

## Atualizações sobre a abordagem diagnóstica da Doença de Hirschsprung: Uma revisão de literatura

Updates on the diagnostic approach to Hirschsprung's Disease: A literature review

Actualizaciones sobre el abordaje diagnóstico de la Enfermedad de Hirschsprung: Una revisión de la literatura

Recebido: 26/11/2024 | Revisado: 02/12/2024 | Aceitado: 03/12/2024 | Publicado: 06/12/2024

**Francisco Tiago de Sousa Amaral**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3595-7184>

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – HUPAA | UFAL, Brasil

E-mail: [fcoamaral@gmail.com](mailto:fcoamaral@gmail.com)

**Láyla Lorrana de Sousa Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0116>

Universidade Estadual do Piauí - UESPI, Brasil

E-mail: [laylalorranasousa@gmail.com](mailto:laylalorranasousa@gmail.com)

### Resumo

O objetivo deste estudo foi revisar e sintetizar as evidências mais recentes sobre as abordagens diagnósticas da Doença de Hirschsprung, uma condição congênita caracterizada pela ausência de células ganglionares no intestino, resultando em obstrução funcional. A pesquisa focou nos avanços em métodos clínicos, histopatológicos, de imagem e genéticos, enfatizando suas implicações na prática médica e no manejo terapêutico. A revisão de literatura foi conduzida em bases como PubMed, SciELO e BIREME, considerando estudos publicados entre 2013 e 2023, nos idiomas inglês, português e espanhol. A biópsia retal continua a ser o padrão-ouro diagnóstico, oferecendo alta especificidade na identificação da aganglionose. Métodos de imagem, como radiografias contrastadas são úteis na triagem inicial, mas apresentam limitações em casos atípicos. A manometria anorretal demonstra eficácia na detecção do reflexo inibitório ausente, sendo amplamente utilizada em centros especializados. Recentemente, testes genéticos, especialmente aqueles envolvendo mutações no gene RET, têm sido explorados como ferramentas complementares, contribuindo para o diagnóstico precoce e identificação de variantes hereditárias. Conclui-se que a abordagem diagnóstica da Doença de Hirschsprung evoluiu significativamente com a incorporação de técnicas avançadas. Apesar disso, lacunas permanecem, como a necessidade de protocolos padronizados que integrem métodos tradicionais e modernos para maior precisão diagnóstica. Estudos futuros devem explorar a viabilidade clínica de novas tecnologias e seu impacto no desfecho dos pacientes. Assim, esta revisão contribui para uma compreensão abrangente e atualizada, promovendo avanços na prática médica.

**Palavras-chave:** Aganglionose colônica; Doença de Hirschsprung; Megacólon congênito; Diagnóstico.

### Abstract

This study aimed to review and synthesize the most recent evidence on diagnostic approaches for Hirschsprung's disease, a congenital condition characterized by the absence of ganglion cells in the intestine, resulting in functional obstruction. The research focused on advances in clinical, histopathological, imaging, and genetic methods, emphasizing their implications for medical practice and therapeutic management. The literature review was conducted in databases such as PubMed, SciELO, and BIREME, considering studies published between 2013 and 2023, in English, Portuguese, and Spanish. Rectal biopsy remains the diagnostic gold standard, offering high specificity in identifying aganglionosis. Imaging methods, such as contrast-enhanced radiographs, are useful in initial screening but have limitations in atypical cases. Anorectal manometry demonstrates its efficacy in detecting the absent inhibitory reflex and is widely used in specialized centers. Recently, genetic tests, especially those involving mutations in the RET gene, have been explored as complementary tools, contributing to early diagnosis and identification of hereditary variants. It is concluded that the diagnostic approach to Hirschsprung's disease has evolved significantly with the incorporation of advanced techniques. Despite this, gaps remain, such as the need for standardized protocols integrating traditional and modern methods for greater diagnostic accuracy. Future studies should explore the clinical feasibility of new technologies and their impact on patient outcomes. Thus, this review contributes to a comprehensive and updated understanding, promoting advances in medical practice.

