R Aganglionosis and related disorders. *Human Pathol* 1994;25:1141-9.
- Rudolph CD, Hyman, PE, Altschuler SM, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1997;24:102-12.
- Swenson O, Bill AH. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon. *Surgery* 1948;24:212-20.
- Teitelbaum DH, Caniano DA, Qualman SJ. The pathophysiology of Hirschsprung's associated enterocolitis: importance of histologic correlates. *J Pediatr Surg* 1989;24:1274.
- Teitelbaum DH, Covan AG. Enterocolitis. *Sem Pediatric Surg* 1998;7(3):162-9.
- Wakely PE, Mc Adams AJ. Acetylcholinesterase histochemistry and the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Pediatric Pathol* 1984;2:35-46.
- West KW, Grosfeld JL, Rescorla FJ, Vane DW. Acquired aganglionosis: a rare occurrence following pull-through procedures for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1990;25:104-9.
- White F, Langer J. Circumferential distribution of ganglion cells in the transition zone of children with Hirschsprung disease. *Ped Dev Pathol* 2000;3 :216-22.
- Wulkam ML, Georgeson KE. Primary laparoscopic endorectal pull-through for Hirschsprung's disease infants and children. *Sem Laparosc Surg* 1998;5:9-13.

Yamataka A, Nagaoka I, et al. Quantitative analysis of neural innervations in the aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995;30(2):260-63.

Yunis E, Sieber WK. Does zonal aganglionosis really exist? Report of a rare variety of Hirschsprung's disease and review of the literature. *Pediatric Pathol* 1983;1:33-49.

Zuelzer WW, Wilson JGI. Functional intestinal obstruction on a congenital neurological basis in infancy. *Am J Dis Child* 1948;75:46-52.

Actividades de autoevaluación

Seleccione (V)erdadero o (F)also en los siguientes enunciados según corresponda:

1. La mayoría de los casos de enfermedad de Hirschsprung reconocen una incidencia familiar. (V) (F)
2. Los análisis genéticos han reconocido numerosos genes: ret, GDNF, EDN3, comprometidos en la aparición de la enfermedad. (V) (F)
3. La asociación de enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Down es superior al 30%. (V) (F)

Correctas: 1. F - 2. V - 3. F

Unir con flechas de acuerdo con la extensión del segmento intestinal afectado en la enfermedad de Hirschsprung (EH):

- | | |
|------------------------------|---|
| a. EH de segmento ultracorto | e. Afecta todo el colon y parte del intestino delgado. |
| b. EH de segmento corto | f. Afecta la región rectoanal en una extensión de 4 cm. |
| c. EH de segmento largo | g. Afecta el colon distal no más allá del ángulo esplénico. |
| d. EH total | h. Compromete el colon pero no más allá del ciego. |

Correctas: 1. a-f / b-g / c-h / d-e

Seleccione la opción correcta para los siguientes enunciados:

1. ¿Cuál de los siguientes síndromes genéticos y asociaciones no se relaciona con la enfermedad de Hirschsprung?
 - a. Síndrome de Down.
 - b. Enfermedad de Von-Recklinghausen.
 - c. Síndrome de Turner.
 - d. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
2. ¿Cuál de las siguientes opciones constituye diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung?
 - a. Colon por enema.
 - b. Biopsia rectal submucosa.
 - c. Manometría anorectal.
 - d. Radiografía simple de abdomen.
3. En relación con la biopsia rectal submucosa marque la opción **incorrecta**:
 - a. Se realiza en la cara anterior del recto.
 - b. La altura de la toma de la biopsia es importante.
 - c. Se debe realizar a 2 cm y a 4 cm por encima de la línea pectínea.
 - d. La zona rectal hasta los 2 cm es normalmente hipogangliónica.

Correctas: 1) c - 2) b - 3) c