

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Ganglionitis mientérica eosinofílica como causa de estreñimiento crónico en un paciente pediátrico

Análisis de casos

Leticia Estefanía Campoverde Iza

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 27 de noviembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Ganglionitis mientérica eosinofílica como causa de estreñimiento crónico en un paciente pediátrico

Análisis de casos

Leticia Estefanía Campoverde Iza

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico:

Dr. Luis Alberto Pedroza

Firma del profesor

Quito, 27 de noviembre de 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Leticia Estefanía Campoverde Iza

Código: COCSA

Cédula de Identidad: 1718741836

Lugar y fecha: Quito, 27 de noviembre de 2018

RESUMEN

El presente trabajo describe el caso de una paciente femenina de seis meses de edad con antecedente de estreñimiento desde el mes de vida, quien es traída a emergencias por un cuadro de distensión abdominal, diarrea y vómito de tres días de evolución. Durante el abordaje diagnóstico, se realizó una radiografía de abdomen la cual mostró abundantes heces y ausencia de gas en la ampolla rectal, además se realizó un colon por enema el cual mostró una disminución del calibre del recto, con dilatación del colon proximal a esta zona, hallazgos compatibles con enfermedad de Hirschprung. Se intervino a esta paciente quirúrgicamente, sin embargo, los hallazgos histopatológicos demostraron características de una entidad poco conocida: ganglionitis mientérica eosinofílica.

Palabras clave: estreñimiento, pediatría, aganglionosis, Hirschprung, ganglionitis mientérica eosinofílica.

ABSTRACT

This is the case of a 6-month-old girl with a medical history of constipation since the month of age, who was seen in the emergency department because of abdominal distention, diarrhea and vomiting of three days of evolution. During the initial assessment, an abdominal X-ray was performed, which showed abundant feces and absence of gas in the rectum, posteriorly a contrast enema was made and showed a decrease in the caliber of the rectum, with dilatation of the colon proximal to this area, findings compatible with Hirschsprung's disease. This patient was operated to remove the stenotic rectum, however, histopathological findings showed characteristics of eosinophilic myenteric ganglionitis, a rare disease.

Key words: constipation, pediatric, Hirschsprung, aganglionosis, eosinophilic myenteric ganglionitis.

ÍNDICE DE TABLAS

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| PRESENTACIÓN DEL CASO | 9 |
| REVISIÓN BIBLIOGRAFICA Y ANALISIS DEL CASO | 19 |
| DISCUSIÓN DEL CASO Y CONCLUSIONES | 38 |
| REFERENCIAS | 41 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla N°1. Biometría hemática..... | 11 |
| Tabla N°2. Tiempos de coagulación..... | 11 |
| Tabla N°3: Electrolitos: Na, K y Cl. | 11 |
| Tabla N° 4: Criterios de Roma IV para el diagnóstico de estreñimiento funcional en niños | 20 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|---------|
| Imagen N°1. Radiografía simple de abdomen..... | 12 |
| Imagen N°2 y 3: Colon por enema..... | 12 y 13 |
| Imagen N°4, 5: técnica quirúrgica | 14 y 15 |
| Imagen N°6: Hallazgos macroscópicos | 16 |
| Imagen N°7: Hallazgos microscópicos | 17 |
| Imagen N°8: Informe de inmunohistoquímica | 18 |
| Imagen N°9: Algoritmo del manejo diagnóstico de la enfermedad de Hirschprung en niños y adolescentes..... | 20 |

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Datos de filiación

Paciente femenina de 6 meses de edad

Motivo de consulta

Distensión abdominal, diarrea y vómito.

Enfermedad actual

Padres de la paciente refieren que desde hace dos días su hija se encuentra irritable, presenta distensión abdominal, deposiciones líquidas por 3 ocasiones sin moco ni sangre, acompañada de vómito de contenido alimentario hasta 4 veces al día. La paciente no presenta fiebre.

Antecedentes

La paciente no posee alergias, es producto de primera gesta, sus controles prenatales y las ecografías no mostraron ningún hallazgo patológico, no hubo ninguna complicación durante el embarazo. La paciente nació por cesárea debido a desproporción cefalopélvica a las 38 semanas, no se presentaron complicaciones al nacimiento, el peso, talla y circunferencia cefálica fueron normales, no se describieron malformaciones, el paso del meconio fue a las 48 horas y fue alimentada con leche materna desde el nacimiento, sus hitos del desarrollo fueron normales.

Los padres de la paciente refieren que desde el primer mes de vida su hija presenta deposiciones cada 5 días, duras, secas, de gran cantidad y solo después de utilizar laxantes, alternadas con episodios de diarrea, médico particular diagnóstica intolerancia a la lactosa.

La paciente vive con sus padres, quienes no tienen ningún antecedente patológico, ni quirúrgico de importancia

Examen físico:

La paciente se encontraba despierta, irritable, pero se consolaba con su madre. El examen neurológico fue normal. La piel era rosada, caliente y seca. Su presión arterial era 98/71 mm Hg, su frecuencia cardíaca de 138 latidos por minuto, su temperatura de 37.2° C, su frecuencia cardíaca de 62 latidos por minuto y su saturación de oxígeno de 96% al aire ambiente. No se encontraron signos de espina bífida, las mucosas orales se encontraban semihúmedas, la faringe no era eritematosa, no congestiva, no exudados, no adenomegalias.

El tórax simétrico, la expansibilidad conservada, los ruidos cardíacos son rítmicos, no soplos. Los pulmones tienen buena entrada de aire bilateral, sin ruidos sobreañadidos.

El abdomen se encontraba distendido, depresible, no doloroso, presencia de masa en marco colónico izquierdo, móvil de 5 cm, RHA (+), tacto rectal: diferido.

Manejo diagnóstico

Se solicitó una biometría hemática, la cual no mostró leucocitosis, ni anemia, los tiempos de coagulación y los electrolitos no mostraban anomalías, otros resultados se muestran en la tabla N°1. Además, se realizó una radiografía de abdomen la cual muestra abundantes heces y ausencia de gas en la ampolla rectal, además se realizó un colon por enema el cual mostró una disminución del calibre del recto, con

dilatación del colon proximal a esta zona, hallazgos compatibles con enfermedad de Hirschprung.

| | |
|-------------|---------|
| Leucocitos | 11 200 |
| Neutrófilos | 70% |
| Linfocitos | 20% |
| Hematocrito | 30.6% |
| Hemoglobina | 10.9% |
| Plaquetas | 469 000 |

Tabla N°1. Biometría hemática, la cual no muestra valores fuera del rango normal.

