

**Biopsias colorectales para el estudio
del paciente pediátrico con estreñimiento**
Experiencia acumulada en los últimos cinco años en un hospital pediátrico Colombiano

Juan Carlos Hiromi López Takegami

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Patología
Bogotá
2011

**Biopsias colorectales para el estudio
del paciente pediátrico con estreñimiento**

Experiencia acumulada en los últimos cinco años en un hospital pediátrico Colombiano

Juan Carlos Hiromi López Takegami
Código 05 - 597838

Trabajo de Promoción
Especialidad en Patología Anatómica y Clínica

Tutor:
Dra. Lina Eugenia Jaramillo Barberi
Profesora Asociada, Universidad Nacional de Colombia
Patóloga, Fundación Hospital de la Misericordia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Patología
Bogotá
2011

CONTENIDO

	pág.
1. INTRODUCCIÓN	7
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. OBJETIVOS	9
3.1 OBJETIVO GENERAL	9
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
4. MARCO CONCEPTUAL	10
4.1 FISIOLÓGÍA DE LA DEFECACIÓN	10
4.2 EL SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO	10
4.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO	11
4.4 DIAGNÓSTICO DE ESTREÑIMIENTO CRÓNICO	11
4.5 FISIOPATOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO	12
4.6 PATOLOGÍAS DEL SNE RELACIONADAS CON ESTREÑIMIENTO CRÓNICO	14
4.6.1 Enfermedad De Hirschsprung	14
4.6.2 Displasia Neuronal Intestinal	16
4.6.3 Hipoganglionosis	16
4.6.4 Acalasia Neurogénica del Esfínter Anal Interno	17
4.6.5 Ganglioneuromatosis Intestinal	17

	pág.
5. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5.1 BIOPSIAS COLORECTALES PARA ESTUDIO DE ESTREÑIMIENTO	18
5.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	18
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSIÓN	25
8. CONCLUSIONES	27
9. BIBLIOGRAFÍA	28

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Estreñimiento crónico. Criterios Diagnósticos de IOWA	12
Tabla 2. Estreñimiento crónico. Criterios Diagnósticos de ROMA III	12
Tabla 3. Causas No funcionales de estreñimiento	13
Tabla 4. Distribución demográfica de la población	20
Tabla 5. Características de las biopsias evaluadas	21
Tabla 6. Tipo de Biopsias	22
Tabla 7. Diagnósticos	23
Tabla 8. Diagnósticos por edad	24

LISTA DE GRÁFICAS

	pág.
Gráfica 1. Pacientes por sexo y año	20
Gráfica 2. Pacientes por edad y año	21
Gráfica 3. Pacientes y Biopsias realizadas por año	22
Gráfica 4. Biopsias adecuados e inadecuados por año	22

1. INTRODUCCIÓN

El estreñimiento crónico es un problema de alta prevalencia mundial. Afecta aproximadamente al 8% de los niños y es el motivo de consulta en el 3 al 5% de la pediatría general y entre el 10 y 25% al gastroenterólogo pediatra.¹ Los criterios actuales de diagnóstico de la constipación crónica son los de Roma III y se dividen en criterios para niños menores de 4 años y mayores de 4 años.³⁻⁵

El estreñimiento ha sido en general una entidad poco estudiada y su tratamiento se basa frecuentemente en la experiencia clínica. Tradicionalmente se ha dividido el estreñimiento crónico en aquellos de origen orgánico y los de origen funcional, incluyendo en esta última categoría todos los casos en que no se logra conocer el origen del mismo y que constituyen más del 90% de los casos.

Del total de pacientes con estreñimiento crónico menos del 10% se deben a causas identificables; de este porcentaje las disganglionesis intestinales o neuropatías entéricas son patologías susceptibles a ser identificadas en las biopsias colorrectales. Este grupo de patologías hay alteraciones de los plexos nerviosos enterales, que pueden ser tan diversas como la ausencia de células ganglionares o enfermedad de Hirschprung, hasta la presencia de ganglios gigantes como en el caso de la ganglioneuromatosis.

En el presente trabajo se revisaron y clasificaron las biopsias colorrectales remitidas para estudio de estreñimiento al laboratorio de patología de la Fundación Hospital de La Misericordia, un hospital pediátrico, en el periodo de cinco años.

2. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico correcto de los casos de estreñimiento secundario a causas orgánicas es de suma importancia, ya que se requiere de terapéuticas específicas para su manejo y en ocasiones estudios de extensión, por las asociaciones con otras patologías. El estudio anatomopatológico de biopsias seriadas colorectales ofrece la posibilidad diagnóstica de varias neuropatías entéricas y otros trastornos orgánicos.

Son pocos los estudios que se han realizado en nuestro medio para evaluar el estreñimiento crónico en la población pediátrica y mucho menos son los trabajos que evalúan la contribución de las biopsias colorectales para el diagnóstico y las frecuencias relativas de las neuropatías entéricas diferentes a la enfermedad de Hirschprung.

El laboratorio de patología de la Fundación Hospital de La misericordia es un laboratorio de referencia a nivel nacional para el diagnóstico de las patologías pediátricas y cuenta con una serie importante de casos institucionales y extrainstitucionales remitidos para estudio por estreñimiento crónico.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de neuropatía entérica y las características de las biopsias colorectales enviadas a estudio por estreñimiento al laboratorio de patología de la Fundación Hospital de la Misericordia en un periodo de 5 años.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Determinar la edad y género de los pacientes a los que se realiza el diagnóstico de disganglioneosis.

3.2.2 Clasificar el tipo biopsias colorectales recibidas para el estudio de estreñimiento.

3.2.3 Establecer el porcentaje de biopsias colorectales inadecuadas para el estudio de neuropatía entérica.

3.2.4 Determinar la incidencia de enfermedad de Hirschprung en los pacientes estudiados por estreñimiento.

3.2.5 Determinar la incidencia de disganglioneosis diferentes a la enfermedad de Hirschprung en los pacientes estudiados por estreñimiento.

