

Enfermedad por inclusión microvellositaria como causa de diarrea congénita severa. Caso clínico

Microvillous inclusion disease as a cause of severe congenital diarrhea. Case report

Kathrin Schoen^{a,b}, Alexa Puchi^{a,c}, Ilse González^{a,b},
María Teresa Torres^{a,b}, Roberto Espinosa^b, Raúl González^d

^aUnidad de Gastroenterología y Nutrición infantil, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

^bFacultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile

^cFacultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

^dServicio de Anatomía patológica, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

Recibido el 17 de octubre de 2016; aceptado el 23 de marzo de 2017

Resumen

Introducción: Las diarreas congénitas son patologías graves de baja frecuencia y alta mortalidad. Se manifiestan durante los primeros días o meses de vida con severa diarrea, generando insuficiencia intestinal y dependencia de nutrición parenteral. Se debe sospechar ante un recién nacido o lactante con pérdidas masivas hidroelectrolíticas, y se diagnostican utilizando parámetros clínicos, endoscópicos, histológicos y eventualmente genéticos. El tratamiento es de soporte, con reposición hidroelectrolítica intensa y nutricional. **Objetivo:** Presentar un caso de diarrea congénita, identificada como Enfermedad por Inclusión Microvellositaria, de presentación neonatal. **Caso clínico:** Paciente varón edad actual 3 años, hijo de padres consanguíneos, quien debutó a los 10 días de vida con diarrea secretora severa, requiriendo ingreso a unidad de paciente crítico y nutrición parenteral permanente. Inicialmente además con síndrome de Fanconi, que luego se recupera. Se confirmó la sospecha de Enfermedad de Inclusión Microvellositaria utilizando microscopía óptica, electrónica e inmunohistoquímica. Se obtuvo una favorable evolución utilizando nutrición parenteral total (NPT) a domicilio. **Conclusiones:** Se presenta el primer caso conocido en Chile de un paciente con diarrea congénita por inclusión microvellositaria manejado y su evolución.

Palabras clave:

Diarrea refractaria del lactante;
Insuficiencia intestinal;
Enfermedad por inclusión microvellositaria

Abstract

Introduction: Congenital diarrheas correspond to a severe and low frequency digestive disease, with a high mortality. They start a few days or months after birth, leading to intestinal insufficiency and dependence on parenteral nutrition. It must be highly suspected in newborns or infants with diarrhea and severe electrolyte disorders. The diagnosis is based on clinical, endoscopic, histologic and eventually genetic findings. Treatment is supportive with intensive correction of electrolyte imbalances as well as parenteral nutrition. **Objective:** To present a case report of congenital diarrhea identified as microvillous inclusion disease presenting in the neonatal period. **Case report:** Male patient currently 3 years of age, son of consanguineous parents. At 10 days of age presents a severe secretory diarrhea, requiring treatment in a critical care unit and parenteral nutrition. Initially he also presented with Fanconi syndrome, which improved afterwards. The suspicion of congenital microvillous inclusion was confirmed later by optic and electronic microscopy, and immunohistochemistry. A successful evolution was later achieved maintaining home parenteral nutrition after discharge. **Conclusion:** We present the first known case in Chile of congenital diarrhea due to microvillous inclusion disease and his evolution.

Keywords:

Intractable diarrhea infants;
Intestinal failure;
Microvillous inclusion disease

Introducción

La Enfermedad por Inclusión Microvellositaria pertenece al grupo de las diarreas refractarias del lactante menor que producen insuficiencia intestinal durante los primeros días o meses de vida. Se genera por una alteración congénita severa del epitelio intestinal resultando en diarrea acuosa masiva y malabsorción permanente que lleva habitualmente a la dependencia de nutrición parenteral total (NPT) durante toda la vida.

Fue descrito por primera vez en 1978 por David Andersen et al. quien reportó un grupo de 5 lactantes con diarrea persistente severa de inicio neonatal y hallazgos característicos comunes en la histología intestinal^{1,2}. Actualmente se estima su prevalencia en < 1:1.000.000 y hay pocos casos conocidos en el mundo³. Se reconoce una herencia de tipo autosómica recesiva y se asocia a consanguinidad⁴. Hay leve preponderancia del sexo femenino. El embarazo y el parto en general ocurren sin patología asociada, aunque se ha descrito oligohidroamnios en algunos casos.

