



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital General Centro Medico "LA RAZA"

11210 LA
2es

**Patron de Migracion y Maduracion
de Celulas Ganglionares en Recien
Nacidos Pretermino, de Terminó y
Lactantes**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

CIRUJANO PEDIATRA

P R E S E N T A :

DR. MARIO ALBERTO CUESTA VAZQUEZ

ASESORES DR. CARLOS GARCIA HERNANDEZ

DR. JAIME ZALDIVAR CERVERA

DR. GUILLERMO RAMON GARCIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. HECTOR HUGO RODRIGUEZ MENDOZA



IMSS

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE	HOJA
Objetivo	1
Antecedentes científicos	2
Planteamiento del problema	4
Hipótesis	5
Diseño experimental	6
Universo de trabajo	7
Variables	8
Criterios de inclusión y no inclusión	9
Metodología	10
Resultados	11
Cuadros	13
Microfotografías	18
Gráficas	21
Discusión	27
Conclusiones	28
Formato de Autopsia	29
Formato de captación de datos	30
Bibliografía	31

O B J E T I V O

Identificar el patrón normal de migración y maduración de las - células ganglionares enterales. Este patrón será una referencia de utilidad en la evaluación de pacientes con trastornos de la - motilidad del colon.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las células nerviosas del tracto gastrointestinal, pueden ser detectadas a las 5 semanas de gestación, como neuroblastos vagales inmaduros en los bien desarrollados troncos vagales que soportan el esófago. La migración se inicia a partir de la cresta neural siguiendo las fibras vagales con un patrón cefalocaudal, identificándose en esófago a las 6 semanas de gestación, a las 8 semanas son encontradas en el colon transverso, finalizando la migración a las 12 semanas en la región anorrectal.

Esta teoría de migración cefalocaudal ha sido la más aceptada universalmente hasta nuestros días. (1-7).

Tres plexos ganglionares distintos se han descrito a través de los cuales se encuentran las células nerviosas ganglionares, la región submucosa está ocupada por dos plexos. El plexo submucoso profundo de Henle, el submucoso superficial de Meissner y uno localizado entre las capas musculares, conocido como de Auerbach. (8)

La región anal tiene una inervación intrínseca que difiere en algunos aspectos de la zona proximal del intestino, por ejemplo; a nivel del esfínter interno las células ganglionares pueden ser escasas o estar ausentes. El plexo submucoso termina más proximal que el plexo mientérico y es más frecuente observar las células ganglionares en el borde antimesentérico (1-8).

Actualmente existen múltiples métodos para identificar el tejido nervioso del tracto gastrointestinal, partiendo de la microscopia de luz con la tinción convencional de Hematoxilina y Eosina (1,7,10,12), tinciones neuroespecíficas como el uso de la proteína S-100, Enolasa neuroespecífica, etc.

El empleo de la inmunohistoquímica para identificar la actividad de la acetil colinesterasa de las fibras nerviosas (2-5, 10-12), así como la identificación de neuropéptidos selectivos intestinales mediante inmunohistoquímica hasta el uso de anticuerpos monoclonales y electromicroscopía, (10-15).

La teoría clásica de migración cefalocaudal ha sido de las mas aceptadas universalmente, sin embargo existen otras teorías descritas mas recientemente y una de ellas propuesta por Andrew en estudios realizados en embrión de pollo la cual habla de un patrón dual de migración. Existiendo reportes aislados que apoyan ésta teoría de maduración postnatal de células ganglionares hasta los cinco años de edad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿ Existe un patrón de migración y maduración de las células ganglionares enterales que se puede considerar normal ?

La trascendencia principal de este problema radica en conocer las condiciones histológicas normales y sus variantes, lo cual abrirá camino a futuras investigaciones en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos anatomofuncionales relacionados con la motilidad del tubo digestivo.

HIPOTESIS VERDADERA:

El tipo de patrón de migratorio y de maduración de las células ganglionares enterales se relaciona directamente con la edad.