4. MARCO CONCEPTUAL

4.1 FISIOLÓGÍA DE LA DEFECACIÓN

El ciego recibe del íleon terminal un volumen variable de contenido intestinal, éste contenido progresa lentamente por el colon, permitiendo la absorción de agua, electrolitos y de algunos nutrientes. La deshidratación del contenido intestinal va constituyendo el bolo fecal, que finalmente queda retenido en el colon sigmoidees. Una o dos veces al día, se vacía materia fecal desde el sigmoidees hacia el recto, el que en condiciones de reposo se encuentra vacío. Una vez que las deposiciones han llegado al recto, la continencia anal se logra fundamentalmente por los siguientes mecanismos: la contracción mantenida del esfínter anal interno, que está formado por un engrosamiento de la capa circular de la musculatura lisa del recto; la contracción del esfínter anal externo, constituido por musculatura estriada; y por último, la disposición angulada del canal anal con respecto al recto. La distensión del recto provoca de forma refleja la contracción de la musculatura longitudinal del recto, aumentando la actividad propulsiva y simultáneamente se produce una relajación del esfínter anal interno; esto se conoce como reflejo recto-esfinteriano. Como consecuencia de este reflejo, la masa fecal desciende y distiende el canal anal, lo que genera la sensación de urgencia defecatoria.

La defecación puede ayudarse en forma voluntaria, mediante la relajación de la musculatura del piso pélvico y del esfínter anal externo y el aumento de la presión abdominal, por contracción del diafragma y de los músculos de la pared del abdomen. La defecación también puede impedirse voluntariamente, al contraer el esfínter anal externo y los músculos del piso pélvico, lo que ocluye el canal anal y de esta forma las deposiciones ascienden, el recto se relaja, acomodándose a este nuevo volumen y desaparece el deseo de defecar, hasta que se produzca un nuevo incremento de la masa fecal.

4.2 EL SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El sistema nervioso entérico (SNE) es una red de neuronas y células gliales en la pared del tubo digestivo. Contiene más de 100 millones de neuronas y tiene la capacidad única de funcionar en forma independiente del sistema nervioso central.⁷

El SNE se organiza en dos plexos ganglionares interconectados, el plexo submucoso y el plexo mientérico; recoge la información del estado de la pared intestinal y regula la secreción intestinal, el flujo sanguíneo y la motilidad.⁸

El SNE es de origen ectodérmico y se origina a partir de la migración de células de la cresta neural. Durante la cuarta semana de gestación, las células indiferenciadas de la cresta neural comienzan a migrar en sentido craneocaudal, colonizan primero el esófago a la 5ª semana de gestación y la totalidad del intestino hacia la 14ª semana.⁷

En un estudio realizado en intestinos de cerdos de distintas edades, desde el período intrauterino hasta la edad adulta, se encontró que la densidad de los ganglios de los plexos intramurales del intestino disminuyen en forma exponencial con la edad. Al mismo tiempo el tamaño de cada una de las células ganglionares aumenta con la edad a expensas del citoplasma celular.⁹ En este mismo trabajo comprueban que el número de células ganglionares por ganglio aumenta en el período perinatal hasta alcanzar su pico durante el período perinatal, para luego disminuir en forma progresiva hasta estabilizarse en el cerdo de 12 semanas de vida que equivale en el humano a un niño de dos años aproximadamente.⁹

4.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El estreñimiento crónico en la población pediátrica es un problema de alta prevalencia, afecta hasta al 8% de los niños y es responsable de hasta el 3% de las consultas de pediatría general y hasta el 25% al gastroenterólogo pediatra.¹

En los niños en el 95% de los casos el estreñimiento crónico es funcional, sin embargo se deben descartar causas orgánicas como malformaciones del esfínter anal, desórdenes del sistema nervioso entérico, trastornos endocrinos y metabólicos o secundarios a medicamentos, los cuales requieren conductas específicas para su manejo.

Las cifras de prevalencia a nivel mundial para el estreñimiento en los niños varía considerablemente con un rango entre 0.3-28%, situación que probablemente es debida a los diferentes criterios utilizados para definir el estreñimiento crónico.¹

4.4 DIAGNOSTICO DE ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

Uno de los problemas que dificulta el estudio del estreñimiento infantil es la falta de una definición globalmente aceptada. Este problema se deriva principalmente del hecho de que el estreñimiento es un síntoma antes que una enfermedad y es a menudo interpretado de forma diferente por los pacientes, los familiares de los niños afectados y los médicos.²

En las últimas dos décadas se han desarrollado, modificado y mejorado diferentes criterios diagnósticos para el estreñimiento crónico, desde los clásicos criterios de Iowa (Tabla 1) y más recientemente los criterios de Roma III (Tabla 2).³⁻⁵ El diagnóstico de estreñimiento crónico funcional se establece hoy según los criterios de Roma III y se dividen en criterios para niños menores y mayores de 4 años.

TABLA 1. Estreñimiento crónico. Criterios Diagnósticos de Iowa

Estreñimiento Pediátrico por lo menos dos de los siguientes criterios:
Frecuencia de defecación menor a 3 veces por semana
Dos o más episodios de encopresis por semana
Deposiciones periódicas grandes cantidades de heces una vez cada 7 a 30 días*

* El criterio de una gran cantidad de heces se cumple si se estima que se trata del doble de las heces, de una deposición promedio, o si las heces son tan grandes que obstruyen el sanitario)

TABLA 2. Estreñimiento crónico. Criterios Diagnósticos de Roma III

Menor de 4 años: 2 o más criterios por 1 mes	De 4 a 18 años: 2 o más criterios por 8 semanas
Dos episodios de defecación a la semana o menos	Dos episodios de defecación a la semana o menos
Uno o más episodios de incontinencia a la semana	Uno o más episodios de incontinencia a la semana
Historia de retención de deposiciones	Posturas y comportamientos retentivos
Defecación dolorosa	Defecación dolorosa
Fecaloma	Fecaloma
Deposiciones grandes	Deposiciones grandes que tapan el baño

4.5 FISIOPATOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO

Más del 99% de los neonatos defecan durante las primeras 48 horas de vida y aunque un retraso en la expulsión de meconio puede indicar alteración orgánica, también puede ser un signo de inmadurez. Tras el nacimiento, la frecuencia y la consistencia de la defecación están muy relacionadas con la cantidad y el tipo de leche ingerida.

Los síntomas de estreñimiento comienzan en el 65% de los niños antes de los 6 meses de edad y en un 40% antes del primer mes de vida.⁶ La causa del estreñimiento durante el periodo neonatal es generalmente orgánica y tras este periodo habitualmente es funcional. Son múltiples las causas orgánicas que pueden causar estreñimiento en la edad pediátrica; en la tabla 3 se incluyen algunas de ellas.

