



Diarreas congénitas: entidades olvidadas

Congenital diarrheal disorders: forgotten entities



¹**Dra. Mary Paz Vargas Hernández**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7238-4478>

²**Dra. Mariana Boschini Páez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3997-0867>

³**Dr. Luis Fernando Ulloa Velásquez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-6240-5578>

Recibido
07/07/2021

Corregido
15/07/2021

Aceptado
20/07/2021

RESUMEN

Las diarreas congénitas son trastornos hereditarios que causan diarrea grave persistente en los lactantes, que a menudo llevan a falla intestinal con desenlace fatal si su diagnóstico no es temprano. Estos trastornos generalmente afectan el epitelio intestinal o sus mecanismos de transporte, ya sea afectando las enzimas digestivas, el sistema inmune o los canales de intercambio de electrolitos. El diagnóstico definitivo de estas enfermedades generalmente incluye estudios genéticos, sin embargo, la biopsia intestinal juega un papel fundamental en la orientación al mismo. Esta revisión presenta un resumen de estas entidades, con énfasis en las más frecuentes a nivel mundial.

PALABRAS CLAVE: congénito; diarrea; deficiencia enzimática; biopsia intestinal.

ABSTRACT

Congenital diarrheal disorders are inherited diseases that cause severe persistent diarrhea in infants, often leading to fatal bowel failure if not diagnosed early. These generally affect the intestinal epithelium or its transport mechanisms, either affecting digestive enzymes, the immune system, or electrolyte exchange channels. The definite diagnosis of these diseases generally includes genetic studies; however, intestinal biopsy plays a fundamental role in guiding it. This review presents a summary of these entities, with emphasis on the most frequent worldwide.

KEYWORDS: congenital; diarrhea; enzyme deficiency; intestinal biopsy.



¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16380](#). Correo: mpvargash@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16326](#). Correo: mboschinipaez@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16146](#). Correo: luisfulloa94@outlook.com

INTRODUCCIÓN

La diarrea es una afección frecuente durante la infancia, sin embargo, este no es el caso durante el período neonatal. Durante este período, las complicaciones y severidad de la enfermedad diarreica no deben subestimarse, ya que se puede estar ante un cuadro de enteropatía infantil. Estas son un grupo de enfermedades que causan diarrea crónica grave, que por lo general inician en la primera semana de vida y tienen el potencial de complicaciones fatales para el lactante afectado (1).

Para el estudio de las diarreas de la infancia, es útil dividir la enfermedad en: 1) diarreas adquiridas o, 2) trastornos diarreicos congénitos (TDC). Los TDC representan enteropatías heterogéneas, que típicamente se presentan con diarrea incesante en los primeros meses de vida. Estos TDC son patologías graves heredadas de por vida, causados predominantemente por mutaciones hereditarias autosómicas recesivas que resultan en diarrea secretora u osmótica. Son causas poco frecuentes de diarrea crónica devastadora en los bebés y se asocian típicamente con intolerancia alimentaria y malabsorción (2–4).

Esta revisión tiene como objetivo proveer una actualización en la nomenclatura y clasificación de la enfermedad diarreica en la infancia, con énfasis en la etiología y manejo de los TDC más frecuentes.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed, Google Académico, Scielo y Cochrane, utilizando palabras y frases clave como “diarrea congénita”, “diarrea monogénica”, “microvellosidades”, “penachos”. Se

seleccionaron los artículos publicados entre los años 2017 y 2021. No hubo restricción en cuanto al idioma inglés y español de las publicaciones, no se utilizaron las escritas en otros idiomas. Se eliminaron los artículos duplicados. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos inicialmente escogidos para ampliar la información disponible. Se revisaron las publicaciones seleccionadas mediante el análisis del resumen y texto completo y se identificaron las más relevantes en el tema.

DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud define la diarrea como 3 o más deposiciones blandas o líquidas por día o un aumento en la frecuencia. Esta definición no incluye el paso de heces blandas y pastosas de los bebés amamantados. Una definición reciente ha clasificado la diarrea en los recién nacidos como un volumen de heces de más de 20 ml/kg/día. Cualquier desviación del patrón de heces de rutina, aumento del volumen de heces y evidencia clínica asociada de deshidratación y anomalías electrolíticas son de utilidad clínica para hacer el diagnóstico de diarrea en esta población (4,5).

