



## COMUNICACION CLÍNICA

### Ganglionitis mientérica idiopática con anticuerpos anti-Hu sin neoplasia

### Idiopathic myenteric ganglionitis with anti-Hu antibodies without neoplasia

F.R. Pampín-Huerta<sup>a,\*</sup>, C. Delgado-Sotorriño<sup>b</sup>, A.M. Díaz-Lamas<sup>a</sup>, J.C. García-Martín<sup>c</sup>, V. Rodríguez López<sup>a</sup> y A. Ayúcar-Ruiz de Galarreta<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 4 de abril de 2013; aceptado el 20 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 11 de julio de 2013

La ganglionitis mientérica (GM) es una entidad rara causante de seudoobstrucción intestinal crónica (POIC) y, generalmente secundaria a otros procesos patológicos<sup>1</sup>. Describimos un caso excepcional de GM de origen idiopático con anticuerpos onconeuronales (AcON) anti-Hu positivos sin neoplasia asociada.

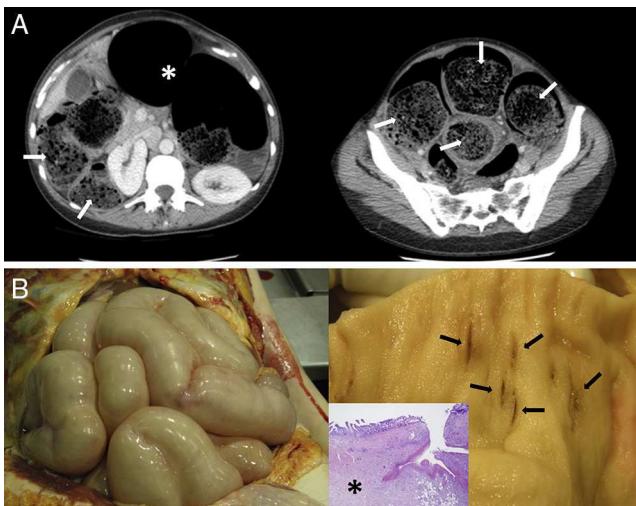
Mujer de 49 años, que acude a Urgencias por un cuadro de náuseas y vómitos de una semana, con abdomen distendido, timpánico y doloroso. Presenta estreñimiento de 5 años de evolución que precisaba en los 2 últimos un enema cada 48 h para la expulsión de las heces. Sin antecedentes familiares parecidos, ni hábitos tóxicos, ni toma de fármacos, ni laxantes, ni viajes al extranjero. Se realizó tomografía computarizada (TC) que evidenciaba un dolicomegasigma y abundantes fecalomás en colon con disminución de la luz hasta ampolla rectal (fig. 1A). Tras fracasar el tratamiento conservador se realizó una colectomía subtotal hasta sigma distal con anastomosis ileosigmoidea. La cirugía confirmó un megacolon impactado por fecalomás pétreos. La anatomía patológica de la pieza mostraba la desaparición focal de las neuronas ganglionares del plexo mientérico de

Auerbach con un intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario a ese nivel, la inmunohistoquímica con calretinina confirmó la ausencia de neuronas y la presencia de linfocitos T (LT) CD4 y CD8. Presentó una evolución tórpida con una pérdida de peso en el primer mes poscirugía de 15 kg de peso, y múltiples ingresos por desnutrición y alteraciones iónicas severas que requerían soporte nutricional y electrolítico parenterales. El cuadro se sospechó secundario a malabsorción intestinal como consecuencia de hipomotilidad y dilatación del intestino delgado (ID) causada por la misma agangliosis descrita en el colon extirpado. Para realizar el diagnóstico diferencial de causas de seudoobstrucción intestinal por alteración del plexo mientérico se solicitó TC que incluía tórax, serologías incluyendo virus y *Trypanosoma cruzi*, estudio de autoinmunidad, AcON y endoscopia digestiva alta y baja con realización de biopsias. Ante la posibilidad de un proceso autoinmune subyacente se inició terapia esteroidea antes de disponer de todos los resultados, añadida al soporte nutricional y los prokinéticos. Inesperadamente las biopsias evidenciaron células ganglionares en las muestras tomadas desde esófago hasta el íleon neotestinal y recto; la TC mostró dilatación de todo el ID y ampolla rectal, sin neoplasias torácicas ni abdominales; únicamente fueron positivos los anticuerpos anti-Hu.

Se estableció la sospecha diagnóstica de neuropatía visceral intestinal adquirida inflamatoria o GM. Abandonó la

\* Autor para correspondencia.

