

DISPLASIA NEURONAL INTESTINAL TIPO B. CUANDO CONTAR DEFINE.

Dr. Severino Rey Nodar, PhD. Departamento de Patología del Hospital Universitario Central de Asturias.

Correo de correspondencia: sevrey@yahoo.es

Recibido: 19 dic 2023, Aceptado el 11 de febrero 2024

DOI:<https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21304>

RESUMEN

La displasia neuronal intestinal es una enfermedad poco frecuente, de difícil diagnóstico, consecuencia de alteraciones de los plexos nerviosos entéricos con alteración de la motilidad del intestino que no puede hacer progresar su contenido provocando cuadros de pseudoobstrucción. Descrita como una condición semejante a la enfermedad de Hirschsprung, fue diferenciada en tipos A y B. Se presenta el caso de un paciente masculino con antecedentes de cuadros pseudooclusivos intestinales a repetición que ingresa para hemicolectomía por vólvulo de sigma. El estudio de la pieza quirúrgica reveló el diagnóstico de Displasia neuronal intestinal.

PALABRAS CLAVE

Displasia neuronal intestinal B. Suboclusión intestinal. Hiperganglionosis. Enfermedad neuronal gastrointestinal

SUMMARY

Intestinal neuronal dysplasia is a rare disease, difficult to diagnose, a consequence of alterations of the enteric nerve plexuses with alteration of the motility of the intestine that cannot progress its contents, causing pseudo-obstruction. Described as a condition like

Hirschsprung's disease, it was differentiated into types A and B. The case of a male patient with a history of repeated intestinal pseudo-occlusive symptoms who was admitted for hemicolectomy for sigmoid volvulus is presented. The study of the surgical specimen revealed the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia.

KEYWORDS:

Intestinal neuronal dysplasia B. Intestinal subocclusion. Hyperganglionosis. Gastrointestinal neuronal disease

INTRODUCCION

La displasia neuronal intestinal (DNI) es una enfermedad poco frecuente, de difícil diagnóstico y que aparece como consecuencia de alteraciones de los plexos nerviosos entéricos que afectan la motilidad del intestino. (1,2,3)

Descrita por primera vez en 1970 por Nezelof et al (3,4) como megacolon asociado a hiperplasia del plexo nervioso mientérico, y un año más tarde por Meier-Ruge (3,4) como una condición semejante a la enfermedad de Hirschsprung, pero con características histopatológicas distintas, fue diferenciada en 1983 por Fadda y Meier-Ruge (5) en tipo A y tipo B.



La DNI se reconoce como una causa de síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónica, cursa con episodios repetidos de estreñimiento y suboclusión que simulan obstrucción mecánica del intestino delgado o grueso en ausencia de lesiones anatómicas de estos, y que se deben a una alteración de motilidad intestinal que no puede hacer progresar su contenido. (1,2,3,6)

CASO CLINICO

Hombre de 42 años con historia de 1 año de dolor abdominal difuso, diario, predominantemente tras las comidas. El dolor también es nocturno y lo levanta de la cama. No fiebre. No pérdida de peso. No vómitos. En ocasiones observa la presencia de sangre en las heces fecales. Al examen físico se constata abdomen blando, depresible, con abundantes ruidos a la palpación en mesogastrio donde refiere dolor a la palpación superficial, pero sin defensa ni peritonismo. Ruidos hidroaéreos aumentados, de timbre no metálico.

Se recoge el antecedente de cuadro pseudooclusivo intestinal 4 años antes, realizándose colonoscopia que informó a 15 cm del margen anal la presencia de zona de mucosa fruncida, franqueable

endoscópicamente, con dilatación de sigma y colon descendente y sin lesiones en mucosa, procediéndose a la devolvulación endoscópica.

Se investiga la presencia de marcadores serológicos de Enfermedad celíaca los cuales resultan negativos; así como, también, se determina la posibilidad de parasitismo intestinal en heces fecales siendo descartado.

