



2do Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica

**Mesa redonda: Insuficiencia intestinal y
rehabilitación**

**Enteropatías congénitas
Abordaje diagnóstico y terapéutico**

Dra Verónica B Busoni

Gastroenterología Infantil

Programa de Rehabilitación y Trasplante de Intestino

Hospital Italiano de Buenos Aires



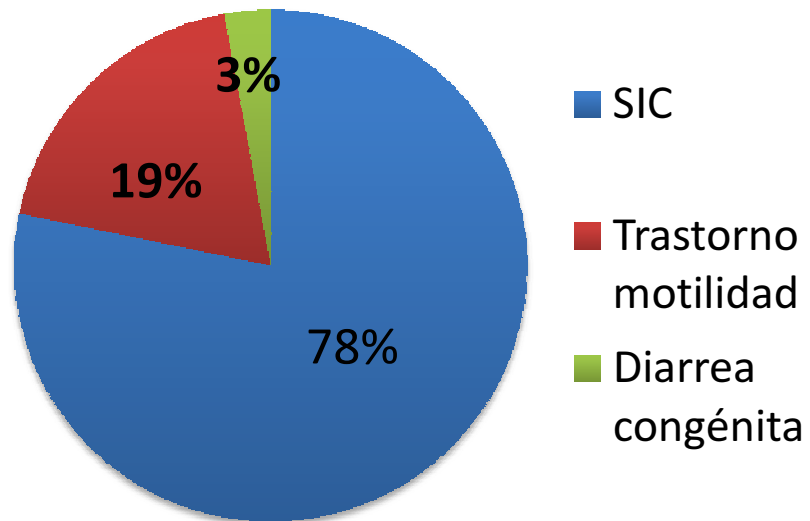
Hospital Italiano de Buenos Aires

2008-2018

n: 138



Falla intestinal



Diarreas
congénitas
4/138



2,9%

Enteropatías congénitas

Es una importante causa de insuficiencia intestinal en lactantes y primera infancia

Diarrea crónica de comienzo precoz con suficiente severidad para requerir NP

SOSPECHA ante: antecedente familiar de diarrea de comienzo precoz, polihidramnios, asas intestinales dilatadas en ecografía prenatal

La mayoría está asociada a un defecto genético y un estudio molecular contribuye al diagnóstico

Diarrea severa en <3m con requerimiento de NPT

Diarrea
prolongada
de la infancia

- RESUELVE
- Causas alérgicas o infecciosas

Diarrea
intratable de
la infancia

- NO RESUELVE
- Defectos
epiteliales, enteropatía AI

-Avery et al. Intractable diarrhea in infancy. *Pediatrics* 1968; 41: 712-722

-Guarino et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1995; 20: 173-178.

Epidemiología

Enteropatías Congénitas



Passariello et al. *World J Gastroenterol*. 16, 2664-2668. 2010.

Berni Canani et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015

Table 2. Inheritance, epidemiology and main pathological mechanisms of the defects of enterocyte differentiation and polarization.

Disease	OMIM number	Transmission and incidence	Mechanism
<u>Microvillous inclusion disease (MVID, DIAR 2)</u>	251850	AR; rare; higher frequency among Navajo	Secretory
<u>Congenital tufting enteropathy (CTE, DIAR 5)</u>	613217	AR; 1:50–100.000; higher frequency among Arabians	Secretory
<u>Tricho-Hepato-Enteric syndrome (THE)</u>	222470	AR, 1:400.000	Secretory

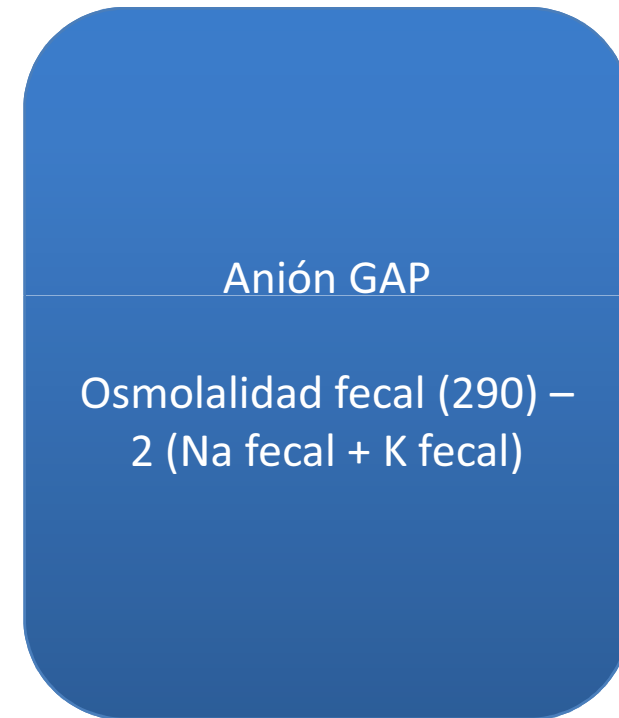
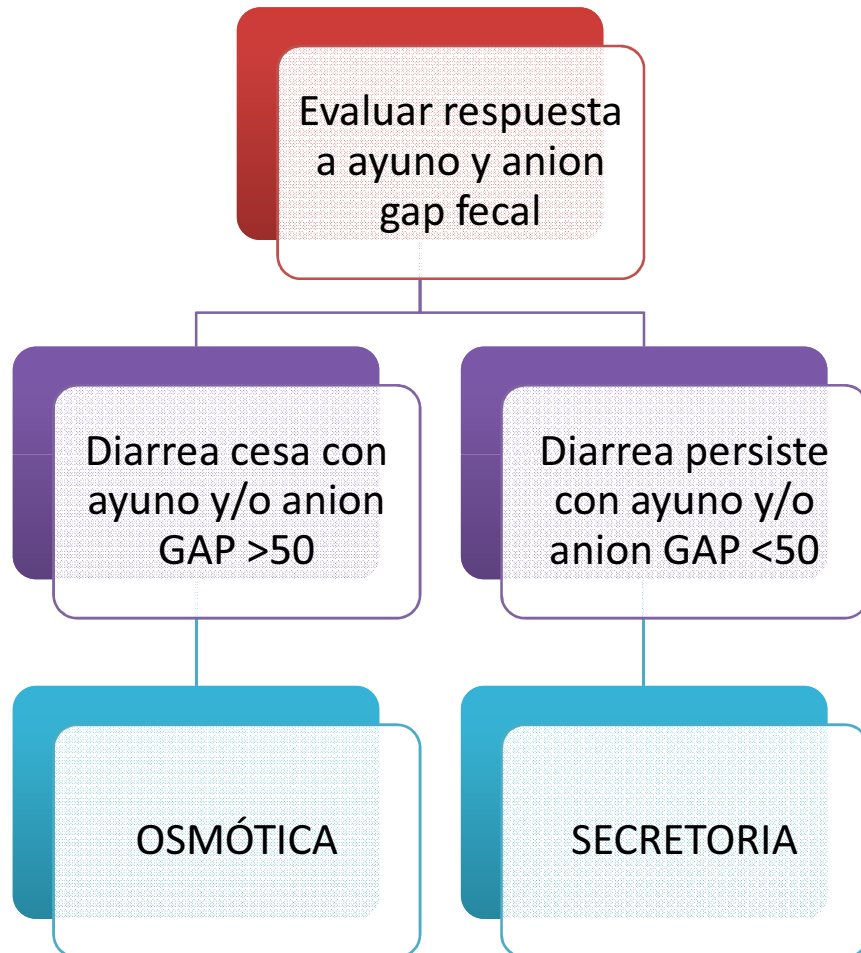
Defects of enteroendocrine cells.