HIPOTESIS NULA:

El tipo de patrón migratorio y de maduración de las células ganglionares enterales carece de relación con la edad.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo, parcial, transversal,

descriptivo, observacional.

Nombre común del estudio, es una en--

cuesta descriptiva.

UNIVERSO DE TRABAJO.

El estudio se llevó a cabo del 1° de Noviembre de 1992 al 31 de Diciembre de 1992, en todos los recién nacidos de pretérmino, y lactantes fallecidos durante este período en el Hospital General y el Hospital de Gineco - Obstetricia No. 3 -- del Centro Médico "La Raza", cuya causa principal de muerte o enfermedad asociada no esté relacionada con patología del tubo digestivo.

IDENTIFICACION DE VARIABLES.

8

VARIABLE INDEPENDIENTE.

Edad.

DEFINICION OPERACIONAL.

Tiempo transcurrido desde el nacimiento independiente de la edad gestacional.

ESCALA DE MEDICION.

Nominal.

VARIABLE DEPENDIENTE.

Tipo de patrón de migración y maduración de las células ganglionares enterales.

DEFINICION OPERACIONAL.

La inmadurez ganglionar la definiremos de acuerdo a las características entre las que se incluyen menor tamaño celular y nuclear, nucleolos prominentes, cromatina nuclear más densa y citoplasma menos abundante. El patrón de migración normal se define como acúmulos de células ganglionares con más de 3 células entre cada acúmulo y a intervalos no mayores de 1 mm. entre cada acúmulo.

INDICADORES.

Inmadurez con migración normal.
Inmadurez con migración disminuída.
Madurez con migración normal.
Madurez con migración disminuída.

ESCALA DE MEDICION.

Nominal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Recién nacidos de pretérmino, de término, y lactantes fallecidos en el Centro Médico -- "La Raza".
- 2) Pacientes con patrón de evacuaciones normales previo a su muerte.
- 3) Pacientes cuya causa de muerte no esté relacionada con patología del tubo digestivo.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1) Pacientes mayores de 24 meses de edad.
- 2) Pacientes cuya causa de muerte haya estado relacionada con patología del tubo digestivo.
- 3) Recién nacidos de pretérmino, de término y lactantes con un patrón anormal de evacuaciones previo a su muerte.

METODOLOGIA:

Se tomaron muestras a partir del márgen anal hasta los últimos 10 centímetros del intestino distal, a intervalos de 1,3,5 y 10 cm. - las muestras se tomaron perpendicularmente - al eje del plexo ya que cortes mal efectua-- dos tuvieron problema para su ideal interpre-- tación.

Todos los especímenes se analizaron mediante la Tinción convencional de Hematoxilina y Eo-- sina.

La totalidad de las muestras se analizaron - por el mismo patólogo pediatra y los resulta-- dos se analizaron mediante un concentrado de recolección de datos anexo; cuyo contenido - incluyó: Historia del patrón de evacuaciones previa a la muerte, antecedentes maternos de importancia, causa de la defunción, edad, si tios de biopsia, tipo de Tinción, etc.

R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos de los 30 casos estudiados, los dividimos en tres grupos de pacientes;

GRUPO I	10 pacientes pretérmino
GRUPO II	12 pacientes de término
GRUPO III	8 pacientes lactantes

En ninguno de los pacientes existió patología relacionada con el tubo digestivo, y se demostró un patrón normal de evacuaciones normal para su edad. No hubo predominio de sexo en ningún grupo por lo que no registramos ese dato en los cuadros de diagnósticos de defunción, (Cuadro 1-3).

El grupo I y II comprenden un 60% de la totalidad de la muestra (Gráfica 5).

Las edades al momento de la defunción variaron de 28 semanas de edad gestacional hasta los 2 años de edad (Gráfica 5).

