

## CASOS CLÍNICOS

# Displasia neuronal intestinal como causa de constipación crónica pertinaz en adultos\*

## Neuronal intestinal dysplasia causing severe constipation. Report of two cases

Drs. DANIEL SOTO CASTILLO<sup>1</sup>, GUILLERMO BANNURA CUMSILLE<sup>1</sup>,  
PAULINA PEÑALOZA MONTECINOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio y Departamento de Cirugía. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Borja Arriarán Campus Centro, Facultad de Medicina Universidad de Chile

### RESUMEN

Las disganglionosis son anomalías de la inervación del tubo digestivo, identificables con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), distintas de la enfermedad de Hirschsprung. En un estudio prospectivo de pacientes adultos portadores de una constipación crónica pertinaz (CCP), se diagnosticaron dos casos de displasia neuronal (DNI) o hiperganglionosis, motivo de esta presentación. Se complementó el estudio inicial de hematoxilina-eosina con técnicas de IHQ, utilizando anticuerpos contra la proteína S-100 y la enolasa neuronal específica. Se trata de 2 mujeres jóvenes con una constipación refractaria con un enema baritado de doble contraste y manometría anorrectal normales. El tiempo de tránsito colónico mostró un patrón de inercia colónica en ambos casos. Una paciente fue sometida a una esfinteromiectomía anorrectal y la otra a una colectomía total más esfinteromiectomía anorrectal. El control alejado de ambos casos muestra resultados funcionales satisfactorios con un hábito defecatorio normal sin disturbios de la continencia. El estudio de los casos con técnicas de IHQ permitieron re-clasificar el primer caso como una DNI tipo B y al segundo como una Disglanglionosis no clasificable. Los criterios histopatológicos diagnósticos de la DNI tipo B no son aceptados universalmente y su correlación con los síntomas es débil. Los estudios en población pediátrica con CCP muestran una prevalencia muy variable y no es seguro que esta información pueda extrapolarse a pacientes adultos. Se concluye que el diagnóstico de DNI tipo B en adultos es complejo y no existe información suficiente para establecer su relevancia en la práctica clínica y, por tanto, el rol de la cirugía en el manejo de esta condición.

**PALABRAS CLAVES:** *Constipación pertinaz, Hirschsprung, displasia neuronal intestinal*

### SUMMARY

Neuronal intestinal dysplasia is an abnormality of intestinal innervation, different from Hirschsprung disease, that can be recognized with immunohistochemical techniques. We report two female patients with this disease, aged both 31 years, that had a severe constipation. Barium enema and anorectal manometry were normal. Colonic transit time showed a pattern of colonic inertia in both. One patient was subjected to an anorectal sphincter myomectomy and the other, to a colectomy plus anorectal sphincter myomectomy. Long term follow up showed satisfactory results with normal intestinal habit and without incontinence. Immunohistochemical study of the surgical piece classified the first patient as a type B neuronal intestinal dysplasia and the second patient as a non classifiable neuronal intestinal dysplasia. The pathological criteria for the diagnosis of type B neuronal intestinal dysplasia are not universally accepted and the correlation with symptoms is weak. Therefore the diagnosis of this type of dysplasia is complex and the role of surgical treatment is not completely clear.

**KEY WORDS:** *Neuronal intestinal dysplasia, constipation, sphincter myomectomy*

\*Recibido el 20 de abril de 2005 y aceptado para publicación el 27 de septiembre de 2005  
E-mail: gbannura@vtr.net