Típicamente, la diarrea se define como aguda, cuando la diarrea dura menos de 2 semanas, o crónica, cuando la diarrea persiste durante más de 2 semanas. El término diarrea persistente también se utiliza para indicar una diarrea que dura más de dos semanas después de una infección o en relación con una disfunción entérica ambiental (4). Además, las diarreas se pueden clasificar de acuerdo con su tipo de la siguiente forma:

- **Diarrea osmótica:** solutos o nutrientes no absorbidos o parcialmente absorbidos que ejercen presión osmótica, aumentando la carga de solutos intraluminales y causando diarrea. Es importante resaltar que toda diarrea implica fuerzas osmóticas, por lo tanto, se prefiere utilizar el término diarrea inducida por la dieta, el cual es un poco más preciso. La diarrea inducida por la dieta se caracteriza por una brecha osmótica en las heces elevada (> 100 mOsm) (4,5).
- **Diarrea secretora:** diarreas causadas por la secreción de iones activos en la luz intestinal. Un término también impreciso ya que no describe las diarreas acuosas con alto contenido de sal causadas por defectos en la absorción intestinal de sodio (como se observa en las diarreas congénitas de sodio y en algunas de etiología viral, por ejemplo). Se prefiere en este caso, utilizar el término diarrea relacionada con el transporte de electrolitos. Algunos ejemplos de esta son las diarreas congénitas de cloruro o sodio. Este tipo de diarrea tiene una brecha osmótica en las heces baja (< 50 mOsm) o concentraciones altas de antitripsina a-1 en las heces. Esta proteína es resistente a las proteasas y, por lo tanto, cuando aumenta, refleja la condición de aumento de la secreción. Las bajas concentraciones de elastasa en las heces es otra posible característica de este tipo de diarrea. La elastasa dietética no suele digerirse y se diluye en estados de secreción aumentados (4,5).
- **Diarrea mixta:** no es secretora ni osmótica y tiene un espacio intermedio osmótico en las heces (50-100 mOsm) (4).

Por otro lado, es importante definir las heces según su aspecto (4):

- **Heces acuosas:** heces que se caracterizan por un alto contenido de líquido, a menudo con muy poca forma, que puede confundirse con orina.
- **Heces grasas:** heces que suelen tener mal olor, pueden tener un aspecto voluminoso o "esponjoso", son de color pálido y/o tienen manchas de grasa fecal presentes.
- **Heces sanguinolentas:** heces que contienen sangre gruesa mezclada con las heces.

CAUSAS Y CLASIFICACIÓN

La etiología de la diarrea crónica varía. Las diarreas adquiridas pueden desarrollarse en la etapa posnatal o pueden tener su origen en el útero, tienen gravedad variable, condiciones comórbidas y patogénesis subyacente. Los trastornos adquiridos post natalmente suelen ser infecciosos (virus, bacterias o, con menor frecuencia, parásitos entéricos comunes), o causados por trastornos alérgicos inducidos por la exposición a alérgenos alimentarios como, por ejemplo, la proteína de la leche de vaca. Por otro lado, existe un grupo de trastornos de diarrea crónica que suele ocurrir en la primera infancia y puede denominarse como "diarrea congénita". Son trastornos hereditarios y monogénicos que causan diarrea crónica, grave y persistente en los lactantes y, a menudo, conducen a una insuficiencia intestinal potencialmente mortal. Muchos pacientes en este grupo se ven afectados por trastornos que alteran principalmente el epitelio intestinal o afectan secundariamente la función epitelial intestinal.

Los trastornos diarreicos monogénicos pueden clasificarse ampliamente en 5 categorías principales, según distintas bibliografías, que reflejan una fisiopatología común, aunque sigue habiendo una superposición entre varias de estas categorías (3-8).

1. Trastornos del transporte epitelial de nutrientes y electrolitos

Las alteraciones en las proteínas de transporte epitelial representan algunas de las diarreas congénitas más prevalentes y conocidas en este subgrupo. Éstos abarcan variantes de transportadores de electrolitos puros (como el intercambiador de Cl/HCO₃⁻, que provocan diarrea congénita por cloruro; el intercambiador de Na⁺/H⁺, que produce diarrea congénita de sodio; y cotransportadores de electrolitos – nutrientes, tales como SGLT1, que dan como resultado una pérdida de absorción de sodio y glucosa). Estos trastornos generalmente presentan un epitelio estructuralmente intacto y un borde en cepillo con una proporción normal entre vellosidades y criptas. La diarrea congénita por cloruro es producto de una mutación en el gen SLC26A3 que codifica el intercambiador cloruro/bicarbonato, el cual, si está ausente o defectuoso, produce una pérdida de cloruro en las heces con una diarrea acuosa voluminosa, que comienza en el útero y asocia polihidramnios durante el embarazo. Se conocen 30 mutaciones diferentes en el gen SLC26A3. La diarrea congénita de sodio, al igual que la anterior, tiene un inicio intrauterino y los bebés a menudo nacen con asas intestinales dilatadas llenas de líquido. Se caracteriza por un alto contenido de sodio fecal e induce una acidosis metabólica. Este trastorno se debe a mutaciones recesivas del gen

SLC9A3 y este defecto genético fue responsable del funcionamiento anormal del antiportador 3 de Na⁺/H⁺, intercambiador de Na⁺/H⁺ del borde en cepillo intestinal principal (2,4,9).