De los 30 pacientes estudiados 10 fueron pretérmino y en éstos predominó, un patrón anormal tanto en número , como en la maduración de las células ganglionares cuyos porcentajes de anormalidad variaron en forma proporcional a la altura del corte, entre más proximal mayor anormalidad, desde un 80% al margen anal a un 40% en la biopsia a 5 cm. del margen anal. No encontramos ninguna variación en los resultados encontrados a 5 y 10 cm de altura por lo que los resultados encontrados a 10 cm no se registran.

Cabe destacar que en 2 de los pacientes de 36 y 38 semanas no encontramos células ganglionares en el plexo submucoso, en la biopsia tomada a 3 cm. del margen anal, pero sí encontramos células ganglionares en el plexo miéntérico a ese mismo nivel, lo cual corrobora los hallazgos encontrados por otros autores los cuales señalan que el plexo submucoso termina más proximal que el mientérico. Por lo que al corte histopatológico obtenemos un plexo nervioso submucoso unicamente con fibras nerviosas sin células ganglionares, (microfotografía 1).

En el grupo de recién nacidos de término (gráfica 2) menores de 1 mes también observamos anomalías en la biopsia tomada a 1 cm. del margen anal en un 50%, disminuyendo el patrón de normalidad de acuerdo a la altura de la biopsia. Obteniendo un patrón normal en 11 pacientes a 5 cm. del margen anal (91.66%), y únicamente un paciente con patrón anormal a 5 cm. (8.33%).

El grupo de lactantes (gráfica 3) mostró similitudes con el grupo anterior en el que observamos predominio de un patrón histopatológico hacia la normalidad, como podemos observar en la microfotografía 3 donde observamos un corte a 3 cm. del margen anal, en un paciente de 6 meses, con acúmulos de células ganglionares a intervalos menores de 1 mm.

La curva de maduración y distribución ganglionar mostró un patrón hacia la normalidad de acuerdo a la edad, no encontrando diferencias cualitativas ni cuantitativas en mayores de 1 año. (gráfica 6)

Cuadro 1

**DIAGNOSTICOS DE DEFUNCION
PRETERMINO**

CARDIOPATIA CONGENITA COMPLEJA*	2
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA	5
ENFERMEDAD DE NETTERTON	1
CID + HEMORRAGIA INTRACEREBRAL	1
HEMORRAGIA PULMONAR + CCC *	1

Cuadro 2

**DIAGNOSTICOS DE DEFUNCION
TERMINO**

CARDIOPATIA CONGENITA COMPLEJA	8
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA	1
NEUMONIA + INSUF. CARDIACA	2
MENINGITIS	1

Cuadro 3

**DIAGNOSTICOS DE DEFUNCION
LACTANTES**

CARDIOPATIA CONGENITA COMPLEJA	5
HEMORRAGIA INTRACRANEANA	1
EDEMA CEREBRAL	1
NEUMONIA	1

Cuadro 4

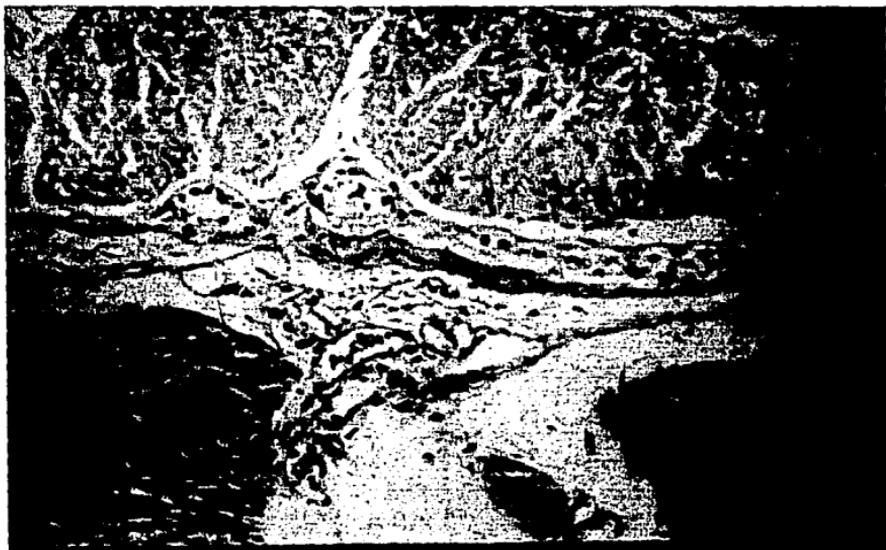
MARGEN ANAL		
	Normal	Anormal
PRETERMINO	0	6 (85.7%)
TERMINO	1 (14%)	1 (85.7%)
LACTANTE	1 (50%)	1 (50%)
1 cm		
PRETERMINO	2 (20%)	8 (80%)
TERMINO	6 (50%)	6 (50%)
LACTANTE	5 (62.5%)	3 (37.5%)
3 cm		
PRETERMINO	5 (50%)	5 (50%)
TERMINO	9 (75%)	3 (25%)
LACTANTE	7 (87.5%)	1 (12.5%)
5 cm		
PRETERMINO	6 (60%)	4 (40%)
TERMINO	11 (91.66%)	1 (8.33%)
LACTANTE	7 (87.5%)	1 (12.5%)