Tabla 3. Causas no funcionales de estreñimiento crónico

No Gastrointestinales	Gastrointestinales
Endocrinológicas/metabólicas	Asociadas a alteraciones anatómicas
Hipotiroidismo	Estenosis anal
Hipercalcemia	Fisuras/dermatitis anorrectales
Hipovitaminosis D	Malformaciones anorrectales
Hipopotasemia/hiponatremia	Enfermedad de Hirschsprung
Fibrosis quística	Displasia Neuronal Intestinal
Neuromusculares	Hipoganglioneosis
Espina bífida	Ganglioneuromatosis
Paraplejía	Miopatías/neuropatías intestinales
Miopatías/neuropatías	No asociadas a alteraciones anatómicas
Hipotonía	Baja ingesta de líquidos
Síndrome de Down	Malnutrición
Medicamentos	Intolerancia a proteína de leche de vaca
Anestésicos	
Anticolinérgicos	
Anticonvulsivos	
Diuréticos	
Hierro	

La defecación depende tanto de una compleja combinación de funciones autónomas y voluntarias, como de la integridad de los órganos que en ella participan. Debe existir un volumen adecuado de materia fecal que estimule la actividad propulsiva del colon y recto. La normalidad anatómica del colon y del recto, permite un transporte eficiente del bolo fecal; la integridad del reflejo recto esfinteriano y la participación voluntaria del individuo, permiten el proceso de defecación normal.

Cuando el recto permanece ocupado en forma permanente y las deposiciones retenidas se van endureciendo por reabsorción de agua, se forma un fecaloma. La pared rectal permanece muy distendida y va perdiendo la capacidad de contraerse en forma efectiva, lo que aumenta la retención fecal. La eliminación de deposiciones grandes y duras, provoca fisuras anales que se manifiestan clínicamente por dolor; lo que lleva a una retención fecal voluntaria. Finalmente, la masa fecal retenida entreabre el canal anal y se produce escurrimiento fecal involuntario o encopresis.

4.6 PATOLOGÍAS DEL SNE RELACIONADAS CON ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

4.6.1 Enfermedad de Hirschsprung

La enfermedad de Hirschsprung (EH) se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en el segmento más distal del intestino y se produce por una detención de la migración de las células de la cresta neural durante el período embrionario. Mientras más precoz sea esta detención, mayor será la longitud del segmento afectado.⁷

En un 80% de los casos el segmento afectado se limita al rectosigmoides. Se habla de enfermedad de Hirschsprung de segmento largo cuando la zona aganglionar se extiende hasta el ángulo esplénico o el colon transversal, hecho que ocurre en aproximadamente el 15% de los casos. La aganglioneosis colónica total se encuentra en aproximadamente el 5% de los casos y no solamente afecta a la totalidad del colon sino también a la última porción del íleon.^{7,10}

La incidencia de EH se ha estimado en 1 en 5.000 recién nacidos vivos.¹¹ Los hombres se ven habitualmente más afectados que las mujeres con una proporción de 4:1. Esta preponderancia masculina es menos evidente en la aganglioneosis de segmentos largos, donde la proporción es 2:1 o 1:1 e incluso se invierte en aganglioneosis colónica total donde la proporción hombre: mujer es 0.8:1.⁷

La EH ocurre de forma aislada en el 70% de los casos.⁷ En el resto se asocia a malformaciones congénitas y cromosomopatías. En los pacientes con trisomía 21 es diez veces más frecuente que en la población general. Otros síndromes asociados a aganglioneosis son los síndromes de Shah-Waardenburg, hipoventilación congénita central, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, Goldberg-Shprintzen, Bresek, Bardet-Biedl y Kaufman-McKusick.^{7,10}

La enfermedad de Hirschsprung se debe sospechar en cualquier niño con historia de constipación de comienzo en el período neonatal. La literatura reporta que el diagnóstico se realiza en el 90% de los casos durante este período.^{7,12}

El neonato con EH habitualmente es un recién nacido a término que presenta distensión abdominal, falta de expulsión de meconio y aspirado bilioso por la sonda

nasogástrica. La radiografía de abdomen simple muestra habitualmente asas de colon distendidas con aire y falta de gas en la pelvis.⁷ La presencia de distensión abdominal, diarrea y fiebre son siempre síntomas de enterocolitis, que es la complicación más severa de la enfermedad de Hirschsprung.

Más del 99% de los neonatos defecan durante las primeras 48 horas de vida y aunque un retraso en la expulsión de meconio debe hacer sospechar una EH, numerosos autores han encontrado que más del 40% de los niños con esta enfermedad expulsan meconio durante las primeras 24 horas de vida.^{7, 12}

El enema baritado se ha usado tradicionalmente en el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. La base de este examen radica en identificar el cambio de calibre entre ambos segmentos intestinales, que corresponde a la zona de transición histológica entre el segmento aganglionar distal y el segmento ganglionar proximal. La sensibilidad del enema baritado varía de un 69 a un 93%.^{7,13,14,35}

La manometría anorrectal evalúa la presencia del reflejo rectoanal inhibitorio, que está ausente en niños con aganglionosis. La sensibilidad de esta técnica fluctúa entre 83 y 96%.^{7,15} Meunier y cols encontraron que la manometría anorrectal tiene una falla diagnóstica de 26.4% en recién nacidos. Este porcentaje aumentaba a 71.4% en los niños pretérmino.^{7,16}

La confirmación del diagnóstico se hace con la biopsia colorectal, la cual permite el correcto análisis de los plexos nerviosos. Los hallazgos histológicos en los preparados de Hematoxilina y Eosina (H&E) incluyen, ausencia de células ganglionares e hipertrofia de los nervios parasimpáticos de origen sacro. La sensibilidad de las biopsias de mucosa rectal para el diagnóstico de aganglionosis fluctúa entre 80 y 88.3%.^{7,18,19}

Durante el período neonatal las células ganglionares son inmaduras, tienen citoplasma y núcleo más pequeños y por esta razón pueden ser malinterpretadas como troncos nerviosos, arriesgando un falso diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung.⁷

La confirmación histológica de enfermedad de Hirschsprung sumado a un enema baritado categórico, autoriza a planificar la cirugía de descenso de colon. Si el enema baritado es equívoco, es imperativo realizar un mapeo intestinal tomando muestras de colon sigmoideas, ángulo esplénico, ángulo hepático, ciego e íleon distal para evaluar el estado del plexo mientérico y definir con exactitud la altura del segmento aganglionar.⁷