2. Trastornos de las enzimas epiteliales y del metabolismo

Alteraciones en una serie de importantes enzimas involucradas tanto en la absorción de nutrientes como en el metabolismo de las células epiteliales dan como resultado una diarrea grave. Los defectos en las enzimas del borde en cepillo involucradas en la digestión de carbohidratos, como la lactasa y la sacarosa - isomaltasa, resultan en una diarrea inducida por la dieta que comienza después de la ingesta de fórmulas o alimentos que contienen carbohidratos. Los trastornos de estas enzimas del borde en cepillo muestran una histología intestinal muy normal después de la biopsia. Existe también dentro de esta categoría, un trastorno diarreico relacionado con una mutación que produce una pérdida en la función de la DGAT1, enzima involucrada en la formación de triglicéridos celulares. Las mutaciones bialélicas con pérdida de función en DGAT1 humano dan como resultado una diarrea congénita grave y enteropatía con pérdida de proteínas. En este trastorno, se presenta una cierta pérdida de la estructura de las microvellosidades del borde en cepillo en las biopsias, aunque no está claro si esto persiste en ausencia de lípidos enterales. Otros trastornos del transporte o metabolismo de grasas que son el resultado de mutaciones en proteínas implicadas en la absorción de grasas a través del epitelio, como la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales que da lugar a abetalipoproteinemia, apolipoproteína B

que produce hipobetalipoproteinemia o enfermedad de retención de quilomicrones (4,10).

3. Trastornos del tráfico epitelial y de la polaridad

Varios trastornos del tráfico epitelial y de la polaridad provocan diarrea de inicio temprano, que suele aparecer en los primeros meses de vida. Todos los trastornos tienen una herencia autosómica recesiva. Los dos trastornos mejor descritos son la enfermedad por inclusión microvellositaria (EIM) y la enteropatía congénita en penacho (ECP). La EIM es una alteración congénita severa del epitelio intestinal. Presenta una mutación común, en la mayoría de los pacientes investigados, en el gen MYO5B que codifica para la proteína Myosin Vb, involucrada en el transporte de proteínas hacia la superficie celular y en la polaridad celular. 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. Hasta el momento se han descrito alrededor de 40 mutaciones diferentes en pacientes con EIM esporádica. Recientemente, se han asociado mutaciones en otros dos genes con formas variantes de EIM: STX3 (un fenotipo similar pero más leve a las mutaciones MYO5B y STXBP2. La ECP es el resultado de la pérdida de función en la proteína de adhesión y señalización epitelial (EPCAM) en un 74% de las veces y el resultado de una mutación en el inhibidor de serina peptidasa Kunitz tipo 2 (SPINT2) en el 24%, presentándose esta última en una forma sindrómica de la enfermedad. La ECP causa una diarrea severa con pérdida de sodio que generalmente se presenta desde el nacimiento hasta los 3 meses

de vida. Otros trastornos que involucran defectos estructurales epiteliales incluyen mutaciones descritas recientemente en el gen TTC7A, que conduce a la pérdida de la polaridad apico-basal del enterocito, apoptosis de la base de las criptas, atrofia e inflamación crónica de las criptas y vellosidades, y mutaciones de TTC37, que resultan en la atrofia de las vellosidades de leve a grave e infiltrado inflamatorio variable en la biopsia (4,11-13).

4. Trastornos de la función de las células enteroendocrinas

Los trastornos clasificados como endocrinopatías entéricas son el resultado de una pérdida del destino adecuado de las células enteroendocrinas o de defectos generalizados en el procesamiento de las hormonas intestinales. En conjunto, estos trastornos dan como resultado una diarrea de malabsorción generalizada que requiere nutrición parenteral durante los primeros años de vida, aunque los síntomas diarreicos persisten quizás de forma indefinida (4,14).