Cuadro 5

	1 cm	
PRETERMINO	2 (20%)	2 (80%)
TERMINO	6 (50%)	6 (50%)
LACTANTE	7 (87.5%)	7 (87.5%)
	Normal	Anormal

	5 cm	
PRETERMINO	8 (60%)	4 (40%)
TERMINO	11 (91.66%)	1 (8.33%)
LACTANTE	7 (87.5%)	1 (12.5%)
Patrón	Normal	

MICROFOTOGRAFIA 1



MICROFOTOGRAFIA A 100 AUMENTOS

Se observan 2 células ganglionares en el plexo submucoso.
Producto de 38 semanas.

MICROFOTOGRAFIA 2



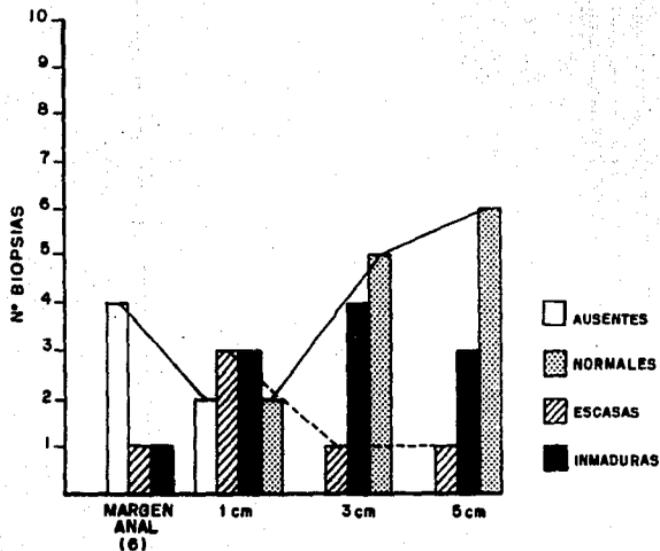
Troncos nerviosos hipertróficos sin células ganglionares

MICROFOTOGRAFIA 3



Acumulos de células ganglionares

Gráfica 1
PRETERMINO Ñ 10



NOTA: En 2 pacientes no se observaron células en el plexo submucoso profundo a 1 cm. de los pacientes c/cels inmaduras en el plexo