Disease	OMIM	Genes, inheritance and incidence	Mechanism of diarrhoea
Defects of enteroendocrine cells			
<u>Congenital malabsorptive diarrhoea, anendocrinosis (CMD, DIAR4)</u>	610370	NEUROG3; AR, few cases	Osmotic
<u>Protein-Convertase 1/3 deficiency</u>	600955	PCSK1; AR	Osmotic

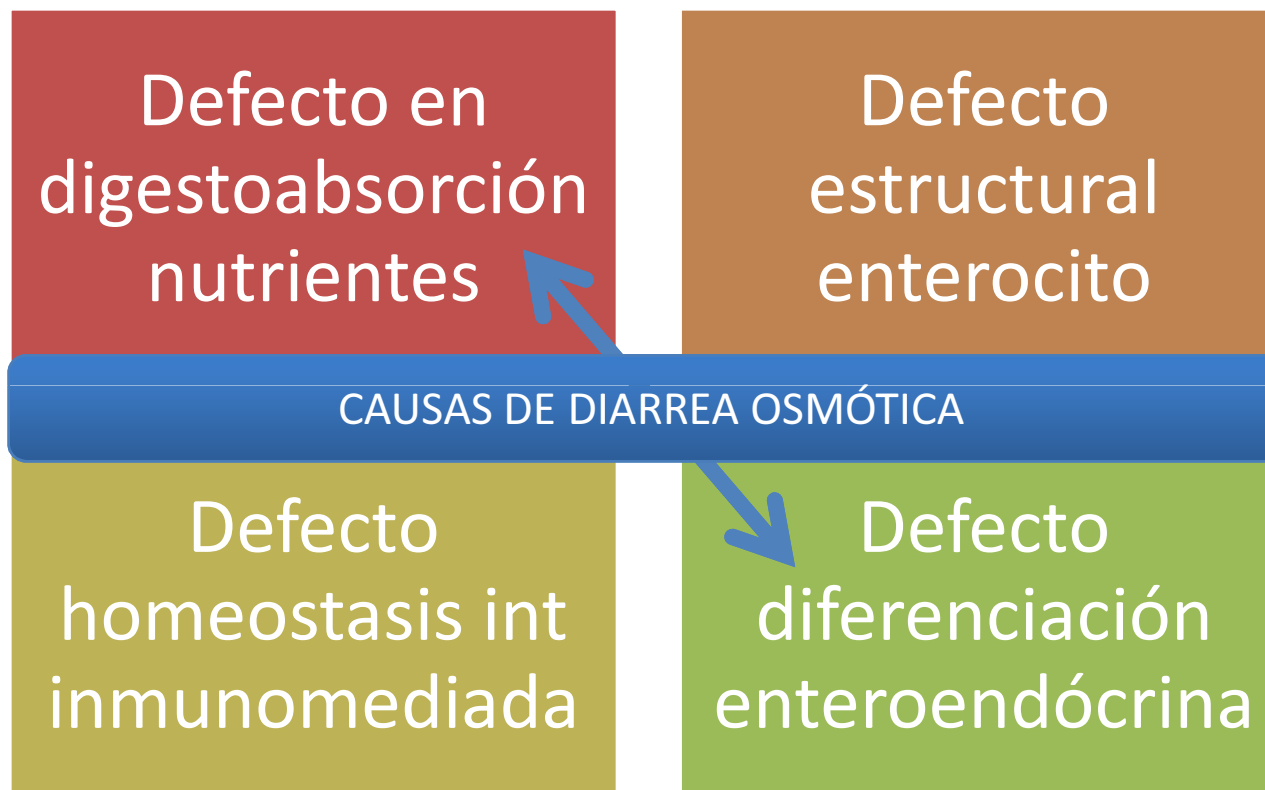
Int. J. Mol. Sci. **2012**, *13*, 4168-4185; doi:10.3390/ijms13044168

Posovzsky et al. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 30 (2016) 187e211

Algoritmo



Enteropatías Congénitas



Enteropatías Congénitas (diarrea osmótica)



– Defecto en digestoabsorción nutrientes

- Malabsorción de hidratos de carbono
- A o hipobetalipoproteinemia
- Enfermedad de Anderson
- Diarrea congénita perdedora de sodio

Passariello et al. *World J Gastroenterol*. 16, 2664-2668. 2010.
Berni Canani et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015

Defecto en digestoabsorción nutrientes (osmótica)



- **Chequear MA hidratos de carbono**
 - pH en materia fecal 5-6 (Aumento ác láctico MF)
 - Cuerpos reductores +
 - TAE y dietas de exclusión
- **Descartar esteatorrea**
 - Maldigestión intraluminal (Insuf pancreática)
 - Malabsorción mucosa
 - Malabsorción post-mucosa (obstrucción linfática)

Defecto en digestoabsorción nutrientes (osmótica)



- **Colesterol < 40mg/dL y triglicéridos <10 mg/dL**
 - A o hipobetalipoproteinemia
 - Biopsia intestinal vs diagnóstico molecular
- **Diarrea y dolor abdominal al consumir jugos de frutas**
 - Malabsorción de fructosa
- **Diarrea y edema hipoproteínico**
 - Déficit enteroquinasa
- **Diarrea + tubulopatía + hepatomegalia + hipoglucemia**
 - Sme Fanconi Bickel
- **Diarrea + dermatitis bullosa ampollar (manos, pies, perirectal, oral) +alopecia**
 - Acrodermatitis enteropática (Pérdida Zn por materia fecal)

Enteropatías Congénitas

Defecto en
digestoabsorción
nutrientes

Defecto
estructural
enterocito

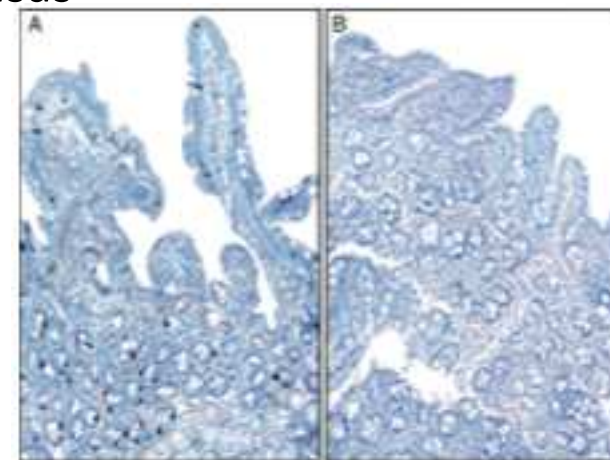
CAUSAS DE DIARREA SECRETORIA

Defecto
homeostasis int
inmunomediada

Defecto
diferenciación
enteroendócrina

Defecto diferenciación enteroendócrina (osmótica)

- Anendocrinosis entérica o diarrea malabsortiva congénita
 - Histoarquitectura mucosa intestinal normal
 - Ausencia de células enteroendócrinas
 - Ausencia de hormonas entéricas
 - Toleran el agua. Malabsorben H de carbono y grasas
 - Nutrición parenteral prolongada
 - Limitada nutrición enteral
 - Pueden desarrollar DBT temprana
 - Mutación gen NEUROG3
 - MO tinción con cromogranina A



Caso 1: TS

- 9 años
- **Diarrea** osmótica desde el 4to ddv
- Interpretada inicialmente como malabsorción de glucosa-galactosa
- **12 meses diarrea crónica + falla de crecimiento**
- Esteatocrito 47%, CR positivos
- Sin quilomicrones post sobrecarga grasa
- Sospechamos enfermedad de Anderson
- **Consulta al exterior:** sugieren tinción con Cromogranina A para descartar anendocrinosis
- Estudio genético: Panel diarreas congénitas confirma (NEUROG3)

Enteropatías Congénitas



Enteropatías Congénitas

Diarrea secretoria



- **Defecto estructural enterocito**
 - Enfermedad por Inclusión Microvellositaria (Mixta)
 - Enteropatía Tufting
 - Diarrea sindrómica o Sme tricohepatoentérico

- **Defecto homeostasis inmunomediada intestinal**
 - Síndrome IPEX
 - Síndrome IPEX like
 - Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1

Passariello et al. *World J Gastroenterol*. 16, 2664-2668. 2010.