Existe una presentación neonatal con inicio precoz durante las primeras horas o días de vida y una de aparición más tardía a los 2-3 meses³. La clínica se caracteriza por diarrea acuosa severa de tipo secretora con pérdidas masivas de volúmenes de hasta 300 ml/kg/día y grandes cantidades de electrolitos generando rápidamente la deshidratación y desequilibrios metabólicos graves. Además, existe un déficit enzimático en el borde luminal que genera diarrea osmótica agregada.

Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que considerar otras causas de diarrea intratable de los lactantes como las congénitas provocadas por defectos de

transportadores, la displasia epitelial o Enteropatía en penacho, enteropatía autoinmune, el síndrome IPEX, como también las alergias, infecciones y enteropatías postinfecciosas^{5,6}.

Para el diagnóstico se utiliza una combinación de microscopía óptica y electrónica de muestras de duodeno, yeyuno y de colon. En la primera, con tinción con hematoxilina y eosina, se observa la atrofia hipoplásica aunque variable de las vellosidades y la acumulación de gránulos secretores con tinción de ácido peryodico de Schiff (PAS) positivos en el citoplasma apical de los enterocitos, sin infiltrado inflamatorio⁷. Las criptas se mantienen intactas. Con la microscopía electrónica se reconocen los cambios patognomónicos que son vacuolas intracitoplasmáticas con microvellosidades incluidas y ausencia o escasez de microvellosidades en el borde luminal. También se puede practicar una tinción inmunoreactiva que reconoce una peptidasa neutra CD-10 que en esta enfermedad se ubica dentro del citoplasma del enterocito en contraste con el intestino normal u otras patologías intestinales en las cuales suele demostrarse en la superficie^{8,9,10}.

En el año 2008 se identificó una mutación común en la mayoría de los pacientes investigados en el gen MYO5B que codifica para la proteína Myosin Vb, la cual se expresa en todos los epitelios y que es involucrada en el transporte de proteínas hacia la superficie celular y en la polaridad celular^{11,12,13,14}. Se postula, por lo tanto, que el impedimento del transporte de proteínas claves será la causa de la enfermedad alterando así el correcto desarrollo y la regeneración de la membrana epitelial.

La gravedad de la enfermedad está marcada por la reposición cuidadosa de las pérdidas hidroelectrolíti-

cas y el tratamiento con NPT. Se describen múltiples complicaciones asociadas como el fallecimiento dentro del primer año de vida, el daño hepático crónico, nefrocalcinosis, retardo del desarrollo psico-motor, entre otras^{15,16,17}. El trasplante intestinal es una opción terapéutica, solo o en combinación con hígado, aunque se pueden lograr sobrevividas aceptables con NPT a domicilio^{18,19,20,21,22}. En la literatura existe el reporte de un solo paciente en el cual se logró suspender la alimentación parenteral a largo plazo²³. La sobrevivida actual descrita en una serie de casos es de 70%, con más de la mitad de los pacientes habiendo recibido trasplante intestinal o combinado hígado-intestino²¹. La mayor causa de fallecimiento es la sepsis.

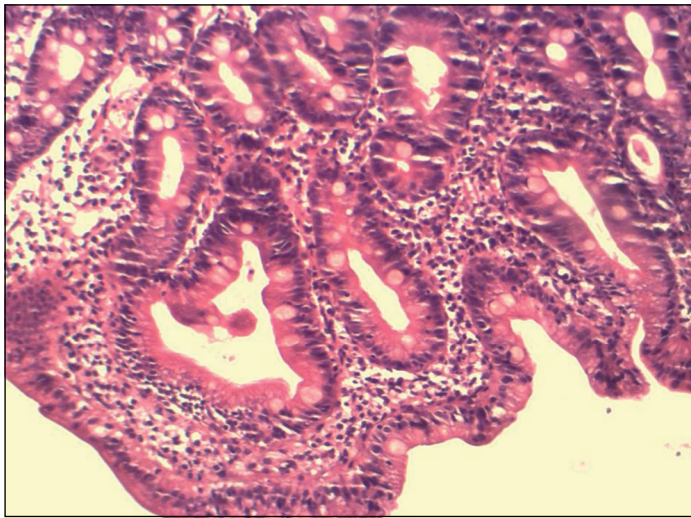


Figura 1a. Microscopía óptica, en Hematoxilina Eosina, aumento 10x. Mucosa duodenal con atrofia vellositaria subtotal, sin actividad inflamatoria.