Tomada el 06 de mayo de 2018.

| | |
|-----|------|
| TP | 13 |
| TTP | 32 |
| INR | 1.09 |

Tabla N°2. Tiempos de coagulación: TP, TTP e INR, los cuales se encuentran en rangos normales. Tomada el 06 de mayo de 2018.

| | |
|----|-----|
| Na | 138 |
| K | 4.5 |
| Cl | 106 |

Tabla N°3, electrolitos: Na, K y Cl. Los cuales se encuentran en rangos normales.

Tomada el 06 de mayo de 2018.

Dentro de los estudios de laboratorio no se solicitaron el diferencial sanguíneo, niveles de inmunoglobulina y niveles de IgE para la edad, por lo que no se puede conocer estos valores.

Estudios de imagen:

Rx simple de abdomen



Imagen N°1. Radiografía simple de abdomen en la cual se aprecian heces en el marco colónico de predominio proximal. Tomada el 06 de mayo de 2018.

Colon por enema:



Imagen N°2: colon por enema. Se introdujo por sonda material de contraste radiopaco hidrosoluble a nivel de recto sigma, apreciándose falta de distensibilidad con mucosa espiculada que abruptamente se distiende en el sigma. Tomada el 06 de mayo de 2018.



Imagen N°3 colon por enema: Se introdujo por sonda material de contraste radiopaco hidrosoluble a nivel de recto sigma. En esta imagen se aprecia el colon de transición del colon, hallazgos compatibles con enfermedad de Hirschsprung. Tomada el 06 de mayo del 2018.

Manejo quirúrgico: 06 de mayo de 2018

Procedimientos realizados:

- Anoplastia
- Colectomía total abdominal con proctomía.
- Anastomosis ileoanal, con ileostomía en asa y mucosectomía rectal.

Hallazgos quirúrgicos

Cono de transición a 8 cm de margen anal.

Extracción de recto sigma a 14 cm.

Técnica quirúrgica

Colocación de vía central a nivel de vena subclavia izquierda con técnica de Seldinger

Arrow 4 French Bilumen, se prueba con buen flujo y retorno.

Asepsia y antisepsia

Exposición: manual y separador de Long Star

Procedimiento

Paciente en cubito prono

Se toman puntos de seda 3/0 por encima de línea pectinea 1.5 cm en toda su circunferencia se procede con elctrobisturí a realizar incisión circunferencial sobre mucosa anal.



Imagen N°4. Esqueletización de recto con técnica roma individualizando la serosa de muscular con disección hasta manguito. Apertura de manguito seromuscular, con

disección de tejido perirectal, ligando y cauterizando vasos. Se exterioriza 14 cm de recto sigma. Archivo: Dr Jorge Mier

Se envía biopsia de pared total de recto a 5 cm de primera incisión (el reporte verbal indica escasas células ganglionares) y posterior biopsia a 10 cm de incisión (reporte verbal presencia de células ganglionares)

Se evidencia cono de transición a 8 cm de incisión.

Se fija con 4 puntos de vycril 4/0 a nivel d manguito el sigma.

Control estricto de hemostasia.



Imagen N°5 . Anoplastia: Se corta y se realiza anastomosis a nivel de sigma con línea pectinea con puntos de vycril 4/0 en toda su circunferencia. Archivo, Dr Jorge Mier

Diagnóstico patológico

Examen macroscópico

Para estudio transoperatorio se recibe rotulado

“Biospia de pared rectal”: un fragmento irregular de tejido blando, blanquecino de 0,5 cm x 0,4 cm x 0,5 cm. La mucosa es lisa, la otra cara es cruenta. Se reporta: presencia de células ganglionares.

“Pared de recto sigma”: un fragmento irregular de mucosa de 1 cm x 0,6 cm x 0,4 cm, de aspecto habitual.

Posteriormente se recibe segmento de intestino grueso con hilos de reparo quirúrgico en uno de sus extremos, mide 13 cm de longitud y perímetro de 3 cm en todo su trayecto. A la apertura, los pliegues mucosos están conservados. La pared tiene un espesor que varía entre 0,3 cm x 0,4 cm sin lesiones macroscópicas evidentes. Se colorea con tinta china el extremo proximal y se hacen cortes sucesivos dese el extremo con hilos al extremo sin hilos.



Imagen N° 6: intestino grueso con hilos de reparo quirúrgico en uno de sus extremos, mide 13 cm de longitud y perímetro de 3 cm en todo su trayecto. Archivo Dr, Jorge Mier.

Examen microscópico:

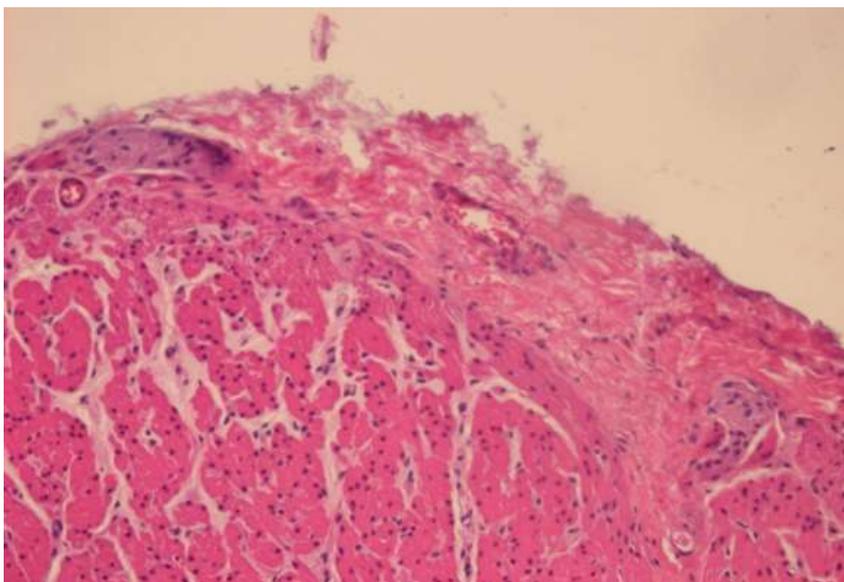


Imagen N° 7. Tinción de hematoxilina /eosina de la pared de colon y recto con mucosa y muscular conservadas. Entre los haces de la muscular propia se identifican filetes nerviosos con células ganglionares y presencia de eosinófilos en diferentes segmentos.