Se realiza radiografía simple de abdomen en posición supina y se describe imagen típica de vólvulo de sigma, con gran asa dilatada con forma de «U» invertida con un pliegue central que dibuja un «grano de café». El asa ocupa los cuadrantes izquierdos y alcanza las vértebras torácicas. (Figura 1)



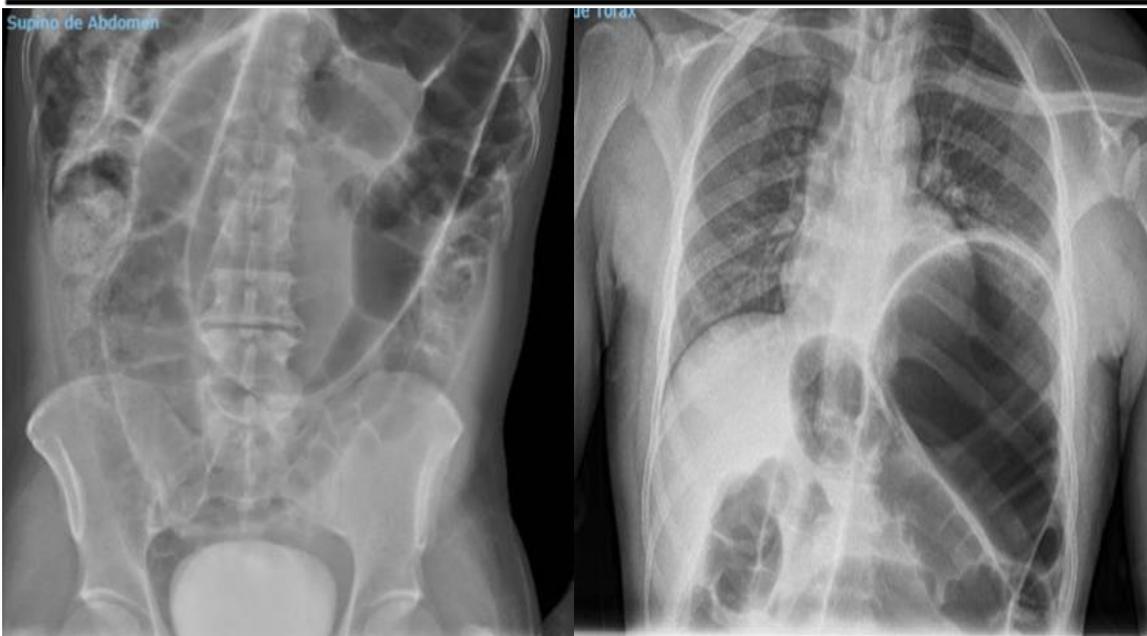


Figura 1. Vólvulo de sigma, con gran asa dilatada con forma de «U» con pliegue central que dibuja un «grano de café», ocupa los cuadrantes izquierdos y alcanza las vértebras torácicas.

Se decide realizar TC de abdomen y pelvis con contraste, describiéndose gran distensión de asas del colon y presencia de niveles hidroaéreos, con signo del torbellino a nivel del colon sigmoides, compatible con

vólvulo del sigmoides. Lámina de líquido libre interasas. No se evidencia neumoperitoneo. (Figura 2, A-C)

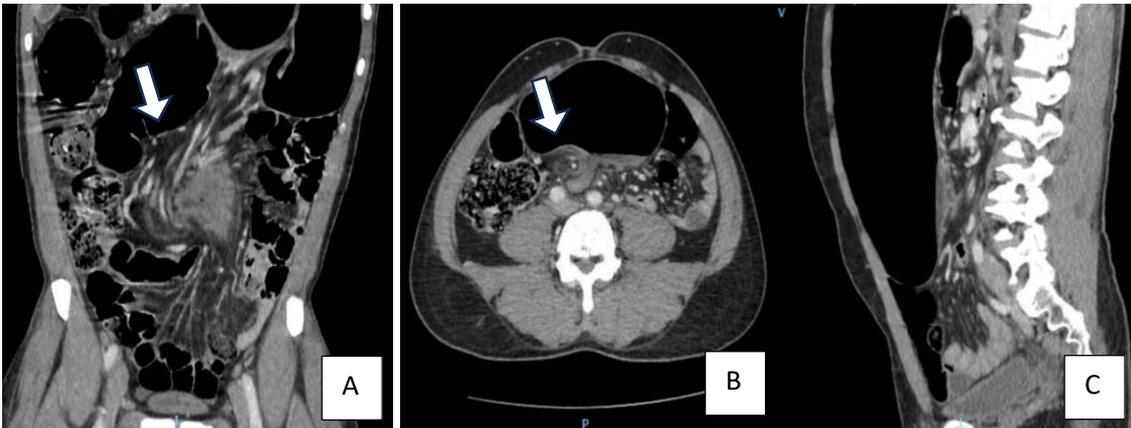


Figura 2, A-C. Distensión de asas del colon, presencia de niveles hidroaéreos y signo del torbellino (flechas) a nivel del colon sigmoides (patrón de remolino causado por la envoltura, en el sentido de las agujas del reloj, del mesenterio y la vena mesentérica superior alrededor de la arteria mesentérica superior). Colon sigmoides dilatado alrededor de su mesocolon y sus vasos, y apariencia de pico de pájaro de los segmentos colónicos.