Berni Canani et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015

Enteropatías Congénitas

Diarrea secretoria- Diagnóstico



- **Biopsia intestinal útil para identificar principales causas**
 - Atrofia sin infiltrado (IMV, TE, THE)
 - Embarazo y parto ok
 - No polihidramnios
 - Atrofia con infiltrado linfoplasmocitario (EAI)
- **Estudio molecular**
 - Evita estudios invasivos

Inclusión microvellositaria

- 1978 Davidson
- 2 tipos:
 - Forma congénita (precoz)
 - Comienzo retardado (1er mes) menos severo
- **Diarrea acuosa severa secretoria**
- **Volumen 250-300 ml/kg/d**
- Deshidratación rápida (disbalance electrolítico y descompensación MTB)
- Persiste a pesar de reposo GI (ayuno)
- Indicación precoz de trasplante

Enfermedad por inclusión microvellositaria



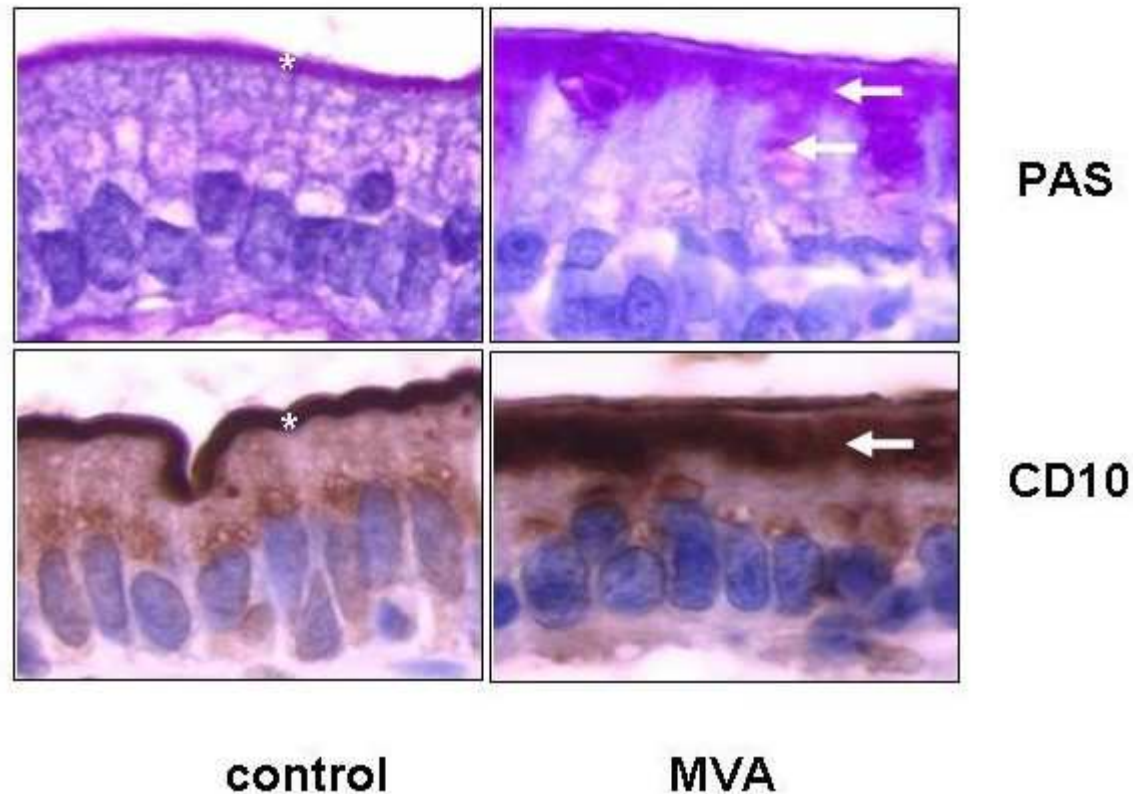
- **MO**
 - Atrofia vellositaria con hipoplasia críptica (MO)
 - Gránulos secretorios PAS + en citoplasma apical de enterocitos
 - CD10 intracitoplasmática*
- **ME**
 - Microvellosidades escasas o ausentes
 - Inclusión de microvellosidades en citoplasma
- Las inclusiones microvellostiarias y los gránulos secretorios están presentes en intestino grueso.

* Groisman et al. CD10: A valuable tool for Light Microscopic diagnosis of Microvillous Inclusion Disease. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:902-907.

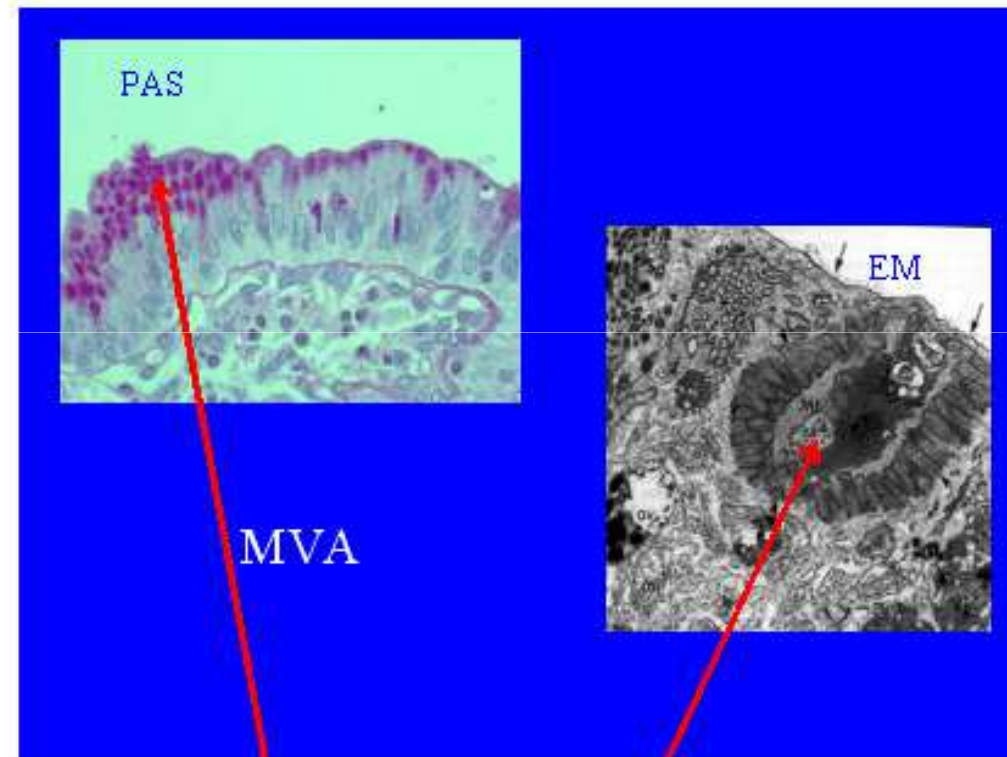
Review

Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy)

