

Displasia neuronal intestinal asociada a otras malformaciones congénitas

R. Granero Cendón, A. Millán López, M.J. Moya Jiménez, M. López Alonso, J.C. De Agustín Asensio

H. Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN: La displasia neuronal intestinal aislada es un cuadro caracterizado por síntomas de diarrea u obstrucción intestinal y con diagnóstico histoquímico basado en la hiperplasia del plexo submucoso con ganglios gigantes que contengan más de 7 células por ganglio, un aumento de la actividad acetilcolinesterasa en la lámina propia y alrededor de los vasos sanguíneos submucosos y la heterotopia de los ganglios en la lámina propia. Los objetivos de este estudio han sido determinar la incidencia de las malformaciones congénitas asociadas a la displasia neuronal intestinal (DNI) tipo B aislada (no asociada a otra anomalía del sistema nervioso entérico) y correlacionarlas con la severidad de los síntomas y su posible afectación familiar. Para ello seleccionamos todos los casos diagnosticados de DNI tipo B no asociada a enfermedad de Hirschsprung en nuestro hospital entre 1981 y 2002. Nuestra serie consta de 44 casos, 1 por cada 7.500 recién nacidos vivos, en los que 35% presentaron anomalías congénitas asociadas, siendo más frecuente (20% del total) las malformaciones digestivas. Los antecedentes familiares de estreñimiento aparecen en el 40% de los pacientes estudiados y el comienzo de la sintomatología fue en un 75% desde el momento del nacimiento.

PALABRAS CLAVE: Displasia neuronal intestinal; Malformaciones congénitas.

INTESTINAL NEURONAL DYSPLASIA: ASSOCIATION WITH DIGESTIVE MALFORMATIONS

ABSTRACT: Isolated Intestinal neuronal dysplasia is a disease characterized by symptoms of diarrhea or intestinal obstruction along with histopathologic diagnosis based on hyperplasia of submucous plexus with giant ganglia containing more than seven nerve cells, increased acetylcholinesterase activity in the lamina propria and around the submucosal blood vessels and heterotopic ganglia in the lamina propria. The aims of this study have been to determine the incidence of the congenital malformations associated with the isolated intestinal dysplasia type B (not associated to another anomaly of the enteric nervous system) and to correlate them with the severity of the symptoms and their possible familial involvement. We have retrospectively reviewed all the patients diagnosed with IND type B nonassociated to Hirschsprung's disease in our hospital from 1981 to 2002. Our serie consists of 44 cases, 1 for every 7500 newborn. 35% of the patients presented associated congenital anomalies, with diges-

tive malformations being the most commonly found (20% of the total). 40% of the patients studied had previous history of constipation in the family. Onset of symptoms was detected in 75% of children during newborn period.

KEY WORDS: Intestinal neuronal dysplasia; Congenital malformations.

INTRODUCCIÓN

El término displasia neuronal intestinal (DNI) describe un cuadro de patogénesis desconocida y caracterizado clínicamente por síntomas de diarrea y/u obstrucción intestinal^(1,2).

Actualmente existe un consenso generalizado sobre el diagnóstico histoquímico de la DNI basándose, principalmente, en la hiperplasia del plexo submucoso con ganglios gigantes que contengan más de 7 células por ganglio, un aumento de la actividad acetilcolinesterasa en la lámina propia y alrededor de los vasos sanguíneos submucosos, y heterotopia de los ganglios de la lámina propia⁽³⁻⁵⁾.

La incidencia de DNI varía del 0,3% al 40%⁽⁶⁾. Se ha descrito su asociación con la enfermedad de Hirschsprung, hipoganglionismo y otras malformaciones congénitas y de tipo intestinal^(4,7-16).

Los objetivos de este trabajo son:

- Determinar la incidencia de malformaciones congénitas asociadas a displasia neuronal intestinal tipo B aislada, es decir, aquella que no se asocia a otras malformaciones del sistema nervioso entérico.
- Correlacionar la presencia de la malformación con una mayor severidad en la evolución clínica de los pacientes afectados de DNI.
- Relacionar la presencia de malformaciones congénitas con la asociación familiar para determinar la etiopatogenia de la DNI.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han seleccionado todos los casos diagnosticados de DNI tipo B no asociada a enfermedad de Hirschsprung en el

Correspondencia: Rocío Granero Cendón. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Servicio de Cirugía Pediátrica. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla. Email: rociogranero3@yahoo.es

Recibido: Mayo 2006

Aceptado: Marzo 2007

Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla entre Enero de 1981 y Febrero de 2002; nuestra serie consta de 44 casos de DNI tipo B, que han constituido el grupo de estudio.

A los pacientes remitidos a nuestra unidad para el estudio de estreñimiento crónico se les realiza una manometría anorrectal. Si los hallazgos manométricos no son totalmente normales, es decir, existe una relajación insuficiente, ausente o de duración alterada se realiza una biopsia rectal por succión con la pinza de Noblett.