Ante estos hallazgos imagenológicos, se decide ingreso para sigmoidectomía por vólvulo recidivante.



Figura 3. Sigma de gran tamaño, dilatado, con pérdida de la anatomía. Mesenterio laxo.

Se realiza sección proximal de colon y extracción de la pieza quirúrgica de aproximadamente 50 cm de longitud. (Figura 3)

Se envía la pieza quirúrgica al servicio de Anatomía Patológica donde se describe segmento de intestino grueso de 34 cm de

extensión, 14 cm de perímetro y 13 cm en su mayor dilatación. Se acompaña de escasa grasa pericórrrectal, congestiva. A la apertura, mucosa con pérdida de las austras, blanquecina; no se observan ulceraciones ni formaciones tumorales endoluminales. Pared engrosada, de 8 mm, rígida. (Figura 4, A-C)

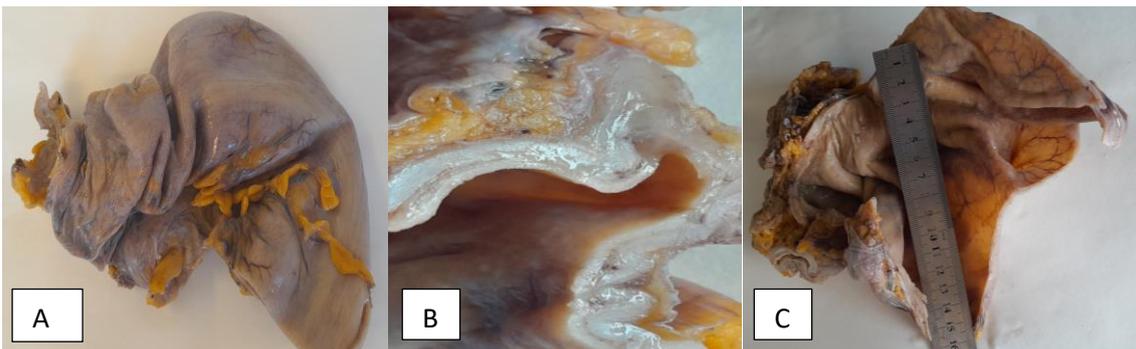


Figura 4, A-C. Aspecto macroscópico de la resección intestinal. Colon dilatado. Mucosa con pérdida de las austras, blanquecina; pared engrosada, de 8 mm, rígida.

Al estudio histológico, con tinciones de rutina, se constató marcada hipertrofia de la pared intestinal y presencia, a nivel de la submucosa, de grandes ganglios nerviosos autónomos, algunos con más de 8 células

ganglionares, voluminosas, anisomórficas, con núcleos prominentes. Adicionalmente, aisladas células ganglionares y fragmentos de fibras nerviosas, heterotópicas en la capa muscular de la mucosa. Asimismo,

hipertrofia del plexo nervioso mientérico, y
disminución de estructuras ganglionares

maduras y fibras nerviosas relacionadas.
(Figura 5, A-F)