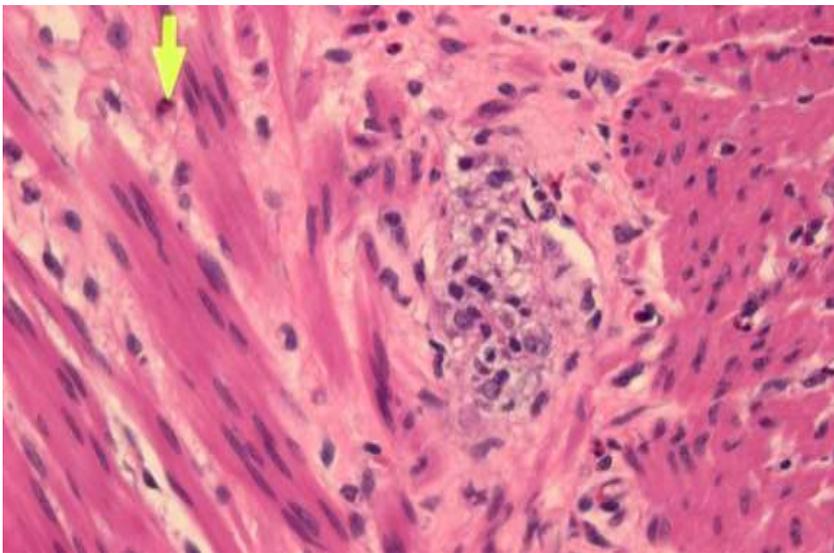


Imagen N° 8. Tinción de hematoxilina /eosina de la pared de colon y recto con mucosa y muscular conservadas. Entre los haces de la muscular propia se identifican filetes nerviosos con células ganglionares y presencia de eosinófilos en diferentes segmentos (flechas amarillas).

Informe de inmunohistoquímica:

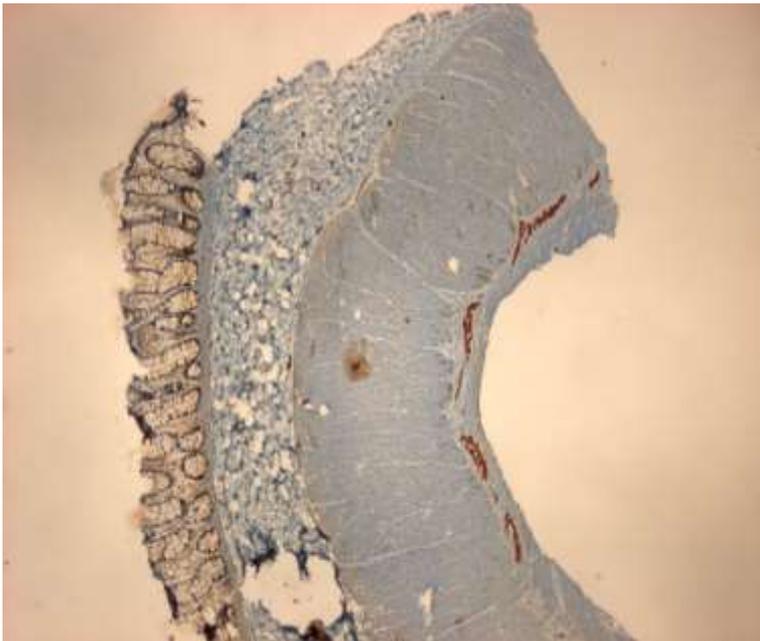


Imagen N°9. Tinción de calretinina: positivo 3/3 en filetes nerviosos y células ganglionares de los plexos mientérico y submucosos y en las células ganglionares.

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA Y ANALISIS DEL CASO

A continuación, se discutirá y analizarán diferentes aspectos del caso que incluyen los siguientes temas de relevancia:

- Abordaje del paciente pediátrico con estreñimiento
- Enfermedad de Hirschprung: etiología, cuadro clínico, diagnóstico, manejo.
- Ganglionitis mientérica eosinofílica

Abordaje del paciente pediátrico con estreñimiento

Definición

El estreñimiento o constipación es un problema común entre los niños. Una revisión sistemática realizada en el 2006 estimó que un 30% de los niños sufren de constipación y que representa del 3% al 5% de motivo de consultas al pediatra (Van

den Berg, 2006). En Ecuador, no existen estudios que determinen la prevalencia de este problema, sin embargo, se estima que es una patología frecuente.

Una de las principales dificultades al evaluar la constipación pediátrica es la falta de una definición aceptada y de consenso para diferenciarlo del hábito intestinal normal, lo cual puede llevar al subdiagnóstico. Otro problema es que los pediatras deben basarse en la interpretación de síntomas hecha por los padres o los cuidadores (Van den Berg, 2006). Sin embargo, es importante destacar que la frecuencia de defecación es diferente en niños que en adultos y es dependiente de la edad. En un estudio realizado con 8000 bebés por Nyhan se describió un promedio de 4.4 hasta 13 deposiciones en lactantes (Nyhan, 1952).

Clásicamente se ha definido estreñimiento como la disminución en la frecuencia de emisión de heces (dos o menos por semana), defecación dolorosa o el paso de heces duras o de gran calibre que pueden causar incomodidad (Hyman, 2006).

La gran mayoría de estreñimiento está dado por causas funcionales, se habla de estreñimiento funcional cuando no existe una causa orgánica. El estreñimiento funcional está definido por los criterios de Roma IV, los cuales se citan a continuación:

| Niños menores de 4 años | Niños de 4 años o más |
|------------------------------|---|
| ≥ 2 criterios durante 1 mes: | ≥ 2 criterios, ≥ 1 vez/ semana durante ≥ 1 mes sin cumplir criterios diagnósticos de intestino irritable. |
| Dos o menos defecaciones por | Dos o menos defecaciones en el |

| | |
|--|---|
| <p>semana</p> <p>Retención fecal excesiva</p> <p>Defecaciones dolorosas o dolor cólico asociado</p> <p>Heces voluminosas</p> <p>Presencia de una gran masa fecal en el recto</p> <p>En niños con capacidad para defecar en el WC (se añaden los siguientes criterios):</p> <p>≥ 1 episodio de incontinencia semanal tras adquirir control de esfínteres.</p> <p>Heces voluminosas capaces de obstruir el inodoro</p> | <p>inodoro a la semana en un niño con un desarrollo mental de al menos 4 años.</p> <p>≥ 1 episodio de incontinencia fecal semanal.</p> <p>Postura o conducta retentiva</p> <p>Defecaciones duras o dolorosas.</p> <p>Presencia de una gran masa fecal en el recto.</p> <p>Heces voluminosas capaces de obstruir el inodoro.</p> <p>Tras valoración médica, los síntomas no pueden explicarse por otra causa médica.</p> |
|--|---|

Tabla N° 4: Criterios de Roma IV para el diagnóstico de estreñimiento funcional en niños (Simren, 2017).