**Keywords:** Colonic aganglionosis; Hirschsprung's disease; Congenital megacolon; Diagnosis.

## Resumen

El objetivo de este estudio fue revisar y sintetizar la evidencia más reciente sobre los enfoques diagnósticos de la enfermedad de Hirschsprung, una condición congénita caracterizada por la ausencia de células ganglionares en el intestino, lo que resulta en una obstrucción funcional. La investigación se centró en los avances en los métodos clínicos, histopatológicos, de imagen y genéticos, enfatizando sus implicaciones para la práctica médica y el manejo terapéutico. La revisión de la literatura se realizó en bases de datos como PubMed, SciELO y BIREME, considerando estudios publicados entre 2013 y 2023, en inglés, portugués y español. La biopsia rectal sigue siendo el estándar de oro del diagnóstico y ofrece una alta especificidad para identificar la aganglioneosis. Los métodos de imagen son útiles en la detección inicial, pero tienen limitaciones en casos atípicos. La manometría anorrectal demuestra eficacia en la detección del reflejo inhibitorio ausente. Recientemente, las pruebas genéticas, especialmente aquellas que involucran mutaciones en el gen RET, contribuyen al diagnóstico temprano y a la identificación de variantes hereditarias. Se concluye que el abordaje diagnóstico de la Enfermedad de Hirschsprung ha evolucionado significativamente con la incorporación de técnicas avanzadas. A pesar de esto, persisten brechas, como la necesidad de protocolos estandarizados que integren métodos tradicionales y modernos para una mayor precisión diagnóstica. Los estudios futuros deberían explorar la viabilidad clínica de las nuevas tecnologías y su impacto en los resultados de los pacientes. Así, esta revisión contribuye a una comprensión integral y actualizada, promoviendo avances en la práctica médica.

**Palabras clave:** Aganglioneosis colónica; Enfermedad de Hirschsprung; Megacolon congénito; Diagnóstico.

## 1. Introdução

A doença de Hirschsprung é um transtorno entérico de base neuroanatômica cujo epônimo se deve ao médico dinamarquês que descreveu as mortes de dois lactentes em 1988. Trata-se de um distúrbio congênito caracterizado pela ausência de células ganglionares nas porções mais distais do trato gastrointestinal, o que resulta em um quadro obstrutivo funcional secundário e variável ao longo do intestino grosso (Thakkar & Curry, 2024).

O processo que leva ao fenômeno de aganglioneose ocorre em razão de uma migração anormal de neuroblastos, células precursoras do sistema nervoso entérico originadas da crista neural, durante o desenvolvimento embrionário (Bernstein et al., 2021). Como resultado dessa alteração, em avaliação, o intestino proximal apresenta-se dilatado e o intestino distal constricto, haja vista a ausência dos gânglios ausentes e a hipertrofia dos troncos nervosos (Burkardt et al., 2013). Thakkar & Curry, 2024).

As camadas submucosas (Meissner) e mioentérica (Auerbach) são compostas por células ganglionares entéricas que, durante o desenvolvimento do embrião, migram da crista neural no sentido craniocaudal. Até o final do primeiro trimestre do desenvolvimento intraútero, essas células alcançam o cólon. Uma interrupção nesse processo resulta em diferentes graus de aganglioneose no intestino (Thakkar & Curry, 2024).

Em 75% dos casos, essa falha de migração cursa com a forma clássica da doença retosigmoide, enquanto as variantes de aganglioneose colônica total e de segmento longo são menos comuns. A ausência de células ganglionares provoca obstrução funcional devido à hiperatividade do músculo intestinal, o que pode levar a megacólon, enterocolite e, sem tratamento, até a morte (Thakkar & Curry, 2024).

Estima-se que sua prevalência seja de aproximadamente 1 caso a cada 5.000 nascidos vivos, em que até 60% dos pacientes possuem anomalias associadas (Bernstein et al., 2021). Apresenta-se, preferencialmente, no sexo masculino, com uma proporção de 4:1, em brancos, e frequentemente se manifesta nos primeiros dias de vida, com a incapacidade de eliminar o mecônio, distensão abdominal e vômitos biliosos (Bernstein et al., 2021; Thakkar & Curry, 2024).

O megacólon congênito pode ser categorizado conforme da extensão da aganglioneose colônica, destacando-se as variantes de segmento ultracurto, curto, longo e a forma extensa, que acomete também o intestino delgado. A forma mais comum, que compreende entre 60% a 85% dos casos, é a de segmento curto, que afeta principalmente o reto e pode se estender até a junção retosigmoide (Bernstein et al., 2021).

A variante de segmento ultracurto, com segmento aganglionar de 1-2 cm no reto, é controversa e pode ser difícil de distinguir do megacólon idiopático devido à sua extensão limitada. A forma de segmento longo, que afeta do reto ao cólon transversal, representa cerca de 10% dos casos. A aganglioneose total, com incidência entre 3% e 12%, ocorre em

aproximadamente 1 a cada 60.000 nascidos vivos. A variante extensa, em que a aganglionose ultrapassa 30-50 cm além da válvula ileocecal, corresponde a 3% a 5% dos casos (Bernstein et al., 2021).