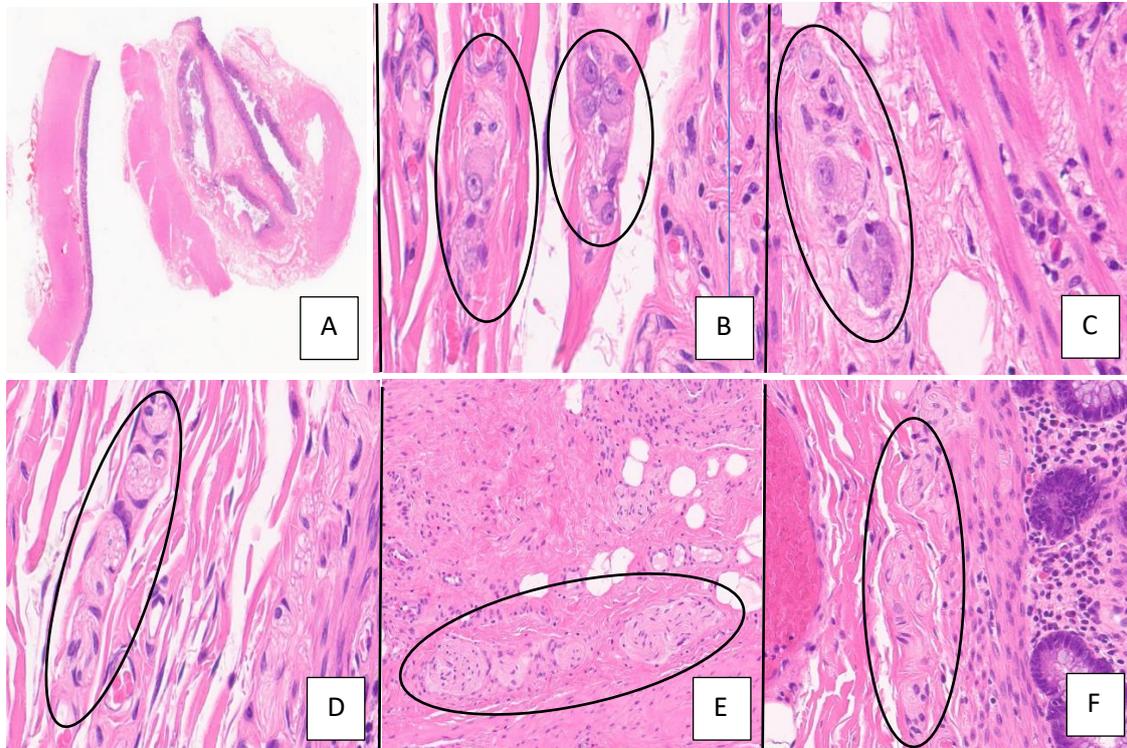
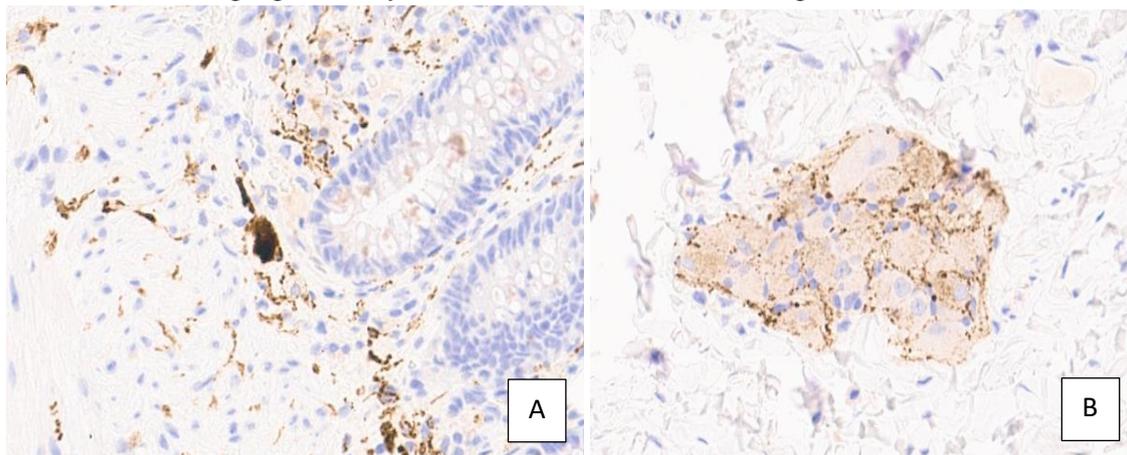


Figura 5, A-F. Hipertrofia de la pared intestinal. Submucosa con grandes ganglios nerviosos autónomos, algunos con más de 8 células voluminosas, anisomórficas, con núcleos prominentes. Hipertrofia del plexo mientérico.

Las técnicas de inmunohistoquímica realizadas resaltaron el tamaño de los ganglios entéricos, el número de células ganglionares y la inervación neuromuscular. (Figura 5, A-H)