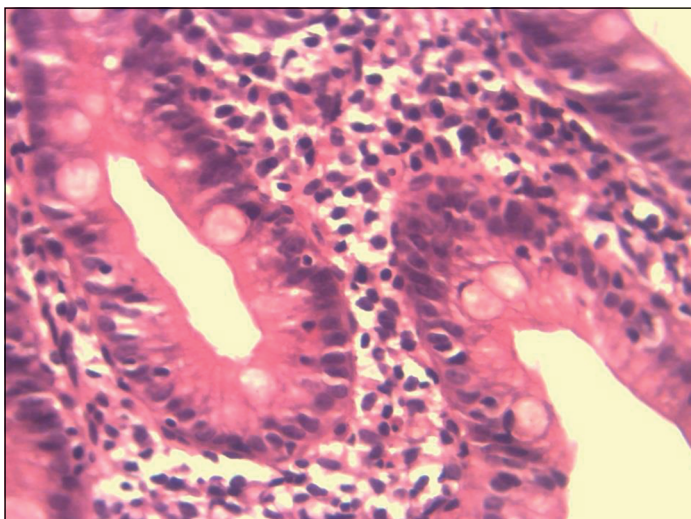


Figura 1b. Microscopía óptica, en Hematoxilina Eosina, aumento 40x. Mucosa duodenal con atrofia vellositaria subtotal, sin actividad inflamatoria.

Presentamos un caso de diarrea congénita, identificada como Enfermedad por Inclusión Microvellositaria, de presentación neonatal, y su evolución.

Caso clínico

Recién nacido de pretérmino masculino de 36 semanas, madre primigesta 27 años, con diabetes gestacional, sin otros antecedentes patológicos durante el embarazo. Cesárea por sufrimiento fetal agudo. Apgar 9-9. Padres consanguíneos, madre es sobrina directa del padre del paciente. Antecedente de lactantes fallecidos en familiares (hermanos del abuelo materno) sin diagnóstico conocido. Presentó un síndrome de distrés respiratorio transitorio, se realizó screening infeccioso negativo, recibiendo tratamiento antibiótico empírico por 7 días. Inició cuadro de diarrea con deposiciones líquidas, mucosas, sin sangre a los 10 días de vida, con deshidratación severa. Requirió apoyo ventilatorio invasivo, drogas vasoactivas durante 3 días y antibioticoterapia empírica por sospecha de enterocolitis necrotizante no comprobada. Se inició gastroclisis y NPT y se obtuvo estudio de laboratorio que mostró acidosis metabólica severa con anion gap normal, hipokalemia, screening metabólico normal e infeccioso negativo, estudio hormonal y de inmunidad normal, glicemia normal, VIH negativo. Proteinuria y glucosuria positivas. Persistió con deposiciones mucosas frecuentes con un volumen de pérdidas por diarrea estimado en 190 cc/kg/día, refractario al ayuno enteral. Sustancias reductoras en deposiciones positivos, electrolitos en deposiciones con Na 120 meq/L, Cl 67meq/L, Gap en deposiciones 30, compatible con diarrea secretora. Se plantea diagnóstico de diarrea congénita con síndrome de Fanconi catalogado como transitorio, ya que posteriormente cedieron la proteinuria y glucosuria. Se realizó la endoscopia digestiva alta a los 4 meses de edad, encontrando en duodeno aspecto compatible con atrofia vellositaria y se confirmó el diagnóstico final de Enfermedad por Inclusión Microvellositaria con microscopía óptica y electrónica, además del estudio inmunohistoquímico (figuras 1, 2 y 3). Desde su ingreso con NPT, con múltiples cambios de catéter venoso central (CVC) debido a infecciones asociadas a catéter. Evolucionó con hematuria macroscópica evidenciándose litiasis renal bilateral no obstructiva por lo que recibió alcalinizante urinario. A los 5 meses presentó síntomas de abdomen agudo, sospechándose un vólvulo, pero en pabellón se confirmó necrosis difusa de gran parte del intestino delgado por enterocolitis necrotizante, reseccándose 120 cm, remanente 45 cm de yeyuno y 25 cm de íleon distal. A los 6 meses presentó hemorragia digestiva alta masiva, comprobándose úlcera gástrica, proba-