El estudio histológico de los especímenes producto de colectomías ha permitido establecer que aproximadamente 10% de los casos tienen una displasia neuronal intestinal asociada proximal de la zona de transición;^{7,38} sugiriendo esta última como causa de los síntomas obstructivos persistentes postoperatorios que tienen algunos pacientes.^{7, 20,21}

4.6.2 Displasia Neuronal Intestinal

La Displasia Neuronal Intestinal (DNI) es una disganglioneosis intestinal que se caracteriza por la presencia de una hiperplasia del plexo submucoso. Se puede asociar a aganglioneosis distal o bien se puede encontrar en forma aislada. La DNI en su forma aislada fue descrita por primera vez en el año 1971 por el patólogo Meier-Ruge al analizar biopsias rectales de pacientes con estreñimiento crónico.^{7, 22} Desde el punto de vista clínico se trata de niños mayores de un año con cuadros de estreñimiento crónico, refractarios a tratamiento convencional y desde el punto de vista histológico se requiere la evaluación de al menos de 25 ganglios en la submucosa y que el 20% de ellos sean gigantes, es decir que tengan más de 8 células ganglionares cada uno.²⁵

La frecuencia de esta patología ha sido reportada entre 1:4.000 y 1:60.000 nacidos vivos y la incidencia oscila entre el 3% y el 40% de todas las disganglioneosis en las diferentes series de casos, con una variación considerablemente entre países.³⁸

4.6.3 Hipoganglioneosis

La hipoganglioneosis es una disganglioneosis intestinal muy poco frecuente, que da cuenta de no más del 1% de los diagnósticos en sitios de referencia para el estudio de estreñimiento.⁷ Clínicamente puede ser muy similar a una enfermedad de Hirschsprung y manifestarse en el periodo neonatal por falta de expulsión de meconio. En los niños mayores se puede presentar con constipación crónica.^{7,26}

Una biopsia que incluya el plexo mientérico es esencial para el diagnóstico de hipoganglioneosis. Cuando el patólogo sospeche esta entidad por observar un bajo número de células ganglionares en el plexo submucoso debe solicitar una biopsia transmural para su confirmación

La histología típica incluye ganglios mientéricos pequeños y distantes con hipertrofia de la muscular de la mucosa y de la muscular propia. Además de las alteraciones histológicas ya descritas, se ha encontrado una disminución marcada de las células intersticiales de Cajal a nivel muscular e intermuscular en hipoganglioneosis, lo que podría alterar aún más la motilidad intestinal.^{7,28}

Una vez confirmado el diagnóstico de hipoganglioneosis se debe realizar un mapeo intestinal con biopsias seromusculares seriadas para definir la altura del defecto. Con ello se puede planificar la cirugía que, al igual que en el caso de la enfermedad Hirschsprung, involucra la resección intestinal del segmento afectado y el descenso del intestino sano.

4.6.4 Acalasia neurogénica del esfínter anal interno

La acalasia neurogénica del esfínter anal interno es una entidad caracterizada por la presencia de células ganglionares normales en el plexo submucoso, ligera reducción de la actividad de la NADPH-d y la ausencia de reflejo rectoanal inhibitorio en un niño con estreñimiento grave.³³

El esfínter anal interno está regulado por varios mecanismos neurogénicos y por eso se piensa que su patogenia es también multifactorial, incluyendo la ausencia de neuronas productoras de óxido nítrico que inducen la relajación del músculo liso, inervación defectuosa de la unión neuromuscular y alteración de la distribución de las células intersticiales de Cajal.³⁴

El tratamiento de elección es la miectomía posterior del esfínter anal interno. Recientemente el uso de toxina botulínica intraesfinteriana se ha utilizado para tratar esta condición, pero se requiere de estudios complementarios a largo plazo para determinar su eficacia.³⁴

4.6.5 Ganglioneuromatosis Intestinal

La ganglioneuromatosis intestinal es una disganglionosis intestinal muy infrecuente y a la vez muy importante de diagnosticar por su asociación al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (NEM 2B).^{7, 30-32} Clínicamente los pacientes se pueden presentar con estreñimiento severo con o sin períodos de diarrea y obstrucción intestinal indistinguibles de la enfermedad de Hirschsprung.⁷

Desde el punto de vista histológico hay proliferaciones masivas de tejido neural, con enormes ganglios nerviosos de 15 a 40 células ganglionares y troncos nerviosos gigantes asociados que constituyen los ganglioneuromas.^{7,29} Estos ganglioneuromas son característicamente transmurales y se encuentran a lo largo de todo el tubo digestivo.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 BIOPSIAS COLORECTALES PARA ESTUDIO DE ESTREÑIMIENTO

Se seleccionó de los archivos del laboratorio de patología de la Fundación Hospital de la Misericordia todas las biopsias colorectales enviadas para estudio por estreñimiento, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2009. Todos los casos biopsiados en la institución recibieron el mismo manejo. En resumen, las biopsias fueron fijadas en formol tamponado al 10%, procesadas por el método de rutina para cortes por parafina, se realizó un seriado de 50 a 100 cortes y se tiñeron con H&E. Para los casos extrainstitucionales se revisaron las láminas y se complementó el seriado con los bloques de parafina cuando el material lo permitía. Se revisaron todas las laminas histológicas disponibles, se confirmaron los diagnósticos y tabularon los datos de cada caso.

5.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Las biopsias colorectales se clasificaron como adecuadas e inadecuadas. Los criterios para definir una biopsia como inadecuada fueron: biopsias tomadas muy cerca a la línea pectínea (a menos de 2 cm. de esta); biopsias de “Mucosa y submucosa” con pobre representación de la submucosa (la representación de la submucosa debe ser mayor o igual al espesor de la mucosa) y las biopsias “Musculares” que solo incluían la capa muscular externa.

Las biopsias consideradas como adecuadas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a las partes histológicas representadas, de la siguiente manera:

- Biopsias “Transmurales”, las que incluyen todo el espesor de la pared intestinal, es decir las capas mucosa, submucosa y la muscular propia.
- Biopsias de “Mucosa y submucosa”, aquellas que incluyen la mucosa colorectal y una submucosa con un espesor igual o mayor al de la mucosa.¹⁷
- Biopsias “Musculares”, las que incluyen únicamente las dos capas de la muscular propia.