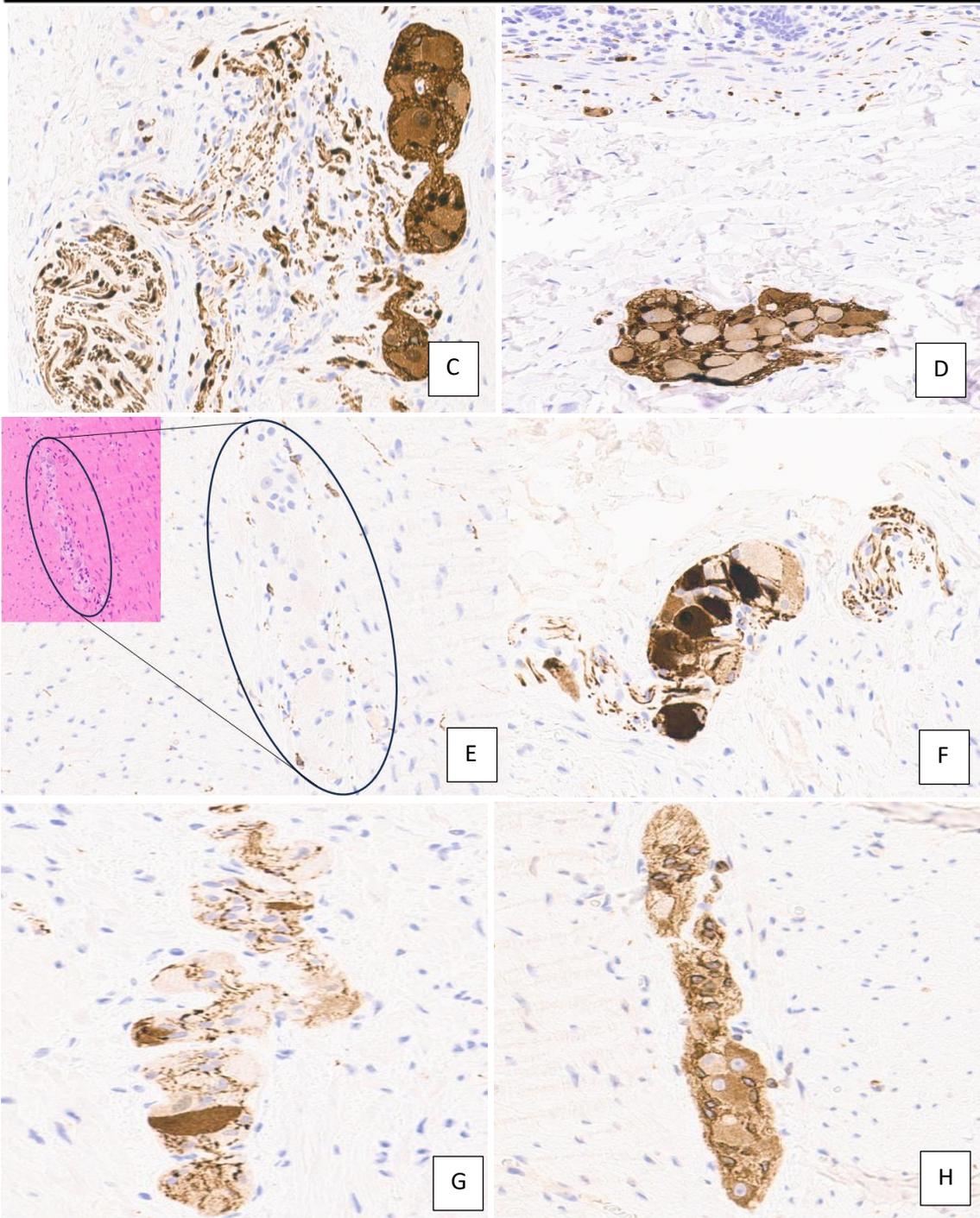


Figura 6. A: neurona heterotópica en la muscular de la mucosa (Calretinina). B: ganglio nervioso gigante en la submucosa (Sinaptofisina). C, D: estructuras ganglionares voluminosas y abundantes fibras nerviosas disociadas (S-100). E: células intersticiales de Cajal en plexo mientérico (c-kit). F: células gliales entéricas (GFAP). G, H: ganglios autónomos gigantes, de forma y tamaño heterogéneos (Bcl 2).

REVISION DE LA LITERATURA

Una falla en el desarrollo embriológico de las neuronas entéricas para migrar o diferenciarse correctamente conduce a trastornos de la motilidad intestinal caracterizados por síntomas y signos de pseudo obstrucción en ausencia de obstáculo mecánico. La mayoría de estas condiciones son congénitas, e incluso, heredadas. Asimismo, una obstrucción intestinal crónica o fenómenos inflamatorios intestinales pueden generar una respuesta adaptativa del sistema nervioso entérico en el período fetal, perinatal o posnatal. (1)