blemente asociada a un ayuno prolongado, y se realizó endoscopia terapéutica. Dado de alta a los 10 meses, con catéter tipo Broviac y NPT en domicilio, recibiendo gran cantidad de suplementación adicional a diario de electrolitos y bicarbonato (Vía endovenosa: Sodio: 8 meq/kg, Potasio: 4 meq/kg y Bicarbonato 7 meq/kg/día. Vía enteral: Bicarbonato de Sodio 6meq/kg/día), además de hierro ev en forma intermitente y Vitamina D en megadosis. Recibe estímulo enteral por gastrostomía con leche extensamente hidrolizada y papilla de pollo, arroz y algunas verduras por boca. Se encuentra actualmente en casa al cuidado de sus padres y tiene 3 años de edad. Ha requerido varias rehospitalizaciones por sepsis asociada a CVC, tromboflebitis, síndrome bronquial obstructivo, pielonefritis aguda. Presenta desnutrición crónica compensada con talla baja (T/E: -2,76 z-score; P/E: -1,4 z-score y P/T: 0,64 z-score) y retraso del lenguaje. Asiste al jardín infantil y realiza sus actividades diarias utilizando una mochila adaptada para su alimentación parenteral. A la fecha sin hepatopatía asociada. Se realizó el consejo genético a los padres.

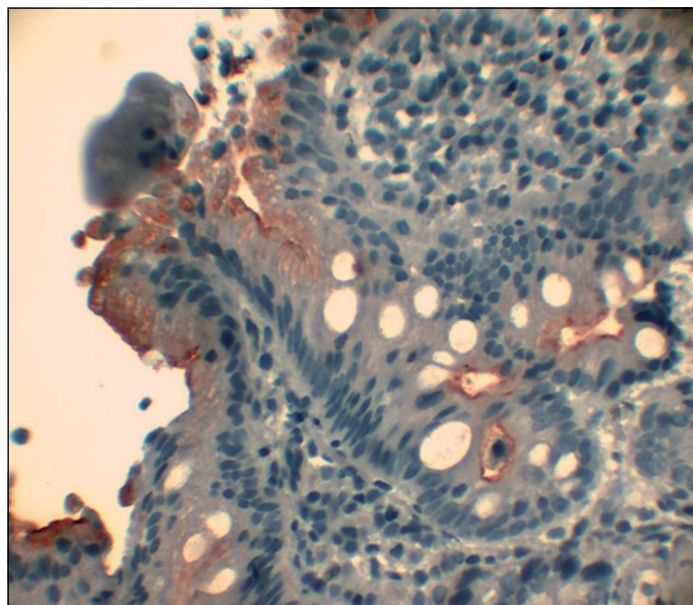


Figura 2. Técnica de Inmunohistoquímica con anticuerpos primarios CD 10. Intensa marcación CD10+ del borde luminal dentro de los enterocitos, patrón característico en la enfermedad por inclusión microvellositaria.