São reconhecidas associações entre outras anomalias e a doença de Hirschsprung, as quais incluem a Síndrome de Down (risco 40 vezes maior), síndrome de Mowat–Wilson (SMW), síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC), síndrome de Waardenburg-Shah (WSS), hipoplasia de cartilagem-cabelo, e malformações congênicas (Montalva et al., 2023).

As correlações evidenciadas se devem aos achados genéticos que interferem no desenvolvimento do sistema nervoso entérico, associados à doença de Hirschsprung, entre os quais: *RET* (tirosina quinase), trissomia 21, *ZFHX1B*, *EDNRB* (receptor de endotelina B) e *SOX10*. Quando os indivíduos portadores não foram expostos a variantes genéticas conhecidas, são avaliadas, no entanto, combinações de alelos de baixa penetrância e fatores ambientais durante o desenvolvimento fetal, que cursaram com o desenvolvimento da aganglionose (Bernstein et al., 2021).

O diagnóstico ou exclusão da doença de Hirschsprung (HSCR) é uma tarefa frequente em hospitais pediátricos. Embora a HSCR possa se manifestar em diferentes idades e com sintomas variados, a apresentação mais comum é de um neonato com constipação grave ou sinais de obstrução intestinal (Thakkar & Curry, 2024).

A eliminação tardia de mecônio, por si só, não é um indicador específico nem sensível para a doença de Hirschsprung (DH). A condição também pode se manifestar após o período neonatal. Nesse sentido, crianças em avaliação para constipação devem ser encaminhadas a um cirurgião pediátrico caso apresentem sinais de alerta, como constipação desde as primeiras semanas de vida, distensão abdominal persistente acompanhada de vômitos, histórico familiar de megacólon congênito, além de comprometimento no crescimento (Wang & Camilleri, 2019; Nice, 2024).

Na ausência de complicações secundárias, como perfuração ou enterocolite, o exame abdominal revela distensão com alças intestinais visíveis. Além disso, o exame perineal permite descartar a possibilidade de malformação anorretal (Thakkar & Curry, 2024).

Testes diagnósticos, como enema contrastado e manometria anorretal, são utilizados, mas o diagnóstico definitivo depende da avaliação histopatológica de uma biópsia retal. Para patologistas experientes, amostras de tecido coradas com hematoxilina e eosina geralmente são suficientes para confirmar ou descartar a HSCR. No entanto, testes complementares, como histoquímica da acetilcolinesterase ou imuno-histoquímica da calretinina, são úteis em alguns casos (Ambartsumyan, Smith & Kapur, 2020).

O sucesso na identificação dos achados típicos da doença na análise histopatológica depende de uma série de fatores, como a adequação do material para a biópsia, protocolo de amostragem adotado pelo cirurgião, além da possibilidade de artefatos de processamento no espécime (Matsukuma & Saadai, 2023). Os avanços implicados pela reprodutibilidade de critérios histológicos recentes para identificação da zona de transição de aganglionose tem definido uma nova perspectiva no diagnóstico precoce e preciso, além da abordagem terapêutica oportuna (Matsukuma & Saadai, 2023).

O objetivo deste estudo foi revisar e sintetizar as evidências mais recentes sobre as abordagens diagnósticas da Doença de Hirschsprung, uma condição congênita caracterizada pela ausência de células ganglionares no intestino, resultando em obstrução funcional. Nesta revisão, discutimos os principais métodos diagnósticos para a doença de Hirschsprung, além de suas limitações e o momento mais adequado para a realização. Para maior clareza, os métodos foram divididos em grupos: meios de imagem, anatomopatológicos, imunohistoquímicos, biomarcadores, testes genéticos e manometria anal.

## 2. Metodologia

A presente revisão narrativa (Rother, 2007, Mattos, 2015) foi conduzida com base nas orientações clássicas para revisões de literatura, como as de Green, Johnson e Adams (2006), que destacam a importância de um processo estruturado para sumarizar evidências e identificar avanços sobre um tema específico.

Procuramos reunir e sintetizar os principais avanços e atualizações sobre as abordagens diagnósticas da Doença de Hirschsprung, destacando métodos clínicos, histopatológicos, de imagem e genéticos, além de seus impactos na prática médica e nas tomadas de decisão terapêuticas.