5. Enteropatías asociadas a la desregulación inmunitaria

Estudios genéticos recientes han aumentado rápidamente el número de trastornos monogénicos, incluidos FOXP3, ICOS, IL10R, TRIM22 y ARPC1B, que causan desregulación del sistema inmunológico y, posteriormente, inflamación y enteropatía en el intestino. Los trastornos intestinales inmunomediados se presentan con una amplia variedad de manifestaciones, pero todos tienen diarrea sanguinolenta o acuosa, y con frecuencia se asocian con enfermedad sistémica y afectación

multiorgánica. Muchos de estos trastornos se han clasificado como enfermedad intestinal inflamatoria de inicio infantil (1,4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la diarrea crónica grave del recién nacido o lactante es un gran desafío ya que esta puede ser potencialmente mortal y se requiere realizar un diagnóstico diferencial entre una amplia cantidad de afecciones diferentes. Un diagnóstico rápido y específico en muchas ocasiones es obligatorio para iniciar, de manera inmediata, los tratamientos necesarios que en algunos casos se requieren para evitar complicaciones mortales. En algunos de los trastornos, el diagnóstico puede ser complejo debido a la heterogeneidad del fenotipo clínico o presentaciones atípicas de las mismas por lo que en estos casos, no solo se debe hacer un diagnóstico histológico, muchas veces invasivo y desafiante, si no también recurrir a estudios de genética molecular, los cuales pueden contribuir de manera significativa a un diagnóstico rápido y menos invasivo. Dado el avance reciente en las tecnologías genéticas y el acceso mejorado a las pruebas de genoma completo, los pacientes pueden ser identificados por genética incluso antes de la identificación de los hallazgos de la mucosa. Es sabido que el diagnóstico correcto de estas afecciones a menudo ha sido prolongado o difícil de alcanzar, lo que se suma a la importante carga económica del manejo y tratamiento de estas (6,7,11).

Previo al año 2008, la disponibilidad de pruebas diagnósticas genéticas era limitada y muchos de los trastornos diarreicos graves tenían el diagnóstico de "diarrea crónica de etiología desconocida". En ese entonces, los pacientes cursaban con cuadros clínicos asociados a altos niveles de morbilidad y hospitalizaciones costosas y prolongadas.

La comprensión de la base genética subyacente de estos trastornos ha revolucionado gracias a la disponibilidad de secuenciación de próxima generación. Aunque son costosas, las nuevas técnicas genéticas, moleculares e histoquímicas pueden ofrecer vías adicionales para el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto de los trastornos subyacentes (4,7). Según la posible etiología, así las pruebas específicas necesarias para llegar al diagnóstico definitivo. El momento en el que se presenta la diarrea orienta a las posibles causas y enfoques diagnósticos. Según la historia y el curso clínicos, se puede sospechar de una diarrea congénita. Es importante recopilar información que incluya antecedentes y pruebas prenatales, edad al inicio de los síntomas, naturaleza de los síntomas, manifestaciones extraintestinales, historial de nutrición y dieta, y antecedentes familiares completos, incluida cualquier evidencia de consanguinidad y origen étnico. La diarrea que se presenta temprano o inmediatamente después del parto en bebés a término o prematuros debe impulsar la evaluación de diarreas o enteropatías congénitas, enterocolitis necrotizante o anomalías anatómicas. Cuando la diarrea es menos severa y se presenta más tarde en la infancia, el estudio inicial debe enfocarse en investigar etiologías adquiridas comunes, como infecciones, alergia a la proteína de la leche de vaca o síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, entre otras. A nivel mundial, los patógenos virales son los agentes más comunes responsables de la diarrea infecciosa de los lactantes. En países, principalmente de bajos ingresos, los patógenos bacterianos entéricos como *Salmonella enterica*, *Shigella* spp, *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli* patógena son también un factor significativo. El estudio de las diarreas congénitas se inicia después de la exclusión de una diarrea adquirida (4,5).

Dentro de las pruebas iniciales en el estudio de los trastornos diarreicos están las pruebas séricas de laboratorio las cuales deben incluir hemograma completo, electrolitos séricos, marcadores inflamatorios, pruebas de función hepática, niveles de inmunoglobulinas, perfil de lípidos, vitaminas liposolubles, perfil de coagulación y nivel de zinc. Por otro lado, las pruebas de heces específicas son un componente clave en la evaluación diagnóstica de las diarreas. Idealmente, se deben analizar las muestras de heces frescas, obtenidas inmediatamente después de la excreción. Un factor importante en la evaluación de las pruebas de heces es una cuantificación exacta de la ingesta dietética en el momento de la prueba. También es útil caracterizar a grandes rasgos el aspecto de las heces: acuosas, grasas o sanguinolentas. Las pruebas genéticas se pueden utilizar en paralelo o al principio de la evaluación diagnóstica en los casos especiales en los que existen factores claros para sospechar de una enfermedad diarreica monogénica, como una consanguinidad significativa; antecedentes familiares de enfermedad gastrointestinal en la infancia; e indicadores clínicos, como la gravedad de la diarrea y la aparición neonatal (4).