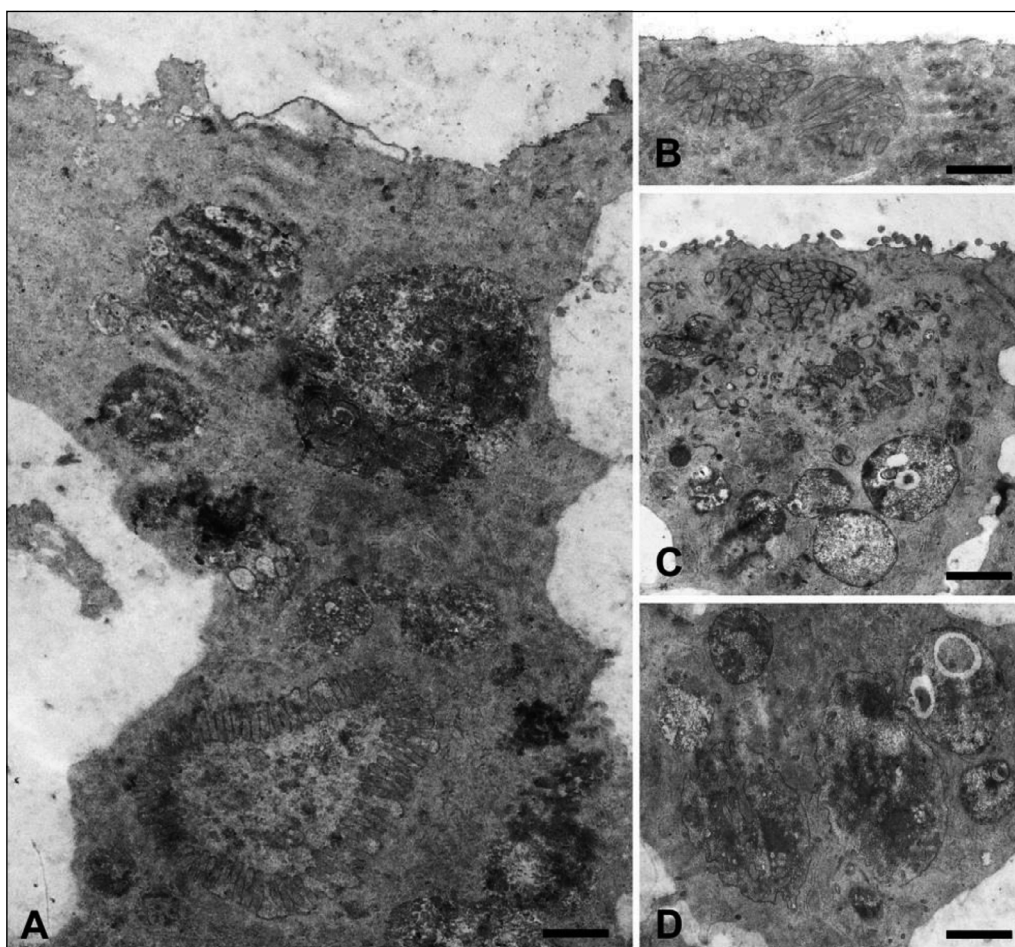


Figura 3a. Microscopía electrónica (Barras = 1µm): **A.** Célula del epitelio intestinal con borde apical carente de MV e inclusión y vacuolas con autofagia en el interior. **B.** Borde apical con inclusiones a nivel cortical. **C.** Escasas microvellosidades en apical e inclusiones y vacuolas digestivas. **D.** Vacuolas digestivas (autofágicas).

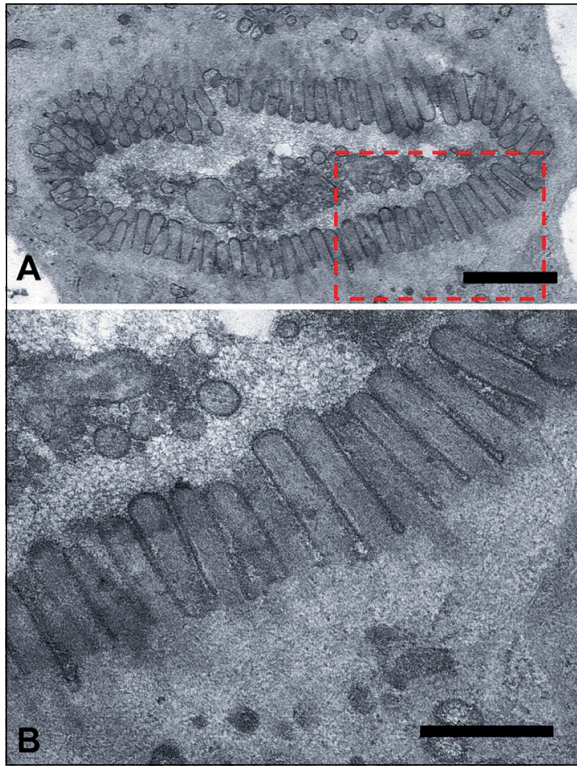


Figura 3b. Microscopia electrónica (Barras en A = 1 um; B = 0,5 um). **A.** Vacuola citoplasmática con Microvilli. **B.** Magnificación del recuadro de A. Microvellosidades recubren la superficie luminal de la vacuola.