Frank M Ruemmele*, Jacques Schmitz and Olivier Goulet



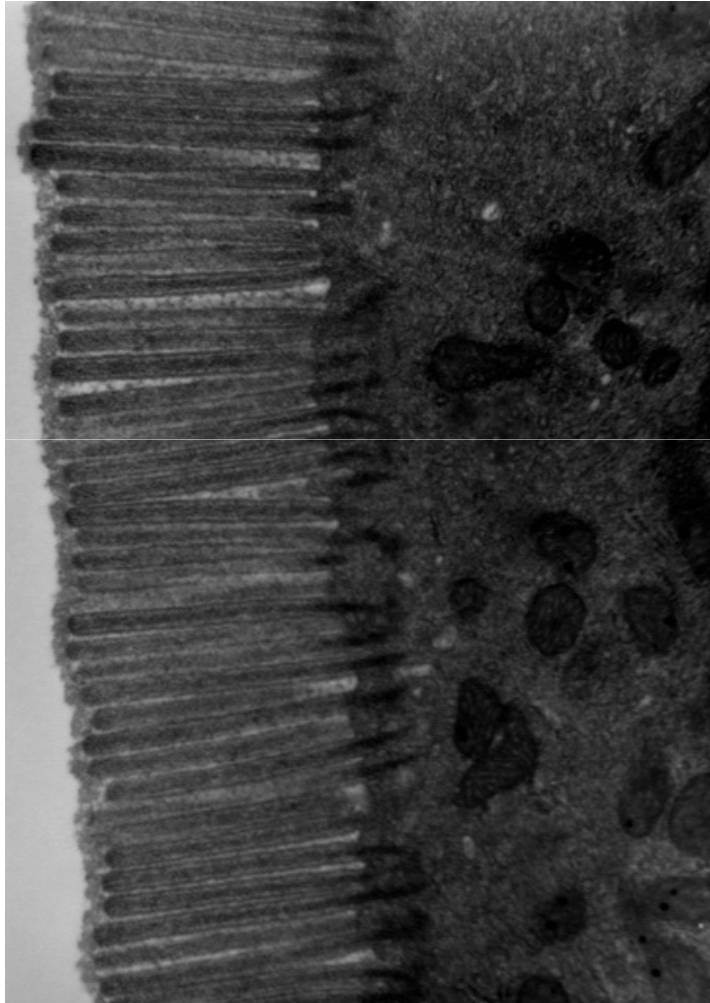
Microscopía óptica y electrónica



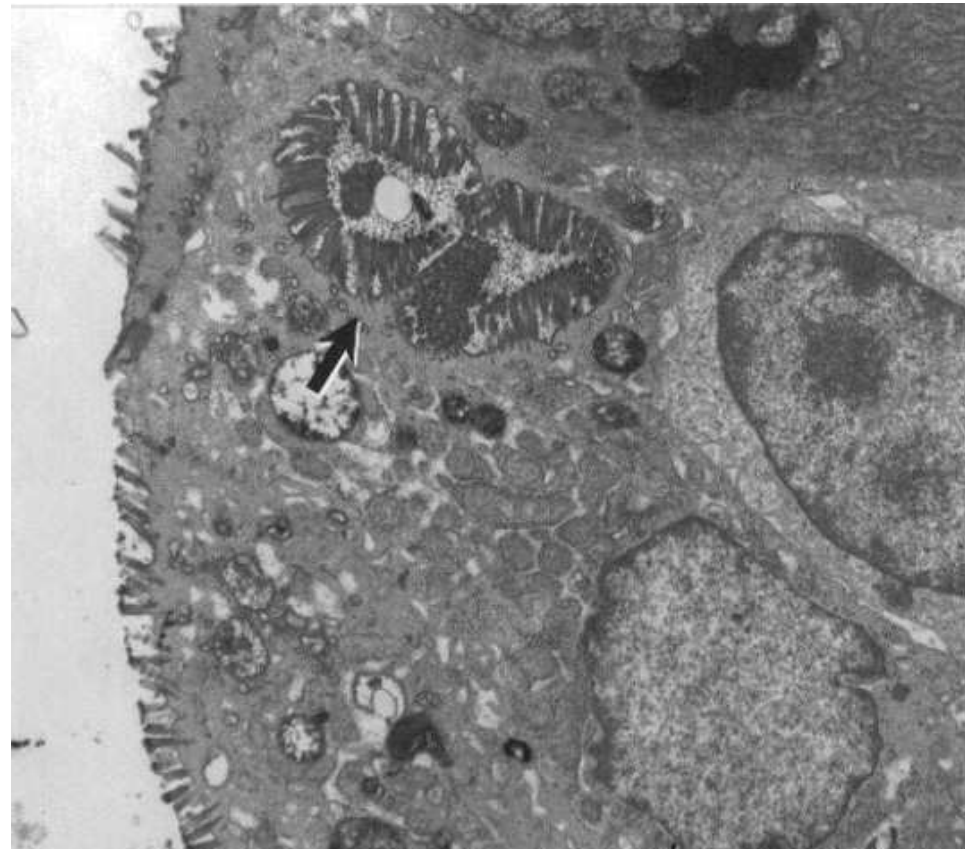
Abnormal part of the bowel
where the microvilli are lost

Inclusions seen under
an electron microscope

Microscopía electrónica



Ribete en cepillo normal



Inclusión microvellositaria

Mutaciones genéticas en IMV

- Enfermedad autosómica recesiva
- MYO5B (2008)
- STX-3 (SINTAXINA 3) (2014) 3 casos descriptos
WES Whole Exome Sequencing

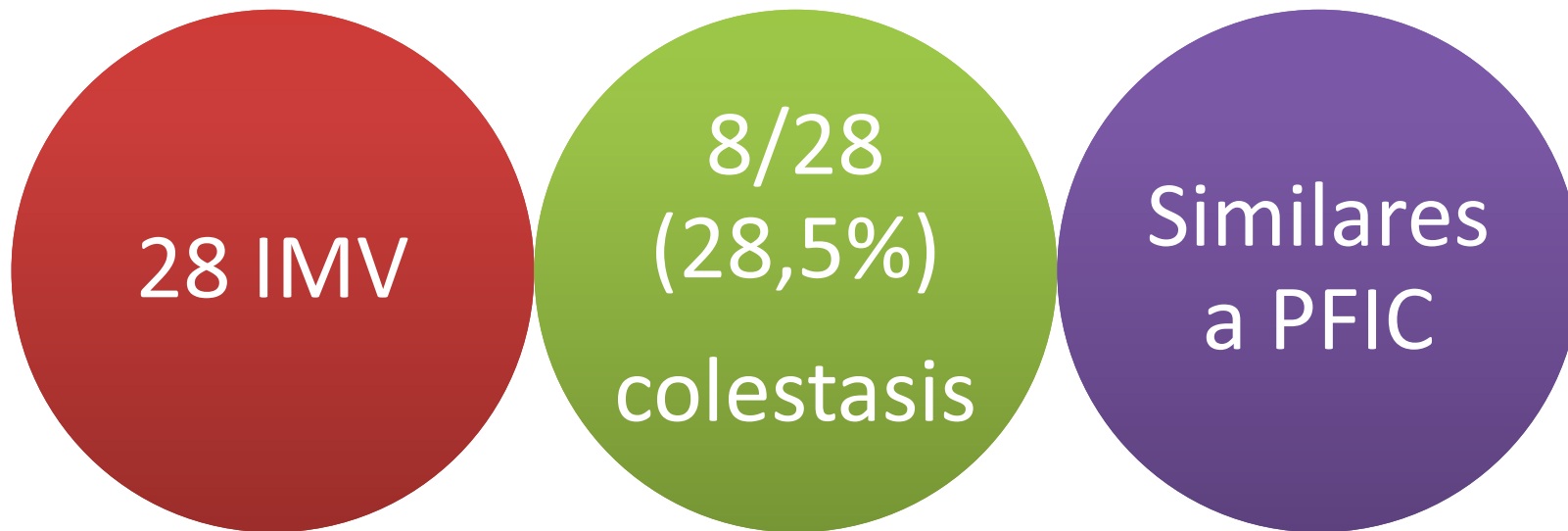
Exoma técnica preferida para casos difíciles de
diarreas intratables congénitas