Se identificaron los casos que fueron biopsiados en la Fundación Hospital de la Misericordia como casos institucionales y todos los casos remitidos como laminas histológicas, bloques de parafina o material sin procesar tomados por fuera de la fundación como casos extrainstitucionales.

Se establecieron tres grupos etéreos de la siguiente forma: 1) los pacientes menores de un mes, 2) pacientes entre uno y 11 meses y 3) pacientes mayores de un año.

Se definieron nueve categorías diagnósticas con las siguientes características:

- 1) ***Pared colorectal con patrón de inervación normal***; este diagnóstico se realizó únicamente en las biopsias transmurales en las que la evaluación de los plexos submucoso y mientérico no presentó ninguna alteración patológica.
- 2) ***Patrón de inervación del plexo submucoso normal***; este diagnóstico se le dio a aquellas biopsias de tipo “mucosa y submucosa”, en las que tras evaluar los múltiples cortes seriados no se identificó ninguna alteración patológica.
- 3) ***Patrón de inervación del plexo muscular normal***; este diagnóstico se le dio a aquellas biopsias de tipo “muscular”, en las que tras evaluar los múltiples cortes seriados no se identificó ninguna alteración patológica.
- 4) ***Aganglionosis (Enfermedad de Hirschprung)***; este diagnóstico se realizó cuando tras la evaluación de los múltiples cortes seriados no se identificó ninguna célula ganglionar y los filetes nerviosos eran hipertróficos.
- 5) ***Displasia neuronal intestinal***; este diagnóstico requirió la presencia de al menos la evaluación de 25 ganglios en la submucosa y que al menos cinco de ellos tuvieran más de 8 células ganglionares.
- 6) ***Sospechoso de Displasia neuronal intestinal***; este diagnóstico se utilizó en caso de encontrar en un paciente mayor de un año, ganglios en el plexo submucoso con más de 8 células ganglionares, pero menos de 25 ganglios para evaluación.
- 7) ***Hipoganglionosis***; diagnóstico limitado a las biopsias transmurales y de tipo “muscular” en los que tras evaluar los múltiples cortes seriados se encontraban ganglios mientéricos pequeños y distantes, asociados a hipertrofia de la muscular de la mucosa y de la muscular propia.
- 8) ***Ganglioneuromatosis***; diagnóstico limitado a las biopsias transmurales y de tipo “mucosa y submucosa” en los que tras evaluar los múltiples cortes seriados se identificaban ganglios nerviosos con más de 15 células ganglionares y troncos nerviosos gigantes asociados .
- 9) ***Material inadecuado para el diagnóstico de disganglionosis***; esta categoría se utilizó en aquellos casos en los que por el sitio en el que se tomó la biopsia, la cantidad y/o la calidad del material no permitían realizar ninguno de los diagnósticos antes numerados.

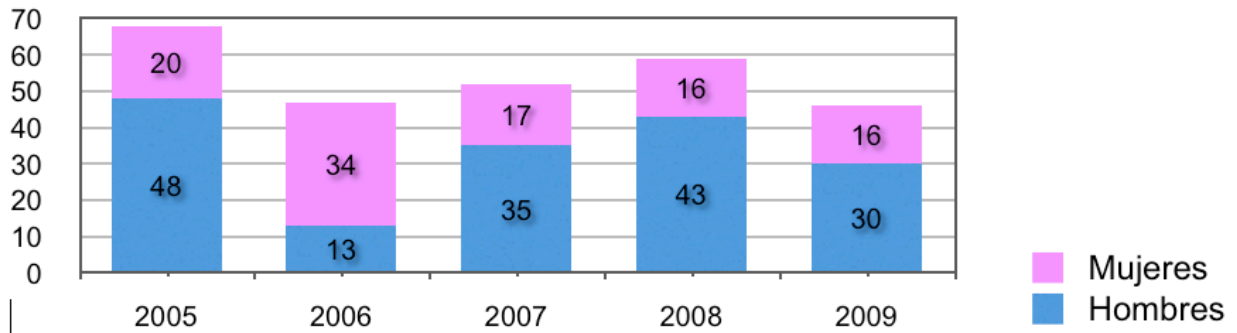
6. RESULTADOS

En el periodo de cinco años del estudio se recibieron biopsias de 272 pacientes, correspondientes a 169 pacientes masculinos y 103 femeninos, de las cuales 106 eran pacientes institucionales y 166 extrainstitucionales. Los hallazgos demográficos de la población estudiada se resumen en la tabla 4 y las gráficas 1 y 2.

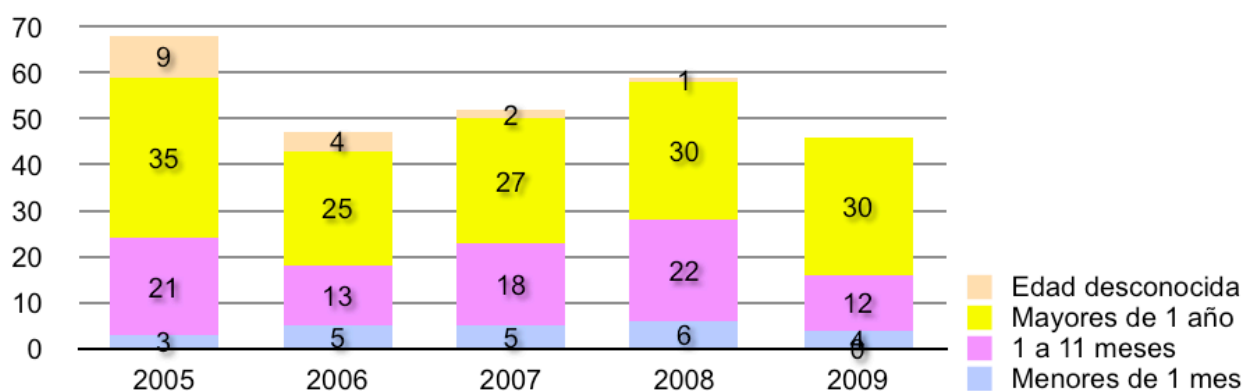
Tabla 4. Distribución demográfica de la población

Pacientes	Institucionales	Extraintitucionales	Total
Hombres	69	100	169
Mujeres	37	66	103
Menores de 1 mes	9	14	23
1 a 11 meses	36	50	86
Mayores de 1 año	59	88	147
Edad desconocida	2	14	16