Discusión

La diarrea congénita de presentación neonatal significa una patología rara y severa, que requiere inicialmente una estabilización cuidadosa con reposición hidroelectrolítica y luego una investigación etiológica exhaustiva. En el caso presentado se descartaron al principio causas infecciosas, hormonales, inmunológicas y metabólicas. Luego se sospechó la Enfermedad por Inclusión Microvellositaria debido a la característica de diarrea secretora, que aportó el diagnóstico diferencial con diarreas osmóticas (por ejemplo por déficit enzimáticas; ver figura 4) y por las pérdidas cuantificadas de electrolitos en deposiciones, las cuales no eran compatibles con otras entidades como la diarrea perdedora de sodio o cloro. El diagnóstico final se logró mediante la microscopia óptica y electrónica, además de la inmunohistoquímica, con sus características previamente descritas en casos reportados en la literatura mundial. El análisis genético también podría haber ayudado, el cual no está disponible en Chile aún. El Síndrome Fanconi, mencionado en la literatura internacional en dos casos parecidos¹⁵, fue transitorio y se atribuyó a una tubulopatía por deshidratación severa. La nefrocalcinosis es una complicación conocida relacionada con la malabsorción intestinal¹⁶. La enterocolitis necroti-

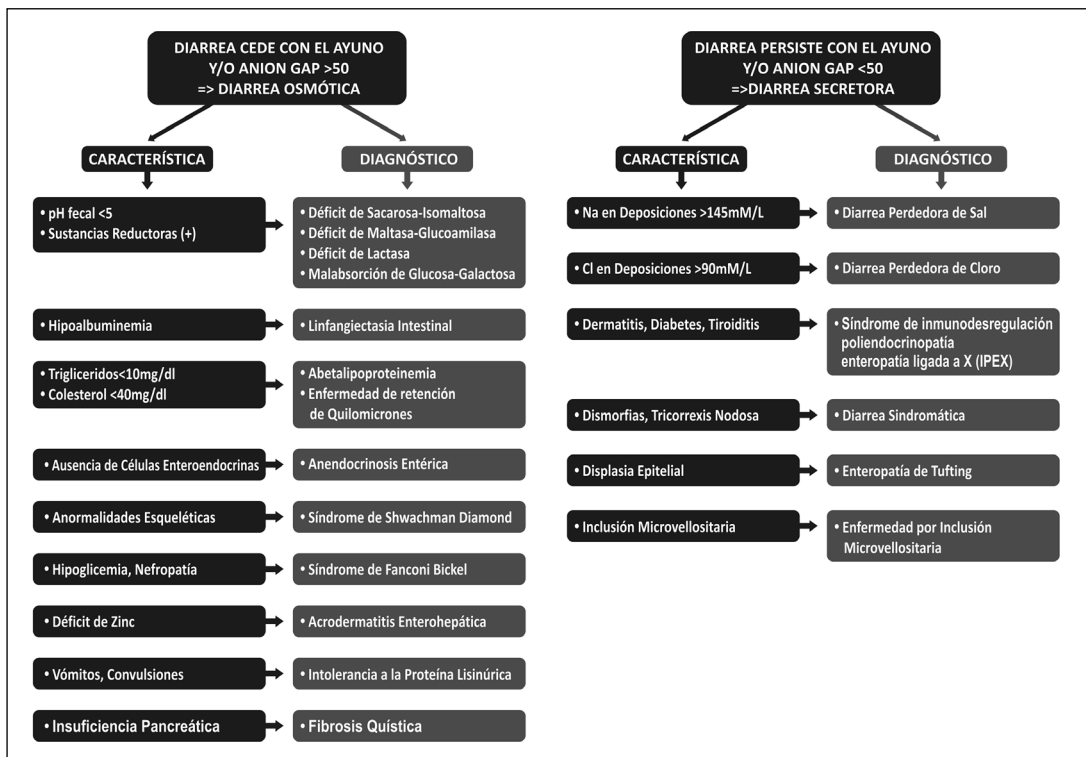


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de diarrea congénita según el anion GAP de deposiciones.

zante también es una entidad asociada publicada en un caso previo, pero que se trató de un paciente con otros factores de riesgo como mayor prematuridad y con un desenlace fatal²⁴. En nuestro caso se generó un intestino corto, el cual no significó mayor cambio en el manejo del paciente, principalmente basado en NPT.