En 1983, Fadda y Meier-Ruge realizaron un estudio de 61 casos de displasia neuronal intestinal distinguiéndola en dos tipos teniendo en cuenta sus características clínicas y morfológicas: un primer tipo con signos clínicos de espasticidad intestinal y colitis ulcerosa con deposiciones hemorrágicas, e histológicamente caracterizado por aplasia o hipoplasia de los nervios simpáticos, con actividad parasimpática aumentada; y un segundo tipo, más frecuente, que se manifiesta alrededor del sexto mes de vida, clínicamente acompañado de adinamia del colon con formación de megacolon, y en el que describieron desde el punto de vista morfológico afectación del plexo submucoso con grandes grupos de células ganglionares y de células de Schwann, y, también, aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa en la muscularis mucosae y la lámina propia de la mucosa. Adicionalmente, puntualizaron la existencia de una tercera forma como combinación de ambas enfermedades. (5)

En la actualidad la DNI se divide en tipos A y B. La DNI tipo A acontece en menos del

5% de los casos, es diagnosticada en la etapa neonatal, se debe a un retardo en la maduración neuronal y se caracteriza por aplasia o hipoplasia congénitas de la innervación simpática. Por su parte, el tipo B es una condición permanente y se caracteriza morfológicamente por hiperplasia de los plexos submucoso y mientérico, que provoca estreñimiento y distensión abdominal. (1,3,4,6,7,8,9,10,11)

La displasia neuronal tipo B comprende más del 95% de todos los casos de DNI, con una incidencia del 0,3 al 40% de las biopsias rectales en dependencia de los criterios diagnósticos utilizados, puede verse en niños de 6 meses a 6 años, y es poco frecuente en adolescentes, adultos y ancianos. (1,3,7)

Respecto a su etiopatogenia, existen controversias entre diferentes autores. Se ha planteado su aparición como un proceso primario o como una reacción del sistema nervioso entérico con hiperplasia de los plexos nerviosos y aumento de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas parasimpáticas, secundarios a obstrucción intestinal o enfermedades inflamatorias; se ha reportado hiperplasia de las células ganglionares semejante a DNI B en pacientes aquejados de estreñimiento crónico, colitis isquémica, y en enfermedad inflamatoria intestinal o en zonas adyacentes a segmentos agangliónicos en el 25 al 35% de los pacientes con Enfermedad de Hirschsprung con aumento de fibras nerviosas extrínsecas en el intestino afectado en ambas enfermedades. (3)

Desde el punto de vista clínico se han reportado estreñimiento de intensidad variable refractario al tratamiento, heces fecales hemorrágicas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, obstrucción intestinal



aguda, íleo paralítico, vólvulos, intususcepción intestinal, distensión o episodios de enterocolitis. (1,4,7,10,12)

Radiológicamente, depende de la forma de presentación de la enfermedad, siendo lo más frecuente encontrar asas dilatadas y la presencia de niveles hidroaéreos en bipedestación, pudiendo encontrarse del 20 al 30% de los exámenes normales o con alteraciones poco evidentes. En el caso de torsiones o vólvulos del colon, se describe el característico signo del grano de café que se origina por la torsión del sigmoides alrededor de su eje mesentérico imitando la imagen de un grano de café donde las dos partes laterales del grano representan los segmentos llenos de gas del intestino dilatado que crean una imagen de U, mientras que, la hendidura central del grano representa el doble espesor de las paredes intestinales opuestas. (13,14) Por su parte, desde el punto de vista ecográfico y tomográfico, se puntualiza el signo del remolino como resultado de la envoltura de la vena mesentérica superior y sus afluentes, de la grasa mesentérica y de las ramas de la arteria mesentérica superior alrededor de esta última. (15)

El diagnóstico es eminentemente histológico analizando todo el espesor de la pared y utilizando técnicas inmunohistoquímicas.

Con tinciones de rutina (H&E) se observan grupos de células nerviosas en forma de yema a lo largo de los troncos nerviosos, hiperganglionosis, ganglios intramurales gigantes con neuronas inmaduras, de tamaño mediano a grandes, anisomórficas. Asimismo, neuronas heterotópicas en la lámina propia o en la capa muscular de la mucosa. (1,3,4,6,8,9)

Según Meier-Ruge, el diagnóstico de DNI B es cuantitativo y requiere que las muestras de biopsia sean tomadas alrededor de 8 o 10 cm por encima de la línea pectínea, con una cantidad suficiente de submucosa, que al ser procesadas se corten perpendicularmente a la superficie de la mucosa y que muestren de 15 a 20% de ganglios gigantes, de 2 a 3 veces su tamaño normal, ubicados en la submucosa y con más de 8 células ganglionares por ganglión, observando 30 cortes del tejido, confiriendo gran importancia a la orientación del corte debido a que en secciones tangenciales u horizontales, los ganglios disciformes normales de la submucosa pueden generar confusión; los ganglios gigantes no son estructuras disciformes sino globulares. (16,17)