Gráfica 1. Pacientes por sexo y año



Gráfica 2. Pacientes por edad y año

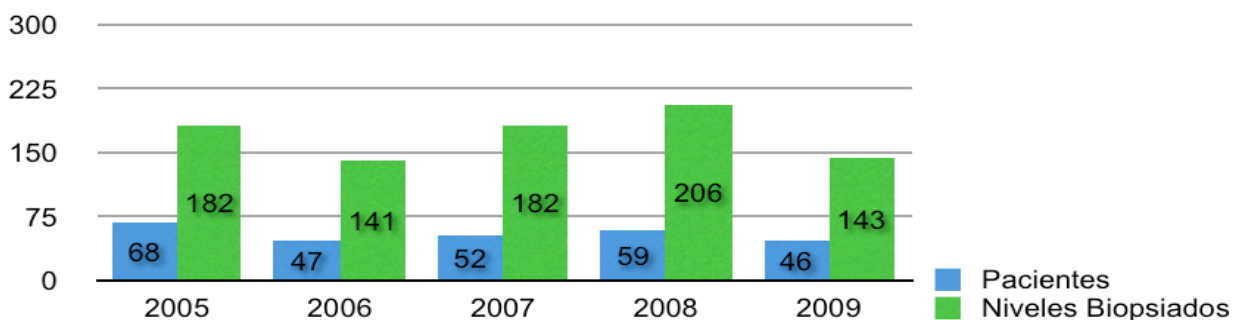


De un total de 854 biopsias estudiadas, 783 fueron adecuadas para el estudio de neuropatía entérica y 71 no lo fueron. En promedio se tomaron 3,13 biopsias por paciente; 3,6 en el caso de los pacientes institucionales y 2,84 en el de los extrainstitucionales. El promedio de biopsias inadecuadas para los pacientes institucionales fue de 12,56% y para extrainstitucionales de 4,87%. Los hallazgos de los niveles evaluados e inadecuados se resumen en la tabla 5 y gráficas 3 y 4.

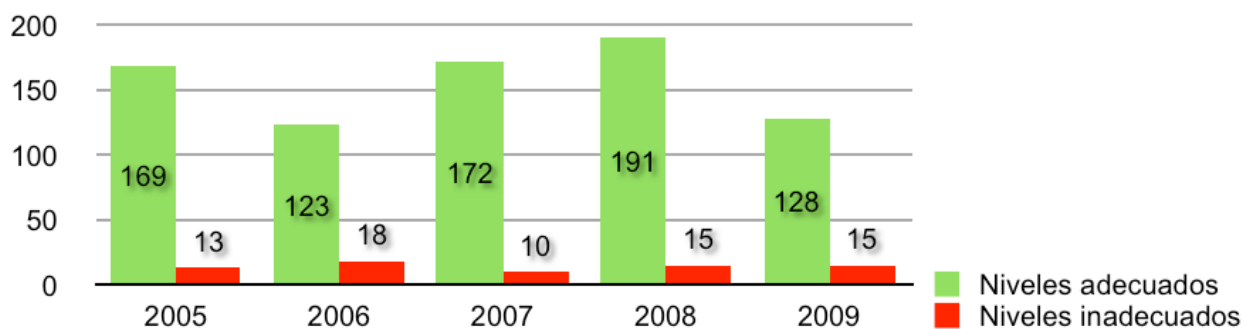
Tabla 5. Características de las biopsias evaluadas

Niveles	Institucionales	Extraintitucionales	Total
Adecuados	334	449	783
Inadecuados	48	23	71
Porcentaje Niveles inadecuados	12,56%	4,87%	8,31%
Promedio por paciente	3,6	2,84	3,13

Gráfica 3. Pacientes y Biopsias realizadas por año



Gráfica 4. Biopsias adecuados e inadecuados por año



En total se recibieron 94 biopsias transmurales, 551 biopsias de mucosa y submucosa, 133 biopsias de muscular propia y 76 biopsias inadecuadas para estudio de neuropatía entérica. La distribución de las biopsias por tipo de paciente se puede consultar en la tabla 6.

Tabla 6. Tipo de Biopsias

Tipo de Biopsia	Institucionales	Extraintitucionales	Total
Transmural	17	77	94
Mucosa/Submucosa	274	277	551
Muscular	38	95	133
Inadecuada	52	24	76

De los 272 pacientes 56 fueron diagnosticados como aganglionosis (Enfermedad de Hirschprung), dos como displasia neuronal intestinal; 8 como sospechosos de DMI, 22 con pared colorectal con patrón de inervación normal, 133 con patrón de inervación en el plexo submucoso normal, 28 con patrón de inervación en el plexo muscular normal y 22 de material inadecuado para el diagnóstico de neuropatía entérica. No se identificaron casos de hipoganglionosis ni ganglioneuromatosis. Los detalles de los diagnósticos se resumen en la tabla 7.

De los 56 pacientes con aganglionosis, 44 fueron de género masculino y 12 femenino, con una relación de 3,66:1; de ellos ocho pacientes eran menores de un mes, 19 tenían 1 a 11 meses, 25 eran mayores de un año y 4 de edad desconocida.

Tabla 7. Diagnósticos

Diagnostico	Institucionales	Extrainstitucionales	Total
Aganglionosis	20	36	56
Displasia Neuronal Intestinal (DNI)	0	2	2
Sospechoso de DNI	1	7	8
Inervación Normal	6	16	22
Inervación en el plexo submucoso normal	56	77	133
Inervación en el plexo muscular normal	8	20	28
Material inadecuado para diagnóstico de disganglionosis	15	7	22

Se realizaron dos diagnósticos de displasia neuronal intestinal, uno de sexo masculino y otro de sexo femenino. Ocho pacientes se clasificaron como sospechosos de DNI; uno de ellos porque no se contaba con la edad y siete por no cumplir con el requisito mínimo de 25 ganglios submucosos para valuación.

168 pacientes fueron diagnosticados con patrones de inervación normal en las biopsias de submucosa, transmurales y musculares. El consolidado de los hallazgos por edad y diagnóstico se encuentran en la tabla 8.