Evaluación según aspecto de las heces

- **Evaluación de la diarrea acuosa**

Se debe:

- Documentar la producción de diarrea con alimentación normal y sin alimentación de al menos 24 horas.
- Evaluación de la producción de heces y electrolitos.

Si el volumen de la diarrea no cambio o el cambio es mínimo después del ayuno, esto orienta a una diarrea relacionada con el transporte de electrolitos. La mejora significativa en la producción de diarrea después de la interrupción de la

alimentación enteral apunta a diarrea inducida por la dieta (4).

Posteriormente, se debe dilucidar si la malabsorción es de un nutriente específico o si el paciente tiene una diarrea malabsortiva generalizada. Si no hay evidencia clara de malabsorción selectiva de carbohidratos, la evaluación diagnóstica debe comenzar con esofagoduodenoscopia y sigmoidoscopia flexible con biopsias para análisis histológico, si no está contraindicado por el estado clínico del lactante. Las biopsias deben incluir muestras para histología de rutina y microscopía electrónica, así como para medir la actividad de la disacaridasa de la mucosa. La evaluación paralela de una posible enteropatía perdedora de proteínas es importante, ya que puede ser indicativa de una barrera epitelial comprometida, lo que sugiere una enteropatía autoinmune o trastornos monogénicos, como la deficiencia de DGAT1 (4,10,15).

- **Evaluación de la diarrea grasa**

La evaluación de la diarrea grasa se realiza mediante pruebas puntuales de grasa fecal, incluida la grasa neutra y partida y, si está disponible, cuantitativamente mediante la recolección de grasa en las heces durante 72 horas. La elastasa fecal es una prueba inicial útil, ya que puede ayudar a distinguir entre las condiciones que resultan de la insuficiencia pancreática y las causadas por la malabsorción de grasa intestinal, aunque la elastasa fecal a menudo puede ser falsamente baja (falso positivo) con diarrea de alto volumen. La presencia de enterocitos cargados de grasa en los cortes histológicos junto con anomalías de los lípidos séricos puede indicar trastornos del transporte y metabolismo de las grasas, como la enfermedad por

retención de quilomicrones y la abetalipoproteinemia. La insuficiencia pancreática se confirma por la respuesta de los síntomas diarreicos a la terapia de reemplazo enzimático (4,16).

- **Evaluación de la diarrea sanguinolenta**

La presencia de sangre macroscópica implica una colitis significativa y la evaluación adicional debe incluir marcadores de inflamación de las heces y endoscopia. La presencia de cambios inflamatorios en los cortes histológicos debe precipitar una mayor investigación de la enfermedad intestinal inflamatoria infantil de inicio muy temprano, la enteropatía autoinmune o la inmunodeficiencia primaria (1,4).

Herramientas diagnósticas

- **Endoscopia / histología:** la evaluación inicial de las secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) debe centrarse en la arquitectura epitelial intestinal general (la proporción de vellosidades a criptas, la abundancia del tipo y estructura de células epiteliales y la composición de células inmunitarias en la lámina propia y los compartimentos intraepiteliales). La biopsia intestinal puede revelar una amplia gama de anomalías o características específicas del trastorno subyacente, sin embargo, en muchos trastornos, el diagnóstico a menudo se retrasa o es incorrecto, ya que los hallazgos intestinales pueden ser sutiles o focales (1,4-6).
- **Evaluaciones inmunohistoquímicas:** puede ser útil para confirmar los hallazgos de H&E y/o un diagnóstico específico.

La tinción inmunohistoquímica puede estar limitada por la pequeña cantidad de tejido disponible adquirido durante la endoscopia. Si la evaluación histológica sugiere una arquitectura epitelial anormal, la tinción inmunohistoquímica inicial en todos los casos debe incluir CD10 / villin (enfermedad de inclusión de microvellosidades [MVID]), ácido periódico-Schiff (DGAT1), MOC31 (ECP) y tinción de cortes congelados con Oil Red O si se están considerando trastornos por tráfico de lípidos (4).