No obstante, algunos autores consideran suficiente para el diagnóstico la hiperplasia del plexo submucoso o la existencia de hiperganglionosis y ganglios gigantes. (2)

Por su parte, las técnicas de inmunohistoquímica permiten resaltar los ganglios gigantes, las neuronas y las fibras nerviosas. Así, resultan útiles la proteína S-100 para células de Schwann, el CD56 y la sinaptofisina para ganglios entéricos, el Bcl-2 para neuronas inmaduras, c-kit para células intersticiales de Cajal, la proteína glial fibrilar ácida (GFAP por sus siglas en inglés) para plexos nerviosos alrededor de vasos sanguíneos, o la alretinina presente en los cuerpos neuronales de los plexos submucoso y mientérico y en las fibras nerviosas presentes en la lámina propia y la muscular de la mucosa. (3,4,6,8,9)

En cuanto al diagnóstico diferencial, debe ser diferenciada de la Enfermedad de Hirschsprung (EH) pues se asocia con síntomas clínicos de estreñimiento crónico



los primeros años de vida y se ha descrito coexistencia de ambas entidades en un segmento del colon en 25 a 40% de los casos. Adicionalmente, debe ser distinguida de la hipoganglionosis del plexo mientérico, la estenosis por enterocolitis necrotizante o enfermedad de Crohn, la atresia intestinal congénita, el vólvulo intestinal y la intususcepción, malformaciones anorrectales, y de la desmiosis intestinal atrófica (ausencia parcial o total de la red de fibras colágenas de la muscular propia que participa en la coordinación del peristaltismo). (1,6,7,10,12,15,16,17)

Referente al tratamiento, en la actualidad se pondera el procedimiento conservador, que se lleva a cabo en el 3 al 64% de los casos (pacientes que no presentan complicaciones), y se basa en el uso de laxantes y enemas; mientras tanto, la cirugía se utiliza en caso de complicaciones o en pacientes que no responden al tratamiento médico. El tratamiento de sostén se basa en la dieta y el uso de medicamentos procinéticos. (6,7,10)

La cirugía se utiliza en casos de enfermedad localizada que cursa con estreñimiento, o para descomprimir y mejorar la sintomatología. Algunos autores han adoptado el manejo quirúrgico agresivo de los pacientes teniendo en cuenta la alteración del peristaltismo colónico secundaria a la disganglionosis. En los

1. Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Arana-Guajardo AC, Larralde-Contreras L, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ. Sigmoid volvulus as a presentation of neuronal intestinal dysplasia type

casos de afectación de todo el colon y cuando existe evidencia radiológica de megacolon y retardo en el tránsito intestinal, se preconiza la realización de colectomía subtotal. (2,6,10)

Los niños suelen evolucionar más favorablemente, con tendencia a la normalización de la motilidad intestinal con el tiempo hasta en los dos tercios de los casos. En cambio, en adultos el pronóstico suele ser malo. (2,6,10)

CONCLUSIONES

La hiperplasia de las células ganglionares submucosas resulta ser la clave diagnóstica característica de la displasia neuronal intestinal tipo B, siendo su hallazgo más particular la presencia de ganglios gigantes, que contienen en promedio más de 8 células nerviosas, y se localizan en la submucosa, debiendo examinarse solamente la sección de tejido con mayor número de células ganglionares por ganglio. Las técnicas de inmunohistoquímica proporcionan una gran variedad de antígenos neurales que asisten en su identificación. No obstante, el grosor del corte, el número adecuado de cortes y una apropiada tinción de H&E son los requisitos más importantes para hacer evidentes alteraciones que hagan sospechar la enfermedad.