Conclusión

Se presenta el primer caso según nuestro conocimiento de un paciente con Enfermedad por Inclusión Microvellositaria diagnosticado y manejado en Chile y su evolución. Gracias a la implementación de NPT domiciliaria se permite una calidad de vida para el paciente y su familia aceptable dentro del contexto de una diarrea congénita severa con alta mortalidad.

Referencias

- Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. Familial enteropathy: a síndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive and hipoplasic villous atrophy. *Gastroenterology*. 1978;75:783-90.
- Phillips AD, Jenkins P, Raafat F, Walker-Smith JA. Congenital microvillous atrophy: specific diagnostic features. *Archives of Disease in Childhood*. 1985;60:135-40.
- Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhea with persistent villous atrophy in early childhood: A clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(2):151-61.
- Nathavitharana KA, Green NJ, Raafat F, Booth IW. Siblings with microvillous inclusion disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;71:71-3.
- Volonaki E, Sebire N, Borrelli O, et al. Gastrointestinal Endoscopy and Mucosal Biopsy in the First Year of Life: Indications and Outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:62-5.
- Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, et al. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *Int J Mol Sci*. 2012;13:4168-85.
- Phillips AD, Szafransky M, Man LY, Wall W. Periodic Acid Schiff Staining Abnormality in Microvillous Atrophy: Photometric and Ultrastructural Studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(1):34-42.
- Reinshagen K, Naim HY, Zimmer K-P. Autophagocytosis of the apical membrane in microvillus disease. *Gut*. 2002;51: 514-21.
- Bell S, Kerner J, Sibley R. Microvillous Inclusion Disease The Importance of Electron Microscopy for Diagnosis. *Am J Surg Path*. 1991;15(12):1157-64.
- Khubchandani SR, Vohra P, Chitale AR, Sidana P. Microvillus inclusion disease- An Ultrastructural Diagnosis: with a Review of the literatura. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35(2):87-91.
- Golachowska MR, Hoekstra D, van Ijzendoorn S. Recycling endosomes in apical plasma membrane domain formation and epithelial cell polarity. *Trends Cell Biol* 2010;20(10): 618-26.
- Canani R, Terrin G, Cardillo G, Tomaiuolo R, Castaldo G. Congenital Diarrheal Disorders: Improved Understanding of Gene Defects is leading to Advances in Intestinal Physiology and Clinical Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:360-6.
- Mueller T, Hess M, Schiefermeier N, et al. MYO5B Mutation cause microvillous inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet*. 2008; 40 (10): 1163-5.
- Szperl A, Golachowska M, Bruinenberg M, et al. Functional Characterization of Mutations in the Myosin Vb Gene associated with Microvillus inclusion disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:307-13.
- Golachowska M, van Dael C, Keuning H, et al. MYO5B Mutations in patients with Microvillus Inclusions Disease presenting with Transient Renal Fanconi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:491-8.
- Siahianidou T, Koutsounaki E, Skiathitou A-V, et al. Extraintestinal manifestations in an infant with microvillus inclusion disease: complications or features of the disease? *Eur J Pediatr*. 2013;172:1271-5.
- Girard M, Lacailla F, Verkarre V, et al. MYO5B and Bile Salt Export Pump Contribute to Cholestatic Liver Disorders in Microvillous Inclusion Disease. *Hepatology*. 2014;60(1):301-10.
- Halac U, Lacailla F, Joly F, et al. Microvillous inclusion disease: How to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:460-5.
- Goulet O. Enteropatía congénita y trasplante intestinal. *Ann Nestlé (Esp)*. 2006;64:25-37.
- Colomb V, Dabbas-Tyan M, et al. Long-term outcome of children receiving Home Parenteral Nutrition: a 20-year Single-Center Experience in 302 Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:347-53.
- D'Antiga L, Goulet O. Intestinal Failure in Children: The European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:118-26.
- Pironi L, Goulet O, Buchman A, et al. Outcome on Home Parenteral Nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clinical Nutrition*. 2012;31:831-45.
- Croft N, Howatson A, Ling S, Nairn L, Evans TJ, Weaver LT. Case report Microvillous inclusion disease: An evolving condition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:185-9.
- Sayar E, Kalay S, Yilmaz A, et al. Microvillus Inclusion Disease associated with enterocolitis. *AJP Rep*. 2014;4(2):e61-4.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.