## INTRODUCCIÓN

La constipación crónica pertinaz (CCP) en adultos se define como aquel estreñimiento intratable de carácter idiopático en ausencia de una megaformación de colon<sup>1</sup>. La biopsia rectal en la evaluación de una CCP en pacientes adultos se plantea en algunos casos de trastornos de la evacuación (outlet obstruction) y frente a la sospecha de una enfermedad de Hirschsprung u otras condiciones asociadas<sup>2</sup>. Existe una variedad de anomalías de la inervación del tubo digestivo que cursan con constipación crónica que no cumplen con los criterios diagnósticos histopatológicos de la enfermedad de Hirschsprung<sup>3-5</sup>. El desarrollo de nuevas técnicas histoquímicas logró la identificación de una serie de alteraciones de la inervación intrínseca del colon conocidas como "disganglionosis"<sup>3</sup>, entre las cuales destaca la displasia neuronal o hiperganglionosis. Descrita inicialmente como displasia neuronal colónica en 1971 por Meier-Ruge<sup>6</sup>, en 1981 se introduce el término de displasia neuronal intestinal (DNI)<sup>7</sup>, debido al potencial compromiso de todo el tracto digestivo. En 1983, Fadda y Meier-Ruge<sup>8</sup> la clasifican DNI tipo A, caracterizada por la aplasia o hipoplasia de la inervación simpática, que clínicamente se expresa como una colitis grave y es exclusiva de la población pediátrica y DNI tipo B, que afecta al plexo parasimpático submucoso, presenta síntomas de constipación de intensidad variable y que puede afectar tanto a niños como a adultos. La DNI es una condición caracterizada por un desorden de la motilidad intestinal no bien conocido, clínicamente es indistinguible de otras anomalías y los hallazgos histopatológicos son relativamente consensuados. En un estudio prospectivo iniciado en 1985 sobre el manejo y la tratamiento de la CCP en adultos se diagnosticaron 11 pacientes portadores de una anomalía congénita de la inervación del colon<sup>9</sup>, de las cuales 9 correspondían a una enfermedad de Hirschsprung<sup>10</sup> y dos a una displasia neuronal o hiperganglionosis (DNI). El motivo de esta presentación es discutir los criterios diagnósticos, la relevancia clínica y las alternativas terapéuticas de esta rara condición en adultos a la luz del manejo de dos pacientes intervenidas que tienen un seguimiento prolongado.

## MATERIAL Y METODO

Uno de los autores (PPM) efectuó una revisión de los cortes histológicos con hematoxilina-eosina (HE), complementando el estudio de hematoxilina-eosina con técnicas de inmuno-histoquímica (IHQ), utilizando anticuerpos contra la proteína S-100 y la

enolasa neuronal específica. No se efectuaron estudios de acetilcolinesterasa.

## CASO CLINICO N° 1

ALR. Mujer, 31 años con antecedentes de constipación crónica pertinaz desde la adolescencia manejada mediante laxantes que progresivamente pierden su efectividad a pesar de dosis crecientes. Hábito defecatorio 1 a 2 veces al mes, con marcada disquecia y episodios de proctorragia defecatoria. Rectosigmoidoscopia, enema baritado de doble contraste, tránsito de intestino delgado y manometría anorrectal normales. Tiempo de tránsito colónico revela una marcada hipomotilidad de predominio derecho, con 43/50 marcadores presentes al 5° día del examen y 5/50 al décimo día. Es sometida a una esfinteromiectomía anorrectal de 6 cm de longitud a 2 cm por encima de la línea pectínea. El informe histopatológico con HE describe áreas de hipertrofia de los plexos, más notorio en el plexo muscular con numerosas células ganglionares. Se observan plexos neurales en todo el espesor de la capa muscular alcanzando hasta la serosa. Diagnóstico: Pseudo-Enfermedad de Hirschsprung del tipo Displasia Neuronal. El estudio con técnicas de IHQ reveló ganglios gigantes con más de 7 células ganglionares en la submucosa, hiperplasia del plexo submucoso, acúmulos en forma de yemas de células ganglionares rodeando los troncos nerviosos y células ganglionares y nervios en la capa muscular interna. Por este motivo fue reclasificada como DNI tipo B (Tabla 1) (Figuras 1 y 2). Controles regulares han confirmado la corrección definitiva del hábito defecatorio con una frecuencia de 1 vez al día sin laxantes, aunque refiere presentar meteorismo abdominal frecuente no acompañado de dolor. Actualmente completa 8 años de seguimiento.

## CASO CLINICO 2

MMF. Mujer, 31 años sometida hace 9 años a una cecostomía de tubo con fines de pexia por un vólvulo cecal agudo. Refiere constipación crónica desde la adolescencia con una frecuencia de evacuaciones cada 15 a 20 días, no corregida por el aporte de fibra dietética y progresiva falta de respuesta a dosis crecientes de diferentes laxantes de contacto. El enema baritado de doble contraste y la manometría anorrectal son informados como normales. El tiempo de tránsito colónico mostró una retención de todos los marcadores radio-opacos que persisten distribuidos en todo el marco colónico el día 5°, se aprecian 20/50 en el colon izquierdo al

