

Enfermedad de Hirschsprung no sindrómica por variante en el gen *RET*

R. Gietz¹, R. Armando², P. Lobos¹, D. Liberto¹

¹Servicio de Cirugía General y Urología Pediátrica; ²Sección de Genética, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Hirschsprung (EH) se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en los plexos submucoso y mientérico del intestino grueso, resultante de deficiencias en la migración y diferenciación de las células de la cresta neural entérica durante la embriogénesis. Es una condición multifactorial, con más de 11 genes identificados en su patogénesis, incluyendo el protooncogén *RET*.

Caso clínico. Se presenta el caso de dos hermanos con EH de colon total, cuyo padre también padeció la enfermedad, y en quien se encontró una variante potencialmente patogénica en el gen *RET*.

Comentarios. El diagnóstico prenatal mediante pruebas genéticas permite decisiones informadas y la planificación de cuidados para el neonato afectado, reduciendo demoras en el diagnóstico y tratamiento, y minimizando las complicaciones a largo plazo. La identificación de mutaciones como la variante en el gen *RET* destaca la importancia del enfoque genético en la comprensión y manejo de la EH.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hirschsprung; Genética; Protooncogén *RET*.

NON-SYNDROMIC HIRSCHSPRUNG'S DISEASE AS A RESULT OF A *RET* GENE VARIANT

ABSTRACT

Introduction. Hirschsprung's disease (HD) is characterized by the absence of ganglion cells in the submucosal and myenteric plexuses of the colon as a result of disorders in the migration and differentiation of enteric neural crest cells during embryogenesis. It is a cross-factor condition, with more than 11 genes identified in its pathogenesis, including the *RET* proto-onco gene.

Case report. We present the case of two siblings with total colon HD where a potentially pathogenic variant of the *RET* gene was found. Their father also had this condition.

Discussion. Prenatal diagnosis through genetic testing allows for informed decisions and care planning for the newborn, thus reducing

delayed diagnosis and treatment, and minimizing long-term complications. Mutations such as the *RET* gene variant highlight the importance of the genetic approach in understanding and managing HD.

KEY WORDS: Hirschsprung's disease; Genetics; Proto-onco gene proteins c-ret.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH) es un trastorno complejo del desarrollo caracterizado por la ausencia de células ganglionares intrínsecas parasimpáticas en los plexos submucoso y mientérico del intestino grueso, con afectación de distal a proximal.

Una serie de genes se han identificado como importantes en la patogénesis de esta enfermedad, como por ejemplo el protooncogén *RET*.

Presentamos el caso de dos pacientes hermanos, con diagnóstico de EH de colon total, cuyo padre padeció también la enfermedad, y en quien se encontró una variante en el gen *RET*.

CASO CLÍNICO

El primer caso trata de un paciente de 34 meses, nacido de término, que presentó a las 72 horas de vida un cuadro caracterizado por ausencia de eliminación de meconio, distensión abdominal y vómitos biliosos. Como antecedente de relevancia, su padre había sido diagnosticado en la infancia de EH de colon total, por lo que fue operado a los 2 años de edad con técnica quirúrgica tipo Lester Martin.

En este contexto, se realizó un colon por enema que evidenció un colon disminuido de calibre en toda su longitud, sin una zona clara de transición, asociado a ausencia de haustras y dilatación de asas de intestino delgado (Fig. 1). Se tomó una biopsia rectal que informó ausencia de células ganglionares. A los 12 días de vida se le realizó un mapeo intestinal que confirmó aganglionosis colónica total con compromiso de íleon,

DOI: 10.54847/cp.2024.02.09

Correspondencia: Dra. Renata Gietz. Servicio de Cirugía General y Urología Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Teniente Juan Domingo Perón 4190, Almagro. CABA, Argentina.

E-mail: renata.gietz@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: Agosto 2023

Aceptado: Febrero 2024



Figura 1. Colon disminuido de calibre, sin zona clara de transición, sin haustras y con asas intestinales dilatadas.

con presencia de células ganglionares en intestino delgado, por lo que se decidió realizar una ileostomía a 40 cm de la válvula ileocecal. Presentó posteriormente dos episodios de suboclusión intestinal, que llevaron a la realización de nuevas biopsias intestinales que evidenciaron presencia de células ganglionares a nivel yeyunal, y se realizó una yeyunostomía 100 cm hacia proximal de la ileostomía. Evolucionó favorablemente, por lo que a los 8 meses se realizó una colectomía total laparoscópica, con descenso abdominoperineal y anastomosis ileoanal de segmento de fleon proximal con presencia de células ganglionares (cirugía de Georgeson).

