



FUNDAMENTOS E PRÁTICAS
PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

EDIÇÃO 18

Capítulo 07

DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG - ASPECTOS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS



BEATRIZ GONDIM DE OLIVEIRA TEIXEIRA¹
CHRISTINE ROCHA VASCONCELOS¹
RAISSA RIANE DE LUCENA VIDAL¹
LUCIANA LAVOR MAGALHÃES¹
RAFAELA PESSOA DE AMORIM¹
LUANA CARIELLO DE SÁ QUEIROZ ROCHA¹
MATHEUS MACEDO BRAGA COELHO¹
REJANE DANTAS DE SOUSA AGUIAR²
RAISSA NOHARA BORGES DE MATOS FERNANDES⁴
ISAC DE LIMA FERNANDES⁵
GENILSON PEREIRA GURGEL⁴
DANIELE COSTA DE SOUSA⁶
ARTUR TELES MOREIRA GOUVEIA COUTINHO¹
CLAUDIO SILVA TEIXEIRA⁷
JOÃO ERIVAN FAÇANHA BARRETO³

1. *Discente - Faculdade de Medicina da Unichristus*
2. *Discente - Faculdade de Medicina da UNIFOR*
3. *Docente - Faculdade de Medicina da Faculdade de Medicina da Unichristus*
4. *Discente, Faculdade de Medicina Nova Esperança*
5. *Médico, Saúde da Família*
6. *Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amapá*
7. *Docente - Universidade de Medicina de Rio Verde*

Palavras-Chave: *Cirurgia; Pediatria; Medicina.*

INTRODUÇÃO

A doença de Hirschsprung (DH) é uma neu-rocrisostopatia causada por migração, prolifera-ção, diferenciação e sobrevivência defeituosas das células da crista neural, levando à agangli-onose intestinal trazendo grande complicações com o enterocolite, mega cólon tóxico e morte (KLEIN & VARGA, 2020). É causada por um defeito congênito de desenvolvimento do sis-tema nervoso entérico (SNE) causando uma evacuação prejudicada devido ao mau funcio-namento do SNE levando ao aparecimento de distensão abdominal, retardo na passagem de mecônio e constipação intratável (GAO *et al.*, 2022).

Essa doença é caracterizada por subocclusão intestinal e ausência de células ganglionares en-téricas e o exame de biópsia da mucosa retal e submucosa corados por H&E com imuno-histo-químicas para o marcador calretinina pode ga-rantir uma acurácia diagnóstica de 90% e de-monstrar o plexo ganglionar em intestinos com inervação normal auxiliando no diagnóstico da doença (SERAFINE *et al.*, 2023).

A DH causa uma aganglionose colônica dis-tal de extensão variável, possuindo uma inci-dência de aproximadamente 1 em 5.000 nasci-mentos, com predominância masculina po-dendo afetar qualquer segmento do intestino grosso até o esfíncter anal interno de 4:1 na do-ença de Hirschsprung retossigmóide (KYRK-LUND *et al.*, 2020; GAO *et al.*, 2022). A DH pode causar instabilidade clínica e levar a crian-ça à morte. Dessa forma, o objetivo deste tra-balho foi realizar uma revisão narrativa sobre a DH em crianças.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da narrativa da li-teratura nas bases de dados Embase, PubMed,

Science Direct, Bireme e Google Acadêmico no período de março a junho de 2024 utilizando os termos doença de Hirschsprung *and* criança, palavras chaves com uso de operador booleano *and* e *or*. O período da pesquisa foi determinado através dos últimos 20 anos e como critérios de inclusão artigos completos e disponíveis nas bases acima, foram excluídos artigo de revisão, cartas ao editor, enciclopédia, livros, metaná-lise e resumos.

Foram excluídos também estudos com gra-ves problemas metodológicos, bem como estu-dos avaliando terapias alternativas ou não Mi-nistério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde disponíveis no Brasil, estudo da base eletrônica UpToDate e artigos pagos com dificuldade de acesso fora do portal de periódicos CAPES de acesso livre através de IES e hospitais de ensino público.