**Microvillus Inclusion Disease Variant in an Infant with
Intractable Diarrhea** Case Rep Gastroenterol 2017;11:655–659

MYO5B and Bile Salt Export Pump Contribute to Cholestatic Liver Disorder in Microvillous Inclusion Disease



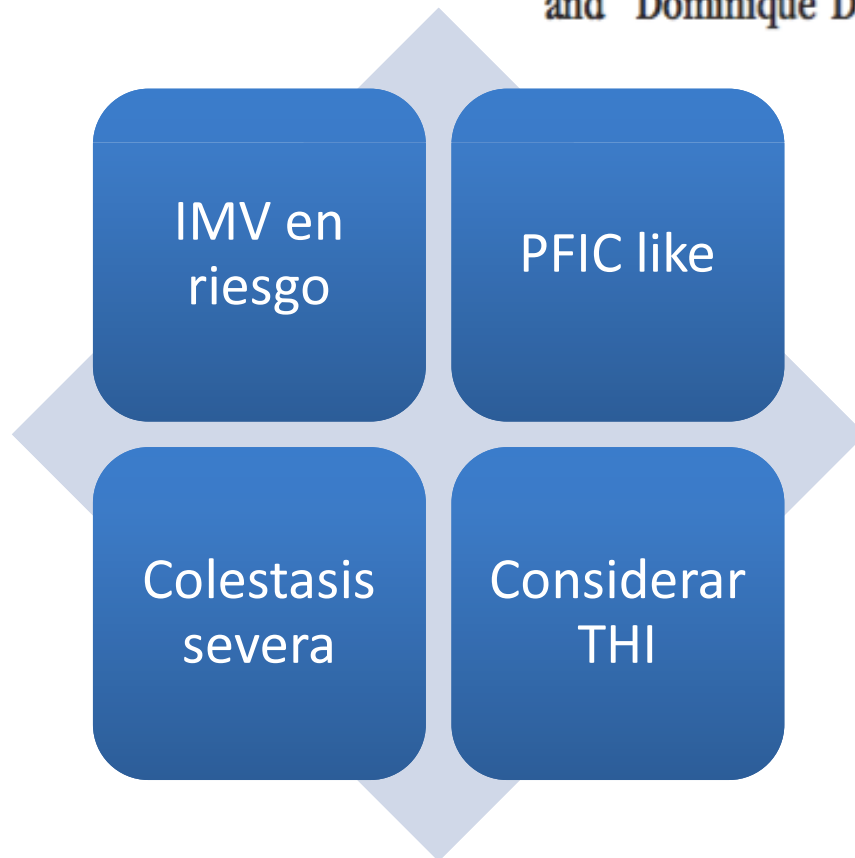
Muriel Girard,^{1,2} Florence Lacaille,¹ Virginie Verkarre,³ Raphael Mategot,² Gerard Feldmann,⁴ Alain Grodet,⁴ Frédérique Sauvat,⁵ Sabine Irtan,⁵ Anne Davit-Spraul,⁶ Emmanuel Jacquemin,⁶ Frank Ruemmele,¹ Dominique Rainteau,⁷ Olivier Goulet,¹ Virginie Colomb,¹ Christophe Chardot,⁵ Alexandra Henrion-Caude,^{2*} and Dominique Debray^{1,7*}



MYO5B and Bile Salt Export Pump Contribute to Cholestatic Liver Disorder in Microvillous Inclusion Disease



Muriel Girard,^{1,2} Florence Lacaille,¹ Virginie Verkarre,³ Raphael Mategot,² Gerard Feldmann,⁴ Alain Grodet,⁴ Frédérique Sauvat,⁵ Sabine Irtan,⁵ Anne Davit-Spraul,⁶ Emmanuel Jacquemin,⁶ Frank Ruemmele,¹ Dominique Rainteau,⁷ Olivier Goulet,¹ Virginie Colomb,¹ Christophe Chardot,⁵ Alexandra Henrion-Caude,^{2*} and Dominique Debray^{1,7*}



IMV: Conclusiones

- Claramente indicado el trasplante
- Manejo: soporte nutricional y prevención de disbalance HE
- No es segura la NPT cíclica
- Requieren NPT continua (empeora calidad de vida y aumenta el riesgo de complicaciones)
- Referir precozmente a centro con equipo MD y posibilidad de trasplante

Caso 2: JD

Enfermedad por Inclusión
microvellositaria

9m 3kg

Pérdidas fecales

200-300 ml/kg/d

NP no se puede ciclar

Solo tolera papillas

26 meses

7 kg

Raquitismo

Fractura fémur

Déficit severo vitamina D

Bili T 12 persistente

Plaquetopenia

Esplenomegalia

BH Colestasis Metavir 1

En lista para THI



Displasia Epitelial Intestinal o Enteropatía Tufting

- Trastorno epitelial que involucra intestino delgado y colon
- Más frecuente en árabes o norte de África
- Cuadro clínico e histológico HETEROGÉNEOS
- Algunos pacientes → fenotipos más leves
- Se asocia a malformaciones

Trastornos asociados al Tufting

- **Sme Dubowitz** (microcefalia, retraso del crecimiento pre y postnatal, rasgos dismórficos faciales, retraso del desarrollo psicomotor, del lenguaje y conducta hiperactiva, discrepancia de miembros inferiores, hiperpigmentación de la piel, eczema)
- **Atresia de esófago/ pilórica/ rectal**
- **Signo oftalmológico**
 - Keratitis punctiforme no específica (60%)
 - Epitelio anormal de la conjuntiva
- **Atresia de coanas**

Fisiopatología/antecedentes



- Membrana basal anormal
- Tufts: células epiteliales no apoptóticas no en contacto con MB
- Padres cosanguíneos o familiares afectados
- Antecedentes de muerte en los primeros meses de la vida por diarrea severa sin diagnóstico
- Mutación gen que codifica para EpCAM (Epithelial cellular adhesion molecule)

Displasia Epitelial Intestinal o Enteropatía Tufting

- Diarrea severa
- La diarrea persiste con ayuno pero es menos severa que en AMV
- Nutrición enteral continua empeora la diarrea
- Falla de crecimiento y desnutrición calórico-proteica