Gráfica 2
TERMINO N° 12

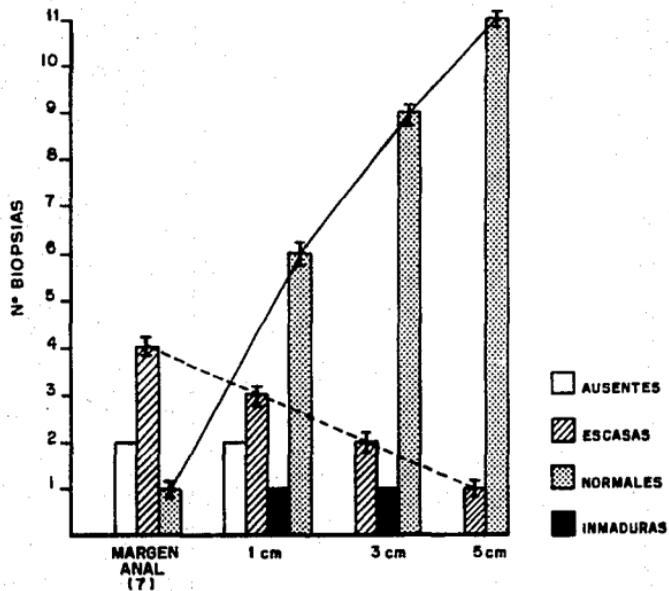
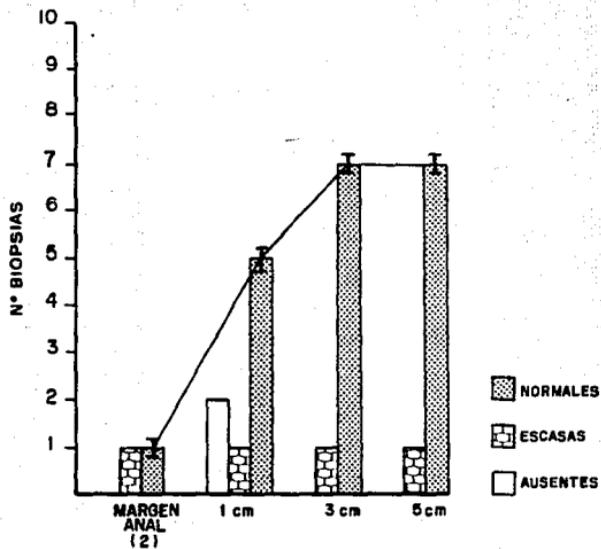