**Tabla 1**  
**HALLAZGOS HISTOLÓGICOS**

		<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>
Criterio histopatológico	EM	EM	Colon
Ganglios gigantes (>7) submucosa	Sí	No	No
Hiperplasia plexo submucoso	Sí	No	No
Células ganglionares heterotópicas	no	No	No
Acúmulos células ganglionares rodeando troncos nerviosos	Sí	Sí	Sí
Células ganglionares y nervios en la capa muscular interna	Sí	Sí	Sí

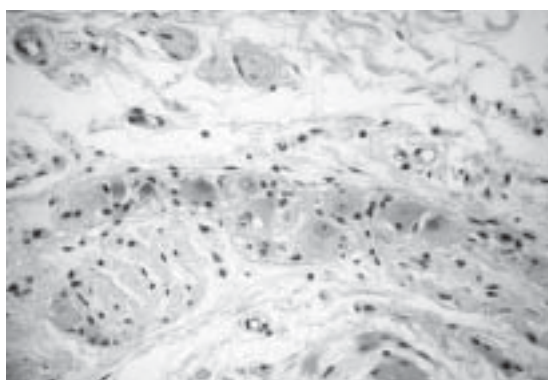
EM: esfinteromiectomía anorrectal.

7° día y 1 marcador en el colon transverso al duodécimo día. Con el diagnóstico de inercia colónica, es sometida a una colectomía total con ileorrecto-anastomosis, efectuándose simultáneamente una esfinteromiectomía anorrectal con fines diagnósticos. El estudio histopatológico del íleon distal y del colon no reveló anomalías, describiéndose plexos neuronales y células ganglionares normales en morfología y cantidad. La biopsia rectal reveló un área de 8 mm en la pieza fijada con marcada hiperplasia neuronal del plexo mientérico. Diagnóstico: PseudoHirschsprung, tipo displasia neuronal. Con las técnicas de IHQ realizadas fue catalogada como Disglanglionosis no clasificable (Tabla 1) (Figuras 3 y 4). Controles regulares en el policlínico muestran una frecuencia de 2 a 3 evacuaciones diarias con continencia plena y episodios de dolor cólico abdominal.

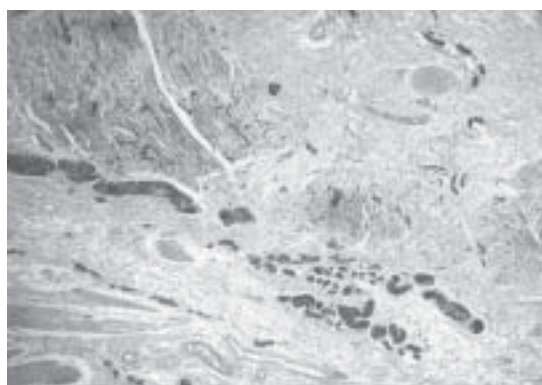
### DISCUSIÓN

Desde un punto de vista clínico, la DNI tipo B es indistinguible de la enfermedad de Hirschsprung

u otras anomalías de la inervación. Los hallazgos histopatológicos señalados por Meier-Ruge<sup>11,12</sup> en la población pediátrica para establecer el diagnóstico de certeza de esta condición son: ganglios gigantes en la submucosa (dos a tres veces el tamaño normal) con más de siete células ganglionares por ganglion; hiperplasia del plexo submucoso; aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas de la lámina propia; células nerviosas heterotópicas en la muscularis mucosae y en la lámina propia; brotes de células nerviosas alrededor de un tronco nervioso; aumento moderado de la actividad de la acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas de la adventicia de las arterias submucosas y células ganglionares y nervios en la capa muscular circular. Desgraciadamente, la correlación entre el grado de alteración morfológica y los síntomas es tan débil, que el significado de los hallazgos histopatológicos no es categórico ni es aceptado universalmente. Por otra parte, la gran mayoría de los estudios efectuados son en niños y el 95% de los casos de DNI tipo B diagnosticados en recién nacidos o lactantes menores, desapare-



*Figura 1.* Hematoxilina-Eosina 200x. Ganglio nervioso submucoso gigante, con más de siete células ganglionares.



*Figura 2.* S-100 40x. Hiperplasia del plexo nervioso submucoso y mientérico, con presencia de filetes nerviosos en capa muscular interna.