FISIOPATOLOGIA

A DH, também conhecida como megacólon congênito, é uma condição congênita caracte-rizada pela ausência de células ganglionares nos plexos nervosos intramurais do intestino distal, mais comumente no cólon. Essa ausência afeta a motilidade intestinal e resulta em obstrução funcional (BUTLER TJADEN & TRAINOR, 2013).

Durante o desenvolvimento embrionário, células da crista neural migram caudalmente para formar os plexos de *Auerbach*, controla a defecação, coordenando as contrações muscu-lares que relaxam o esfíncter anal interno e con-traem o reto para expulsar as fezes (mioenté-rico) e Meissner, controla os movimentos peris-tálticos do intestino, que misturam e impulsio-nam o conteúdo intestinal (submucoso) no in-testino. Na DH, há uma falha na migração ou sobrevivência dessas células para as regiões distais do intestino, resultando na ausência des-

sas células ganglionares ou aganglionose (AMIÉL *et al.*, 2007).

A aganglionose pode variar em extensão, afetando desde um pequeno segmento do reto até partes maiores do cólon. O segmento agangliônico é incapaz de realizar peristaltismo adequado devido à falta de inervação correta, levando à contração tônica e obstrução funcional (AUSTIN, 2012).

O sistema nervoso entérico (SNE) é derivado de uma população de células migratórias multipotentes chamada crista neural, e a formação de um SNE funcional requer coordenação da sobrevivência, migração, proliferação e diferenciação dessas células progenitoras dentro do trato gastrointestinal. Eventos que interrompam esses processos podem levar à DH. Por exemplo, um atraso ou interrupção da migração das células da crista neural pode resultar na falha das células da crista neural entérica em atingir sua posição intestinal distal correta. Alternativamente, as células da crista neural podem não sobreviver, proliferar ou diferenciar-se após a migração, devido a anormalidades no microambiente (BUTLER TJADEN & TRAINOR, 2013).

A ausência de células ganglionares em um segmento do intestino grosso impede a peristalse normal nesta região. O segmento afetado se torna distal e dilatado, enquanto a porção proximal do intestino se contrai e se torna hipertrófica. A obstrução funcional leva ao acúmulo de fezes, gases e líquidos no intestino, causando os sintomas da doença (KLEIN & VARGA, 2020).

FATORES DE RISCO

A DH é uma condição genética complexa desencadeada por alterações em diversos genes raros, os quais têm baixa penetração e expressão variável. Sendo assim, indivíduos portado-

res de múltiplas variantes patogênicas enfrentam um risco consideravelmente mais elevado quando comparados àqueles com menos dessas variantes prejudiciais (TILGHMAN *et al.*, 2019).

A Síndrome de Down afeta de 2 a 16% dos pacientes com DH. Em contrapartida, a incidência da DH na Síndrome de Down é inferior a 1%, embora o risco global de DH seja consideravelmente maior nesse grupo do que na população em geral (MENEZES & PURI, 2005).

Além disso, a DH está relacionada a várias síndromes monogênicas distintas, como: síndrome de Bardet-Biedl; hipoplasia cartilaginosa Síndrome de hipoventilação central congênita (CCHS); disautonomia familiar; neoplasia endócrina múltipla tipo 2; síndrome de *Mowat-Wilson*; síndrome de *Smith-Lemli-Opitz*; síndrome de *Waardenburg* (MCKEOWN *et al.*, 2013).

No caso da Síndrome de Down, da Síndrome de Bardet-Biedl e da CCHS, o gene RET atua como um modificador do fenótipo de Hirschsprung. A avaliação com um geneticista clínico é fundamental para pacientes com características sindrômicas, anomalias ou mesmo sem anomalias aparentes associadas (MCKEOWN *et al.*, 2013).