- **Microscopía electrónica:** evaluación adicional para evaluar la presencia, el tamaño relativo y la ubicación de las microvellosidades y para identificar inclusiones de microvellosidades intracelulares o estructuras vesiculares anormales que sugieren trastornos del tráfico intracelular (4,13).
- **Pruebas genómicas y análisis molecular:** se pueden realizar pruebas genéticas dirigidas (secuenciación de Sanger) o secuenciación del exoma completo. En los casos de sospecha de diarreas congénitas monogénicas, donde el diagnóstico basado en la evaluación clínica no está claro, es estándar de atención realizar la secuenciación del exoma completo para identificar una posible mutación genética causante. El análisis molecular es un enfoque rápido y eficaz que una vez que se identifica el gen de la enfermedad y contribuye a un diagnóstico inequívoco e incluso prenatal de algunas afecciones. La secuenciación del exoma completo y del genoma completo está marcando el comienzo de una nueva era de

biología celular personalizada que permite que las mutaciones genéticas se conecten más rápidamente a manifestaciones de biología y fisiología celular alterada (4,11,15).

- **Pruebas de imagen:** la resonancia magnética, ecografía neonatal y ecografía fetal, son herramientas valiosas en algunos casos para hacer diagnóstico diferencial entre diferentes trastornos diarreicos (2,9).

ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN MICROVELLOSITARIA

La EIM es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una polarización defectuosa de los enterocitos, lo que resulta en un transporte intracelular anormal de proteínas (5). Estudios recientes han demostrado que son algunas mutaciones en proteínas reguladoras las responsables de los síndromes de diarrea congénita. En el caso de la enfermedad por inclusión microvellositaria, se identifican mutaciones con cambio de sentido (missense) o sin sentido (nonsense) en la proteína MYO5B, con una pérdida en la función de ésta (15). Por lo general, los pacientes se presentan con una diarrea profusa, deshidratante, en ausencia de ingesta enteral, pero que empeora con la ingesta oral. El diagnóstico se basa en los hallazgos patológicos típicos, que consisten en la tinción con ácido peryódico de Shiff en el citoplasma apical, detección inmunohistoquímica de la metalopeptidasa CD10 del borde en cepillo en el citoplasma apical y detección de inclusiones de microvellosidades en los enterocitos con microscopía electrónica (12) con o sin manifestaciones extraintestinales, seguidos de la confirmación del diagnóstico mediante pruebas genéticas (4). Las principales complicaciones comprenden la muerte durante el primer año de vida, daño

hepático, nefrocalcinosis, retraso en el neurodesarrollo, entre otras. El trasplante intestinal es una opción terapéutica, solo o en combinación con el de hígado, aunque se pueden lograr sobrevividas aceptables con nutrición parenteral a domicilio (13).

ENTEROPATÍA CONGÉNITA EN PENACHO

La ECP es una enfermedad rara de la infancia, autosómica recesiva, que se presenta con diarrea acuosa profusa, desbalances hidroelectrolíticos, pérdida de peso, retraso en el crecimiento y falla para progresar (6). Está dada por una mutación en la EPCAM, lo que lleva a una diarrea severa entre el nacimiento y los 3 meses de vida (4). Asociado a esto, puede concomitar con características dismórficas que incluyen atresia de coanas y atresia esofágica o rectal en algunos de los pacientes afectados (1). Debido a la diarrea profusa, con componentes tanto osmótico como secretor, los pacientes sufren de falla intestinal, llegando a requerir nutrición parenteral y en algunos casos trasplante intestinal. Además de esto, la mayor parte de los pacientes nunca alcanza autonomía enteral (6). El diagnóstico se realiza por esofagogastroduodenoscopia. El hallazgo clásico en la biopsia duodenal es la presencia de las patognomónicas formaciones en penachos (tufts) de los enterocitos superficiales, visualizados en la tinción con hematoxilina-eosina (4). Además, la mucosa intestinal puede mostrar diferentes grados de atrofia villosa e hiperplasia de las criptas. A diferencia de la enfermedad por inclusión microvellositaria, el borde en cepillo está intacto. En algunos casos, esta patología requiere múltiples biopsias, ya que lleva la formación de los penachos característicos lleva tiempo (1). La nutrición parenteral y el trasplante intestinal son los pilares del tratamiento; sin embargo, el trasplante no se utiliza como primera línea,

ya que en algunos casos se puede observar una mejoría con el paso del tiempo; sin embargo, algunos pacientes nunca logran autonomía enteral (5,6).