Para garantir a relevância e qualidade das evidências analisadas, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos estudos publicados entre 2013 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol, que abordassem técnicas diagnósticas da Doença de Hirschsprung, como biópsia retal, manometria anorretal, exames de imagem e testes genéticos. Estudos primários, revisões de literatura, diretrizes clínicas, estudos observacionais e ensaios clínicos foram considerados. Excluíram-se trabalhos irrelevantes ao objetivo do estudo, como os focados exclusivamente no tratamento, aqueles com amostras insuficientes ou metodologia inadequada e artigos sem texto completo disponível.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO, BIREME (BVS) e Google Scholar, devido à sua abrangência e relevância para o tema. A estratégia de busca utilizou combinações de descritores controlados (*MeSH Terms*) e palavras-chave livres, como "Hirschsprung Disease", "Diagnosis", "Biopsy", "Imaging", "Anorectal Manometry", "Genetic Testing" e "Histopathology". Em português e espanhol, os equivalentes foram utilizados a partir do DeCS, como "Doença de Hirschsprung", "Diagnóstico", "Biópsia", "Imagem", "Manometria Anorretal", "Testes Genéticos" e "Histopatologia". As estratégias de busca foram ajustadas para cada base de dados, garantindo maior abrangência na recuperação de estudos relevantes.

Os artigos recuperados foram triados em três etapas: leitura de títulos e resumos, para verificar a aderência ao tema; leitura integral, para avaliar a qualidade metodológica e relevância; e extração de dados, priorizando autor(es), ano e local do estudo, método diagnóstico avaliado, população estudada, principais achados e conclusões.

Os resultados foram organizados de forma narrativa, divididos em categorias temáticas: métodos clínicos e histopatológicos (com foco na biópsia retal como padrão-ouro), métodos de imagem, manometria anorretal (eficiência na identificação do reflexo inibitório ausente) e testes genéticos (com destaque para mutações em genes como *RET*).

A revisão foi fundamentada nas diretrizes metodológicas de Green et al. (2006) e Rother (2007), que enfatizam a importância de contextualizar o tema com base em avanços científicos e lacunas na literatura, adotar uma abordagem ampla e descritiva para sintetizar informações heterogêneas e incluir estudos relevantes mesmo com métodos variados, a fim de obter uma visão abrangente do tema.

Por fim, reconhece-se que, por se tratar de uma revisão narrativa, os achados podem estar sujeitos a viés de seleção, e a ausência de critérios quantitativos limita a generalização dos resultados. No entanto, os dados apresentados contribuem para uma compreensão atualizada e detalhada das abordagens diagnósticas da Doença de Hirschsprung.

### **3. Resultados e Discussão**

#### **3.1 Revisão de Literatura**

##### **3.1.1 Aspectos Clínicos**

A doença de Hirschsprung se manifesta em três principais apresentações clínicas, são elas a forma precoce, observada em neonatos, com sinais de distensão abdominal associados à incapacidade na eliminação de mecônio nas primeiras 48 horas de vida (Matsukuma & Saadai, 2023). Em um segundo momento, lactentes ou crianças, na primeira infância, os quais podem evoluir, também, com distensão abdominal, bem como constipação crônica e encoprese. E, ainda, a forma mais tardia, em adultos com persistência de dores abdominais e constipação não esclarecida por outras patologias (Matsukuma & Saadai, 2023).

Em se tratando da anatomia por trás deste distúrbio, devemos lembrar que a camada muscular própria é a principal estrutura contrátil do intestino, sendo formada por duas camadas de músculo liso separadas por um espaço intermuscular. A camada externa, mais fina, possui fibras musculares dispostas longitudinalmente, enquanto a camada interna, mais espessa, tem

fibras organizadas de forma circunferencial. O espaço intermuscular abriga o plexo mioentérico, composto por grandes gânglios conectados por feixes nervosos (Matsukuma & Saadai, 2023).

No intestino disfuncional do paciente portador da doença de Hirschsprung, são delimitadas três regiões distintas, são elas a porção proximal, gangliônica, portadora de ramos nervosos calretinina positivos na mucosa e ausência de hipertrofia nervosa submucosa, a segunda porção, definida por zona de transição, parcialmente ganglionar, com rarefação do número de células ganglionares, um menor número de ramos nervosos calretinina-positivos e início de hipertrofia dos nervos submucosos, e a extremidade mais distal, tipicamente agangliônica, com desaparecimento de ramos calretinina-positivos e hipertrofia exuberante dos nervos submucosos (Matsukuma & Saadai, 2023).

