



SINDROME TRICOHEPATOENTÉRICO

- Diarrea sindrómica -

Valentina del Campo - Interna Medicina UGS 2021

NeoReviews™

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS



Index of Suspicion in the Nursery

Newborn with Failure to Thrive and Diarrhea

Naveen Parkash Gupta, Nidhi Rawal, Anil Batra, Seema Thakur, Chandrasekhar Singha and Sisir Paul

NeoReviews September 2021, 22 (9) e614-e616; DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.22-9-e614>

**Department of Neonatology, Madhukar Rainbow Children's Hospital, New Delhi, India*

†Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Madhukar Rainbow Children's Hospital, New Delhi, India, and Sitaram Bhartia Institute of Science and Research, Max Hospitals, Gurgaon, India

‡Department of Genetics and Fetal Diagnosis, Madhukar Rainbow Children's Hospital, New Delhi, and Fortis Hospital, New Delhi, India

§Department of Pediatric Critical Care, Madhukar Rainbow Children's Hospital, New Delhi, India

¶Department of Pediatrics, Madhukar Rainbow Children's Hospital, New Delhi, India

HOJA DE RUTA

- ✓ Presentación del caso clínico
- ✓ Estudio etiológico
- ✓ Diagnóstico: Síndrome Tricohepatoentérico (THES)
- ✓ Clínica de THES
- ✓ Diagnóstico de THES
- ✓ Manejo – tratamiento
- ✓ Pronóstico
- ✓ Conclusión

PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

-RNT femenino, 37 sem
PEG PN 1.704g, Talla 40cm CC 30cm
Cesárea
APGAR 9-9
Madre 37 años, G2P1A1

-Antecedentes perinatal:
restricción de crecimiento
al control de las 12
semanas.
- Sin antecedente familiar
de consanguinidad
-Alta el 3er día de vida con
LME

Consulta a los 33 ddv

- Motivo de consulta → Falla en el medro
- Ingreso:
 - ✓ Ingesta de 50-60cc x toma
 - ✓ **Peso: 1.830g** → incremento de 5g/día (*Peso esperado: 2.200g → incremento 20g/día*)
 - ✓ Aspecto rosada
 - ✓ Activa
 - ✓ Llanto vigoroso
 - ✓ HDE
 - ✓ Hidratada
 - ✓ Dismorfismo facial → **Puente nasal ensanchado + Hipertelorismo**
 - ✓ Sin hepatoesplenomegalia
- Hospitaliza para manejo y estudio de falla en el medro → Alimentación 200-250cc/kg/día



Figure 1. Infant with facial dysmorphism.

EVOLUCIÓN

- Ingesta alimentaria 200-250cc/kg/día con LM o F con buena tolerancia
- Persistencia de bajo incremento de peso → **Se descarta falla en el medro por causa de hipoalimentación.**
- Evoluciona con disminución en la consistencia de deposiciones → **diarrea**
- **Se cambia alimentación enteral por parenteral.**
- Persistencia de diarrea con bajo incremento de peso.
- Estudio etiológico para diarrea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DIARREA EN NEONATOS