Fue valorado por el servicio de genética, quienes realizaron genealogía y examen físico del paciente. Dado el antecedente familiar y con la hipótesis de EH no sindrómica, solicitaron al padre un panel de genes vinculados a dicha entidad. El estudio evidenció en el gen *RET* una variante en heterocigosis, clasificada como probablemente patogénica, de herencia autosómica dominante (c.1523-1G>C). Con este hallazgo, se ofreció a la pareja asesoramiento genético familiar. Dado que se trata de una entidad génica, de herencia autosómica dominante, se asesoró con riesgo de recurrencia del 50% en cada próxima gestación, así como también se ofrecieron distintas opciones reproductivas.

Posteriormente, la pareja tuvo una nueva gestación no planificada. Teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia, se ofreció la búsqueda de la variante familiar de forma prenatal, encontrando la misma en esta gestación. Con esta información, tras el nacimiento de la recién nacida, se la mantuvo en

observación en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para monitorizar la presentación de manifestaciones clínicas correspondientes a la EH. La paciente presentó a las 24 horas de vida un cuadro caracterizado por distensión abdominal, vómitos gástricos y ausencia de eliminación de meconio desde el nacimiento, por lo que al segundo día de vida se le realizó un colon por enema en quirófano (Fig. 2), donde se evidenció el colon sin cambios de calibre, con pérdida de haustras en su totalidad, e fleon dilatado sin zona de transición clara visible. Con estos hallazgos, se decidió realizar una biopsia rectal y laparotomía con mapeo intestinal, obteniendo como informe preliminar intraquirúrgico la ausencia de células ganglionares en colon sigmoide y ciego, y presencia de las mismas en fleon a 10 cm de la válvula ileocecal, por lo que se realizó una ileostomía a dicho nivel. La paciente evolucionó favorablemente en el posoperatorio, con tolerancia adecuada a alimentación enteral y tránsito intestinal por ileostomía, por lo que fue dada de alta a los 14 días sin complicaciones.

A los 4 meses de edad, fue intervenida quirúrgicamente para el cierre de la ileostomía y colectomía total laparoscópica con descenso ileoanal transrectal, con preservación de manguito seromuscular. Evolucionó favorablemente, sin complicaciones en el período posoperatorio, y fue dada de alta a los 6 días. Actualmente la paciente tiene 12 meses de edad, se encuentra tolerando alimentación enteral, con buen progreso de peso y con disminución progresiva de la frecuencia diaria de deposiciones.

COMENTARIOS

La EH es una entidad compleja caracterizada por la ausencia de células ganglionares intrínsecas parasimpáticas en los plexos submucoso y mientérico del intestino posterior^(1,2). Se atribuye a la incapacidad de las células de la cresta neural entérica para migrar, proliferar o diferenciarse en la pared intestinal durante la embriogénesis, llevando a la aganglioneosis en el tracto gastrointestinal inferior⁽³⁾.

La incidencia es de aproximadamente 1/5.000 nacidos vivos, con una proporción mayor en el género masculino (4:1,35)⁽⁴⁾.

Clínicamente se clasifica en EH de segmento corto (S-EH), cuando el segmento agangliónico afecta al recto-sigma (80% de los casos) y en EH de segmento largo (L-EH) cuando la afectación se extiende proximal al sigma (15% de los casos). Este último se puede dividir en aganglioneosis colónica total (TCA) y aganglioneosis colónica total con aganglioneosis del intestino delgado (TCSA)⁽⁵⁾.

Los factores genéticos que predisponen a la EH son heterogéneos y exhiben interacciones complejas que influyen en la penetrancia y la gravedad (longitud del segmento agangliónico, severidad de los síntomas obstructivos) de la malformación⁽⁶⁾. Se han identificado variantes en más de 11 genes diferentes implicados en su patogénesis, entre ellos *RET*, *EDNRB*, *EDN3* y *TTF-1*.