A precocidade e exatidão diagnósticas da doença de doença de Hirschsprung são promotores de uma melhor qualidade de vida para os portadores. Tem-se estudado, nesse contexto, as abordagens diagnósticas ainda no período gestacional em curso. No entanto, são raros os diagnósticos nesse período. Os casos de aganglionose, sobretudo, de segmento longo (como aganglionose colônica ou colônica total) podem ser suspeitados em situações em que se tem um histórico familiar de casos em irmãos, presença de estigmas de neurocristopatia associada ou, ainda, a identificação de intestino ecogênico em ultrassonografia ou ressonância magnética pré-natal (Das & Mohanty, 2017).

Outras patologias devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais na avaliação de pacientes com suspeita de DH, incluindo hipotireoidismo, síndrome do tampão meconial, síndrome do cólon esquerdo pequeno (em casos de mães diabéticas), atresia do intestino delgado distal ou colônico, e o complexo íleo meconial relacionado à fibrose cística. A análise clínica de fatores como o conteúdo dos aspirados nasogástricos, medições seriadas da circunferência abdominal, assim como a resposta à estimulação retal são indicadores valiosos para identificar a causa subjacente (Das & Mohanty, 2017).

A abordagem diagnóstica pode ser subsidiada por uma série de abordagens, descritas a seguir.

### 3.1.2 Anatomopatológico

A biópsia retal é essencial para o diagnóstico de megacólon congênito (Doença de Hirschsprung - DH), permitindo identificar, por meio da histopatologia, a ausência de células ganglionares. Sua aplicabilidade se faz fundamental na medida em que a ressecção cirúrgica incompleta da zona de transição e do segmento agangliônico, representa uma das principais causas de sintomas obstrutivos persistentes em portadores de megacólon. Nessa perspectiva, o papel do patologista é auxiliar o cirurgião na identificação do limite entre o intestino agangliônico e o segmento normal (Matsukuma & Saadai, 2023).

Existem diferentes tipos de biópsia retal, cada um com indicações específicas.

- **Biópsia Retal de Sucção:** Utilizada em bebês, é uma técnica segura e eficiente para coletar fragmentos de mucosa e submucosa, ideal para diagnóstico em crianças com menos de um ano (Meier-Ruge et al., 1972). Quando realizado com método correto, ele permite a aquisição de uma amostra contendo mucosa e uma espessura igual de submucosa adjacente (Puri, 2019). As biópsias por este método são apropriam-se estruturalmente das paredes póstero-laterais do reto, a fim de reduzir o risco de lesão uretro-vaginal (Russo, Ruchelli & Piccoli, 2014). O enfoque é coletar espécimes do reto proximal à linha dentada. Como não visibilidade dessa linha durante o procedimento, o cirurgião deve estimar sua localização (Ruchelli & Piccoli, 2014).
- **Biópsia Retal por Incisão (Full-Thickness):** Retira todas as camadas da parede intestinal e é realizada sob anestesia geral. Fornece uma avaliação precisa da ausência de células ganglionares, sendo indicada em casos duvidosos (Teitelbaum & Coran, 1990). A definição desse método se apoia no fato de que em crianças mais velhas e adultos, as

estruturas que compõem o tecido retal distal dispõem de uma submucosa mais fibrosa, o que torna o método anterior falho (Ruchelli & Piccoli, 2014).

- **Biópsia Retal de Pinça (Endoscópica):** Indicada para crianças maiores e realizada com auxílio de um endoscópio, permite a coleta de amostras de mucosa e submucosa (Kumar e Mor, 1994; Ruchelli & Piccoli, 2014).
- **Biópsia Retal Transanal Guiada por Ultrassom:** Uma técnica menos invasiva que facilita a coleta de amostras precisas, reduzindo riscos de complicações (Rentea & St Peter, 2016).

A escolha do tipo de biópsia depende da idade do paciente, dos recursos e da experiência médica. A biópsia de sucção é amplamente utilizada em lactentes, enquanto a biópsia full-thickness é preferida em casos que exigem maior precisão (Shayan et al., 2004; Puri, 2019).

### 3.1.3 Imunohistoquímica

Estudos imunohistoquímicos são fundamentais para o diagnóstico da Doença de Hirschsprung, auxiliando na identificação de células ganglionares e diferenciação entre tecidos normais e agangliônicos.

- **Calretinina:** Marcador com alta especificidade e sensibilidade para diferenciar tecidos ganglionares de agangliônicos (Zhang et al., 2019; Barshack et al., 2004). Trata-se de uma proteína de ligação ao cálcio expressa em grande parte das células ganglionares submucosas e em menor grau das células ganglionares mioentéricas, sendo um marcador para a inervação intrínseca da mucosa, desse modo a porção afetada é desprovida de imunocoloração por ela. Porém, vale destacar que sua aplicabilidade limita à região de mucosa, não devendo ser empregada em espécimes seromusculares (Hwang & Kapur, 2020).
- **S-100:** Identifica fibras nervosas periféricas e facilita a análise do plexo mioentérico (Kenny et al., 1998).