Fisiología y anatomía del colon

El colon es un órgano muscular que mide 125 cm, puede ser dividido en ascendente, transverso y descendente. El colon cumple funciones de concentración, almacenamiento y digestión. Concentra el material fecal del intestino delgado al absorber agua y electrolitos, funciona como un reservorio, en el cual los desechos

líquidos se vuelven sólidos. A diferencia del intestino delgado, la mucosa del colon carece de vellosidades y presenta células caliciformes, las cuales secretan moco al lumen. Consta de cuatro capas encontradas en los órganos viscerales: la mucosa, la submucosa, y el músculo circular y músculo longitudinal (Robbins y Cotran, pág 766).

El colon está innervado por una interacción compleja de nervios intrínsecos y extrínsecos. Los cuerpos de las neuronas en el sistema nervioso entérico están organizados en ganglios que interconectan con tractos fibrosos, los cuales forman el plexo submucoso y mientérico. El plexo mientérico o de Auerbach se encuentra entre la capa muscular longitudinal y circular y provee innervación motora a ambas capas, e innervación secretomotora a la mucosa, mientras el plexo submucoso o de Meissner solo tiene fibras parasimpáticas y provee innervación secretora y motora al intestino (Robbins y Cotran, pág 766).

El colon tiene una motilidad lenta, la cual es aún más lenta en las porciones distales. Cada 24 a 48 horas el recto sigmoideo desarrolla ondas peristálticas activas que indican que debe ser vaciado. Esto es percibido por el individuo quien tiene la capacidad de retener o vaciar voluntariamente las heces dependiendo de las circunstancias sociales.

La motilidad colónica es dependiente del músculo liso. El neurotransmisor encargado de la motilidad del intestino es la serotonina (5HT), cuando la comida o un bolo de heces distiende la pared del intestino, las células entrocromafines liberan serotonina, la cual causa una liberación de acetilcolina tras el bolo y posteriormente, neurotransmisores inhibitorios como óxido nítrico, el cual causa relajación del músculo, así el bolo es empujado a través del tracto gastrointestinal (Andrews, 2011).

Fisiopatología

Las causas de la constipación son varias y multifactoriales. Las causas de constipación se pueden dividir en primarias y secundarias. Las causas primarias se refieren a problemas del colon o de la función anorectal, mientras las causas secundarias se refieren a causas orgánicas, enfermedades sistémicas o medicaciones (Andrews, 2011).

La mayoría de los niños que sufren de estreñimiento no tienen ninguna enfermedad de base, a esto se denomina estreñimiento funcional. El estreñimiento puede desarrollarse cuando el niño asocia dolor a la defecación, así el niño evita defecar para evitar dolor. El recto es capaz de acomodar gradualmente la cantidad de heces y la urgencia de defecar desaparece. La distensión rectal crónica resulta en la pérdida de la sensibilidad rectal y la pérdida de la urgencia de defecar, los cuales pueden llevar a la incontinencia fecal (Andrews, 2011).

Diagnósticos diferenciales

- Enfermedad de Hirschsprung
- Anormalidades neuromusculares
- Hipotiroidismo
- Estenosis anal
- Ano imperforado con fístula
- Alergia a la leche de vaca
- Enfermedad celiaca

En pacientes que no presentan otra sintomatología y son por lo demás “sanos” los diagnósticos diferenciales son enfermedad de Hirschprung y constipación funcional.

Manejo diagnóstico

La historia se debe concentrar en las características de la constipación funcional (tabla N°4) y también en buscar signos de alarma o hallazgos en el examen físico que sugieran una causa orgánica de constipación. La anamnesis es útil para diferenciar la constipación funcional de la enfermedad de Hirschprung. Es de gran importancia preguntar a los padres cuando el paciente pasó su primera deposición, ya que la mayoría de los niños con enfermedad de Hirschprung tienen dificultad para realizar la deposición desde el nacimiento, ya que normalmente el 90% de los recién nacidos pasa meconio en las primeras 24 horas, pero solo el 10% de los pacientes con Hirschprung pasa meconio en este tiempo. A continuación, se citan los signos de alarma, los cuales sugieren causas orgánicas o primarias.

Signos agudos

- Retraso en el paso del meconio (mayor a 48 horas)
- Fiebre, vómito, diarrea
- Sangrado rectal (a menos que sea atribuido a una fisura anal)
- Distensión abdominal severa

Signos crónicos

- Constipación presente desde el nacimiento o desde la infancia temprana
- Heces muy delgadas en diámetro

- Incontinencia urinaria
- Pérdida de peso o poca ganancia de peso
- Síntomas extraintestinales, especialmente desórdenes neurológicos
- Anormalidades congénitas o síndromes asociados a la enfermedad de Hirschprung (Tabbers,2014).

Examen físico

Se debe realizar un examen físico general, el cual incluye una evaluación del crecimiento, se busca distensión abdominal o masas pélvicas. El examen neurológico de los niños con estreñimiento debe concentrarse en síntomas y signos que sugieren disfunción del sistema nervioso autónomo como: pérdida del sensorio o debilidad motora, tono muscular anormal, reflejos tendinosos profundos anormales, ano patuloso, reflejo cremastérico ausente, disfunción vesical asociada.

Se debe examinar el periné incluyendo la apariencia y localización del ano, se debe buscar ano imperforado o desplazamiento anterior del ano, el cual se puede reconocer porque el ano no se encuentra en el centro del área pigmentada del periné.

No se recomienda el tacto rectal de rutina en pacientes con estreñimiento funcional debido a que es incómodo para el paciente y que solo tiene sensibilidad y especificidad moderadas en este grupo etario. El tacto rectal se sugiere en los siguientes grupos de pacientes:

- Infantes con estreñimiento
- Niños con estreñimiento desde la infancia temprana
- Infantes o niños con otros signos de alarma que sugieran enfermedad orgánica

- Niños en quienes la presencia o grado de constipación no sea claro (Tabbers, 2014).

La mayoría de las causas orgánicas de estreñimiento pueden ser excluidas con una adecuada anamnesis y examen físico. Si existen signos de constipación orgánica o si el manejo inicial: desimpactación fecal o uso efectivo de laxantes no funciona, se deben realizar pruebas de laboratorio y de imagen dirigidas (Tabbers, 2014).

Exámenes de laboratorio

Se aconseja realizar exámenes de laboratorio solo en los casos en los que se sugiera una causa orgánica de estreñimiento como:

Screening para enfermedad celiaca: en pacientes con dificultad para ganar peso, dolor abdominal recurrente se recomienda buscar anticuerpos IgA contra trasglutaminasa (Hill, 2005).

Elemental y microscópico de orina: en los pacientes con impactación fecal y encopresis se recomienda realizar estos exámenes ya que existe mayor predisposición a infecciones del tracto urinario. Hormonas tiroideas: en niños con talla baja e hiporreflexia se debe realizar un tamizaje para hipotiroidismo (Hill, 2005).