Tabla 8. Diagnósticos por Edad

Diagnostico	Menor de 1 mes	1 a 11 meses	Mayor de 1 año	Edad desconocida
Aganglionosis	8	19	25	4
Displasia Neuronal Intestinal (DNI)	0	0	2	0
Sospechoso de DNI	0	0	5	3
Inervación Normal	3	10	7	2
Inervación en el plexo submucoso normal	3	10	7	2
Inervación en el plexo muscular normal	5	39	84	5
Material inadecuado para diagnostico de disganglionosis	1	8	11	2

7. DISCUSIÓN

Las biopsias colorectales son un método fiable, con una sensibilidad de hasta del 93% y una especificidad del 100, para el diagnóstico de enfermedad de Hirschprung.³⁵ Adicionalmente han demostrado ser adecuadas para el diagnóstico de otras neuropatías entéricas como la displasia neuronal intestinal, la hipoganglionosis y la ganglioneuromatosis.⁷

De los 272 pacientes estudiados, 147 eran hombres (54%) y 125 mujeres (46%), con una relación de 1.2:1, lo que demuestra que el estreñimiento es un cuadro clínico de incidencia similar en ambos géneros. Cuando analizamos el número de pacientes a los que se les estableció el diagnóstico de EH, 44 fueron de género masculino y 12 femenino, con una relación de 3,66: 1; lo que se corresponde con la proporción habitual descrita en la literatura de 4:1.⁷ En este trabajo no se discriminó si el segmento afectado por la aganglionosis era corto, largo o se trataba de una aganglionosis colónica total.

En nuestra serie la frecuencia de enfermedad de Hirschprung fue del 20.58%, una incidencia alta si se compara con lo reportado en la literatura donde la frecuencia promedio es de 11 a 14%^{36,37}; esto se debe probablemente a que la Fundación Hospital de la Misericordia es una institución de referencia donde los casos ya vienen más seleccionados que en la población general.

Aunque existen protocolos para la toma y procesamiento de las muestras para estudio de las neuropatías entéricas,¹⁷ en nuestro medio no existe un consenso a este respecto. Si bien en nuestra serie el promedio de biopsias tomadas por paciente fue 3,13; cuando estudiamos los casos extrahospitalarios encontramos que el promedio fue de 2,84 y en los hospitalarios 3,6. Estas diferencias hacen evidente la falta de uniformidad en el estudio de estos pacientes por parte de los cirujanos.

Llama la atención que el 44,64 % de nuestros pacientes con EH se diagnosticaron en niños mayores de un año, 33,92% en pacientes de 1 a 11 meses y solamente el 14,28% en pacientes menores de 1 mes. En la literatura más de las dos terceras partes de los pacientes con EH se diagnostican durante el período neonatal y casi un 95% antes del año de edad^{36,37}. Esta situación refleja un problema en nuestra oportunidad diagnóstica, frecuentemente debida a la falta de consenso en el manejo del estreñimiento por parte del pediatra que retarda el estudio dando manejo médico o con laxantes sin tener protocolos que le orienten acerca de cuáles pacientes deben o no ir a biopsia rectal.

De las biopsias recibidas para estudio de estreñimiento, el 61% eran extrahospitalarios, enviados por los médicos tratantes para revisión, lo que pone en evidencia la falta de confianza que tienen los cirujanos pediatras en los patólogos generales para hacer el estudio del paciente con estreñimiento. Esto a su vez plantea la

necesidad de elaborar un protocolo de manejo del material de biopsia rectal para garantizar una buena orientación, enfatizar la obligatoriedad de un seriado amplio y homologar los informes de patología.

En nuestros pacientes 8,31% de las biopsias recibidas para estudio de alteraciones de inervación fueron inadecuadas para establecer un diagnóstico. En el caso de los especímenes extrahospitalarios el porcentaje de biopsias inadecuadas fue de 4,87% y en el de las hospitalarias fue de 12,56%; esta diferencia puede ser producto de que las primeras son biopsias que incluyen mayor cantidad de tejido y muchas son transmurales, lo que aumenta la probabilidad de establecer un diagnóstico. Si bien el porcentaje de biopsias hospitalarias inadecuadas para diagnóstico fue de 12,56% encontramos que esta cifra es intermedia con respecto a lo que reporta la literatura; Khan y *col.*³⁷ encontraron en una muestra de 182 biopsias 15 inadecuadas para estudio, esto equivale a 8,24%, mientras Ghosh y *col.*³⁶ en una serie de 186 biopsias reportaron 40 inadecuadas, equivalentes al 21,5%.

Pese a que el porcentaje de biopsias extrahospitalarias inadecuadas fue de 4,87%; solo 7 de los 166 casos (4,21%) resultaron inadecuados para diagnóstico de neuropatía entérica. De los 106 casos hospitalarios evaluados, 15 (14,15%) fueron inadecuados para diagnóstico; este mayor porcentaje se debe probablemente a que el 83% de estas biopsias hospitalarias son de tipo mucosa submucosa a diferencia del 68% de las extrahospitalarias, en las que adicionalmente el número de biopsias transmurales fue mayor (17% vs. 5%). Hay reportes en la literatura en los que el número de biopsias con representación de mucosa y submucosa que resultan inadecuadas es del 35%, a diferencia de las inadecuadas de tipo transmural que solo llegan al 14%.³⁶

De los 56 pacientes con EH, en 73,2% de los casos el diagnóstico se hizo en biopsia de mucosa-submucosa, 14,3% en biopsia tras mural y 7 de la muscular propia, lo que demuestra que el material obtenido por vía transrectal es bueno para este tipo de estudio, más aún considerando que se trata de un método poco invasivo con baja morbilidad para el paciente. A partir del año 2010 el protocolo del hospital base del estudio es realizar a todo paciente con sospecha de neuropatía entérica cinco biopsias (a 2,3,4,5 y 6 cm de la línea pectínea) con el ánimo de aumentar la probabilidad diagnóstica.

La displasia neuronal intestinal tuvo una incidencia en nuestra serie del 0,73% (dos casos). Es importante anotar que en los ocho casos en los que se estableció el diagnóstico de sospecha de DNI, no se pudo llegar a un diagnóstico definitivo porque las biopsias promedio que se toman para el estudio de neuropatías entericas no incluyen la cantidad mínima indispensable para la confirmación de esta entidad. En la serie de casos no se identificaron casos de hipoganglioneuromatosis ni ganglioneuromatosis; dos neuropatías entéricas muy infrecuentes en la población general.

8. CONCLUSIONES

El estreñimiento crónico es un problema muy frecuente en la infancia. Sólo en un pequeño porcentaje de los casos son secundarios a causas orgánicas y de estas las disgangliones intestinales son las más frecuentes y pueden ser diagnosticadas con biopsias colorrectales.