Historicamente, a enzima acetilcolinesterase (AChE), expressa em nervos colinérgicos extrínsecos, representava o mais importante exame na avaliação de peças de biópsia, com o intuito de destacar esses nervos, que são mais espessos e mais numerosos na mucosa do intestino agangliônica (Hwang & Kapur, 2020).

Todavia, esse teste exige espécimes frescos ou congelados, já que a atividade da enzima se desfaz durante o processamento histológico convencional. Ademais, trata-se de um protocolo especializado, voltado exclusivamente para a avaliação da DH, e requer maior experiência para interpretação em comparação com a calretinina, motivo pelo qual observa-se, atualmente, uma redução do seu emprego (Matsukuma & Saadai, 2023).

Outro método que ganha destaque na avaliação da peça anatômica utiliza-se da imunocoloração do transportador de colina (ChT), elencada como substituto para a AChE, por meio da qual detectam-se fibras nervosas colinérgicas e é útil para avaliar a inervação anormal da mucosa, sendo mais prática que a histoquímica para acetilcolinesterase por usar tecidos fixados em formalina. É valiosa em diagnósticos incertos da Doença de Hirschsprung, mas sua interpretação pode ser complexa, recomendando-se que seja realizada por laboratórios especializados, com maior experiência nesta modalidade (Hwang & Kapur, 2020; Matsukuma & Saadai, 2023).

O uso combinado de marcadores como calretinina e S-100 é recomendado para aumentar a precisão diagnóstica, conforme apontado por Rossi et al. (2020). Lourenção et al. (2008) reforçam a importância dessa combinação para um diagnóstico conclusivo.

### 3.1.4 Biomarcadores

- **C-Kit (CD117)**: Auxilia na identificação das células intersticiais de Cajal, ausentes ou reduzidas na DH (Rossi et al., 2020).
- **Enolase Neurônio-Específica (NSE)**: Permite a avaliação do plexo entérico e, embora não utilizado isoladamente, tem valor diagnóstico quando associado a outros marcadores (Lourenção et al., 2008).

O uso combinado de biomarcadores aumenta significativamente a acurácia diagnóstica e minimiza os riscos de resultados falso-negativos, promovendo uma abordagem robusta (Rossi et al., 2020).

### 3.1.5 Testes Genéticos

A genética desempenha um papel crucial no diagnóstico, visto que mutações em genes específicos estão associadas à condição. Estudos apontam que mutações no gene *RET* estão presentes em aproximadamente 50% dos casos familiares e em 10-20% dos casos esporádicos, tornando-se o principal gene associado à HD (Ambartsumyan, Smith & Kapur, 2020). Além do *RET*, mutações em genes como *EDNRB* e *SOX10* também foram associadas à doença, especialmente em casos mais extensos e complexos, como o megacólon total ou em combinação com outras anomalias (Zanon et al., 2020).

O diagnóstico genético é particularmente útil em familiares de pacientes com HD, uma vez que permite identificar mutações hereditárias e avaliar o risco para novos casos na família. O sequenciamento genético de nova geração (NGS) possibilita a análise simultânea de múltiplos genes relacionados à HD, aumentando a precisão e a rapidez no diagnóstico (Grantham et al., 2013).

Contudo, a identificação de variantes patogênicas pode ser complexa, uma vez que algumas mutações são raras e apresentam penetrância variável. Por essa razão, os testes genéticos são recomendados como complemento aos métodos histopatológicos e de imagem, fornecendo uma abordagem mais abrangente para o diagnóstico e manejo da doença (Bowling; Rucker & Huber, 2019).

Portanto, os testes genéticos oferecem uma ferramenta importante para o diagnóstico da HD, especialmente em casos familiares e complexos, mas ainda devem ser utilizados em conjunto com outros métodos diagnósticos. O avanço na tecnologia de sequenciamento tem ampliado o entendimento genético da doença, embora limitações na interpretação das mutações raras ainda representem um desafio (Ambartsumyan, Smith & Kapur, 2020; Zanon et al., 2020).