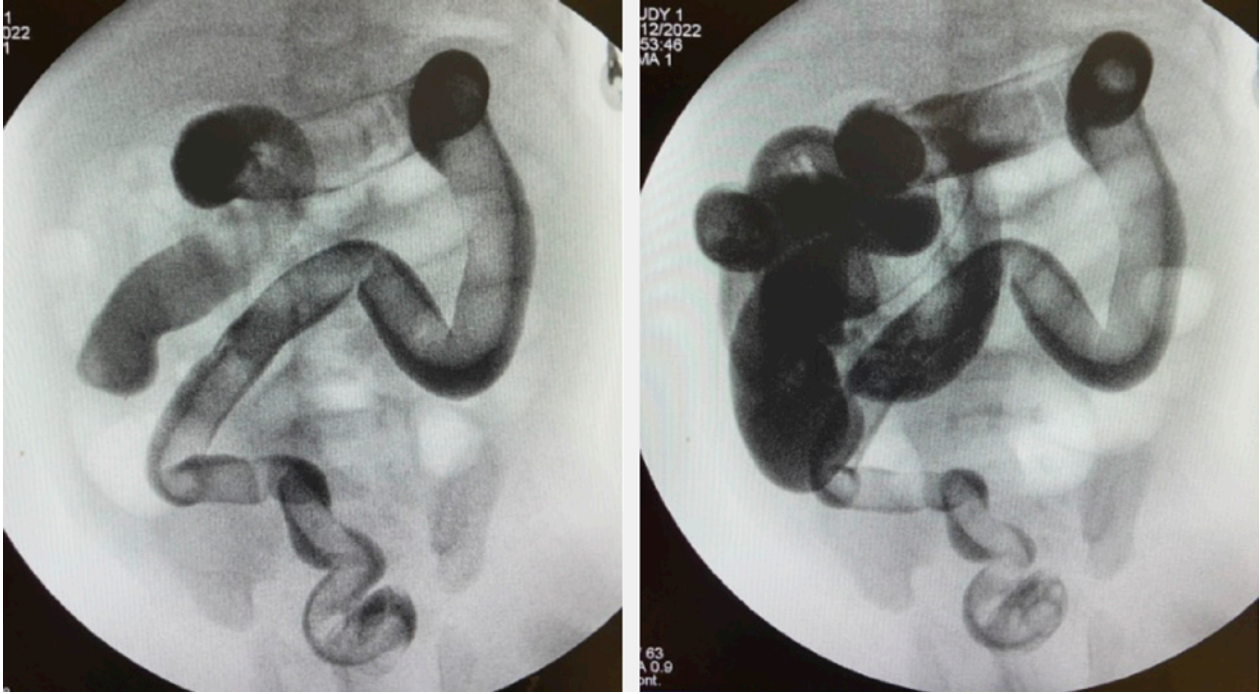


Figura 2. Colon sin evidencia de cambios de calibre, con pérdida de haustras, adecuado paso a intestino delgado con visualización de fleon dilatado sin zona de transición clara visible.

El protooncogén *RET*, localizado en el brazo largo del cromosoma 10, codifica para uno de los receptores de la proteína tirosin quinasa, molécula de la superficie celular que traduce señales para el crecimiento y diferenciación celular, y desempeña un papel crítico en la proliferación normal del sistema nervioso entérico. Las mutaciones en el *RET* representan hasta el 35% de las EH esporádicas y el 50% de los casos familiares⁽⁷⁾.

En el panel de genes solicitado al padre de nuestro caso, se observó que la sustitución c.1523-1G>C se encontraba en heterocigosis en el intrón 7, de un total de 19, del transcritpo NM_020975.6 del gen *RET*. Dada la posición de esta variante en el sitio aceptor del *splicing* (o empalme), supone la alteración del procesamiento del ARN mensajero y, como consecuencia, una modificación/ausencia de la estructura proteica. Esta variante podría conducir a la pérdida del exón, acortamiento/inclusión de la secuencia intrónica, o ausencia total del producto génico por falta de la transcripción o degradación del transcritpo alterado. Sin embargo, hasta el momento no hay publicaciones científicas que evalúen específicamente el efecto de esta variante sobre la estructura y funcionalidad de la proteína. Por otro lado, variantes nulas en el gen *RET* son consideradas patogénicas, y específicamente, mutaciones en las secuencias críticas de *splicing* han sido reportadas en pacientes con EH. Por lo cual, se clasificaría este cambio en el gen *RET* c.1523-1G>C como variante probablemente patogénica.

