

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

La enfermedad de Hirschsprung como trastorno panentérico: Revisión sistemática de las alteraciones histológicas y moleculares en el segmento ganglionar

Iago Rocha Caetano¹, Poliana Raquel Viana Cordeiro Nascimento¹, Gabriel da Silva Soares¹, Vinícius Ferreira Gomes¹, Melanie Rosenscheg Pacheco¹, Theresa Cristina Cavalcante Cândido Silva¹, Jordana Vitória Da Silva Freitas¹, Marcella Martins Fernandes¹, Janylle Oliveira Freitas¹, Nathália Dourado da Paixão¹, Andrea Paola Britos Gómez^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ²ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay.

Enviado: 25 de diciembre de 2025

Aceptado: 5 de enero de 2026

Publicado: 11 de enero de 2026

DOI: [10.5281/zenodo.18216152](https://doi.org/10.5281/zenodo.18216152)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Hirschsprung (EH) se define tradicionalmente por la aganglionosis distal. Sin embargo, la persistencia de dismotilidad, estreñimiento y enterocolitis (HAEC) tras una cirugía técnicamente exitosa sugiere que la patología se extiende más allá del segmento resecado. Este estudio evalúa la hipótesis de la EH como un «trastorno panentérico», analizando las alteraciones en el segmento ganglionar proximal considerado histológicamente normal. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo directrices PRISMA en las bases de datos PubMed, LILACS y Scopus, sin restricción de fecha. Se incluyeron estudios que analizaran alteraciones histológicas, moleculares, neuroquímicas o inmunológicas en el intestino ganglionar proximal de pacientes con EH confirmada. Se evaluó la calidad metodológica mediante herramientas JBI. **Resultados:** La evidencia sintetizada revela que el segmento ganglionar proximal no es funcionalmente normal. Se identificaron cuatro patrones patológicos clave: (1) Alteraciones estructurales en las redes de soporte,

Autor correspondiente: Andrea Paola Britos Gómez. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay
Correo electrónico: paola.britos@chauxlab.com

Financiación: Esta investigación no recibió financiación específica de organismos públicos, comerciales ni de entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

incluyendo densidad reducida de células intersticiales de Cajal (ICC) y morfología dendrítica aberrante en la glía entérica; (2) Disregulación neuroquímica, caracterizada por sobreexpresión de óxido nítrico sintasa (nNOS) y organización irregular de fibras colinérgicas; (3) Alta prevalencia de displasia neuronal intestinal tipo B (IND-B) e inmadurez neuronal (marcadores PSA-NCAM) en la zona de anastomosis; y (4) Disfunción de la barrera mucosa con producción defectuosa de mucinas e IgA, predisponiendo a la inflamación crónica. **Conclusión:** La EH no es una patología segmentaria aislada, sino un trastorno generalizado del sistema nervioso entérico. Las anomalías «invisibles» en el segmento ganglionar (déficit de ICC, disfunción glial y neuroquímica) son determinantes críticos de la morbilidad posoperatoria. Se sugiere la necesidad de reevaluar los protocolos de biopsia intraoperatoria para incluir marcadores de calidad neuronal y no solo presencia ganglionar.

Palabras clave: enfermedad de Hirschsprung, sistema nervioso entérico, células intersticiales de Cajal, displasia neuronal intestinal, enterocolitis, revisión sistemática

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH), o megacolon aganglionar congénito, es una neurocristopatía caracterizada por la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso del intestino distal, lo que resulta en una obstrucción funcional severa (1). El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica del segmento aganglionar y el descenso (pull-through) del intestino proximal ganglionar, teóricamente funcional, para restaurar la continuidad intestinal (2).

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, una proporción significativa de pacientes experimenta disfunción intestinal persistente a largo plazo. Se estima que hasta el 40 % de los niños intervenidos desarrollan enterocolitis asociada a Hirschsprung (HAEC), una complicación inflamatoria grave que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad posoperatoria (3, 4). Además, síntomas como el estreñimiento crónico, la incontinencia fecal y la dismotilidad recurrente son frecuentes, afectando severamente la calidad de vida (5).

Tradicionalmente, la investigación se ha centrado en la patología del segmento aganglionar. Sin embargo, la persistencia de síntomas tras una cirugía técnicamente exitosa sugiere que el segmento proximal, histológicamente considerado «normoganglionar» y utilizado para la anastomosis, podría no ser funcionalmente normal (6). Evidencia emergente indica que la EH no es una enfermedad focal, sino un trastorno difuso del sistema ner-

vioso entérico (SNE) que involucra alteraciones en poblaciones celulares críticas más allá de las neuronas, como las células intersticiales de Cajal (ICC) y la glía entérica (7, 8).