### 3.1.6 Enema Opaco

O enema opaco é um exame contrastado do intestino grosso que utiliza substâncias radiopacas, como o bário, para observar o formato e a funcionalidade do cólon. Em casos de megacólon congênito, permite visualizar segmentos dilatados e a zona de transição, característicos da Doença de Hirschsprung (Swenson & Sherman, 1955; Ikeda & Goto, 1984). Esse exame revela a zona de transição entre o segmento dilatado e o segmento agangliônico, influenciando diretamente o tratamento cirúrgico (Georgeson & Robertson, 2002). Em recém-nascidos, o enema opaco pode apresentar limitações devido à anatomia em desenvolvimento e ao risco de complicações, como perfuração intestinal (Smith, Graham & Ford, 1994).

### 3.1.7 Manometria Retal

A manometria anorretal é um método de avaliação funcional importante no diagnóstico da Doença de Hirschsprung. Esse exame mede a pressão no canal anal e avalia a resposta do esfíncter anal interno, especialmente ao reflexo inibitório anorretal (RAIR). A ausência deste reflexo é um indicativo significativo de HD, sendo observada em pacientes com aganglionose intestinal (Gupta et al., 2017).

O exame de manometria é especialmente útil em lactentes e crianças pequenas, pois é minimamente invasivo e oferece resultados rápidos, auxiliando no diagnóstico precoce da doença. Segundo Ambartsumyan & Kapur (2020), a manometria tem alta especificidade para HD, com sensibilidade que pode variar dependendo da técnica e da experiência do operador. Embora um teste positivo (ausência do RAIR) seja altamente sugestivo de HD, um teste negativo (presença do RAIR) não exclui totalmente a doença, especialmente em casos com aganglionose de segmento curto. Nesses casos, a biópsia retal permanece como o padrão-ouro diagnóstico (Toubia & Bishay, 2019).

A manometria também é valiosa no acompanhamento pós-operatório de pacientes com HD, ajudando a avaliar a funcionalidade do esfíncter e o sucesso da remoção do segmento agangliônico. Em suma, a manometria anorretal é uma ferramenta complementar de diagnóstico, sendo de particular relevância para crianças com suspeita de HD, embora seu uso deva ser integrado a outros métodos para garantir maior precisão (Prato et al., 2017).

#### 4. Considerações Finais

O diagnóstico de megacólon congênito pode tornar-se desafiador em função de apresentações clínicas variadas e do nível de comprometimento da doença, que pode manifestar-se desde o reto até íleo terminal, tendo em cada paciente a necessidade da correlação de dados clínicos e de exames complementares. O exame anatomopatológico segue sendo o padrão-ouro para o diagnóstico, muito embora tenha-se limitação na obtenção de amostras e muitas vezes de serviços de patologias devidamente treinados para a identificação das células ganglionares.

A associação de meios diagnósticos pode colaborar em diagnósticos mais precisos e seguros. Mais avanços se fazem necessários no campo de biomarcadores e testes genéticos nesta patologia, que podem auxiliar em diagnóstico mais precoce e fiel. Perspectivas futuras no diagnóstico da Doença de Hirschsprung são fundamentais para melhorar a precisão diagnóstica e o manejo clínico, especialmente em casos atípicos ou de difícil identificação.

Avanços na biologia molecular, novas técnicas de imagem e marcadores imunohistoquímicos mais específicos podem aprimorar a detecção precoce, reduzir a necessidade de procedimentos invasivos e diferenciar com maior clareza a DH de condições similares. Além disso, pesquisas em genética e neurocristopatias associadas podem ajudar a esclarecer os mecanismos da doença e orientar estratégias terapêuticas personalizadas, contribuindo para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

#### Referências

- Ambartsumyan, L.; Smith, C. & Kapur, R. P. (2020). Diagnosis of Hirschsprung Disease. *Pediatric and Developmental Pathology*, 23(1), 8-22. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526619892351>
- Barshack, I., et al. (2004). The Loss of Calretinin Expression as a Diagnostic Tool for Hirschsprung's Disease. *Modern Pathology*, 17(1), 33-39. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.016030>
- Bernstein, C. N.; Kuenzig, M. E.; Coward, S.; Nugent, Z.; Nasr, A.; El-Matary, W.; Singh, H.; Kaplan, G. G., & Benchimol, E. I. (2021). Increased incidence of inflammatory bowel disease after hirschsprung disease: A population-based cohort study. *The Journal of Pediatrics*, 233, 98-104.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.060>
- Bowling, K. M.; Rucker, J. C. & Huber, M. D. (2019). Genetic testing for Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(4), 812-818.
- Burkardt, D. D.; Graham, J. M.; Jr, Short, S. S. & Frykman, P. K. (2014). Advances in hirschsprung disease genetics and treatment strategies: An update for the primary care pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 53(1), 71-81. <https://doi.org/10.1177/0009922813500846>
- Das, K. & Mohanty, S. (2017). Hirschsprung disease — current diagnosis and management. *Indian Journal of Pediatrics*, 84(8), 618-623. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2371-8>
- Georgeson, K. E. & Robertson, D. J. (2002). Laparoscopic-assisted approaches to Hirschsprung's disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, 11(4), 217-223.
- Green, B. N.; Johnson, C. D. & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*, 5(3), 101-117.