Nas formas não sindrômicas, a transmissão da doença de segmento longo geralmente segue um padrão de herança autossômica dominante, enquanto a doença de segmento curto normalmente está associada à herança autossômica recessiva ou multifatorial (MOORE & ZAAHL, 2009).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas no período neonatal podem ser representadas pela tríade composta por retardo na eliminação de mecônio, distensão abdominal progressiva e vômi-

tos, sendo muitos desses sinais e sintomas associados entre si ou a outras ocorrências, principalmente constipação intestinal crônica e diarreias. Além disso, os pacientes podem cursar com sintomas mais graves, exemplificados por enterocolite e perfuração intestinal. A eliminação de fezes explosiva após o toque retal é considerada uma característica exclusiva da doença (VILLAR *et al.*, 2009).

Todos esses sintomas, que por muitas vezes aparecem mais na fase precoce, não são exclusivos desse período, também podendo aparecer tardiamente. Reconhecer as doenças antes do início das complicações torna-se essencial para reduzir a taxa de morbidade e mortalidade dos pacientes que possuem a DH (GILBERT *et al.*, 2009).

A DH possui algumas associações relevantes, como a relação com o sexo masculino sendo mais predominante, além do déficit na ponderal e/ou estatural no desenvolvimento da criança (BIGÉLLI *et al.*, 2002).

Outro fator importante é que há bastante correlação da DH a alterações genéticas, principalmente a Síndrome de Down, pelo desenvolvimento do sistema nervoso entérico ser afetado quando há Trissomia do 21 (MOORE, 2018).

DIAGNÓSTICO

A ultrassonografia pré-natal pode demonstrar distensão de alças intestinais fetais podendo antecipado o diagnóstico de distúrbio intestinal (ROMANELLI *et al.*, 2016).

As Biópsias retais são o exame padrão-ouro para o diagnóstico quando corado por hematoxilina-eosina (HE) e realizada a imunohistoquímica com acetilcolina-esterase (NETO *et al.*, 2018.). Diversos trabalhos demonstram que marcadores imuno-histoquímicas como a calretinina melhoraram a acurácia diagnóstica da

DH (DE ARRUDA LOURENÇÃO *et al.*, 2014.).

Em estudos realizados no Rio de Janeiro os autores verificaram que 55 crianças, 81,8% destas tiveram o diagnóstico de DH sugerido pelo resultado do enema baritado e em 18,2% o exame foi contraindicado devido às más condições clínicas. Considerando apenas a população de recém-natos, o enema baritado foi feito em 22, mostrando-se 6 conclusivo em 17 (77,2%) (RODRIGUES *et al.*, 2011). A acurácia dos exames radiológicos no diagnóstico de DH na presente série de casos foi de 81,8%, muito satisfatória quando comparada, por exemplo, à estabelecida em 67,9% por 7 outro estudo realizado, contudo os resultados de forma geral mostram que os achados radiológicos clássicos podem nem sempre estar presentes, dificultando o diagnóstico (RODRIGUES *et al.*, 2011).

TRATAMENTO

O tratamento da DH, em suas formas curta, clássica e longa, é cirúrgico e muitas técnicas foram desenvolvidas. Os objetivos são ressecar o segmento aganglionar do cólon, trazer o intestino ganglionar normal para perto do ânus e preservar a função do esfíncter anal interno, para que haja a restauração da continuidade intestinal normal (LALL *et al.*, 2000).

As técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas são as de Swenson, Duhamel e Yancey-Soave (KARLSEN *et al.*, 2022). A escolha entre eles geralmente é baseada na preferência do cirurgião, comprimento da seção intestinal afetada e anormalidades associadas, uma vez que os resultados em longo prazo e as taxas gerais de complicações são semelhantes (LALL *et al.*, 2000; MENON *et al.*, 2022).

O objetivo do abaixamento de Swenson é retirar todo o colo acometido, com anastomose

coloanal, acima do esfíncter anal (DE LA TORRE & LANGER, 2010). A técnica de Duhamel envolve deixar o coto retal agangliônico preservado e o cólon não acometido é abaixado posterior ao reto, em que as duas paredes são unidas por meio de grampeamento linear, para criar um lúmen (DAVIDSON *et al.*, 2022). A técnica de Soave, é uma das técnicas mais utilizadas por cirurgiões do mundo todo e encontra-se como ótima alternativa para a realização por videolaparoscopia (DE LA TORRE & LANGER, 2010).