Tampoco, debe ser diagnosticada en pacientes menores de 1 año.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

- B in an adolescent. Rev Esp Enferm Dig. 2013 Mar;105(3):178-9. doi: 10.4321/s1130-01082013000300014. PMID: 23735030.
2. Kapur RP, Reyes-Mugica M. Intestinal Neuronal Dysplasia Type



- B: An Updated Review of a Problematic Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Feb;143(2):235-243. doi: 10.5858/arpa.2017-0524-RA. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30088780. (7)
3. Liu YR, Ba F, Cheng LJ, Li X, Zhang SW, Zhang SC. Efficacy of Sox10 Promoter Methylation in the Diagnosis of Intestinal Neuronal Dysplasia from the Peripheral Blood. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Dec;10(12):e00093. doi: 10.14309/ctg.0000000000000093. PMID: 31789936; PMCID: PMC6970557. (5)
 4. Terra SA, Gonçalves AC, Lourenção PLTA, Rodrigues MAM. Challenges in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia type B: A look beyond the number of ganglion cells. *World J Gastroenterol.* 2021 Nov 28;27(44):7649-7660. doi: 10.3748/wjg.v27.i44.7649. PMID: 34908804; PMCID: PMC8641051. (2)
 5. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schärli A, Daum R. Neuronale intestinale Dysplasie. Eine kritische 10-Jahres-Analyse klinischer und biopischer Diagnostik [Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis]. *Z Kinderchir.* 1983 Oct;38(5):305-11. German. doi: 10.1055/s-2008-1059994. PMID: 6649903. (10)
 6. Junquera Bañares S, Oria Mundín E, Córdoba Iturriagagoitia A, Botella-Carretero JJ. Pseudoobstrucción intestinal crónica por displasia neuronal intestinal tipo B (DNI B), a propósito de un caso [Chronic intestinal pseudo-obstruction due to intestinal neuronal dysplasia type B (IND B), concerning one case]. *An Sist Sanit Navar.* 2014 Jan-Apr;37(1):157-64. Spanish. doi: 10.4321/s1137-66272014000100020. PMID: 24871124. (8)
 7. Gonçalves AC, de Faria Oliveira IS, Hamamoto Filho PT, Ortolan EVP, Terra SA, Rodrigues MAM, de Arruda Lourenção PLT. Association between Clinical and Histopathological Findings in Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: An Advance towards Its Definition as a Disease. *Life (Basel).* 2023 May 12;13(5):1175. doi: 10.3390/life13051175. PMID: 37240820; PMCID: PMC10221867. (11)
 8. Terra SA, de Arruda Lourenção PL, G Silva M, A Miot H, Rodrigues MAM. A critical appraisal of the morphological criteria for diagnosing intestinal neuronal dysplasia type B. *Mod Pathol.* 2017 Jul;30(7):978-985. doi: 10.1038/modpathol.2017.4. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304401. (3)
 9. Terra SA, de Arruda Lourenção PLT, Rodrigues MAM. PTEN Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 May 1;147(5):577-583. doi: 10.5858/arpa.2021-0424-OA. PMID: 35943858. (4)
 10. Vougas V, Vardas K, Christou C, Papadimitriou G, Florou E, Magkou C, Karamanolis D,



- Manganas D, Drakopoulos S. Intestinal neuronal dysplasia type B in adults: a controversial entity. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Jan 9;8(1):7-12. doi: 10.1159/000358045. PMID: 24574943; PMCID: PMC3934697. (6)
11. Angelini MC, Silva AME, Felix TF, Lapa RML, Terra SA, Rodrigues MAM, Ortolan EVP, Reis PP, Lourenção PLTA. Identification of potential molecular pathogenesis mechanisms modulated by microRNAs in patients with Intestinal Neuronal Dysplasia type B. *Sci Rep*. 2019 Nov 27;9(1):17673. doi: 10.1038/s41598-019-54245-4. PMID: 31776429; PMCID: PMC6881445. (9)
12. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 449-458. (12)
13. Chakraborty A, Ayoob A, DiSantis D. Coffee bean sign. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2904-5. doi: 10.1007/s00261-015-0402-3. PMID: 25787246.
14. Fujikawa T, Hoshimoto M. The coffee bean sign. *J Emerg Med*. 2014 Sep;47(3):318-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.11.100. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24986064.
15. Pracros, J.P., Sann, L., Genin, G. et al. Ultrasound diagnosis of midgut volvulus: the “whirlpool” sign. *Pediatr Radiol* 22, 18–20 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02011603>
16. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, et al. [Disorders of the innervation of the large intestine--classification and diagnosis. Results of a consensus conference of the Society of Gastroenteropathology 1 December 1990 in Frankfurt/Main]. *Der Pathologe*. 1991 May;12(3):171-174. PMID: 1876586.

COMO CITAR:

Rey Nodar, D. S. Displasia neuronal intestinal tipo B. Cuando contar define. *Archivos De Patología*, 4(2), 12–22.
<https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21304>