Radiografía de abdomen

La radiografía simple de abdomen es el estudio más útil en la evaluación de pacientes con problemas abdominales. Con ella se puede determinar la cantidad de heces en el colon. Sin embargo, puede ser interpretada de forma diferente por los observadores

y no añaden información adicional a la recolectada por la anamnesis y el examen físico (Bardisa-Ezcurr, 2010).

Enema de contraste

Este examen provee evidencia cuando se sospecha de enfermedad de Hirschprung si el cambio de diámetro del colon, de la porción agangliónica estenótica. El estudio debe realizarse sin una preparación previa del colon, sin embargo, en algunos pacientes con Hirschsprung el colon por enema no revela anormalidades.

Manometría anorectal

La cual consiste en colocar un catéter el cual contiene sensores de presión den el recto, para medir la función neuromuscular. Normalmente, cuando el catéter se infla el esfínter anal se relaja como reflejo. Se recomienda este examen en pacientes en quienes se sospecha acalasia del esfínter esofágico o enfermedad e Hirschprung, ya que en estos dos grupos el esfínter no se relaja normalmente.

Biopsia rectal

Este procedimiento generalmente no es necesario cuando el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos son característicos del estreñimiento funcional. Sin embargo, este el medio definitivo para diagnosticar enfermedad de Hirschsprung.

El tejido se examina histológicamente por la presencia o ausencia de células ganglionares en el plexo submucoso. Si el recto del paciente no tiene células ganglionares, se confirma el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung (De Lorijin, 2005).

Enfermedad de Hirschprung

Esta enfermedad se presenta en 1 de cada 5000 nacidos vivos, afecta más a mujeres que hombres con una relación 4:1. Puede aparecer aislada o asociada con otras enfermedades del desarrollo. El 10% de los casos se presenta en pacientes con síndrome de Down y en un 5% en pacientes con otras anomalías neurológicas graves (Conrad y Robins, pág. 767).

La enfermedad de Hirschprung puede presentarse aislado o en asociación con otras condiciones como el síndrome de Waardenburg tipo IV, el síndrome de Mowat-Wilson o el síndrome de hipoventilación central congénita (Genetics Home Reference, 2018).

Patogenia

El intestino está innervado por tres plexos: el plexo submucoso o de Meissner, el plexo mientérico o de Auerbach y el plexo mucoso. El sistema nervioso entérico es el encargado de la función adecuada del intestino, la contracción y relajación del músculo liso intestinal están bajo el control de los ganglios entéricos intrínsecos (Genetics home reference, 2018).

La enfermedad de Hirschprung es un desorden de la motilidad del intestino, dada por una falla de la migración de las células de la cresta neural en migrar completamente durante el desarrollo del intestino en la vida fetal. El efecto es un segmento distal carente del plexo de Meissner en la submucosa y de Auerbach en la capa mientérica. En ausencia del estímulo intrínseco del sistema nervioso entérico, se pierden los estímulos de relajación y el control del músculo liso es principalmente extrínseco, lo

cual lleva a un fenómeno de desequilibrio de la contracción del músculo liso, peristalsis descoordinada y obstrucción funcional y una dilatación proximal en el segmento afectado (Conrad, pág. 766).

Esta enfermedad resulta de la falta de migración de las neuronas entéricas en el plexo mientérico y submucoso en el recto y o en el colon. Esta migración ocurre normalmente en la vida fetal entre la 8va y la 12va semanas de vida. Existen dos tipos de enfermedad de Hirschprung, conocidas como enfermedad de segmento corto y En el 80% de los pacientes la enfermedad de Hirschprung está limitada al colon rectosigmoideo y en el 20% de los pacientes la aganglionosis se extiende proximalmente del colon sigmoideo, en casos muy extraños se ha reportado el compromiso del intestino delgado (Parisi, 2002).

Genética

Al menos 12 mutaciones genéticas han sido identificadas en los pacientes con enfermedad de Hirschprung. La enfermedad de Hirschprung aislada ha sido más comúnmente relacionada con mutaciones de uno de los siguientes genes: RET, EDNRB y EDN3 y de ellos el % con mutaciones en el protooncogen RET (Goldstein 2013). La genética de esta condición no se entiende por completo, pues, aunque a veces se necesita una mutación en un solo gen, en algunos casos se ha evidenciado la mutación de varios genes para que exista esta condición (Genetic Home reference, 2018).

La proteína RET es un receptor de tirosina kinasa que aparentemente controla el crecimiento y las señales de diferenciación en los tejidos, incluyendo los derivados de la cresta neural.

La fibronectina, laminina, la molécula de adhesión de la célula neural (NCAM) y factores neurotróficos presentes en el estroma intestinal son necesarios para el correcto desarrollo de los ganglios entéricos y su falta también tiene un papel importante en la enfermedad de Hirschprung (Tosney, 1986).

Presentación clínica

Los pacientes con enfermedad de Hirschprung tienen retraso en el paso del meconio o se pueden presentar en niños mayores con historia de constipación crónica desde el nacimiento, distensión abdominal y problemas para ganar peso.

Debido a que la motilidad del intestino está comprometida, el bolo fecal no puede ser impulsado a lo largo del intestino, provocándose una constipación severa. Otros signos y síntomas de esta condición incluyen:

- Vómito
- Dolor abdominal
- Diarrea (debido a enterocolitis)
- Desnutrición
- Retardo en el crecimiento

Además, las personas con esta enfermedad tienen más riesgo de desarrollar inflamación del intestino (enterocolitis) debido a la estasis y al sobrecrecimiento bacteriano, lo cual puede progresar a perforación intestinal y a sepsis (Frykman, 2012). Normalmente esta enfermedad se detecta en los dos primeros meses de vida, sin embargo, los casos menos severos pueden ser diagnosticados más tarde en la niñez (Genetics Home Reference, 2018).

A diferencia de los niños con constipación funcional, los niños con enfermedad de Hirschprung raramente desarrollan encopresis (Frykman, 2012).