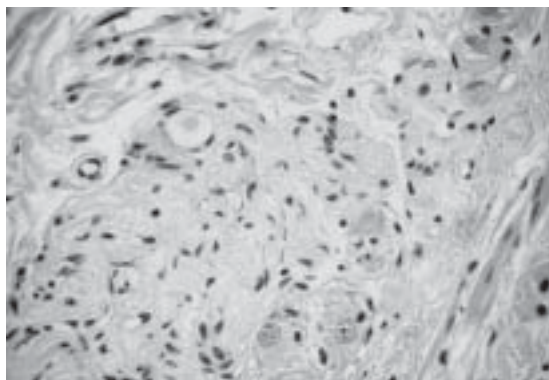


Figura 3. Hematoxilina-Eosina 200x. Filete nervioso prominentemente rodeado por células ganglionares aisladas.

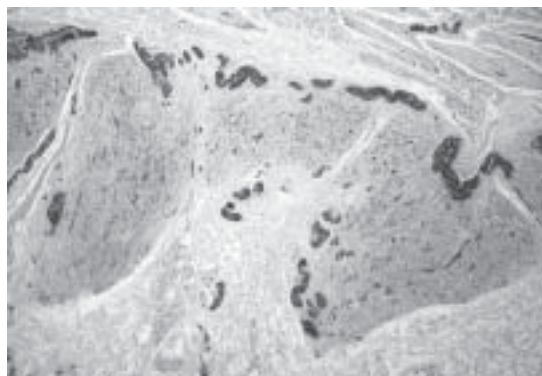


Figura 4. S-100 40x. Hiperplasia del plexo mientérico, con presencia de filetes nerviosos en capa muscular interna.

cen durante el primer año de vida como parte de la maduración fisiológica<sup>11</sup>.

La incidencia de la DNI tipo B en la población pediátrica evaluada por constipación varía entre 0,3% y 40,6% en las distintas series publicadas, lo que refleja la utilización de criterios diagnósticos muy disímiles<sup>7,13,14</sup>. Algunos autores consideran como obligatorios dos criterios mayores: 1. Hiperplasia del plexo submucoso y 2. Aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas alrededor de los vasos sanguíneos<sup>14</sup>. Esto explica porqué las diferentes series, que incluyen miles de niños estudiados por constipación, concluyen que entre el 30 y el 60% de los casos son inclasificables, incluso por los mismos autores que definieron los criterios morfológicos de esta condición<sup>4,6-8</sup>.

En nuestros dos casos, se han utilizado los hallazgos morfológicos de la muestra fijada y teñida con HE, la cual fue reclasificada con el auxilio de técnicas de IHQ. De acuerdo a esto, el primer caso cumple satisfactoriamente con varios criterios diagnósticos, mientras que el segundo caso es más discutible (Tabla 1). ¿Es razonable extrapolar estos criterios a la población adulta? La información de la DNI tipo B en pacientes adultos es escasa y poco consistente. Stoss y Meier-Ruge<sup>15</sup> analizan una serie de 64 pacientes entre 16 y 74 años, de los cuales 41 son portadores de una CCP, 23 tienen una diverticulosis y 15 sirvieron como controles. Los autores señalan que los hallazgos de los estudios de IHQ mostraron una disganglionosis en 36, 21 y 0, respectivamente, concluyendo que los adultos con DNI tipo B presentan los hallazgos característicos de la DNI en niños y que esta anomalía estaría presente en la fisiopatología de la CCP y de la diverticulosis en adultos. Voderholzer<sup>16</sup>, en cambio, niega la existencia de la DNI tipo B. Estos

autores compararon 27 pacientes entre 16 y 88 años de edad con una CCP secundaria a una inercia colónica, demostrada por el tiempo de tránsito colónico, con 23 normales con una distribución etaria similar. Las muestras de tejido analizadas mediante técnicas de IHQ (proteína S 100, acetilcolinesterasa y deshidrogenasa láctica) no mostraron diferencias significativas en el número de células ganglionares por ganglion ni el número de células ganglionares por mm de tejido submucoso entre ambos grupos. Koletzko<sup>17</sup>, intentando correlacionar los síntomas con la manometría anorrectal y los hallazgos histopatológicos en 57 niños portadores de una DNI, concluye que estos criterios son de escaso valor en la toma de decisiones y no deben influenciar el tratamiento quirúrgico.

