

Neurocristopatías y enfermedad de Hirschsprung

R. Espinosa, J.L. Alonso Calderón

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

RESUMEN

El término neurocristopatía describe un grupo de procesos que derivan de un defecto en el crecimiento, diferenciación y/o migración de las células de la cresta neural. En este sentido, la enfermedad de Hirschsprung es consecuencia de un defecto en la migración de las células de la cresta neural hacia el intestino distal y por lo tanto se considera que forma parte del concepto de neurocristopatía. Este concepto abarca múltiples y diversos desórdenes que pueden presentarse aislados o asociarse formando síndromes. Presentamos 4 casos de enfermedad de Hirschsprung asociado a otras neurocristopatías: 1 síndrome de Waardenburg, 1 síndrome de hipoventilación central congénita o curso Ondine, 1 ganglioneuroblastoma y 1 paciente que asociaba una hipoacusia neurosensorial bilateral.

PALABRAS CLAVE: Neurocristopatía; Enfermedad de Hirschsprung; Síndrome de Waardenburg; Síndrome de Haddad; Curso Ondine.

NEURAL CREST DISORDERS AND HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

ABSTRACT

The term Neurocristopathy describes a group of conditions caused by aberrations in growth, migration and differentiation of neural crest cells. In this sense, Hirschsprung's disease is a consequence of a failure in neural crest cells migration to distal intestine and in consequence it is considered to be part of neurocristopathy concept. This concept includes several diseases that can present either alone or in combination as a syndrome. We present 4 patients suffering Hirschsprung's disease associated with others neurocristopathies: 1 Waardenburg's syndrome, 1 congenital central hypoventilation syndrome or Ondine's curse, 1 ganglioneuroblastoma and 1 patient with bilateral sensory deafness.

KEY WORDS: Neurocristopathy; Hirschsprung's disease; Waardenburg syndrome; Haddad syndrome; Ondine curse.

Correspondencia: Rocío Espinosa Góngora. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. E-mail: rocioespinosagongora@hotmail.com

Trabajo presentado en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica (25-28 Junio 2008. Zaragoza)

Recibido: Junio 2008

Aceptado: Noviembre 2008

INTRODUCCIÓN

El término neurocristopatía fue utilizado por primera vez por Bolande en 1974 para describir un grupo de procesos que derivan de un defecto en el crecimiento, diferenciación y/o migración de las células de la cresta neural⁽¹⁾. Estas células embrionarias normalmente se van a diferenciar en células pigmentarias y nerviosas y van a formar parte de diversos sistemas, como el sistema nervioso autónomo, el plexo nervioso entérico, algunas glándulas endocrinas, como las suprarrenales y las paratiroides y quimiorreceptores como los carótídeos y cuerpos aórticos. Debido a la diversidad de estructuras que se originan a partir de las células de la cresta neural, las anomalías resultantes del fallo en su desarrollo pueden ser múltiples y variadas pudiendo manifestarse de forma aislada o asociadas formando síndromes⁽²⁻⁴⁾.

En este sentido, la enfermedad de Hirschsprung (EH) es consecuencia de un defecto en la migración de las células de la cresta neural hacia el intestino distal, y por tanto se considera que forma parte del concepto de neurocristopatía.

Otras posibles manifestaciones o trastornos que se incluyen en este concepto son: los tumores de estirpe neuronal (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neurofibroma), tumores del sistema APUD (feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide), defectos neurosensoriales (como hipoacusia neurosensorial) y el síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC) o curso Ondine.

CASOS CLÍNICOS

Dentro de nuestra casuística de pacientes con enfermedad de Hirschsprung encontramos 4 casos que se pueden incluir dentro del diagnóstico de neurocristopatías.

Caso 1

Recién nacida a término de 14 días de vida que ingresa de urgencia por un cuadro de obstrucción intestinal con distensión abdominal progresiva, rechazo del alimento y ausencia de depo-



Figura 1. Paciente con síndrome de Waardenburg-Shah portador de audífonos.

siones. El colon con enema opaco revela un segmento rectosigmoideo estrecho con discreta dilatación del colon descendente. Se realiza colostomía en ángulo hepático con biopsias de sigma que confirman el diagnóstico de EH con segmento agangliónico rectosigmoideo. Al año de edad se procede a realizar rectosigmoidectomía y descenso colo-rectal según técnica de Duhamel y 2 meses más tarde se interviene para cierre de colostomía con buena evolución postoperatoria en ambas ocasiones. A los 2 años de edad la familia advierte hipoacusia progresiva con escaso desarrollo del lenguaje, objetivándose en el estudio auditivo una hipoacusia neurosensorial bilateral severa que fue tratada con implante coclear en el oído izquierdo.