Gráfico 3
LACTANTES N°8



Gráfica 4
DIAGNOSTICOS DE DEFUNCION

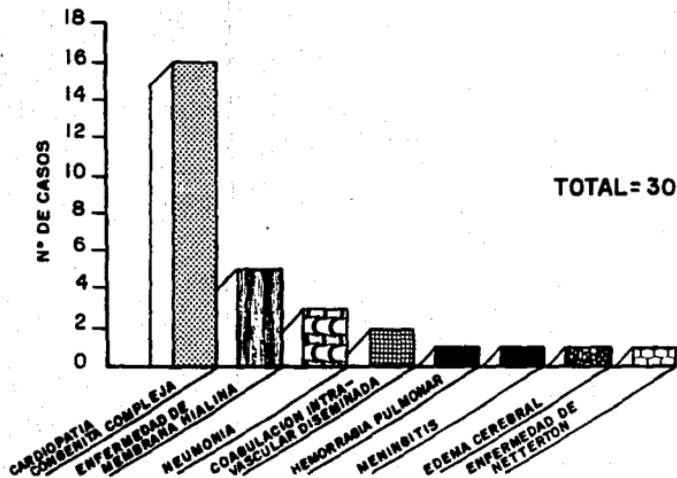


Gráfico 5

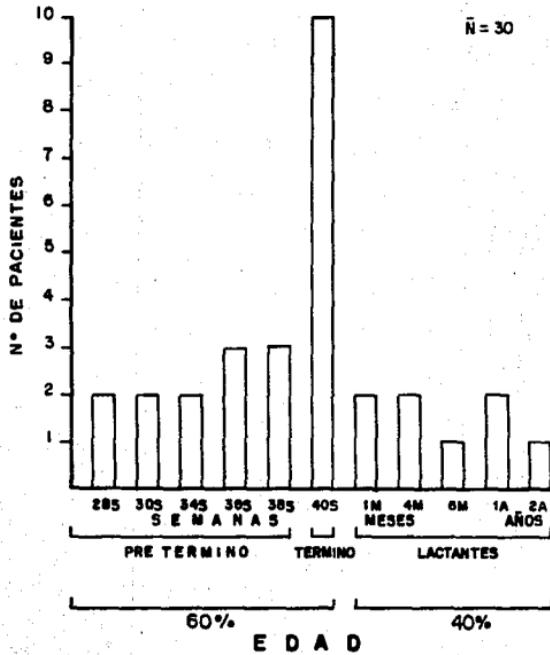
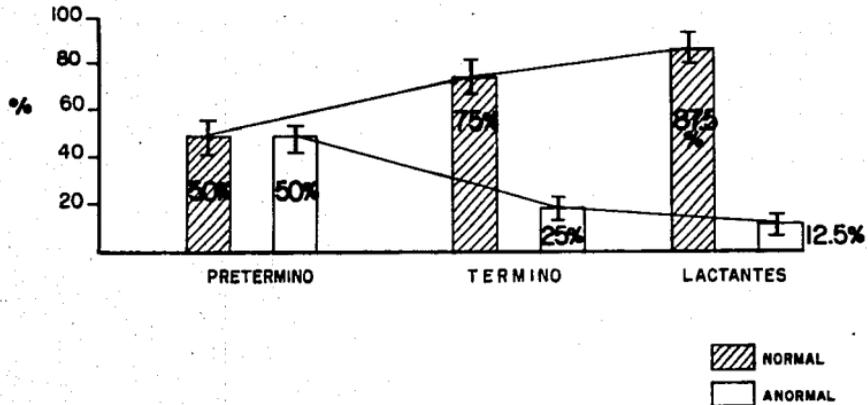


Gráfico 6

**PATRON DE NORMALIDAD Y ANORMALIDAD EN BIOPSIAS
TOMADAS A 3 CM. DEL MARGEN ANAL.**



DISCUSION

Histológicamente el patrón de distribución de las células ganglionares por debajo de la línea pectínea normalmente es irregular y ha sido descrita como " En Abanico ", por lo que no hacemos mención de los hallazgos encontrados a este nivel (margen anal) en el presente estudio, tampoco encontramos ninguna diferencia en las muestras tomadas por arriba de 5 cm. del margen anal.

Es importante tener en cuenta que el patrón de maduración y migración ganglionar varía con la edad, ya que debe tomarse en cuenta este factor como criterio de juicio en aquellos pacientes que por algún motivo son sometidos a biopsia endorrectal o tratamiento temporal con derivaciones intestinales, por constipación, enterocolitis, Enfermedad de Hirschsprung entre otras, porque la toma de biopsias en la etapata neonatal o pretérminos debe ser en primer lugar analizada por un patólogo con experiencia ya que para muchos autores la biopsia debe ser de espesor completo de la pared intestinal o cuando menos de la capa muscular, ya que la biopsia unicamente de mucosa y submucosa no es confiable por ejemplo en las muestras obtenidas mediante biopsias de aspiración endorrectal con el aparato de Noblet por ejemplo, esto por un lado y por otro que ulteriormente podemos encontrar un patrón ganglionar diferente en este mismo sitio de biopsia a mayor edad, lo cual puede modificar radicalmente el tratamiento definitivo en algunos pacientes, específicamente aquellos - con diagnóstico inicial de Enfermedad de Hirschsprung, sin que necesariamente el cuadro clínico inicial sea secundario a anomalía congénita como en éste caso.

Este trabajo servirá como puerta de entrada para futuras investigaciones en este ramo de patología intestinal.

CONCLUSIONES

- 1.- Sí existe migración de células ganglionares después del nacimiento.
- 2.- En algunos casos no existen células ganglionares en el plexo submucoso, por lo que su ausencia no descarta la presencia de hipoganglioneosis.
- 3.- En recién nacidos de pretérmino y de término es frecuente observar células ganglionares de aspecto inmaduro debido a que la migración y maduración ganglionar continúa hasta el año de edad.