Estudios recientes han identificado anomalías en la distribución de las ICC (marcapasos intestinales) y desequilibrios en la expresión de neurotransmisores, específicamente en la vía del óxido nítrico, en segmentos ganglionares previamente considerados sanos (9, 10). Asimismo, se ha propuesto que la disfunción de la barrera mucosa e inmunológica en el intestino proximal juega un papel crucial en la patogénesis de la HAEC (11).

Ante este escenario, el presente estudio tiene como objetivo sintetizar sistemáticamente la evidencia disponible sobre las alteraciones histológicas, moleculares y neuroquímicas en el segmento ganglionar de pacientes con EH. Se plantea la hipótesis de que la EH se comporta como un «trastorno pan-enterico», donde las anomalías invisibles a la histología convencional en el intestino proximal son determinantes clave de la disfunción posoperatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses). El protocolo se diseñó para responder a la pregunta: ¿Cuáles son las alteraciones histológicas, moleculares y celulares específicas en el segmento ganglionar proximal de pacientes con enfermedad de Hirschsprung y cómo se relacionan con las complicaciones clínicas posoperatorias?

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo de manera exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus y LILACS. Se utilizaron combinaciones de términos controlados (MeSH/DeCS) y texto libre, incluyendo: «Hirschsprung disease», «aganglioneosis», «enteric nervous system», «ganglionic bowel», «proximal segment», «interstitial cells of Cajal», «enteric glia», «intestinal neuronal dysplasia», «nitric oxide synthase» y «mucosal barrier». No se aplicaron restricciones de fecha para maximizar la captura de evidencia relevante, priorizando estudios publicados en inglés y español.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

1. **Población:** Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Hirschsprung.
2. **Factor de interés:** Análisis histológico, inmunohistoquímico, molecular o funcional del segmento intestinal ganglionar (proximal a la zona de transición).
3. **Comparador:** Tejido de controles sanos o comparación interna con segmentos aganglionares.
4. **Desenlaces:** Reporte de alteraciones en la densidad neuronal, distribución de ICC, redes gliales, expresión de neurotransmisores (nNOS, AChE), barrera mucosa o marcadores inflamatorios.
5. **Diseño:** Estudios observacionales analíticos, estudios de cohortes, casos y controles, y estudios de ciencias básicas con muestras humanas.

Se excluyeron reportes de casos aislados, editoriales y estudios en modelos animales que carecieran de validación traslacional directa en tejido humano.

Extracción de datos y análisis

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada para identificar patrones patológicos recurrentes. Dada la heterogeneidad de las técnicas empleadas (desde proteómica hasta inmunohistoquímica convencional),

se optó por una síntesis narrativa temática, categorizando los hallazgos en cuatro dominios: arquitectura celular (ICC y glía), neuroquímica, zona de transición y barrera mucosa

RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó evidencia consistente sobre alteraciones generalizadas en el sistema nervioso entérico que se extienden proximalmente más allá del segmento aganglionar. Los hallazgos sintetizados revelan que el intestino ganglionar, utilizado rutinariamente para la anastomosis, presenta una arquitectura celular y un perfil neuroquímico alterados en comparación con controles sanos. A continuación, se detallan los resultados agrupados por dominios fisiopatológicos.

Alteraciones en la arquitectura celular: Células intersticiales de Cajal y redes gliales

Múltiples estudios confirmaron que la distribución de las células intersticiales de Cajal (ICC), fundamentales para la regulación de la motilidad intestinal, está marcadamente alterada en la EH. Si bien la reducción es más severa en el segmento aganglionar, se observó que las ICC exhiben patrones interrumpidos y densidades variables en los segmentos ganglionares proximales (7, 9). Esta reducción en la densidad de ICC se correlaciona con la dismotilidad posoperatoria persistente, ya que compromete la generación de ondas lentas y la mediación de la neurotransmisión hacia el músculo liso (12). Estudios adicionales sugieren que una mayor integridad de las poblaciones de ICC en el intestino ganglionar se asocia con mejores patrones de defecación posquirúrgicos (13).

Paralelamente, se identificaron anomalías significativas en la red de células gliales entéricas (EGCs). Las células neurogliales intramucosas en pacientes con EH presentan morfologías atípicas, incluyendo formas dendríticas aberrantes, lo que sugiere un estado de inmadurez o disfunción celular (14). Dado que las EGCs son críticas para el mantenimiento de la homeostasis neuronal y la barrera intestinal, su alteración estructural en el segmento ganglionar contribuye a la fisiopatología global, afectando la comunicación neuro-glial y predisponiendo a la dismotilidad (8).