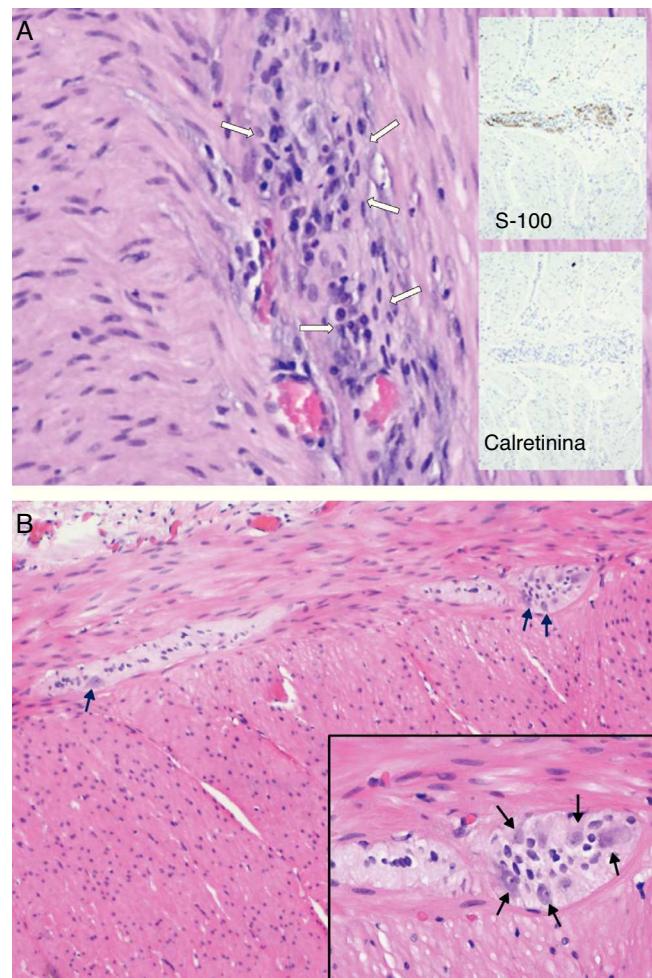
Correo electrónico: [\(F.R. Pampín-Huerta\).](mailto:franpampin@yahoo.es)



**Figura 1** A) TC abdómino-pélvico: dolicomegasigma (asterisco blanco) y fecalomas (flechas blancas). B, izquierda) Gran dilatación de asas intestinales en el estudio autópsico. B, derecha) Úlceras en ID (flechas negras) e imagen microscópica (asterisco negro) de una de ellas (hematoxilina-eosina  $\times 4$ ).

terapia esteroidea por decisión propia. A los 6 meses reingresó por diarrea y desnutrición, se instauró el tratamiento de los ingresos previos y tras una evolución favorable a los 12 días presentó fiebre sin inestabilidad hemodinámica. Se cursaron muestras para cultivos sin iniciar antibioterapia por estabilidad clínica y ausencia de foco infeccioso. A las 24 h ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el diagnóstico de shock séptico iniciando antibioterapia de amplio espectro. Microbiología informó de la presencia de bacilos gramnegativos (BGN) en la tinción de los hemocultivos extraídos el día previo. Falleció a las 9 h del ingreso en UCI por fracaso multiorgánico.

El estudio autópsico describía delgadez extrema, sin panículo adiposo y escasa masa muscular; gran dilatación de asas intestinales (fig. 1B), bridadas por la cirugía previa y ascitis serosa. En el estudio histológico desde el esófago hasta la anastomosis ileosigmoidea existía desaparición parcial y focal de las neuronas ganglionares del plexo mientérico de Auerbach (igual que en la pieza de colectomía previa) e intenso infiltrado inflamatorio de LT en torno a las neuronas presentes (fig. 2A). El plexo submucoso de Meissner estaba conservado, aunque focalmente se observaba un leve infiltrado de LT. La localización de la afectación a nivel del plexo de la capa muscular explicaba por qué las biopsias mostraban células ganglionares, ya que eran muestras de mucosa y submucosa. Estos hallazgos justificaban la alteración en la motilidad, acumulación del contenido y dilatación de asas intestinales; favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano y contribuyendo a la desnutrición secundaria. Otro hallazgo importante consecuencia de lo previo fue la presencia difusa de úlceras en el ID, con destrucción de la mucosa e intenso componente inflamatorio, focalmente formaban fisuras profundas que llegaban al tejido adiposo de la subserosa, sin perforar a la cavidad abdominal (fig. 1B). Consideramos que esta enteritis pudo ser la puerta de entrada de los BGN causantes de la sepsis.



**Figura 2** A) Plexo mientérico con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (flechas blancas) y ausencia de células ganglionares (hematoxilina-eosina  $\times 10$ ). Inmunohistoquímica con S-100 positiva en fascículos nerviosos y calretinina negativa por ausencia de células ganglionares. B) Plexo mientérico normal con células ganglionares (flechas negras) (hematoxilina-eosina  $\times 4$  y  $\times 40$ ).

En el estudio exhaustivo de los pulmones no se evidenció neoplasia, así como tampoco en otras localizaciones estudiadas.

La POIC es un síndrome raro caracterizado por la alteración en la propulsión gastrointestinal con signos y síntomas de obstrucción en ausencia de lesión oclusiva. Puede clasificarse como secundaria o idiopática (POICI)<sup>2</sup>. En la motilidad digestiva están involucrados el sistema nervioso entérico (SNE), el simpático y parasimpático, la contractilidad del músculo liso (ML) y la actividad de marcapasos de las células intersticiales de Cajal (CIC). La alteración aislada o combinada de cualquiera de ellos ocasionará una disfunción en la propulsión<sup>2,3</sup>.