Manejo diagnóstico

La anamnesis y el examen físico realizados en un paciente con constipación crónica previamente mencionados en el presente trabajo, nos ayuda a establecer la sospecha alta, moderada o baja. En pacientes con constipación crónica refractaria, el riesgo de sospecha es establecido mediante el examen físico, pues es común encontrar: distensión abdominal, ausencia de heces en la ampolla rectal y un esfínter anal aumentado de tono, un reflejo anorectal inhibitorio excluye enfermedad de Hirschprung (Kapur, 2009). El siguiente algoritmo muestra los pasos a seguir una vez que se ha establecido la sospecha de enfermedad de Hirschprung:

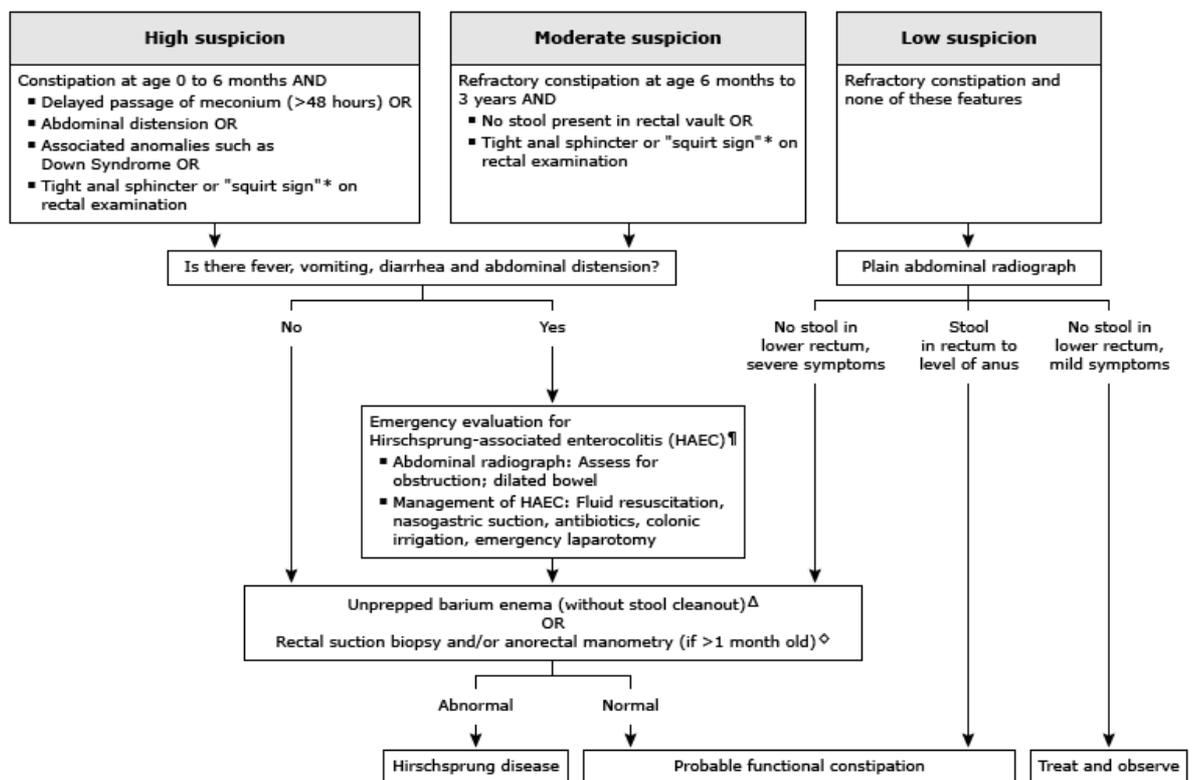


Imagen N°11. Manejo diagnóstico de la enfermedad de Hirschprung en niños y adolescentes. Uptodate 2018.

Es de gran importancia evaluar correctamente si estos pacientes presentan enterocolitis y constipación

Enterocolitis asociada a Hirschprung

En los neonatos que presenten fiebre, vómito, distensión abdominal y diarrea explosiva se debe evaluar la enterocolitis. La salida explosiva de gas al tacto rectal, apoya el diagnóstico de enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschprung. No se recomienda realizar enema de bario en estos pacientes debido al gran riesgo de perforación intestinal (Gosain, 2017).

Estudios de imagen

En pacientes con alta sospecha de enfermedad de Hirschprung se recomienda realizar un enema de bario como examen de tamizaje. En pacientes en quienes la sospecha diagnóstica es baja se recomienda empezar con radiografías de abdomen.

Las radiografías pueden mostrar asas distendidas con escasez de aire en el recto. Para realizar los enemas de bario, se debe evitar limpiar el colon con enemas porque puede distorsionar la zona de transición. Se coloca el catéter en el ano sin inflarlo para evitar distorsión y perforación

Los hallazgos muestran una zona de transición en la cual está dada por el segmento agangliónico estenosado y el intestino proximal, se toma una radiografía inmediatamente y 24 horas luego de la inyección del contraste (Smith, 1991).

El 25 % de neonatos con Hirschprung no presentan esta zona de transición y la retención del contraste por más de 24 horas también sugiere un diagnóstico de Hirschprung (Smith, 1991).

Biopsia rectal

La biopsia rectal puede ser hecha en la consulta ambulatoria sin la necesidad de anestesia general. La biopsia debe ser tomada 2 cm sobre el nivel de la línea dentada para evitar 1 a 2 cm de aganglionosis fisiológica. Se debe tomar una segunda biopsia proximal a la primera (Kapur, 2009).

El diagnóstico de enfermedad de Hirschprung es establecido si los ganglios se encuentran ausentes, tomando en cuenta que la muestra sea la adecuada. Otros hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Hirschprung son la hipertrofia de los troncos nerviosos a través de la lámina propia y de la capa muscular con la tinción de acetilcolinesterasa. A pesar de esto los estudios inmunohistoquímicos para calretinina muestran mayor precisión que la tinción de acetilcolinesterasa y disminución o ausencia de fibras de calretinina en la lámina propia (Arruda, 2014).

Tratamiento

Una vez que el diagnóstico es hecho, el tratamiento es remover el intestino agangliónico para restaurar la continuidad del intestino saludable con el recto distal. Los objetivos de la cirugía son reseca el segmento del colon afectado, llevar el intestino normal cerca del ano y preservar la función del esfínter interno. Se han descrito varias técnicas quirúrgicas y la elección de la técnica depende de la

preferencia del cirujano ya que las complicaciones y los resultados a largo término son similares (Mao, 2018).

La cirugía tradicional era la técnica abdominal de pull-through en dos o tres etapas en la cual en la primera etapa se realiza una colostomía de descarga para después hacer una reparación definitiva.

La técnica endoscópica tanto transrectal como abdominal han demostrado menor tiempo de recuperación, menor dolor, menor tiempo de hospitalización. Sin embargo, los estudios muestran que las técnicas endoscópicas no difieren de la técnica transabdominal en cuanto complicaciones (Thomson, 2015)

Ganglionitis mientérica eosinofílica

La ganglionitis mientérica eosinofílica es una enfermedad rara y poco descrita. Hasta la actualidad se han descrito siete casos, los tres primeros de ellos reportados en el 2003 (Schapi, 2003). De ellos, cinco han sido pacientes pediátricos y dos de ellos adultos. La mayoría de caso reportados han sido pacientes femeninos.