Disregulación neuroquímica: Sistemas nitrérgico y colinérgico

El análisis molecular reveló desequilibrios críticos en la expresión de neurotransmisores en el intestino proximal.

Contrario a la hipótesis de un déficit generalizado, se identificó una sobreabundancia de neuronas nitrérgicas (que expresan nNOS) en el segmento ganglionar de pacientes que experimentaron disfunción intestinal posoperatoria (10). Esta expresión elevada de óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) sugiere un mecanismo inhibitorio desregulado que podría inducir relajación ineficaz o falta de coordinación peristáltica, contribuyendo al estreñimiento crónico y la enterocolitis (15).

En contraste, la innervación colinérgica mostró irregularidades estructurales. Se reportó una actividad anormal de la acetilcolinesterasa (AChE) y una disposición desorganizada de las fibras colinérgicas en el intestino ganglionar, lo que implica una señalización excitatoria defectuosa (16). Adicionalmente, la presencia de marcadores de inmadurez neuronal, como la molécula de adhesión celular neural polisialilada (PSA-NCAM), indica que las neuronas presentes en el segmento ganglionar pueden no haber alcanzado una diferenciación funcional completa, limitando su capacidad para integrar redes motoras efectivas (17).

Patología de la zona de transición y displasia neuronal intestinal

La revisión de la literatura destaca que la «zona de transición» es histológicamente más extensa y compleja de lo que se aprecia macroscópicamente. Un hallazgo recurrente es la alta prevalencia de Displasia Neuronal Intestinal Tipo B (IND-B) en los márgenes proximales de la resección (18). La IND-B, caracterizada por hiperplasia de los ganglios submucosos (ganglios gigantes), se asocia significativamente con peores resultados clínicos y síntomas obstructivos persistentes tras la cirugía de descenso (19). La coexistencia de hipoganglionosis o IND-B en el segmento considerado «normal» subraya la naturaleza difusa de la neuropatía.

Disfunción de la barrera mucosa e inmunidad

Finalmente, la evidencia conecta las alteraciones neurales con una competencia inmunológica comprometida. Se documentó una disfunción de la barrera mucosa en los segmentos ganglionares, caracterizada por una diferenciación alterada de las células caliciformes y propiedades defectuosas en la producción de mucinas (11). Esta barrera debilitada facilita la translocación bacteriana y la exposición a antígenos lumenales. Además, se reportó una disminución en la producción de inmunoglobulina A (IgA) y alteraciones en la función de los linfocitos B en el intestino proximal, creando un estado

proinflamatorio crónico que predispone a los pacientes a episodios recurrentes de enterocolitis (HAEC) (3, 4).

DISCUSIÓN

Los hallazgos sintetizados en esta revisión sistemática no solo desafían, sino que obligan a reconsiderar el dogma tradicional que ha definido a la enfermedad de Hirschsprung (EH) durante el último siglo como una patología puramente focal, confinada anatómicamente al intestino distal. La evidencia acumulada respalda de manera robusta la hipótesis de la EH como un «trastorno pan-entérico», revelando una realidad biológica mucho más compleja: el segmento ganglionar proximal —históricamente validado como «normal» y utilizado universalmente como el reservorio funcional para la anastomosis— alberga alteraciones estructurales, neuroquímicas e inmunológicas profundas y significativas que comprometen su funcionalidad intrínseca (6, 7). Esta redefinición patológica es crucial para entender por qué el éxito técnico de la cirugía no siempre se traduce en éxito funcional.

La persistencia de dismotilidad posoperatoria, caracterizada por estreñimiento crónico intratable o incontinencia, ha sido durante décadas una incógnita clínica frustrante para los cirujanos pediátricos. Nuestros resultados sugieren que la respuesta yace en la arquitectura deficiente de las redes de soporte, elementos que a menudo pasan desapercibidos en la evaluación convencional. Específicamente, la reducción crítica de las células intersticiales de Cajal (ICC) en el intestino ganglionar (9, 12) priva al colon de su marcapasos natural. Sin una red densa e íntegra de ICC, la propagación de las ondas lentas eléctricas se interrumpe, impidiendo la coordinación necesaria para una peristalsis efectiva, incluso si la densidad neuronal parece preservada. Clínicamente, esto explica el fenómeno de los pacientes con una cirugía «técnicamente perfecta» que continúan comportándose como si tuvieran una obstrucción funcional.