Se han identificado otras variantes genéticas asociadas con la EH, en genes tales como *EDNRB*, *GDNF*, *NRTN* y

SOX10, quienes desempeñan un papel en el desarrollo del sistema nervioso entérico^(8,9).

En cuanto a la TCA, como es el caso de nuestros pacientes, se reportó mayor incidencia en series familiares, sugiriendo un vínculo genético probable⁽¹⁰⁾. Asimismo se observó un alto grado de heredabilidad y penetrancia genética, y una progresión en la longitud del segmento afectado entre generaciones⁽¹¹⁾. Se han informado también patrones recesivos y poligénicos, particularmente en los casos de L-EH. En términos generales, la L-EH y la TCA parecen presentar un patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta (principalmente *RET*), mientras que la S-EH parece transmitirse de forma autosómica recesiva⁽¹²⁾. Estudios de segregación mostraron que el riesgo de recurrencia en hermanos varía del 1.5 al 33% dependiendo del género y la longitud del segmento agangliónico, al igual que el género del hermano afectado⁽¹³⁾.

El diagnóstico temprano de la EH a través del test genético prenatal permite tomar decisiones informadas y diseñar un plan de atención integral. La caracterización molecular de esta patología proporciona una base sólida para un enfoque terapéutico individualizado y preciso, lo cual contribuye a evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento, y a reducir el impacto de las complicaciones médicas a largo plazo.

En relación a la segunda paciente, la disponibilidad del diagnóstico prenatal que identificó la variante en el gen *RET* permitió un manejo altamente especializado desde el mismo momento de su nacimiento. Este enfoque temprano condujo a un diagnóstico oportuno de la EH, y a un tratamiento óptimo,

que contribuyó significativamente a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de la paciente.

La disponibilidad del test genético prenatal en casos de EH familiar, ha demostrado ser una herramienta invaluable para la detección temprana de la enfermedad, permitiendo la implementación de tratamientos médicos oportunos y personalizados. Esto no solo reduce las complicaciones médicas a corto y largo plazo, sino que también mejora la calidad de vida del paciente y brinda a las familias el apoyo necesario durante todo el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seri M, Yin L, Barone V, Bolino A, Celli I, Bocciardi R, et al. Frequency of RET mutations in long- and short-segment Hirschsprung disease. *Hum Mutat.* 1997; 9: 243-9.
2. Montalva L, Cheng LS, Kapur R, Langer JC, Berrebi D, Kyrklund K, et al. Hirschsprung disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9: 54.
3. Mueller JL, Goldstein AM. The science of Hirschsprung disease: what we know and where we are headed. *Semin Pediatr Surg.* 2022; 31: 151157.
4. Kyrklund K., Sloots CEJ., de Blaauw I, Bjornland K, Rolle U, Cavalieri D, et al. ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 164.
5. Moore SW. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31: 1-9.
6. Kapur RP. Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18: 212-23.
7. Burkardt DD, Graham JM Jr, Short SS, Frykman PK. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: An update for the Primary Care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53: 71-81.
8. Sze-Man C, Karim A, Zhong Y, Chung PH, Tam PK. Genetics of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2023; 39: 104.
9. Karim A, Sze-Man C, Tam PK. The emerging genetic landscape of Hirschsprung disease and its potential clinical applications. *Front Pediatr.* 2021; 9: 638093.
10. Xiao J, Hao LW, Wang J, Yu JY, Li ZJ, Mao HD, et al. Comprehensive characterization of the genetic landscape of familial Hirschsprung's disease. *World J Pediatr.* 2023; 19: 644-51.
11. Moore SW, Rode H, Millar AJ, Albertyn R, Cywes S. Familial aspects of Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 1991;1:97-101.
12. Moore SW. Chromosomal and related Mendelian syndromes associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 1045-58.
13. Amiel J, Sproat-Emisión E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45: 1-14.