Caso 2

Lactante varón de 1 mes y 20 días de edad nacido a término que ingresa por cuadro de pseudobstrucción intestinal para tratamiento y estudio por sospecha de enfermedad de Hirschsprung. En la biopsia rectal practicada se confirma el diagnóstico. Se practica colostomía en ángulo hepático realizándose posteriormente al año de edad descenso colorrectal por vía endoanal según técnica De la Torre presentando segmento agangliónico rectosigmoideo. Cierre de colostomía 2 meses más tarde sin complicaciones. Además, el paciente presenta anomalías en la pigmentación del iris presentando el ojo derecho de color azul y el izquierdo de color marrón, mechón canoso en área occipital e hipoacusia neurosensorial bilateral diagnosticada al año y medio de edad (Fig. 1). Realizado el estudio genético se confirma el diagnóstico de síndrome de Waardenburg asociado a EH.

Caso 3

Recién nacida de 36 semanas con adecuado peso para su edad gestacional que al nacimiento presentó distrés res-

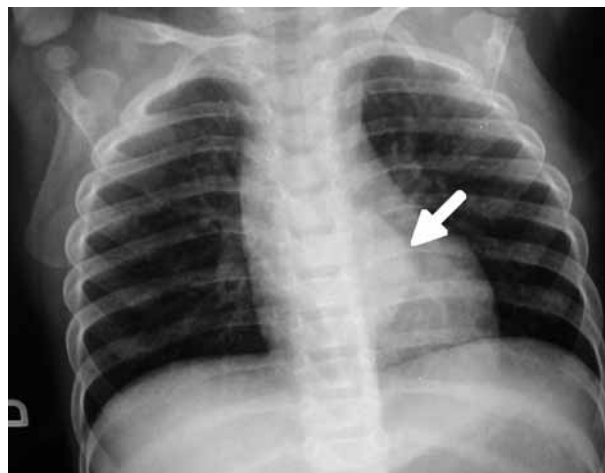


Figura 2. Radiografía de tórax: silueta de masa retrocardiaca paraespinal izquierda correspondiente a ganglioneuroblastoma.

piratorio inmediato requiriendo intubación y ventilación mecánica prolongada con dificultad para la respiración espontánea y desaturación importante e hipercapnia en los intentos de extubación. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos de nuestro Hospital donde se consigue extubación objetivándose que despierta presenta un patrón respiratorio normal, manteniendo buena oxigenación sin suplemento de O_2 y PCO_2 normal. Sin embargo, cuando la paciente se duerme presenta hipoventilación, cayendo la saturación por debajo de 70% y aumentando progresivamente la PCO_2 (65-70 mmHg) con acidosis respiratoria. Se realizó estudio con EEG, EMG, RMN cerebral y de fosa posterior, ecografía transfontanelar, despistaje de metabolopatías, radiografía de tórax y valoración cardiológica con eco-Doppler sin hallarse patología cardiopulmonar o neuromuscular. El estudio polisomnográfico fue compatible con hipoventilación central. Al alta se mantiene ventilación mecánica domiciliar durante el sueño.

Desde la semana de vida la paciente presentó episodios de distensión abdominal con ingesta oral inadecuada precisando *nursing* para hacer deposición. Se confirmó enfermedad de Hirschsprung mediante biopsia rectal observándose segmento rectosigmoideo estrecho en el colon con enema. Se realizó colostomía en ángulo hepático con posterior rectosigmoidectomía y descenso colo-rectal según técnica de Duhamel al año de edad con buena evolución postoperatoria.

Se observó además en uno de sus ingresos cierta tendencia a la taquicardia y en ocasiones bradicardias autolimitadas por debajo de 70 lpm sin repercusión hemodinámica.

Desgraciadamente la paciente falleció en su domicilio a la edad de 1 año y 1 mes por fallo mecánico del respirador mientras dormía.