Atualmente, para tratar a DH do retossigmoide, os dois procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados são as abordagens transanais totais (TERPT) e *pull-through* endorretal laparoscópica (LERPT) (KARLSEN *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, técnicas minimamente invasivas, como abordagens laparoscópicas e assistidas por robótica, ganharam popularidade devido às suas vantagens potenciais, incluindo redução da dor pós-operatória, melhores resultados cosméticos e internações hospitalares mais curtas (MENON *et al.*, 2022; PINI PRATO *et al.*, 2020).

COMPLICAÇÕES DA DOENÇA

As principais complicações cirúrgicas da DH são sepse, enterocolite e obstrução intestinal, sangramento e distúrbios de defecação (VILLAR *et al.*, 2009).

As complicações pós-operatórias ocorrem em mais de 50% (cinquenta por cento) dos casos, podendo manifestar logo em seguida ou após algum tempo. Entre estas, segundo Little, a mais recorrente é a enterocolite, ficando a constipação em segundo lugar e a obstrução intestinal em terceiro (LITTLE & SNYDER, 2008). No pós-operatório da DP, um estudo realizado em 2012 inferiu que os pacientes opera-

dos apresentaram função intestinal menor que as pessoas não acometidas pela doença, sendo possível observar constipação e incontinência fecal como complicações mais relevantes (RINTALA & PAKARINEN, 2012).

Recentemente, utilizando esses estudos anteriores como premissa, uma pesquisa analisou 160 crianças que se submeteram ao procedimento de Soave transabdominal por megacolon congênito, no qual as complicações mais prevalentes foram a enterocolite e a constipação, ocorrendo com 24 pacientes cada, o equivalente a 15% do espaço amostral (ASKARPOUR *et al.*, 2019). Concluiu-se que a causa provável da enterocolite estaria associada à resposta inflamatória local e sistêmica precedida por proliferação de organismos invasores da mucosa intestinal; já a constipação ocorreria pelo baixo peristaltismo retal associado a uma grande pressão anal de repouso (KESHTGAR *et al.*, 2003).