La mayoría de los casos de POICI son esporádicos, aunque se han descrito formas familiares. Según corresponda la afectación predominante al ML, CIC o SNE la POICI se clasificará en miopática, mesenquimopática y neuropática respectivamente<sup>2,3</sup>.

La POIC neuropática a su vez se puede clasificar en 2 formas principales: *a)* inflamatorias, en las que se identifica un infiltrado inflamatorio significativo en los ganglios entéricos o en los mismos nervios; y *b)* degenerativas, caracterizadas por la evidencia de aspectos neurodegenerativos en ausencia de una respuesta inflamatoria identifiable<sup>2</sup>.

El infiltrado de linfocitos y células plasmáticas que caracteriza a las inflamatorias implica a cualquiera de los dos plexos ganglionares, aunque principalmente al mientérico (GM) y axones del SNE<sup>2-4</sup>. Generalmente la GM es secundaria a síndromes paraneoplásicos (carcinoma broncopulmonar de células pequeñas, carcinoide, neuroblastoma, y timoma), enfermedades infecciosas (enfermedad de Chagas), neurológicas (encefalomieloneuropatía), conectivopatías (esclerodermia) y enfermedades inflamatorias intestinales<sup>4</sup>. Sin embargo, algunos casos pueden ser de origen idiopático<sup>1,5-7</sup>.

La inmunohistopatología muestra un infiltrado compuesto por LT CD4 y CD8 que se identifica tanto en las GM idiopáticas como en las secundarias. Esta GM linfocítica se asocia a cambios neuronales indicativos de degeneración y pérdida, alcanzando la depleción completa de células ganglionares en las formas más graves (agangliosis adquirida)<sup>1,2,6</sup>. Además, los pacientes con GM linfocítica desarrollan una respuesta humoral caracterizada por anticuerpos antinucleares neuronales de tipo 1 (ANNA-1), anti-Hu y anti-YO<sup>2,4</sup>. De Giorgio et al. en sus revisiones señalan la utilidad de la detección de estos anticuerpos en el suero para el diagnóstico de las GM. Explican como posibles mecanismos de la disfunción neuronal la expresión de un antígeno viral en el entorno neural entérico, el mimetismo molecular (antígenos onconeuronales), y la función ejercida por la autoinmunidad celular y humoral. Esto justifica la utilidad de un curso corto de esteroides u otra terapia inmunsupresora<sup>4</sup>.

Los ACON son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en las células tumorales y en las neuronas de determinadas áreas del sistema nervioso, los anti-Hu en concreto se asocian en un 75% de las ocasiones al cáncer broncopulmonar de células pequeñas formando parte la POIC de un síndrome neurológico paraneoplásico<sup>8</sup>.

En conclusión, la POIC es una entidad rara, siendo la GM idiopática una causa poco frecuente de la misma. Los ACON son de utilidad para su diagnóstico, asociándose en la mayor parte de los casos a una neoplasia conocida u oculta<sup>4</sup>. En la literatura solo existen 6 casos descritos, como el nuestro, de

POIC con ACON anti-Hu sin neoplasia<sup>6-10</sup>. Además, queremos destacar el potencial papel terapéutico de los tratamientos inmunsupresores en estos cuadros.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, de Ponti F, Salvioli B, Tonini M, et al. Clinical and morphofunctional features of idiopathic myenteric ganglionitis underlying severe intestinal motor dysfunction: A study of three cases. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2454-9.
2. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 2004;53:1549-52.
3. De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: Morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:515-31.
4. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Stanghellini V, de Ponti F, Corinaldesi R, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 2004;126:1872-83.
5. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cagliandro RF, Arrigoni A, Santini D, et al. Idiopathic myenteric ganglionitis underlying intractable vomiting in a young adult. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:613-6.
6. Smith VV, Gregson N, Foggensteiner L, Neale G, Milla PJ. Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. *Gastroenterology*. 1997;112:1366-71.
7. Basilico G, Gebbia C, Peracchi M, Velio P, Conte D, Bresolin N, et al. Cerebellar degeneration and hearing loss in a patient with idiopathic myenteric ganglionitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:449-52.
8. Amiot A, Joly F, Messing B, Sokol H, Lavergne-Slove A, Delattre JY, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction and anti-Hu syndrome: 13 years of follow-up without neoplasia. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:51-5.
9. Briellmann RS, Sturzenegger M, Gerber HA, Schaffner T, Hess CW. Autoantibody-associated sensory neuropathy and intestinal pseudo-obstruction without detectable neoplasia. *Eur Neurol*. 1996;36:369-73.
10. Horoupien DS, Kim Y. Encephalomyeloneuropathy with ganglionitis of the myenteric plexuses in the absence of cancer. *Ann Neurol*. 1982;11:628-32.