Clínica

La mayoría de los pacientes con ganglionitis mientérica eosinofílica pasaron meconio en el primer día de vida y varios de ellos reportan constipación desde los primeros meses. Se presentan con un cuadro crónico de pseudobstrucción intestinal: dolor y distensión abdominal, vómito bilioso, dificultad para canalizar flatos y no poder realizar la deposición en los días previos. En los pacientes pediátricos se ha descrito poca tolerancia a los alimentos lo cual llevó a diagnósticos como intolerancia a la proteína de la leche.

Exámenes de laboratorio e imagen

Al realizar estudios más exhaustivos en la sangre de estos pacientes en varios de ellos se encontró eosinofilia y una concentración de IgE elevada para la edad, sin embargo, también se describen casos con un recuento de eosinófilos y niveles de IgE normales para la edad (Ooms, 2012).

En todos los pacientes las radiografías de abdomen mostraban dilatación de las asas intestinales y varios niveles hidroaéreos. El colon por enema mostraba estenosis y sin embargo uno de ellos mostró compromiso de todo el colon.

Hallazgos histopatológicos

En el 2003, Schappi describió los tres primeros casos de ganglionitis mientérica eosinofílica en tres pacientes pediátricos cuyo principal diagnóstico diferencial era enfermedad de Hirschprung. Sin embargo, el estudio histopatológico no mostró hipo o aganglioneosis, lo cual excluye esta enfermedad. Para sorpresa de los patólogos se encontró infiltrados de macrófagos, linfocitos y eosinófilos en la submucosa, el plexo mientérico y en el musculo circular. Además, en uno de los casos la tinción de inmunohistoquímica demostró la infiltración de células T en el plexo mientérico (Shappi, 2003).

Los casos subsiguientes descritos en el 2011 y en el 2012 fueron bastante parecidos a los primeros casos reportados sin embargo estos casos también mostraron compromiso del intestino delgado, específicamente del íleon y del yeyuno (Chander, 2012).

En el 2003, Phillips describió el caso de una paciente femenina, adulta 53 años, en quien se encontró infiltrados de eosisófilos, sin embargo, a diferencia de los casos previos se encontró hipoganglionosis en los plexos mientéricos. Lo cual llevó a describir este caso como ganglionitis mientérica eosinofílica coexistente con enfermedad de Hirschsprung (Phillips, 2013).

Fisiopatología

Debido al espectro de hallazgos de laboratorio e histopatológicos no se ha logrado dilucidar con claridad los mecanismos de esta enfermedad, a pesar de ello se han planteado varias teorías.

La neuropatía inflamatoria está subdividida en linfocítica y eosinofílica dependiendo del tipo de infiltrado celular. La neuropatía linfocítica es la principal, mientras la eosinofílica es una enfermedad recientemente descrita (De Giorgio, 2004). Como se ha mencionado antes, se han reportado diferentes tipos de neuropatía eosinofílica, aquellos que presentan degeneración neurológica y aquellos que no presentan destrucción de los plexos (Lee, 2017).

Se ha descrito la presencia de IL5, un importante factor quimiotáctico. Además, la presencia de linfocitos CD8 podría estar relacionada con una reacción citotóxica la cual resultaría en hipoganglionosis (Lee, 2017).

Los estudios más recientes han intentado explicar esta enfermedad como una reacción inmune sistémica que progresa a una lesión inflamatoria crónica la cual puede causar un plexo mientérico atrófico, células ganglionares reducidas, engrosamiento de la muscularis mucosae y fibrosis de la subserosa (Lee, 2017).

Tratamiento

Debido a que la ganglionitis mientérica eosinofílica es una entidad nueva, no se posee una guía de tratamiento, ni existen estudios que demuestren la utilidad del manejo clínico de esta enfermedad. Sólo se cuenta con la información terapéutica que se siguió en los casos previamente descritos.

En los casos descritos se reporta la utilización de una alimentación basada en fórmula rica en aminoácidos y sulfazalacina (a una dosis de 40 mg/Kg/día), un antiinflamatorio utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo, los pacientes no mejoraron sus hábitos defecatorios, y la defecación seguía siendo dependiente de los lavados (Schappi, 2003), (Ooms, 2012).

Además, se ha descrito el uso de esteroides sistémicos como beclometasona (200 ug, tres veces al día), consiguiendo una defecación espontánea. Schapi reporta la utilización de esteroides durante un año en sus pacientes y la utilización de sulfazalacina de manera crónica, debido a la inflamación. Este autor describe que luego de un año, al realizar una biopsia esta mostró que los plexos mucosos y submucosos no estaban comprometidos (Schappi, 2003).

Ooms, reporta la utilidad de enemas de corticoides y de prednisona intravenosa durante 18 meses luego del diagnóstico, luego de discontinuar el esteroide la paciente comió normalmente y no se ha reportado el uso de medicación.

DISCUSIÓN DEL CASO Y CONCLUSIONES

Las causas de constipación crónica no han sido completamente dilucidadas, pero casi todas las características patológicas han sido descritas como parte de alteraciones neuronales o a nivel de alteraciones de los neuropéptidos (Racalbuto, 2008). La presentación clínica de nuestro caso, estreñimiento crónico en una lactante sin ningún otro antecedente de importancia, es consistente con los casos existentes de ganglionitis mientérica eosinofílica. Es importante recalcar que nuestra paciente realizaba la deposición cada 5 días y que necesitaba de estimulación para lograrlo. Previa a nuestra evaluación se habían realizado el diagnóstico de alergia a la proteína

de la leche, lo cual muestra la dificultad que puede existir para la evaluación de las causas orgánicas de constipación.

Los hallazgos de laboratorio no mostraron ninguna anormalidad, sin embargo, es importante destacar que no se realizó el diferencial de la biometría hemática por lo que no se conoce los niveles de eosinófilos, tampoco se solicitaron niveles de inmunoglobulina E para la edad. Se realizó una radiografía de abdomen la cual mostró abundantes heces y ausencia de gas en la ampolla rectal. Se realizaron irrigaciones colónicas durante tres días con material hidrosoluble previo al colón por enema, el cual mostró una disminución del calibre del recto, con dilatación del colon proximal a esta zona, también llamado cono de transición, hallazgos compatibles con enfermedad de Hirschprung. Durante la cirugía se realizó una biopsia del área estenosada en la cual se reportó aganglionosis del plexo mientérico, también consistentes con esta entidad.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo está dado por el estudio histopatológico, el cual en nuestro caso mostró presencia de neuronas en el plexo mientérico e infiltración de eosinófilos. Se confirmaron estos hallazgos con la tinción de calretinina, por lo cual se descartó el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung y se llegó a un diagnóstico de ganglinoitis mientérica eosinofílica. No se realizó un estudio inmunohistoquímico para determinar si existía infiltración linfocitaria.