Caso 4

Paciente varón diagnosticado a los 20 días de vida, a causa de cuadros de pseudoobstrucción intestinal y estreñimiento severo, de enfermedad de Hirschsprung de segmento agan-

gliónico rectosigmoideo. Fue tratado quirúrgicamente mediante rectosigmoidectomía y descenso colo-rectal según técnica de Duhamel sin complicaciones.

A los 5 años de edad se diagnosticó casualmente al realizar una radiografía de tórax por un proceso catarral, de masa paraespinal izquierda retrocardiaca. RMN toraco-abdominal: masa sólida paravertebral de 3x3x2 cm torácica izquierda sin afectación de estructuras adyacentes ni a distancia. TC torácica: masa paraespinal izquierda con microcalcificaciones sin observarse lesiones óseas ni afectación del espacio intrarraquídeo. Catecolaminas en orina de 24 horas: normal. Gammagrafía MIBG: sin captación tumoral. Se realizó toracotomía izquierda y extirpación de tumoración íntegra a nivel de la cadena simpática paravertebral sin infiltración. El estudio anatomopatológico de la pieza reveló un ganglioneuroblastoma.

DISCUSIÓN

El término neurocristopatía engloba un conjunto de procesos que tienen un origen común en el defecto en el crecimiento, diferenciación y/o migración de las células de la cresta neural. Debido a la multitud de estructuras que derivan de estas células embriológicas, las posibles manifestaciones resultantes pueden ser muy variadas y presentarse de forma aislada o asociadas conformando síndromes.

La enfermedad de Hirschsprung puede asociarse de media a otras anomalías congénitas en un 21% de los casos⁽⁵⁾. Algunos de estos procesos pueden explicarse o se relacionan con el concepto de neurocristopatía.

El síndrome de Waardenburg-Shah o síndrome de Waardenburg tipo IV (WS4) es una entidad rara que se define como la asociación de EH con el complejo Waardenburg que consiste en la presencia de anomalías pigmentarias (hipopigmentación de piel y/o pelo, heterocromía de iris, alteración pigmentaria del fondo ocular), telecantho y sordera neurosensorial.

Su herencia puede ser autosómica recesiva, autosómica dominante o puede presentarse de forma esporádica. Se han detectado como genes posiblemente responsables de su desarrollo el gen de la endotelina-3 (END3), el receptor de la endotelina B (ENDRB) y el factor de transcripción SOX10^(4,6,7). No obstante, el mecanismo de interacción entre estos genes no se conoce y las diferentes mutaciones conocidas hasta ahora continúan sin explicar algunos casos.

El síndrome de Haddad fue descrito por primera vez en 1978⁽⁸⁾ y consiste en la asociación del síndrome de hipovenilación central congénita (SHCC) o curso Ondine con EH.

El SHCC o curso Ondine es un trastorno raro caracterizado por un inadecuado control autonómico de la respiración que se traduce por una depresión respiratoria durante el sueño, con la presencia de hipoxia e hipercapnia en los estudios polisomnográficos en ausencia de enfermedad cardiopulmonar o neuromuscular. Se manifiesta en diferentes grados de severidad y aunque no se conoce con exactitud la cau-

sa, probablemente es debido a una respuesta incorrecta de los quimiorreceptores que proporcionan los impulsos aferentes al centro respiratorio del tronco cerebral⁽²⁾. Se han descrito además en estos pacientes otros trastornos relacionados con el funcionamiento anormal del sistema nervioso autónomo como arritmias, alteraciones en la pupila, sudoración profusa, así como potenciales auditivos evocados anormales⁽³⁾. En el caso presentado en este artículo, la paciente presentó bradicardias sin repercusión hemodinámica, probablemente ocasionadas por esta disfunción autonómica.

Su pronóstico es pobre debido a su problema ventilatorio, pero la esperanza de vida de estos pacientes ha mejorado aceptablemente con el uso de asistencia mecánica respiratoria durante el sueño, considerándose hasta ahora el tratamiento más eficaz^(2,3,9). En nuestra paciente, desgraciadamente el ventilador domiciliario falló de madrugada y, como consecuencia, falleció.