De las neuropatías entéricas causantes de estreñimiento, la EH es por mucho la más frecuente, seguida de la DNI con una proporción considerablemente menor. Las otras patologías de este tipo son de ocurrencia inusual.

En nuestro medio el diagnóstico de EH se hace en edades más avanzadas que en la población promedio descrita en la literatura. Esto pone de manifiesto la falta de consensos y protocolos clínicos, quirúrgicos y de patología para garantizar el diagnóstico temprano de las neuropatías entéricas.

La biopsia obtenida por vía transrectal es buena para el estudio de estreñimiento, más aún considerando que se trata de un método mínimamente invasivo con baja morbilidad para el paciente.

Aunque las biopsias colorrectales son un método sensible y específico para el diagnóstico de las neuropatías entéricas, es importante tener en cuenta que un porcentaje de ellas resultan inadecuadas para su estudio y no permiten establecer un diagnóstico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Masi P, Miele E, Staiano A: Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 709-730.
2. Benninga M., Voskuil W., and Taminiu J. Childhood Constipation: Is There New Light in The Tunnel? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 39:448–464
3. Voskuil W.P. , Heijmans J. , Heijmans H.S.A., Taminiu J, Benninga M.A.: Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: Applicability in clinical and research practice. *J Pediatr* 2004;145:213-7
4. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130:1527-1537.
5. Hyman PE., Milla PJ., Benninga MA., Davidson GP., Fleisher DF., Taminiu J.: Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519–1526
6. Pettei MJ. Chronic constipation. *Pediatr Ann* 1987;16:796-800.
7. Montedónico S.: Constipación crónica y desordenes de los plexos entéricos. *Rev. Med. Clin. Condes*; 2009; 20: 805 - 806
8. Gershon MD: Functional Anatomy of the Enteric Nervous System. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 21-40
9. Montedónico S, Sri Paran T, Pirker M, Rolle U and Puri P: Developmental changes in submucosal plexus of the porcine distal colon. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1029-1035.
10. Puri P, Montedónico S: Hirschsprung's disease: Clinical Features. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 107-113.
11. Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T: Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 197-201.
12. Singh SJ, Croaker GD, Manglick P, Wong CL et al: Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 247-250.
13. Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ: The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2000;30: 681-684.
14. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC: How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung disease? *Am J Dis Child* 1986; 140:881-884.
15. Montedónico S, Piaseczna Piotrowska A, Rolle U and Puri P: Histochemical staining of rectal suction biopsies as the first investigation in patients with chronic constipation. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 785-792.
16. Meunier P, Marechal JM, Mollard P: Accuracy of the manometric diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 411-482.

17. Qualman SJ., Jaffe R., Bove KE. and Monforte-Muñoz H.. Diagnosis of Hirschsprung Disease Using the Rectal Biopsy: Multi-institutional Survey, *Pediatric and Developmental Pathology*, 1999; 2: 588-596.
18. Wakely PE Jr, McAdams AJ: Acetylcholinesterase histochemistry and the diagnosis of Hirschsprung's disease: a 31/2 year experience. *Pediatr Pathol* 1984; 2: 35-46.
19. Schofield DE, Devine W, Yunis EJ: Acetylcholinesterase-stained suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 221-228.
20. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R et al: Neuronal Intestinal Dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 253-259.
21. Schulten D, Holschneider A, Meier-Ruge W: Proximal segment histology of resected bowel in Hirschsprung's disease predicts postoperative bowel functions. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: 378-381.
22. Meier-Ruge W: Ueber ein Erkrankungsbild des Kolon mit Hirschsprung Symptomatik. *Ver deutsch Ges Pathol* 1971; 55: 506-510.
23. Hatano A, Aoki T, Dezawa M et al: A novel pathogenesis of megacolon in Ncx/Hox11L1 deficient mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 795-801.
24. Von Boyen GBT, Krammer HJ, Suss A: Abnormalities of the enteric nervous system in heterozygous endothelin B receptor deficient (spotting lethal) rats resembling intestinal neuronal dysplasia. *Gut* 2002; 51: 414-419.
25. William A. Meier-Ruge, Elisabeth Bruder, Raj P. Kapur (2006) Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: One Giant Ganglion Is Not Good Enough. *Pediatric and Developmental Pathology*: November 2006, Vol. 9, No. 6, pp. 444-452.
26. Puri P, Rolle U: Variant Hirschsprung's disease. *Sem Pediatr Surg* 2004; 13: 293-299.
27. Meier-Ruge W, Brunner LA, Engert J, Heminghaus M, Holschneider AM, Jordan P et al: A Correlative Morphometric and Clinical Investigation of Hypoganglionosis of the Colon in Children. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 67-74.
28. Rolle U, Yoneda A, Solari V, Puri P: Abnormalities of c-kit positive cellular network in isolated hypoganglionosis. *J Pediatr Surg* 2002; 37:709-714.
29. Feichter S., Meier-Ruge W., Bruder E. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children, *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18, 206-211
30. Smith VV, Eng C, Milla PJ: Intestinal Ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 1999; 45: 143-146.
31. Torre M, Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Aicardi M, Gambini C et al: Diagnostic and therapeutic approach to multiples endocrine neoplasia type 2B in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 378-383.
32. Unruh A, Fitze G, Jänig U, Bielack S, Lochbühler H and Coerdts W: Medullary thyroid carcinoma in a 2 month-old male with multiples endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1623-1626.

33. Martucciello G., Prato A., Puri P., Holschneider A., Meier-Ruge W., Jasonni V., Tovar J., Jay L. Grosfeld J.: Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: A report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40, 1527–1531.
34. Doodnath R., Puri P.: Internal anal sphincter achalasia; *Seminars in Pediatric Surgery* (2009) 18, 246-248.
35. De Lorijn F., Reitsma Jb, Voskuil Wp, Aronson Dc, Ten Fj Kate, Smets Am, Taminiou, Ja, And Benninga M. Diagnosis of Hirschsprung's Disease: A Prospective, Comparative Accuracy Study of Common Tests. *J Pediatr* 2005;146:787-92.
36. Ghosh A., Griffiths DM.. Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 1998;79:266–268.
37. Khan AR., Vujanic GM., HuddartS.. The constipated child: how likely is Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 439–442.
38. Martucciello G. , Torre M., Pini-Prato A., Lerone M., Campus R., Leggio S. , and Jasonni V. Associated Anomalies in Intestinal Neuronal Dysplasia *Journal of Pediatric Surgery*, 2002; 37,(2) 219-223