La biopsia rectal se lleva a cabo con tres tomas habitualmente a 3-4, 6-7 y 9-10 cm del margen anal.

La pieza se estudia con técnicas histoquímicas.

El diagnóstico de DNI se realiza cuando existe hiperganglionismo con un incremento en el número de ganglios y en número de células por ganglio en plexo submucoso junto a un aumento de actividad parasimpática de lámina propia^(1,2).

RESULTADOS

Nuestra serie de DNI tipo B aislada incluye 44 casos, excluyéndose 4 pacientes por la imposibilidad de acceder a los datos clínicos. Esta casuística se distribuye en 13 mujeres (32,5%) y 27 hombres (67,5%).

La incidencia de la DNI aislada es en nuestro medio de 1 por cada 7.500 recién nacidos vivos. En esta serie de 40 casos presentaron anomalías congénitas asociadas en 14 enfermos (35%), de los cuales 6 son mujeres (46,1%) y 8 hombres (29,6%).

Seis casos presentan antecedentes de prematuridad (15%).

Los antecedentes familiares de estreñimiento aparecen en el 40% de los pacientes estudiados, 16 pacientes, pero sólo en 5 de los casos de anomalías congénitas asociadas (en un enfermo fue la madre y el hermano, en otro tan sólo la madre, en 2 el padre y en otro la abuela paterna).

Las malformaciones asociadas de manera más frecuente (20% del total) son las digestivas, entre ellas nos encontramos 3 casos de ano anterior, 1 estenosis anal, 1 estenosis anorrectal, 1 atresia de ano con fístula, 1 malrotación intestinal y 1 reflujo gastroesofágico que se encontró en un paciente con un vaciamiento gástrico lento y un píloro muy estrecho (cuadro clínico y radiológico similar a la estenosis hipertrófica de píloro).

Las otras malformaciones congénitas encontradas son 1 caso de fisura palatina, 1 síndrome de Prune-Belly, 1 caso de fibrosis quística, 1 agenesia parcial del sacro y cóccix en un enfermo que presentaba además ectopia renal izquierda y 1 paciente con un lipoma mielomeníngeo intrarraquídeo con bifidez de S1 y S2 y pelvis extrarrenales con ectasia piélica.

El comienzo de la sintomatología fue en un 75% desde el momento del nacimiento, el 14% durante el período de lactante y el 2% en la época preescolar. En los casos de malformaciones congénitas asociadas a la DNI, el comienzo del cuadro fue de recién nacido en el 84,6%.

De forma global ingresaron 10 casos (25%) de recién nacido; las causas de dichos ingresos fueron, en 7 enfermos, por obstrucción intestinal con 2 casos de enterocolitis asociada y en 3 casos prematuridad, 2 de ellos grandes inmaduros.

DISCUSIÓN

La DNI tipo B aislada en nuestra serie presenta una incidencia de 1 por 7.500 recién nacidos vivos y del 4,1% de biopsias rectales por succión realizadas en el período de estudio.

La incidencia de esta enfermedad varía del 0,3% al 40% de unas publicaciones a otras (5, 8-12) y podemos afirmar que la DNI tipo B es la segunda anomalía de inervación intestinal más frecuente después de la enfermedad de Hirschsprung⁽¹⁷⁾.

Recientemente se han logrado modelos experimentales en ratones que confirman que la DNI es una entidad clínico patológica independiente más que una variante histoquímica de la inervación intestinal⁽²⁰⁾.

Como hemos dicho, nuestra serie presenta un estreñimiento importante desde el nacimiento en el 75% de los casos. En el caso particular de malformaciones congénitas asociadas, el comienzo del cuadro en el período neonatal fue en el 84,6% de los casos, ingresando en ese período el 30,7% de ellos (pacientes afectos de fisura palatina, fibrosis quística, agenesia parcial de sacro y cóccix y ectopia renal izquierda) por cuadros de obstrucción intestinal. En la totalidad de los casos ingresaron 10 pacientes de recién nacido (25%). Las causas de estos ingresos fueron obstrucción intestinal en 7 casos (17,5%) con 2 casos de enterocolitis asociada.

En cuanto a la distribución por sexos, aunque no tiene significación estadística, es interesante reseñar que a pesar de que la DNI aislada se presenta con mayor frecuencia en varones (67,5% de nuestra serie), el porcentaje de malformaciones congénitas es mayor en las hembras (46,1%).