DIARREA CONGÉNITA CON PÉRDIDA DE SODIO

La diarrea congénita con pérdida de sodio es una enfermedad rara hereditaria que se caracteriza por una pérdida anormal de sodio en las heces, diarrea acuosa abundante, acidosis metabólica e hipernatremia (5). Puede ser causada por alteraciones en varios genes, como SPINT2 (causa una forma sindrómica de la enfermedad con ECP), GUCY2C o SLC9A3 (causan formas no sindrómicas de la enfermedad). Estos dos últimos defectos se relacionaron con un funcionamiento anormal del intercambiador Na⁺/H⁺ intestinal (2). Puede haber presencia de polihidramnios en el embarazo, y el recién nacido puede presentar dilatación de asas intestinales por fluido, que pueden llegar a requerir enterostomía.

En la biopsia se puede describir atrofia vellosa duodenal, sin embargo, tanto la exploración macroscópica como la histológica del tejido duodenal pueden ser normales en las presentaciones no sindrómicas de esta entidad. El tratamiento se basa en la nutrición enteral y parenteral para la corrección del trastorno hidroelectrolítico y la acidosis metabólica. La evolución clínica habitual de esta enfermedad es la estabilización del tránsito intestinal y se ha visto que algunos pacientes pueden desarrollar patologías inflamatorias intestinales (2,5).

DIARREA CONGÉNITA CON PÉRDIDA DE CLORO

La diarrea congénita con pérdida de cloro es una enfermedad de herencia autosómica

recesiva, que causa diarrea acuosa crónica debido a mutaciones en el SLC26A3 en el cromosoma 7q31. En este gen se codifica un canal de intercambio de bicarbonato y cloruro, causando absorción de este último y secreción de bicarbonato en el íleon distal y colon, al mismo tiempo que el transporte entre sodio e hidrógeno se ve afectado. La ausencia o el defecto en este canal causa pérdida de cloro en la enfermedad diarreica, la cual empieza in útero y se caracteriza por heces ácidas que la diferencian de otras diarreas acuosas, debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona para la reabsorción de sodio (9). Se han reportado más de 250 casos en la literatura, especialmente en poblaciones con efecto fundador, como la población de Arabia Saudita, Finlandia, Kuwait y Polonia.

La sospecha diagnóstica inicia de forma prenatal, ya que los hallazgos sonográficos muestran polihidramnios asociado a asas intestinales hiperecoicas con aspecto en panal de abeja, dilatadas, pero con peristalsis conservada. Al nacimiento estos pacientes suelen ser prematuros y con bajo peso al nacer, además de asociar alcalosis metabólica, hipocloremia, hiponatremia e hipocalcemia (2,9,17).

El diagnóstico en ocasiones se retrasa al no tener historia familiar positiva, ya que las heces acuosas se confunden con orina en estos pacientes. El manejo de estos pacientes incluye terapia de fluido con reposición de electrolitos, la cual es de suma importancia para prevenir enfermedad renal crónica, la cual puede complicar esta enfermedad si no se da manejo adecuado. Esta terapia evita los fallecimientos en estos pacientes, ya que el desbalance electrolítico y la deshidratación pueden ser fatales en las primeras semanas o meses.

Se puede sospechar esta etiología con cloruros en heces posterior a una adecuada hidratación y reposición electrolítica, ya que de lo contrario suelen causar un falso negativo (9,17).

Diarrea por mutación del DGAT1

Es un desorden monogénico causado por una mutación en el gen del diacilglicerol o-aciltransferasa 1 (DGAT1). Este gen codifica la enzima del mismo nombre, la cual es una enzima microsomal con una alta expresión en intestino delgado, corteza y médula adrenal y testículos. Esta enzima cataliza el paso final de la síntesis de triglicéridos en el intestino delgado por medio del diacilglicerol y la acil CoA lipídica, permitiendo una absorción adecuada de los ácidos grasos (8). Los triglicéridos y otros lípidos se almacenan en vesículas citosólicas en el citoplasma, y este proceso enzimático es esencial para el metabolismo energético y otros procesos metabólicos como el almacenamiento y secreción hepática de los lípidos, metabolismo cardíaco y el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos y macrófagos del tejido adiposo (10).

La pérdida completa de función enzimática presenta un fenotipo variable en seres humanos, en ratones produce beneficios metabólicos que hicieron se probaran bloqueadores del DGAT1 para el tratamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina, sin embargo, como efecto secundario los pacientes presentaban diarrea severa. Los pacientes con mutación homocigota con pérdida de función total de la enzima presentan un síndrome severo de diarrea congénita, hasta la fecha se han reportado tres mutaciones distintas asociadas a esta enfermedad, la de descripción más reciente presenta leve función de la DGAT1, sólo con menor producción, por lo que produce una enfermedad menos severa (10). Por ello, más que una única enfermedad, se trata de un espectro de diarreas congénitas, con severidad acorde a la actividad enzimática residual. Estos pacientes pueden presentar enfermedad severa, que se puede complicar incluso con la muerte, algunos pacientes

requieren de nutrición parenteral para evitar la desnutrición, al no haber reemplazo enzimático por el momento el tratamiento de estos pacientes se enfoca en su sintomatología, con una modificación de su dieta enteral baja en grasa (8,10). Se ha utilizado la inmunohistoquímica para DGAT1 en el intestino delgado con resultados variables para su diagnóstico, sin embargo, el estándar sigue siendo el estudio genético (8).