El manejo terapéutico fue quirúrgico, posteriormente no se utilizó ningún tratamiento inmunosupresor. Al ser esta una entidad poco descrita no se cuenta con una guía de práctica clínica para el manejo de la ganglinoitis mientérica eosinofílica, ni con estudios que demuestren la eficacia de algún medicamento. Sin embargo, varios

reportes de caso muestran que el uso de antiinflamatorios y esteroides intravenosos son exitosos en el tratamiento de esta entidad y en algunos casos en remisión (Schapi, 2003).

Luego de cinco meses de la cirugía, nuestra paciente presenta deposiciones espontaneas con una frecuencia normal, sin embargo, al ser la ganglionitis mientérica eosinofílica una entidad inflamatoria el uso de corticoides y de antiinflamatorios utilizados en otros casos parece una terapia acertada a esta entidad poco conocida, sin embargo, la escasez de evidencia abre muchas incógnitas sobre este caso, es por ello que se destaca la importancia del seguimiento de esta paciente pues las enfermedades inflamatorias son recurrentes.

Finalmente, el diagnóstico de estreñimiento crónico es clínico y a pesar de que es una condición común es subdiagnosticada debido a la falta de consenso en su definición. Sin embargo, es importante realizar un diagnóstico temprano de las causas orgánicas de esta entidad, pues pueden presentar complicaciones que ponen en riesgo la salud del paciente (Hyman, 2006). Dentro de los diagnósticos diferenciales se debe considerar la posibilidad de un proceso inflamatorio y en pacientes con sospecha de neuropatía inflamatoria, el estudio histopatológico nos llevará al diagnóstico definitivo (Philips, 2013).

REFERENCIAS

1. Van Den Berg, M. M., Benninga, M. A., & Di Lorenzo, C. (2006). Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*, *101*(10), 2401. Recuperado el 15 de agosto de 2018 desde <https://www.nature.com/articles/ajg2006437>
2. Hyman, P. E., Milla, P. J., Benninga, M. A., Davidson, G. P., Fleisher, D. F., & Taminiau, J. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*, *130*(5), 1519-1526.
3. Simren, M., Palsson, O. S., & Whitehead, W. E. (2017). Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Current gastroenterology reports*. Recuperado desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378729/>
4. Nyhan WL. (1952). Stool frequency of normal infants in the first week of life. *Pediatrics*. Recuperado el 12/9/2018 desde: <http://pediatrics.aappublications.org/content/10/4/414.long>
5. Andrews, C. N., & Storr, M. (2011). The pathophysiology of chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *25*(Suppl B), 16B-21B. Recuperado el 13/9/2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/>
6. Cotran, R. S., Kumar, V., & Robbins, S. L. (2010). *Patología estructural y funcional*. 8va edición
7. Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., Faure, C., Langendam, M. W., Nurko, S., ... & Benninga, M. A. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in

- infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(2), 258-274.
8. Bardisa-Ezcurra, L., Ullman, R., & Gordon, J. (2010). Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ*, 340, c2585.
 9. Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., ... & Seidman, E. G. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 1-19. Recuperado el 16 de septiembre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=9439166>
 10. de Lorijn, F., Reitsma, J. B., Voskuil, W. P., Aronson, D. C., Fiebo, J., Smets, A. M., ... & Benninga, M. A. (2005). Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *The Journal of pediatrics*, 146(6), 787-792. Recuperado el 16 de septiembre de 2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707970>
 11. Parisi, M. A. (2015). Hirschsprung disease overview. Recuperado el 17/9/2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/>
 12. Tosney, K. W., Watanabe, M., Landmesser, L., & Rutishauser, U. (1986). The distribution of NCAM in the chick hindlimb during axon outgrowth and synaptogenesis. *Developmental biology*, 114(2), 437-452. Recuperado el 17 de septiembre de 2018 desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0012160686902083>
 13. Frykman, P. K., & Short, S. S. (2012, November). Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 21, No. 4,

- pp. 328-335). WB Saunders. Recuperado el 17 de septiembre del 2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985838>
14. Gosain, A., Frykman, P. K., Cowles, R. A., Horton, J., Levitt, M., Rothstein, D. H., ... & Goldstein, A. M. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatric surgery international*, 33(5), 517-521. Recuperado el 17 de septiembre de 2018 desde <https://link.springer.com/article/10.1007/s00383-017-4065-8>
15. Smith, G. H., & Cass, D. (1991). Infantile Hirschsprung's disease—is a barium enema useful?. *Pediatric surgery international*, 6(4-5), 318-321. Recuperado el 18 de septiembre del 2018 desde <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00178647>
16. Kapur, R. P. (2009, November). Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 18, No. 4, pp. 212-223). WB Saunders. Recuperado el 22 de Septiembre del 2018 desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055858609000419>
17. Thomson, D., Allin, B., Long, A. M., Bradnock, T., Walker, G., & Knight, M. (2015). Laparoscopic assistance for primary transanal pull-through in Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 5(3), e006063. Recuperado el 23 de sep. de 18 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=25805527>
18. Schäppi, M. G., Smith, V. V., Milla, P. J., & Lindley, K. J. (2003). Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut*, 52(5), 752-755. Recuperado el 24 de septiembre de 2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773648/>
19. Ooms, A. H., Verheij, J., Hulst, J. M., Vlot, J., van der Starre, C., de Ridder, L., & de Krijger, R. R. (2012). Eosinophilic myenteric ganglionitis as a cause of chronic intestinal

- pseudo-obstruction. *Virchows Archiv*, 460(1), 123-127. Recuperado el 24/9/2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267033/>
20. Lee, H., Kang, D., Kim, H., Cho, B., & Jang, J. (2017). Unusual Histology of Eosinophilic Myenteric Ganglionitis: A Case Report. *Journal of pathology and translational medicine*, 51(3), 320. Recuperado el 25 de septiembre de 2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445198/>
21. De Giorgio, R., & Camilleri, M. (2004). Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterology & Motility*, 16(5), 515-531. Recuperado el 25 de sep. de 18 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15500508/>
22. Chander, B., Fiedler, P., & Jain, D. (2011). Eosinophilic myenteric ganglionitis: a case of intestinal pseudo-obstruction in a 93-year-old female. *Journal of clinical gastroenterology*, 45(4), 314-316. Recuperado el 26/9/2018 desde <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20921901>
23. Phillips, M. R., Samuel, J., Woosley, J., & McLean, S. E. (2013). Eosinophilic myenteric ganglionitis with concomitant Hirschsprung's disease: Case presentation and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 1(12), 429-431. Recuperado el 26 de septiembre de 2018 desde <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20921901>
24. Racalbuto, 2008. Idiopathic Myenteric Ganglionitis Underlying Acute 'Dramatic' Intestinal Pseudoobstruction: Report of an Exceptional Case. Recuperado el 24 de noviembre del 2018 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166812/>