Causes of chronic diarrhea in neonates and young infants

Disorder	Clinical clues or characteristics	Evaluation
Dietary triggers		
Food protein-induced proctocolitis	Colitis in otherwise healthy infant; usually caused by cow's milk protein in breast milk or formula.	Trial of cow's milk-free diet
Food protein-induced enterocolitis syndrome	Diarrhea, vomiting, and vital sign instability immediately following intake of inciting foods.	Allergy evaluation, dietary restrictions
Infectious		
Rotavirus, norovirus, cytomegalovirus, enteropathogenic bacteria	Sick contacts, watery or bloody diarrhea.	Stool culture, PCR
Postinfectious diarrhea	History of recent acute diarrhea, with ongoing malabsorptive symptoms.	Trial of lactose-free diet
Associated with medical illness		
Necrotizing enterocolitis	Prematurity or underlying medical illness. Presents with feeding intolerance, temperature instability, abdominal distention. Pneumatosis intestinalis on plain radiograph.	Abdominal radiograph
Short bowel syndrome	Usually due to resection of substantial portions of bowel (eg, because of necrotizing enterocolitis or atresias). Occasionally due to loss of a specific absorptive site (eg, bile acid malabsorption after resection of the terminal ileum).	History of intestinal resection
Anatomic defects		
Malrotation with intermittent volvulus	Typically presents with obstructive symptoms and vomiting, but occasionally presents with diarrhea, which may be bloody, and intermittent abdominal pain.	Abdominal radiograph, fluoroscopic UGI/SBFT
Hirschsprung disease	Typically presents with constipation and signs of distal obstruction, but occasionally presents with Hirschsprung-associated enterocolitis, a potentially life-threatening illness with a sepsis-like picture including diarrhea or subacute diarrhea with poor weight gain. Hirschsprung disease is particularly common in infants with Down syndrome.	Barium enema, rectal biopsy
Congenital intestinal pseudo-obstruction	Impaired intestinal motility without anatomic obstruction, leading to diffuse bowel dilation, abdominal distention, often vomiting and constipation, and sometimes diarrhea. Contrast radiographs often reveal very dilated bowel loops and malrotation (similar to congenital short bowel syndrome).	Fluoroscopic UGI/SBFT
Congenital short bowel syndrome	Generalized malabsorptive diarrhea and dilated bowel loops despite lack of abdominal distention, often with bile-stained vomiting and failure to thrive. Contrast radiographs often reveal malrotation (similar to congenital intestinal pseudo-obstruction).	Fluoroscopic UGI/SBFT
Congenital diarrheas and enteropathies (CODEs)		
<p>Many types; main categories are:</p> <ul style="list-style-type: none"> Disorders of epithelial nutrient transport Disorders of electrolyte transport Disorders of epithelial enzymes and metabolism Disorders of epithelial trafficking and polarity Enterendocrine cell development dysfunction Immune dysregulation-associated enteropathies 	<p>CODEs are rare genetic disorders that cause malabsorption or other intestinal dysfunction.</p> <p>A CODE is more likely if diarrhea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Presents in the neonatal period Requires critical care intervention (eg, for dehydration) There is history of polyhydramnios or consanguinity There is multisystem involvement (eg dysmorphism or other congenital anomalies, or signs/symptoms of immunodeficiency) 	Refer to UpToDate content and algorithm

PCR: polymerase chain reaction; UGI/SBFT: upper gastrointestinal series with small bowel follow-through; CODEs: congenital diarrheas and enteropathies.

Thiagarajah, J. R. (2020, 27 agosto). *Approach to chronic diarrhea in neonates and young infants (<6 months)*. UpToDate.

ESTUDIO

1. Cultivo fecal (-). Antígeno RTV (-)
2. **Infecciones intrauterinas?** → TORCH (-)
3. Biopsia duodeno-rectal: incremento moderado de células inflamatorias, principalmente eosinófilos, por lo que se sospecha:
 - ✓ **APLV?** → Prueba contra-prueba con nula respuesta.
 - ✓ **Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias?** → Calprotectina fecal Normal.
4. **Acidosis tubular renal?** → GSV y pH normales
5. **Fibrosis quística?** → pero tripsinógeno inmunoreactivo normal
6. **Inmunodeficiencia?** → IgA e IgM normales. IgG disminuida.
7. **Insuficiencia pancreática?** → elastasa fecal normal.
8. Análisis microarray → Normal

 **Secuenciación exómica → Delección homocigota del exón 28 del gen TTC37**

SINDROME TRICOHEPATOENTÉRICO (THES)

- Conocido también como “Diarrea sindrómica”.
- **Enfermedad neonatal autosómica recesiva rara**, caracterizada por una **enteropatía**
- Descrita por 1era vez 1982 en H. Aberdeen, Escocia. Actualmente 58 casos reportados.
- Causada por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas:
 - ✓ **Gen TTC37 *** → Tipo 1
 - ✓ **Gen SKIV2L** → Tipo 2
- Codifican proteínas que forman parte del **complejo superkiller humano** = SKI, que está involucrado en la degradación de moléculas de ARNm aberrantes.
- Recordar que el ARNm permite que el cuerpo convierta el código genético molecular (ADN) en proteínas que tienen funciones específicas en el cuerpo.

El mecanismo por el cual un defecto en el sistema de degradación del ARNm conduce a los síntomas específicos asociados con THES sigue sin estar claro.