FORMATO DE CAPTACION DE DATOS MIGRACION DE CELULAS GANGLIONARES

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 1) Nombre | 2) Cédula |
| 3) Número de autopsia | 4) Número de caso |
| 5) Causa de defunción | |
| 6) Patología agregada | |
| 7) Edad gestacional | 8) Edad al momento de la muerte |
| 9) Altura del corte | 10) Tincion empleada |
| A) Margen anal | A) Hematoxilina y Eosina |
| B) 1 cm. | B) Acetilcolinesterasa |
| C) 3 cm. | C) Proteina S-100 |
| D) 5 cm. | E) Otros |
| E) 10 cm. | |
| 11) Hallazgos | |
| 12) Diagnóstico Histopatológico | |
| 13) Firma Patólogo responsable | |

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Okamoto E., Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relatio to Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 2;437,1967
- 2.- Chow C. Chan WC, Yue; Histochemical criteria for the diagnosis of Hirschsprung's disease in rectal suction biopsies by acetylcholinesterase activity. J. Pediatr. Surg. 12,675,1977.
- 3.- Puri, B.D. Lake H. Nixon et. al. Neuronal colonic displasia an unusual - association of Hirschsprung's disease. Arch. Pathol. Lab Med 1985;109; 681-685.
- 4.- Meir-Ruge W, Lutterbeck P.M. Herzung B, et. al. Acetylcholinesterase -- activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 1972;7: 11-17.
- 5.- C.E. Bagwell, R.M. Filler, E. Cutz, Stringer et. al. Neonatal intestinal pseudobstruction. J. Pediatr. Surg. 1987;22: 732-737.
- 6.- Puri, B.D. Lake, Freda, Gorman, Donnell and Nixon. Megacystis-microcolon-intestinal hipoperistalsis syndrome; a visceral myopathy. Arch. Pathol. Lab Med 1985;102:64-68.
- 7.- Andrew. A; The origin of intramural ganglia. IV. -- The origin of enteric ganglia: A critical review and discussion of the present state of the problem. J. Anat. 1977; 108:169.
- 8.- Daniel H. Teitelbaum, M.D. Stephen J. Qualman. Hirschsprung's disease. Ann. Surg. 1988;207:240-243.
- 9.- Puri and Takao Fujimoto. Diagnosis of allied functional bowel disorders using monoclonal antibodies. J. Pediatr. Surg. 1985;20:546-556.

- 10.- Ravitch, M. M.: Hirschsprung's Disease. in Pediatric Surgery. 4th edition. Vol. 2 Year Book Medical Publishers. 1986 p.995.
- 11.- Holder. T. M.: Enfermedad de Hirschsprung. Cirugía Pediátrica la edición. Editorial Interamericana 1984 p.430.
- 12.- T. Larsson, Gerhard Malfors, and Frank. Neuropeptide and calcitonin gene related peptide and galanin in Hirschsprung's disease: An immunocytochemical study. J. Pediatr. Surg. 1986;21:342-345.
- 13.- Venkata R. Challa M. D. Roberto Moran et. al. Histologic Diagnosis of Hirschsprung's disease. A.J.C.P. 1987;88:324-328.
- 14.- Paul Kluck, Fibo J.W., Ten Kate et. al. Pathologic explanation for post-operative obstipation in Hirschsprung's disease revealed with monoclonal antibody staining. A.J.C.P. 1986;86;4: 490-492.
- 15.- Thomas L. Taxman, MD. Barry S. Yulish. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? A.J.D.C. --- 1986;140:881-884.
- 16.- M. Ronatgiond and D.K. Gupta Isolated ileal-loop endorectal pull-through; A new approach in the management of complicated Hirschsprung disease. J. Pediatr. Surg. 1989;24:177-179.
- 17.- Seiichi Goto and Jey L. Grossfeld. Is preserving the aganglionic colon reasonable in the surgical treatment of total colonic aganglionosis? 1987;22: 623-627.
- 18.- Barry Shanding and Robert F. Gilmour. The anal sphincter force in the and disease. J. Pediatr. Surg. 1987;22:754-757.