Paralelamente, la dismorfología observada en la glía entérica (14), que incluye formas dendríticas aberrantes y falta de maduración, sugiere un fallo sistémico en el soporte neurotrófico y la homeostasis local. Dado que la glía entérica actúa como la primera línea de defensa y soporte metabólico para las neuronas, su disfunción en el segmento proximal podría predisponer al tejido a una degeneración neuronal tardía o a una plasticidad maladaptativa, fenómenos observados en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

El análisis de los neurotransmisores revela un escenario de «obstrucción funcional» mediada químicamente. El desequilibrio detectado entre los sistemas nitrérgico y colinérgico en el segmento proximal crea una disonancia neuromuscular. Por un lado, la sobreexpresión de la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) observada en múltiples estudios (10, 15) podría inducir un estado de relajación paradójica excesiva o, alternativamente, una falta de coordinación en la fase de relajación del reflejo peristáltico. Por otro lado, la desorganización estructural de las fibras colinérgicas (16), responsables de la contracción propulsiva, impide la generación de fuerza motora eficaz.

Este hallazgo es crítico y cambia la perspectiva diagnóstica: sugiere que la simple presencia física de células ganglionares en una biopsia no garantiza su competencia funcional. Estamos ante un intestino que tiene los «cables» (neuronas), pero que transmite señales erráticas, contradictorias o ineficaces, perpetuando la estasis fecal.

La identificación de una alta prevalencia de Displasia Neuronal Intestinal tipo B (IND-B) y la existencia de zonas de transición histológica mucho más extensas de lo que se aprecia macroscópicamente (18, 19) plantea una necesidad urgente de reevaluar los protocolos intraoperatorios actuales. La práctica estándar de confiar exclusivamente en la biopsia por congelación para identificar la presencia o ausencia de ganglios («ganglionar vs. aganglionar») resulta insuficiente y potencialmente engañosa. Este enfoque binario falla al no detectar la hipoganglionosis sutil, la inmadurez neuronal o la displasia subyacente en el margen de resección.

Los hallazgos de esta revisión abogan por un cambio de paradigma hacia un «mapeo intraoperatorio» más sofisticado. Existe una necesidad imperiosa de incorporar herramientas avanzadas, como tinciones inmunohistoquímicas rápidas (p. ej., calretinina para funcionalidad, c-Kit para integridad de ICC) o incluso mapeo electrofisiológico en tiempo real, para asegurar que la anastomosis se realice en tejido verdaderamente funcional y no solo anatómicamente ganglionar, reduciendo así drásticamente la tasa de reintervenciones y morbilidad a largo plazo.

Finalmente, la identificación de defectos estructurales en la barrera mucosa y la producción deficiente de IgA en el intestino ganglionar (11, 4) ofrece una explicación biológica plausible para la alta incidencia de enterocolitis asociada a Hirschsprung (HAEC), incluso años después de la corrección quirúrgica. La enterocolitis no

parece ser meramente una consecuencia mecánica de la estasis fecal por obstrucción, sino una manifestación de una inmunodeficiencia local intrínseca del sistema nervioso entérico. La falta de regulación neural adecuada sobre las células caliciformes y el epitelio debilita la primera línea de defensa, permitiendo la translocación bacteriana y la inflamación crónica. Esto abre la puerta a nuevas terapias adyuvantes no quirúrgicas, como el uso de probióticos específicos, inmunomoduladores o agentes protectores de la mucosa, enfocados en restaurar la integridad de la barrera intestinal en el posoperatorio.

Esta revisión presenta limitaciones. Es importante reconocer que, aunque la evidencia sintetizada es consistente en apuntar hacia un defecto panentérico, muchos de los estudios incluidos presentan diseños retrospectivos y tamaños muestrales variables, lo cual es inherente a la investigación en enfermedades raras. Además, la heterogeneidad en las técnicas de detección (diferentes anticuerpos, protocolos de PCR o criterios histológicos para IND-B) dificulta la realización de un metaanálisis cuantitativo. Sin embargo, la fortaleza de esta revisión radica en la integración de datos moleculares, histológicos y clínicos que, en conjunto, ofrecen una visión unificada y biológicamente plausible de la disfunción persistente en la EH.

En conclusión, la enfermedad de Hirschsprung debe ser reconceptualizada urgentemente, pasando de ser vista como una aganglionosis focal a ser entendida como un trastorno generalizado y complejo del sistema nervioso entérico. La disfunción posoperatoria no debe considerarse simplemente como una secuela quirúrgica inevitable o técnica, sino como la expresión clínica de alteraciones «invisibles» a la microscopía estándar —déficit de células de Cajal, disfunción glial, desequilibrio neuroquímicos y fallo de la barrera mucosa— que persisten en el segmento ganglionar remanente.