No se sabe exactamente cómo las mutaciones en TTC37 o SKIV2L causan los síntomas del síndrome tricohepatoentérico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE THES

- 1) **Diarrea infantil intratable (1er mes):** *No responde a tratamiento , usualmente requiere ALPAR.*
 - 2) **Restricción crecimiento fetal – PEG**
 - 3) **Falla en el medro →** *Ganancia de peso insuficiente, Pérdida de peso inadecuado.*
 - 4) **Dismorfismo facial:** *hipertelorismo, puente nasal ensanchado.*
 - 5) **“Woolly Hair” – Pelo lanudo:** *Lanoso, poco pigmentado a quebradizo con incapacidad para peinarse*
- **Hepatopatía → cirrosis**
 - **Inmunodeficiencia → alto riesgo de infecciones virales, bacterianas. Usualmente requieren suplementación de inmunoglobulinas**
 - **Discapacidad intelectual leve → 50% de los casos**
 - **Defecto cardiaco → principalmente defectos ventriculares.**
 - **Anormalidades de piel → Hiperpigmentación, manchas café con leche,**

“WOOLLY HAIR”

Woolly hair nevus



Localized area of curly hair surrounded by straight hair.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.

UpToDate®



Figure 2: Woolly hair nevus (occipital region)

DIAGNÓSTICO

- Clínico (5)
- Secuenciación exómic

MANEJO - TRATAMIENTO

- Tratamiento sintomático
- Incremento ponderal → Alimentación según tolerancia.
- Tratamiento para diarrea crónica → En la mayoría de los casos, requiere nutrición parenteral.
- Inmunodeficiencia → suplementación inmunoglobulinas EV.
- Enfermedad hepática severa → trasplante de hígado parcial o completo.
- Se recomienda test genético a padres.

EVOLUCION DE CASO CLINICO

- Alimentación parenteral
- Terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas
- Logro mejorar levemente el incremento de peso
- Episodios de diarrea pasaron a ser intermitentes
- A los 5 meses de vida fallece por shock hipovolémico causado por la deshidratación secundaria a diarrea, con peso de 2.8kg en su hora de fallecimiento.

PRONÓSTICO

- **Mortalidad:** 50% de pacientes con THES fallecen durante la niñez: por enfermedad hepática grave o inmunodeficiencia con resultado infecciones graves
- La mayoría de las personas con síndrome tricohepatoentérico quedan con talla baja.
- La discapacidad intelectual leve asociada con el síndrome tricohepatoentérico puede requerir que una persona tenga clases especiales en la escuela
- Algunos pacientes abandonan rápidamente la nutrición parenteral, pero otros permanecen bajo dependencia parenteral durante más de 10 años.

CONCLUSIÓN

- En casos de restricción del crecimiento fetal inexplicable, con retraso del crecimiento, diarrea y dismorfia facial, se deben descartar causas genéticas
- El síndrome tricohepatoentérico caracterizado por: **diarrea intratable, restricción fetal del crecimiento, pelo lanoso y dismorfismo facial.**
- El trastorno incluye mutaciones en los genes TTC37 o SKIV2L.
- Debe proporcionarse asesoramiento genético para futuros embarazos una vez que se establece el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alsaleem, B. M., Hasosah, M., Ahmed, A. B. M., Al Hatlani, M. M., Alanazi, A. H., Alhussaini, A. A., Asery, A. T., Alghamdi, K. A., AlRuwaithi, M. M., Khormi, M. A. M., Al Sarkhy, A., & Alshamrani, A. S. (2021). Tricho-hepato-enteric syndrome: Retrospective multicenter experience in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 0(0), 0.
2. Fabre, A., Martinez-Vinson, C., Goulet, O., & Badens, C. (2013). Syndromic diarrhea/Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 5.
3. Gupta, N. P., Rawal, N., Batra, A., Thakur, S., Singha, C., & Paul, S. (2021). Newborn with failure to thrive and diarrhea. *NeoReviews*, 22(9), e614–e616.
4. Thiagarajah, J. R. (2020, 27 agosto). *Approach to chronic diarrhea in neonates and young infants (<6 months)*. UpToDate. Recuperado https://www.uptodate.com/contents/approach-to-chronic-diarrhea-in-neonates-and-young-infants-less-than6-months?search=DIARRREA%20NEONATO&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. *Trichohepatoenteric syndrome*. (s/f). Nih.gov. Recuperado de <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5258/trichohepatoenteric-syndrome>