CONCLUSIONES

Las enfermedades diarreicas congénitas son entidades complejas, que requieren de sospecha para su diagnóstico y manejo especializado dependiendo del trastorno genético subyacente. El diagnóstico de estas ha avanzado a lo largo del tiempo, debido al auge de los exámenes genéticos y los estudios del genoma humano, permitiendo así una terapia personalizada para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Dra. Lisa Miranda Solís, Patóloga Pediatra del Hospital Nacional de Niños, por su ayuda en la revisión del texto final de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Ensari A, Kelsen J, Russo P. Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very early onset monogenic IBD. *Virchows Arch.* 2018;472(1):111–23.
2. Dimitrov G, Bamberger S, Navard C, Dreux S, Badens C, Bourgeois P, et al. Congenital Sodium Diarrhea by mutation of the SLC9A3 gene. *Eur J Med Genet.* 2019;62(10):1–4.
3. Schlegel C, Lapierre LA, Weis VG, Williams JA, Kaji I, Pinzon-Guzman C, et al. Reversible deficits in apical transporter trafficking associated with deficiency in diacylglycerol acyltransferase. *Traffic.* 2018;19(11):879–92.

4. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, Roland JT, Lencer WI, et al. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2045-2059.e6.
5. Younis M, Rastogi R, Chugh A, Rastogi S, Aly H. Congenital Diarrheal Diseases. *Clin Perinatol*. 2020;47(2):301–21.
6. Das B, Sivagnanam M. Congenital Tufting Enteropathy: Biology, Pathogenesis and Mechanisms. *J Clin Med*. 2020;10(1):19.
7. Leblanc C, Schlegel C, Robinson JR, Thomsen K, James R, Acra S, et al. The Financial Burden of an Undiagnosed Congenital Diarrhea Disorder. *HHS Public Access*. 2020;71(2):145–6.
8. Xu L, Gu W, Luo Y, Lou J, Chen J. DGAT1 mutations leading to delayed chronic diarrhoea: a case report. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):1–7.
9. Kamal N, Khan H, El-Shabrawi M, Sherief L. Congenital chloride losing diarrhea A single center experience in a highly consanguineous population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;98(22):1–9.
10. Gluchowski NL, Chitraju C, Picoraro JA, Mejhert N, Pinto S, Xin W, et al. Identification and characterization of a novel DGAT1 missense mutation associated with congenital diarrhea. *J Lipid Res*. 2017;58(6):1230–7.
11. Comegna M, Amato F, Liguori R, Berni Canani R, Spagnuolo MI, Morroni M, et al. Two cases of microvillous inclusion disease caused by novel mutations in MYO5B gene. *Clin Case Reports*. 2018;6(12):2451–6.
12. Dhekne HS, Pylypenko O, Overeem AW, Ferreira RJ, van der Velde KJ, Rings EHHM, et al. MYO5B, STX3, and STXBP2 mutations reveal a common disease mechanism that unifies a subset of congenital diarrheal disorders: A mutation update. *Hum Mutat*. 2018;39(3):333–44.
13. Schoen K, Puchi A, González I, Torres MT, Espinosa R, González R. Microvillous inclusion disease as a cause of severe congenital diarrhea. Case report. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(5):662–7.
14. Martin BA, Kerner JA, Hazard FK, Longacre TA. Evaluation of intestinal biopsies for pediatric enteropathy: A proposed immunohistochemical panel approach. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(10):1387–95.
15. Goldenring JR. The challenge of personalized cell biology: The example of microvillus inclusion disease. *Traffic*. 2020;21(1):169–71.
16. van Rijn JM, Ardy RC, Kuloğlu Z, Härter B, van Haften-Visser DY, van der Doef HPJ, et al. Intestinal Failure and Aberrant Lipid Metabolism in Patients With DGAT1 Deficiency. *Gastroenterology*. 2018;155(1):130-143.e15.
17. Gujrati K, Jamila Rahman A, Gulsher. Congenital chloride losing diarrhoea. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(3):339–41.