- Gupta, A.; Levitt, M. A.; & Peña, A. (2017). Anorectal manometry in Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(2), 273-277.
- Hwang, S. & Kapur, R. P. (2020). Advances and pitfalls in the diagnosis of hirschsprung disease. *Surgical Pathology Clinics*, 13(4), 567-579. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.07.001>
- Ikedo, K. & Goto, S. (1984). Diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders. *Acta Paediatrica Japonica*, 26(4), 405-412.
- Kenny, S. E., et al. (1998). Role of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Hirschsprung's Disease. *Pediatric Surgery International*, 13(1), 34-37.
- Kumar, D. & Mor, E. (1994). The value of endoscopic biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease in older children. *Pediatric Surgery International*, 9(4), 222-226.
- Lourenção, P. L. T. et al. (2008). Histopathological and Immunohistochemical Evaluation in Hirschsprung's Disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, 45(1), 76-83.
- Matsukuma, K.; Gui, D. & Saadai, P. (2023). Hirschsprung disease for the practicing surgical pathologist. *American Journal of Clinical Pathology*, 159(3), 228-241. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac141>
- Meier-Ruge, W., et al. (1972). The pathogenesis of Hirschsprung's disease and related questions: The role of the rectal suction biopsy. *Journal of Pediatric Surgery*, 7(6), 587-594.
- Montalva, L.; Cheng, L. S.; Kapur, R.; Langer, J. C.; Berrebi, D.; Kyrklund, K.; Pakarinen, M.; de Blaauw, I.; Bonnard, A. & Gosain, A. (2023). Hirschsprung disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 9(1), 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00465-y>
- Prato, A. P.; Dahlqvist, A. & Ann, T. (2017). Hirschsprung disease: assessment with anorectal manometry. *Pediatric Surgery International*, 33(8), 885-890.
- Puri, P. (Org.). (2019). *Hirschsprung's disease and allied disorders*. Springer International Publishing.
- Rentea, R. M. & St Peter, S. D. (2016). Advances in the diagnosis and management of Hirschsprung disease in infants. *Surgical Clinics of North America*, 96(6), 1095-1105.
- Rossi, L. et al. (2020). Immunohistochemical Markers in the Diagnosis of Hirschsprung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pathology*, 73(5), 240-248.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v-vi.
- Russo, P.; Ruchelli, E. D. & Piccoli, D. A. (Orgs.). (2014). *Pathology of pediatric gastrointestinal and liver disease*. Springer Berlin Heidelberg.
- Shayan, K. et al. (2004). Techniques and outcomes of rectal biopsy for Hirschsprung's disease in neonates and infants. *Journal of Pediatric Surgery*, 39(8), 1156-1159.
- Smith, G. H.; Graham, M. & Ford, W. D. (1994). Hirschsprung's disease: the role of radiology. *Pediatric Surgery International*, 9(2), 88-93.
- Swenson, O. & Sherman, J. O. (1955). The pathogenesis and treatment of Hirschsprung's disease. *Pediatrics*, 15(4), 631-638.
- Teitelbaum, D. H. & Coran, A. G. (1990). Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine. *Surgery of the Alimentary Tract*, 3(5), 254-260.
- Thakkar, H. & Curry, J. (2024). Hirschsprung's disease. *Paediatrics and Child Health*, 34(10), 359-362. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2024.07.001>
- Toubia, N. & Bishay, M. (2019). Anorectal manometry in children: A clinical tool for Hirschsprung disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 10(2), 17-23.
- Wang, X. J. & Camilleri, M. (2019). Hirschsprung disease: Insights on genes, penetrance, and prenatal diagnosis. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31(11). <https://doi.org/10.1111/nmo.13732>
- Zanon, A.; Schulz, K. & Leite, M. L. (2020). Genetic mutations associated with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Genetics*, 9(3), 145-152.
- Zhang, L. et al. (2019). The Role of Calretinin in the Diagnosis of Hirschsprung Disease in Rectal Biopsies. *Annals of Diagnostic Pathology*, 43, 151407.