La neurocristopatía más frecuentemente asociada al SHCC o curso Ondine es la enfermedad de Hirschsprung. La incidencia de SHCC asociado a EH está entre un 16% y un 50%, mientras que la incidencia de EH asociado a SHCC sólo se estima en un 1,5%⁽¹⁰⁾.

Recientemente se ha identificado la mutación en el gen PHOX2B como causante del SHCC en cerca del 90% de los casos⁽⁹⁾. El gen PHOX2B parece estar también asociado en el desarrollo del sistema nervioso entérico y por lo tanto en la EH⁽¹¹⁾. La detección de la anomalía en el gen PHOX2B no sólo valdría como herramienta para el diagnóstico sino que parece estar implicado en el pronóstico de la enfermedad^(9,12).

A diferencia de lo que ocurre en la EH aislada, cuando se asocian otras neurocristopatías, como en el síndrome de Waardenburg-Shah o en el síndrome de Haddad, no parece haber diferencias en incidencias en cuanto al sexo y la longitud del segmento agangliónico en estos casos tiende a ser mayor⁽²⁻⁴⁾. Nuestros 4 pacientes, sin embargo, presentaron segmentos agangliónicos rectosigmoideos que es la forma de manifestación más frecuente en la EH.

Otro dato a tener en cuenta en los síndromes derivados de neurocristopatías es la fuerte asociación con tumores que tienen su origen en las células de la cresta neural. La incidencia de neuroblastoma o ganglioneuroblastoma en estos casos no es despreciable (aproximadamente un 20-30%)^(2,3,10,13). Además, en muchos de los casos publicados estos tumores tienden a ser múltiples^(2,3,10). Por esta razón parece lógico dar importancia al seguimiento estrecho de estos pacientes realizándose un *screening* periódico con pruebas de imagen durante los primeros años de vida^(2,3,13).

A pesar de que los síndromes derivados de neurocristopatías son raros, los pacientes que padecen una de las formas de manifestación del desarrollo anormal de las células de la cresta neural, deben ser cuidadosamente evaluados, para detectar en la medida de lo posible otros posibles trastornos relacionados. En este sentido, el diagnóstico y tratamiento precoz de las diversas anomalías mejora el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- El síndrome de Haddad y el síndrome de Waardenburg-Shah son poco frecuentes y en algunos casos puede confirmarse el diagnóstico mediante estudio genético.
- En los síndromes derivados de neurocristopatías existe una fuerte asociación con tumores que tienen su origen en las células de la cresta neural y con desórdenes del sistema nervioso autónomo. Por lo que es preciso realizar una evaluación cuidadosa y *screening* de patologías asociadas o tumores.
- El diagnóstico y tratamiento precoz es el factor pronóstico más importante que incrementa la supervivencia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolande RP. The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 1974; 5: 409-26.
2. Masumoto K, Arima T, Izaki T, et al. Ondine's curse associated with Hirschsprung disease and Ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(1): 83-6.
3. Rohrer T, Trachsel D, Engelcke G, Hammer J. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease and neuroblastoma: case of multiple neurocristopathies. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(1): 71-6.
4. Toki F, Suzuki N, Inoue K, et al. Intestinal aganglionosis associated with the Waardenburg syndrome: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19(11): 725-8.
5. Moore SW. The contribution of associated congenital anomalies in understanding Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22(4): 305-15.
6. Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, et al. SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet* 1998; 18: 171-3.
7. Shams MH, Lui VCH, Chen BLS, et al. Novel mutations of SOX10 suggest a dominant negative role in Waardenburg-Shah syndrome. *J Med Genet.* 2001; 38(9): E30.
8. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, et al. Congenital Failure of autonomic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* 1978; 57: 517-26.
9. Ou-Yang MC, Yang SN, Hsu YM, et al. concomitant existence of total bowel aganglionosis and congenital central hypoventilation syndrome in a neonate with PHOX2B gene mutation. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(2): e9-11.
10. Croaker GDH, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 316-22.
11. Garcia-Barcelo M, Sham MH, Lui VC, et al. Association study of PHOX2B as a candidate gene for Hirschsprung's disease. *Gut* 2003; 52: 563-7.
12. Gronli GO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(1): 77-86.
13. Nemecek ER, Sawin RW, Park J. Treatment of neuroblastoma in patients with neurocristopathy syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(2): 159-62.