Diante do exposto, um expressivo número de pacientes pode permanecer com dificuldade de evacuação e constipação mesmo após intervenção cirúrgica. Esses problemas podem persistir durante a fase adulta, podendo resultar em dificuldades psicológicas e sociais, tais como aceitação da própria imagem e baixa autoestima (GILBERT *et al.*, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DH quando identificada e tratada adequadamente o paciente evolui bem com bom prognóstico, porém há risco de problemas pós-operatórios como incontinência e obstrução, mas com reabilitação adequada o paciente pode evoluir com melhora significativa. A principal complicação temida é a enterocolite, porém com reabilitação adequada e seguimento com a enfermagem e fisioterapia e acompanhamento médico adequado esses pacientes podem ter uma função sexual, satisfação social e qualidade de vida relativamente normal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIEL, J. *et al.* Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *Journal of Medical Genetics*, v. 45, n. 1, p. 1, 2007. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>.
- ASKARPOUR, S. *et al.* Complicações após o procedimento de Soave transabdominal em crianças com doença de Hirschsprung. *ABCD Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva*, v. 32, n. 1, p. e1421, 2019. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1421.
- AUSTIN, K.M. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, v. 21, n. 4, p. 319, 2012. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006>.
- BIGÉLLI, R.H.M. *et al.* Estudo retrospectivo de 53 crianças com doença de Hirschsprung: achados clínicos e laboratoriais. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 35, n. 1, p. 78, 2002. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v35i1p78-84>.
- BUTLER TJADEN, N.E. & TRAINOR, P.A. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Translational research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 162, n. 1, p. 1, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.03.001>.
- DAVIDSON, J.R. *et al.* Comparative cohort study of Duhamel and endorectal pull-through for Hirschsprung's disease, *BJS Open*, v. 6, Issue 1, p. zrab143, 2022. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab143>.
- DE ARRUDA LOURENÇÃO, P.L.T. *et al.* A imuno-histoquímica da calretinina reduz o diagnóstico inconclusivo em biópsias retais para doença de Hirschsprung?. *Revista de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica*, v. 5, p. 603, 2014.
- DE LA TORRE, L. & LANGER, J. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: Technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Seminars in Pediatric Surgery*, v. 19, n. 2, p. 96, 2010. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.11.016>.
- GAO, T. *et al.* Clinical outcomes and risk factors for postoperative complications in children with Hirschsprung's disease. *American Journal of Translational Research*, v. 14, n. 7, p. 4830, 2022.
- GILBERT, M.J. *et al.* Experiências de mães de filhos com doença de hirschsprung: subsídios para o cuidado de enfermagem. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, v. 13, n. 4, p. 793, 2009. <https://doi.org/10.1590/S1414-81452009000400015>.
- KARLSEN, R.A. *et al.* Comparison of clinical outcomes after total transanal and laparoscopic assisted endorectal pull-through in patients with rectosigmoid Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 57, n. 9, p. 69, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.01.011>.
- KESHTGAR, A.S. *et al.* (2003). Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. *Pediatric surgery international*, v. 19, n. 1-2, p. 4, 2003. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0897-x>.
- KLEIN, M. & VARGA, I. Hirschsprung's disease—recent understanding of embryonic aspects, etiopathogenesis and future treatment avenues. *Medicina*, v. 56, n. 11, p. 611, 2020. DOI: 10.3390/medicina56110611.
- KYRKLUND, K. *et al.* Diretrizes ERNICA para o tratamento da doença de Hirschsprung retossigmóide. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 15, n. 1, p. 164, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01362-3>.
- LALL, A. *et al.* Neonatal Hirschsprung's disease. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 67, p. 583, 2000. <https://doi.org/10.1007/BF02758486>
- LITTLE, D. & SNYDER, C. Early and late complications following operative repair of Hirschsprung's disease. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*: Springer; p. 375, 2008.
- MCKEOWN, S.J. *et al.* Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*, v. 2, n. 1, p. 113, 2013. doi: 10.1002/wdev.57. 2012.
- MENEZES, M. & PURI, P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 40, n. 5, p. 810, 2005. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048.

- MENON, R. *et al.* Retrospective analysis of laparoscopically managed pediatric patients with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Endoscopic Surgery*, v. 4, p. 149, 2022. <https://doi.org/10.1007/s42804-022-00151-y>.
- MOORE, S.W. Advances in understanding the association between Down syndrome and Hirschsprung disease (DS–HSCR). *Pediatric Surgery International*, v. 34, n. 11, p. 1127, 2018. DOI: 10.1007/s00383-018-4344-z.
- MOORE, S.W. & ZAAHL, M. Clinical and genetic differences in total colonic aganglionosis in Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 44, n. 10, p. 1899, 2009. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.04.026.
- PINI PRATO, A. *et al.* Minimally invasive redo pull-throughs in Hirschsprung disease *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A*, v. 30, p. 1023, 2020. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0250>.
- RINTALA, R.J. & PAKARINEN, M.P. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, v. 21, n. 4, p. 336, 2012. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.008.
- RODRIGUES, W. *et al.* Doença de Hirschsprung. *Perspectivas Médicas*, v. 22, n. 1, p. 38, 2011.
- ROMANELI, M.T.N. *et al.* Doença de Hirschsprung-Dismotilidade intestinal pós-cirúrgica. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 34, n. 3, p. 388, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.05.001>.
- SERAFINI, S. *et al.* A new systematization of histological analysis for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Clinics*, v. 78, p. 100198, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100198>. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100198.
- TILGHMAN, J.M. *et al.* Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 15, p. 1421, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1706594.
- VILLAR, M.A.M. *et al.* Doença de Hirschsprung: experiência com uma série de 55 casos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 9, n. 3, p. 285, 2009. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292009000300007>.