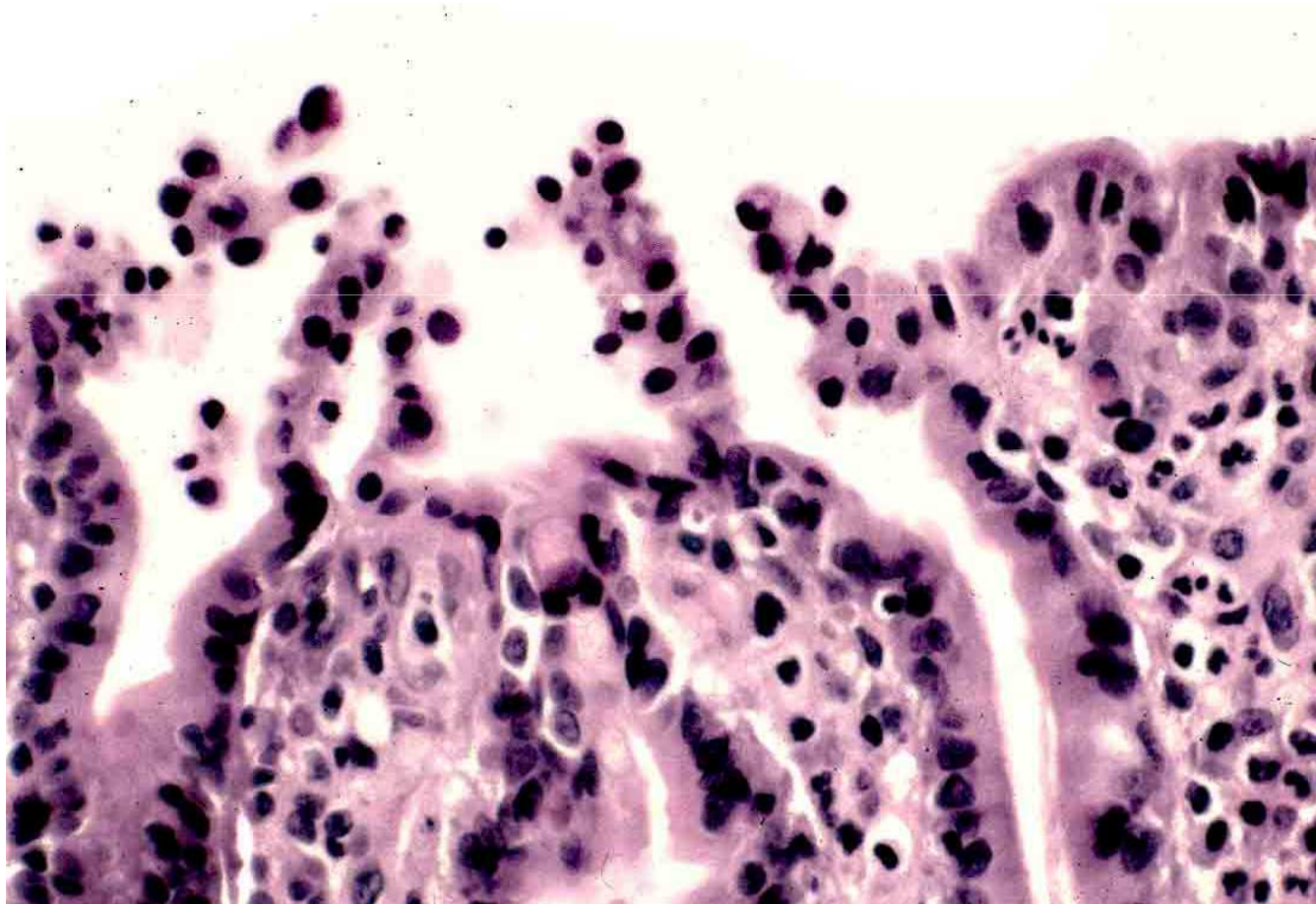
Displasia Epitelial Intestinal

Diagnóstico

- Biopsias de intestino delgado y colon
- Atrofia vellositaria variable en severidad
- Desorganización de enterocitos de superficie
- Acúmulos llamados “tufts” (aparición tardía)
- Puede afectar el 70% de las vellosidades
- Otros: hiperplasia críptica, pseudoquistes crípticos, ramificación de criptas, depósito anormal de laminina y heparán sulfato en membrana basal (IHQ desmogleína)

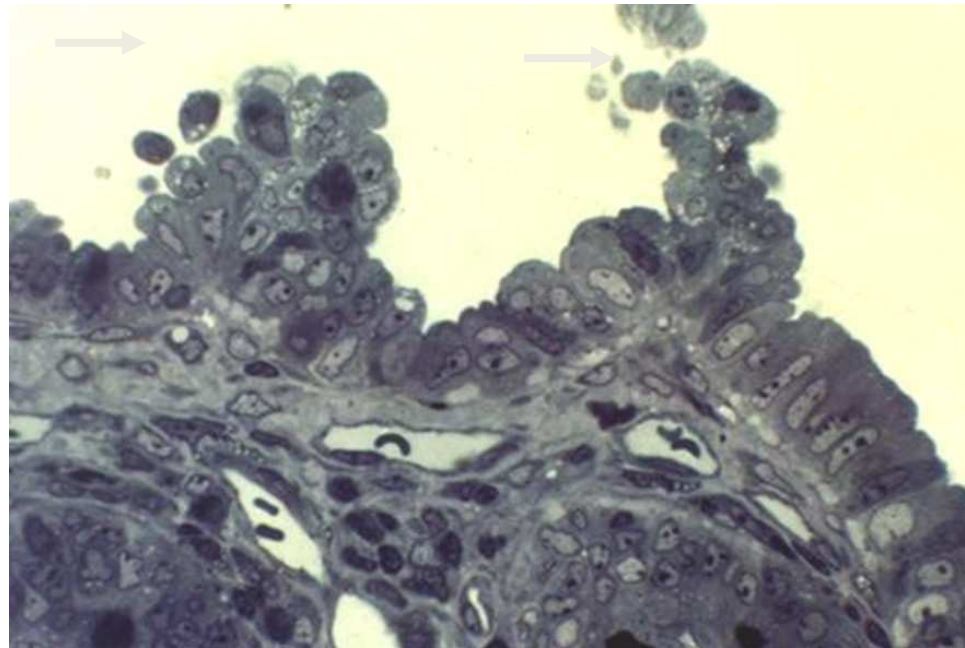
Enteropatía Tufting

Microscopía óptica



Enteropatía Tufting

Microscopía electrónica



Desorganización de enterocitos de superficie que se acumulan formando tufts

Tufting: Conclusiones

- Indicado el trasplante de intestino
- Referir precozmente a centro con equipo MD y posibilidad de trasplante
- Algunos pacientes fenotipos + leves (NP parcial)
- Monitoreo estricto para evitar retardo de crecimiento/hepatopatía/complicaciones NP

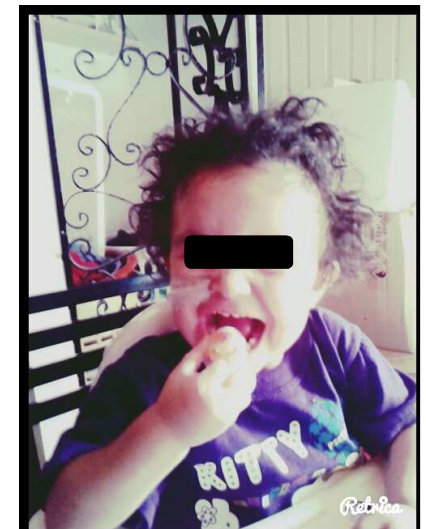
Diarrea fenotípica o sindromática



- **Diarrea** inicia antes de 6m
- Dismorfismo facial, frente prominente, puente nasal ancho, hipertelorismo.
- Anormalidad en cabello ***Tricorrhesis nodosa*** (lanoso, pobre pigmentación)
- **Inmunodeficiencia**
- Bp ID atrofia vellositaria moderada-severa con leve infiltrado MN en lámina propia
- **Compromiso hepático**