Los antecedentes familiares de estreñimiento se encuentran en el 40% de los casos, lo que nos hace sospechar la existencia de factores genéticos asociados junto con factores predisponentes ambientales que darían lugar a esta enfermedad, aunque, al no haberse realizado estudios genéticos a nuestros pacientes, es un punto que no podemos confirmar. La presencia de cuatro casos de familiares con estreñimiento cuando se asocian a anomalías de la morfogénesis podría indicar que los insultos genéticos que darían lugar a un defecto en el desarrollo del sistema nervioso entérico originando la DNI podrían haberse visto potenciados, dando lugar a defectos en el desarrollo intestinal o, más aún, afectando a la morfogénesis de áreas extraintestinales.

CONCLUSIONES

- La DNI se asocia a una mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas, sobre todo a las de tipo digestivo.

- Se relaciona con una mayor precocidad en la aparición de los síntomas.
- Podría postularse la existencia de factores genéticos que expliquen los antecedentes familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meier-Ruge W. Über ein Erkrankungsbild des kolons mit Hirschsprung-symptomatik. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1971;**55**:506-510.
2. Meier-Ruge W. Hirschsprung's disease: its aetiology, pathogenesis, and differential diagnosis. *Curr Top Pathol* 1974;**59**:132-79.
3. Meier-Ruge W, Gambazzi F, Käufeler RE, et al. The neuropathological Diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (NID B). *Euro-pean J Ped Surg* 1994;**4**:267-273.
4. Meier-Ruge W, Brönnimann PB, Gambazzi F. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). *Virchows Archives* 1995;**426**:549-56.
5. Meier-Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. *Virchow Arch A Pathol Anat* 1992;**420**:171-177.
6. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W. Neuronale intestinale dysplasia eine Kritische 10 jahre-analyse klinischer und bioptiseher. *Diag Kinderchir* 1983;**38**:305-12.
7. Schofield DE, Yunis EJ. Intestinal Neuronal Dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;**12**:182-189.
8. Puri P, Lake BD, Nixon HH. Neuronal colonic dysplasia: An unusual association of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1977;**12**:681-685.
9. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R. Intestinal Neuronal Dysplasia is a possible cause of a persistent bowel symptoms ater pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:253-259.
10. Berger S, Ziebell P, Offsler M, Hoffmann-von Kap-herr S. Congenital malformations and perinatal morbidity associated with intestinal neuronal dysplasia. *Ped Surg Inter* 1998;**13**:474-479.
11. Schmittebecher PP, Sacher P, Cholewa D. Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia- a frequent association with implications for the postoperative course. *Ped Surg Inter* 1999;**15**:553-558.
12. Skaba R, Meier-Ruge W, Dudornikova D. Disseminated intestinal hyoganglionosis treated by colectomy and tapering of the small intestine. A case report. *Eur J Pediatr Surg* 2002;**12**:203-206.
13. Briner J, Oswald Hw, Hirsig J, Lehner M. Neuronal Intestinal Dysplasia- clinical and histochemical findings and its association with Hirschsprung's disease. *Z Kinderchir* 1986;**41**:282-6.
14. Ure BM, Holsschneider AM, Meier-Ruge W. Neuronal intestinal malformations: a retro- and a prospective study on 203 patiens. *Eur J Pediatr Surg* 1994;**4**:279-286.
15. Vidaud D. Tandem duplication within the neurofibromatosis type I gene (NF1) and reciprocal t(15; 16)(q26.3; q12.1) traslocation in familial association of NF1 with intestinal neuronal dysplasia type B (IND B). *J Med Gen* 2000;**37**:146-150.
16. Wu JF, Chen HL, Peng SS, Yu TW, Lee WT, Chang MH. Neurofibromatosis type I and intestinal neuronal dysplasia type B in a child: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;**44**:232-4.
17. Martucciello G, Torre M, Pini Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S, Jasonni V. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:219-223.
18. Martucciello G, Caffarena PE. Neuronal Intestinal Dysplasia: Clinical Experience in Italian Patients. *Eur J Pediatr Surg* 1994;**4**:287-292.
19. Smith VV. Isolated intestinal neuronal dysplasia: A descriptive histological pattern or a distinct clinical pathological entity? in Hadziselimovic F; Herzog B (eds): *Inflammatory Bowel Disease and Morbus Hirschsprung*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academics Publishers 1992;203-214.
20. Gath R, Goessling A, Keller K-M, Kolletzko S. Analysis if the RET, GDNF, EDN y EDNRB genes in patients with Intestinal Neuronal Dysplasia and Hirschsprung disease. *Gut* 2001;**48**:671-675.
21. Mattioli G, Castagnetti M, Martucciello G, Jasonni V. Results of a mechanical Duhamel pull-through for the treatment of Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:1349-55.
22. Berger S, Linke F, Tiling S, Kap-herr SH. The clinical relevance of non-classified dysganglionoses and implications for a new grading system. *Pediatr Surg Int* 2002;**18**:361-7.
23. Schimpl G, Uray E, Ratschek M, Hollwarth ME. Constipation and intestinal neuronal dysplasia type B: a clinical follow- up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;**38**:308-11.