Para mejorar sustancialmente los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes, es imperativo avanzar hacia un diagnóstico patológico de precisión que evalúe no solo la presencia de neuronas, sino la calidad, madurez y funcionalidad de la red entérica global. Solo abordando la enfermedad con esta visión integral podremos optimizar las estrategias terapéuticas y minimizar las complicaciones a largo plazo.

REFERENCIAS

- Gershon E, Rodriguez L, Arbizu R. Hirschsprung's disease associated enterocolitis: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr*. 2023;12(3):68-76.
- Xu T, Levitt M, Feng C. Controversies in Hirschsprung surgery. *World J Pediatr Surg*. 2024;7(3):e000887.
- Gosain A, Brinkman A. Hirschsprung's associated enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):364-369.
- Jiao C, Chen X, Feng J. Novel Insights into the Pathogenesis of Hirschsprung's-associated Enterocolitis. *Chin Med J*. 2016;129(12):1491-1497.
- Ribeiro J, Alvarenga L, Carvalho R, Martins R, Lomazi E. Reduced number of Cajal cells in Hirschsprung disease patients' do not relate with postsurgical symptoms. *Residência Pediátrica*. 2021;11(3).
- Verkuijl S, Friedmacher F, Harter P, Rolle U, Broens P. Persistent bowel dysfunction after surgery for Hirschsprung's disease: A neuropathological perspective. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(8):822-833.
- Rolle U, Piotrowska A, Németh L, Puri P. Altered Distribution of Interstitial Cells of Cajal in Hirschsprung Disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(8):928-933.
- Coelho-Aguiar J, Veríssimo C, Costa D, Thomasi B, Bon-Frauches A, Ribeiro F, et al. The Enteric Glial Network Acts in the Maintenance of Intestinal Homeostasis and in Intestinal Disorders. *IntechOpen*; 2020.
- Gfroerer S, Rolle U. Interstitial cells of Cajal in the normal human gut and in Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(9):889-897.
- Cheng L, Schwartz D, Hotta R, Graham H, Goldstein A. Bowel dysfunction following pullthrough surgery is associated with an overabundance of nitrergic neurons in Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2016;51(11):1834-1838.
- Thiagarajah J, Yıldız H, Carlson T, Thomas A, Steiger C, Pieretti A, et al. Altered Goblet Cell Differentiation and Surface Mucus Properties in Hirschsprung Disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e99944.
- Halder A, Sk F, Das S, Ghosh R, Barman S, Sarkar R, et al. Significance of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia – A comparative study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2025;68(4):703-709.
- Honggowarsito Y, Hariastawa A, Matulatan F, Rahniayu A. Correlation between the number of Interstitial cells of Cajal (ICC) and defecation pattern in patients with Hirschsprung's disease after Duhamel's surgery. *Bali Med J*. 2023;12(1):675-677.
- Badizadegan K, Thomas A, Nagy N, Ndishabandi D, Miller S, Alessandrini A, et al. Presence of intramucosal neuroglial cells in normal and aganglionic human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(10):G1002-G1012.
- Bealer J, Natuzzi E, Buscher C, Flake A, Adzick N, Harrison M, et al. Nitric Oxide Synthase Is Deficient in the Aganglionic Colon of Patients With Hirschsprung's Disease. *Pediatrics*. 1994;93(4):647-651.
- Doi T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane G, Miyano T. Complete innervation profile of whole bowel resected at pull-through for Hirschsprung's disease. Unexpected findings. *Pediatr Surg Int*. 2005;21(11):889-898.
- Avila J, Benthall J, Schafer J, Southard-Smith E. Single Cell Profiling in the Sox10Dom/+ Hirschsprung Mouse Implicates Hoxa6 in Enteric Neuron Lineage Allocation. *BioRxiv*. 2024.
- Swaminathan M, Oron A, Chatterjee S, Piper H, Cope-Yokoyama S, Chakravarti A, et al. Intestinal Neuronal Dysplasia-Like Submucosal Ganglion Cell Hyperplasia at the Proximal Margins of Hirschsprung Disease Resections. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(6):466-476.
- Schmittenebecher P, Sacher P, Cholewa D, Haberlik A, Menardi G, Moczulski J, et al. Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia - a frequent association with implications for the postoperative course. *Pediatr Surg Int*. 1999;15(8):553-558.