De acuerdo a lo anterior, el diagnóstico de DNI tipo B en adultos es complejo y no existe información suficiente para establecer su relevancia en la práctica clínica. La radiología no tiene un patrón característico y generalmente es informado como normal<sup>18,19</sup>. La sospecha podría plantearse en un paciente con CCP cuya manometría anorrectal no apoya el diagnóstico de una aganglionosis congénita. En general sólo el estudio de la biopsia rectal permite plantear la existencia de una DNI tipo B, cuya correlación con la clínica es muy débil. En cuanto al tratamiento de estos pacientes la evidencia es pobre y errática. En una de nuestras pacientes la esfinteromiectomía anorrectal ha tenido una respuesta favorable y prolongada, lo que podría sugerir un compromiso muy corto de la enfermedad en el segmento distal del recto. Aunque la colectomía total en el segundo caso muestra resultados funcionales satisfactorios luego de un seguimiento de más de 8 años, no es posible afirmar que este sea el tratamiento adecuado en otros pacientes con DNI tipo B. Considerando el nivel y la profundidad

del conocimiento que existe sobre esta condición en la actualidad, parece lógico individualizar el tratamiento de acuerdo a la severidad de los síntomas, quedando por aclarar cual es el rol específico de la cirugía en el manejo de la DNI en adultos.

### REFERENCIAS

1. Bannura G. Constipación crónica pertinaz ¿un problema quirúrgico? Rev Méd Chile 2002;130: 803-8.
2. Bannura G. Estudio y tratamiento de la constipación crónica pertinaz. Rev Chil Cir 1998; 50: 139-47.
3. Qualman SJ, Murray R. Aganglionosis and related disorders. Human Pathology 1994; 25: 1141-9.
4. Meier-Ruge WA. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. Virchows Archiv A Pathol Anat 1992; 420: 171-7.
5. Heitz PU, Komminoth P. Biopsy diagnosis of Hirschsprung's disease and related disorders. En Williams GT, Gastrointestinal Pathology. Berlin, Springer-Verlag 1990; 257-74.
6. Meier-Ruge WA. Zur ein Erkrankungsbild des colon mit Hirschsprung symptomatic. Verh Dtsch Ges Path 1971; 55: 506-10.
7. Schärli AF, Meier-Ruge WA. Localized and disseminated forms of neuronal intestinal dysplasia mimicking Hirschsprung's disease. J Ped Surg 1981; 16: 164-70.
8. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge WA, Schärli AF, Daum R. Neuronale intestinale dysplasie. Eine kritische 10 jahres analyse klinischer und biopischer diagnostik. Z Kinderchir 1983; 38: 305-11.
9. Bannura G, Contreras J, Pisano R. Resultados de la esfinteromiectomía anorrectal en el manejo de la constipación crónica pertinaz. Rev Chil Cir 1997; 49: 532-6.
10. Bannura G, Pisano R, Contreras J, Melo C, Soto D. Hirschsprung en adultos. Rev Chil Cir 2001; 53: 347-55.
11. Meier-Ruge WA, Gambazzi F, Käufeler RE, Schmid PC, Schmidt ChP. The neuropathological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (NID B). Eur J Pediatr Surg 1994; 4: 267-73.
12. Meier-Ruge WA, Brönnimann PB, Gambazzi F, Schmid PC, Schmidt ChP, Stoss F. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). Virchows Arch 1995; 426: 549-56.
13. Schofield DE, Yumis EJ. Intestinal neuronal dysplasia. J Pediatr Gastroenterol 1991; 12: 182-9.
14. Martucciello G, Caffarena PE, Lerone M, Mattioli G, Barabino A, Bisio G *et al.* Neuronal intestinal dysplasia: clinical experience in italian patients. Eur J Pediatr Surg 1994; 4: 287-92.
15. Stoss F, Meier-Ruge W. Experience with neuronal intestinal dysplasia (NID) in adults. Eur J Pediatr Surg 1994; 4: 298-302.
16. Voderholzer WA, Wiebecke B, Gerum M, Müller-Lissner SA. Dysplasia of the submucous nerve plexus in slow-transit constipation of adults. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 755-9.
17. Koletzko S, Ballauff A, Hadziselimovic F, Enck P. Is histological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia related to clinical and manometric findings in constipated children? Results of a pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17: 59-65.
18. Prakash U, MacLeod DAD, Ramesar KCRB, Greig JD. Neuronal intestinal dysplasia in an adult. J R Coll Surg Edinb 1997; 42: 140-1.
19. Munakata K, Fukuzawa M, Nemoto N. Histologic criteria for the diagnosis of allied diseases of Hirschsprung's disease in adults. Eur J Pediatr Surg 2002; 12: 186-91.