Caso 3: NP

- 6 años
- **Diarrea** desde el 2do ddv, NP desde el mes
- Fístulas perianales VEOIBD, CU like
- Cabello ralo, fácil desprendimiento (**Trichorrexis nodosa**)
- **Inmunodeficiencia**/ Sin compromiso hepático
- Biopsia duodenal: Distorsión criptovellosoitaria, LIES normales
- Estudio molecular: 2 mutaciones en gen **TTC37**
- Permanece dep NP
 - Infecciones relacionadas a catéter
 - Trombosis sublavía izquierda



Enteropatía autoinmune



IPEX enteropatía poliendocrinopatía ligada al X

- Mutación en gen FOXP3 (1/3 son negativos)
- Produce una hiperactivación de células T
- Disregulación inmune
 - Dentro de 1ros 3 meses
 - Diarrea secretoria, dermatitis, DBT, tiroiditis
 - Trastornos hematológicos
 - EPP + hipoalbuminemia
 - Tto Inmunosupresores + esteroides
 - Tx MO si no responden

Enteropatía autoinmune



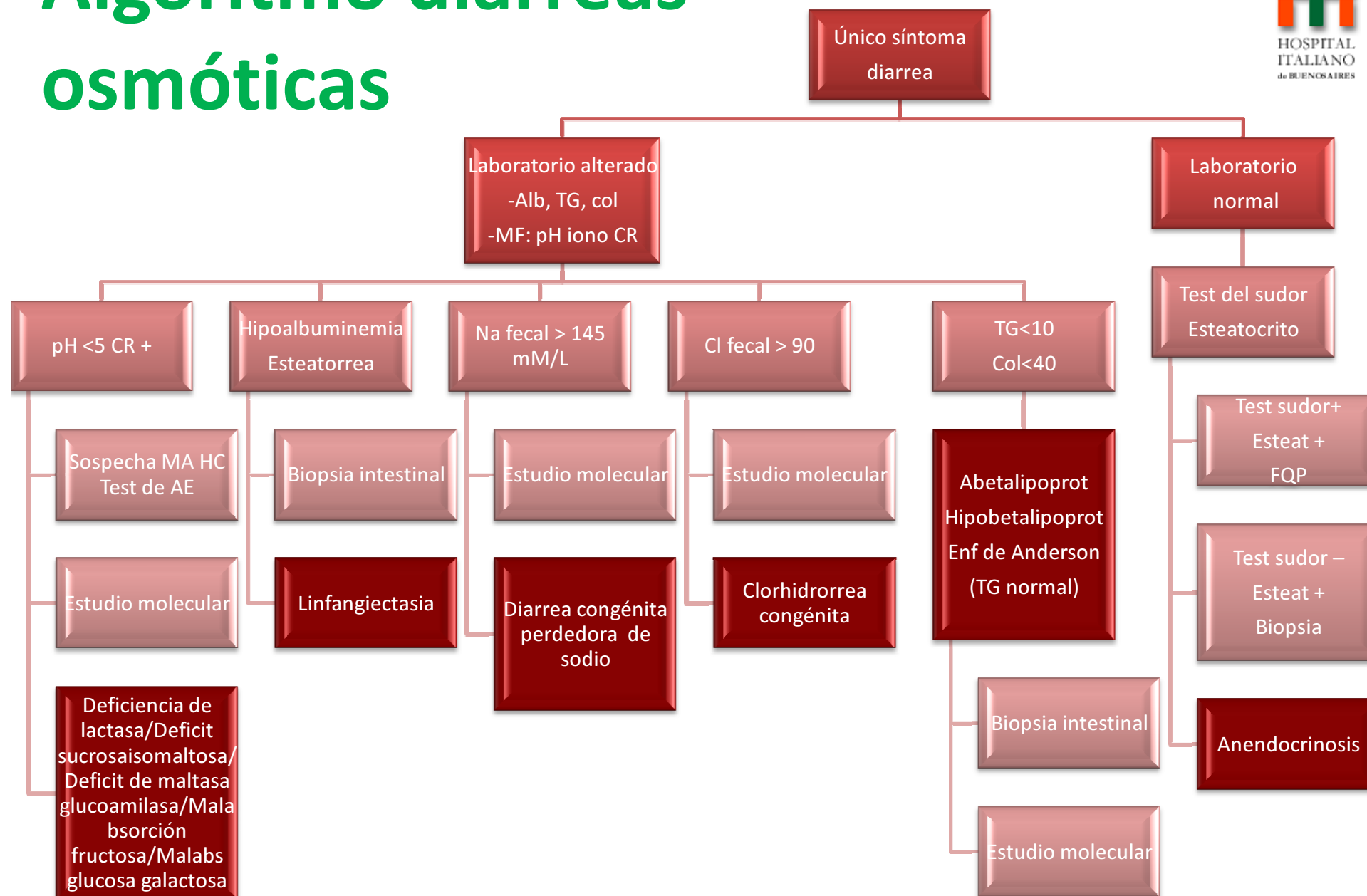
IPEX like

- Sin mutación en gen FOXP3
- No ligada al X

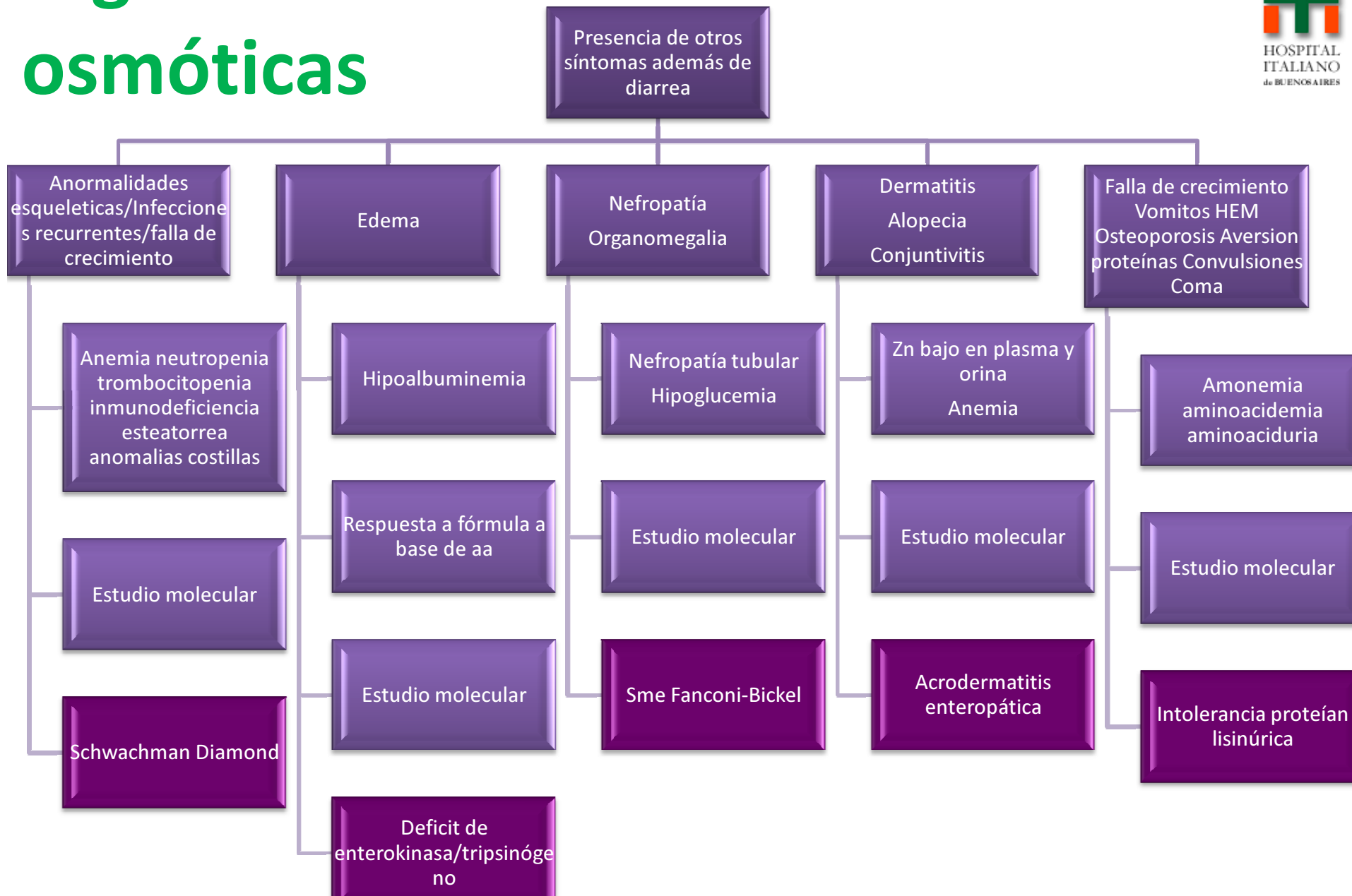
Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APS1)

- Autosómica recesiva
- Mutacion gen AIRE (AI Regulator)
- Anticuerpos anti interferon

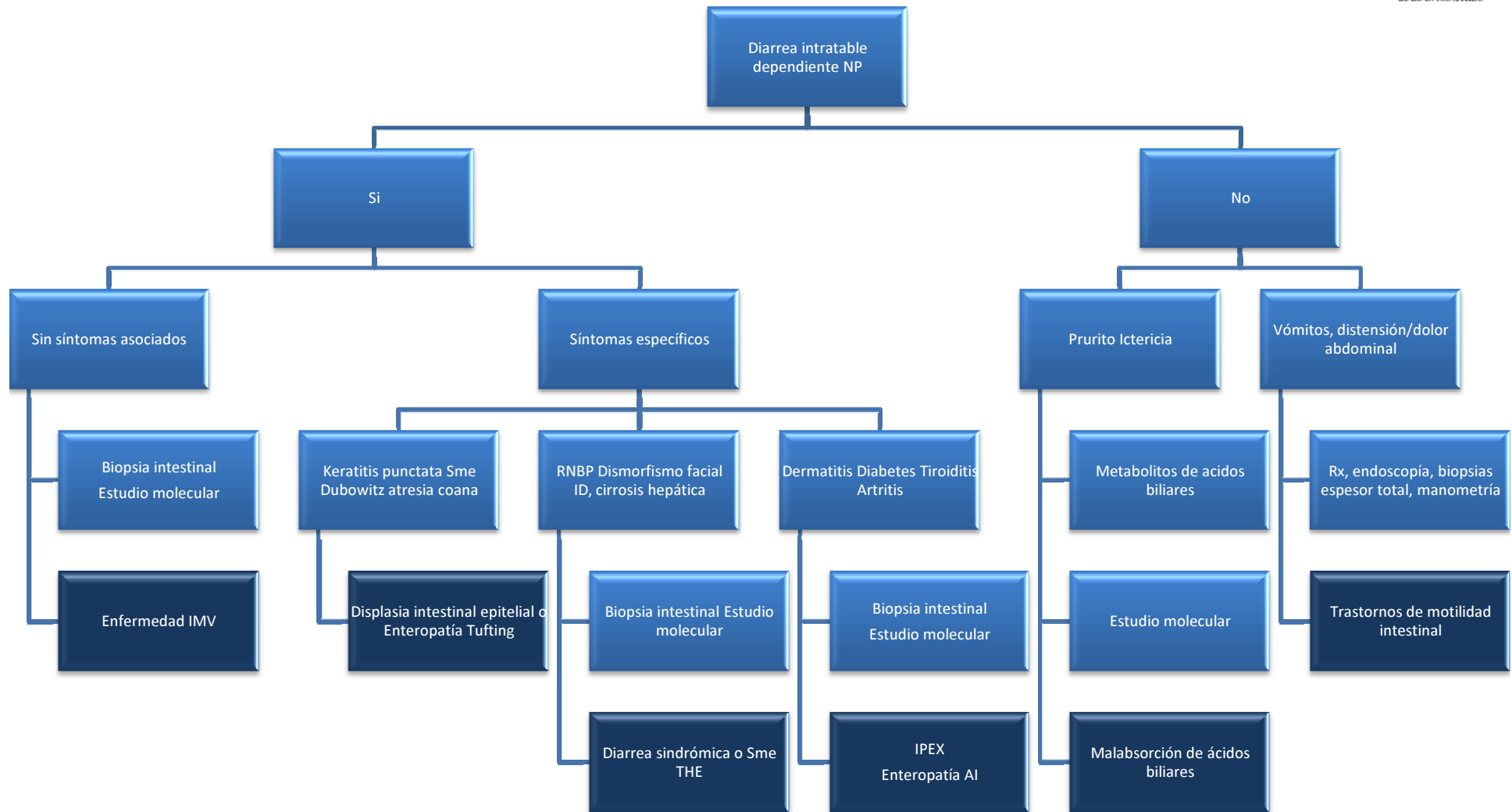
Algoritmo diarreas osmóticas



Algoritmo diarreas osmóticas



Algoritmo diarreas secretorias



Enteropatías Congénitas

Tratamiento



- **Defecto en digestoabsorción nutrientes**
 - Terapia nutricional (dietas excluyentes, fórmulas especiales)
 - Terapias sustitutivas (sales, Zn)
 - NP
- **Defecto diferenciación enteroendócrina**
 - NPT de por vida
 - Se han reportado casos que puede suspender a los 2 años

Passariello et al. *World J Gastroenterol*. 16, 2664-2668. 2010.
Berni Canani et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015

Enteropatías Congénitas

Tratamiento



- **Defecto estructural enterocito**
 - NP
 - Drogas antisecretorias
 - Trasplante de intestino
- **Defecto homeostasis inmunomediada intestinal**
 - NPT y terapia de reemplazo hormonal
 - Drogas inmunosupresoras (corticoides, ciclosporina, AZA, FK, MMF, sirolimus, IFX, rituximab)
 - Trasplante de MO

Passariello et al. *World J Gastroenterol*. 16, 2664-2668. 2010.

Berni Canani et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015

Enteropatías Congénitas en resumen



- Enteropatías crónicas, raras
- Debut precoz al inicio de la vida
- Diarrea severa crónica
- Deshidratación severa
- Trastornos HE severos
- Alta morbimortalidad
- Algunas formas más leve
- Trasplante de intestino

Muchas gracias!!!

