

CASO ANATOMOCLINICO

## INTOXICACION FATAL POR TULLIDORA (*KARWINSKIA HUMBOLDTIANA*)

### COMUNICACION DE UN CASO

JORGE BUSTAMANTE-SARABIA,\* JUAN E. OLVERA-RABIEJA\* y LUZ CORREA NIETO-CANEDO \*

*Se presenta el caso de una paciente de 29 años de edad, con un embarazo de 26 semanas y con el antecedente de haber ingerido el fruto del "capulín tullidor" (*Karwinskia humboldtiana*). Falleció con un cuadro clínico semejante al de la fase tardía del síndrome de Guillain Barré. Se comentan los aspectos clínicos e histológicos.*

*Karwinskia humboldtiana* es conocida en México con los nombres de "tullidora" y "capulín tullidor" y como "collotillo" en Texas. En una aladierna de la familia de las ramnáceas, la cual crece como arbusto silvestre y produce una drupa de color negro y jugosa. La planta se encuentra en la parte central y norte de México, así como en Texas y Nuevo México en los Estados Unidos de América (fig. 1).

Las primeras observaciones clínicas del efecto tóxico de esta planta fueron descritas por Francisco Javier Clavijero, en el año de 1789, en la península de la Baja California.<sup>1</sup> Posteriormente Francisco Castillo Nájera y Vicente Ramírez se ocuparon de relatar casos de parálisis observados entre los elementos del ejército de la División del Norte, y concluyeron que las lesiones se encontraban en los nervios periféricos, en autopsias que ellos mismos efectuaron.<sup>2</sup>

El fruto es una drupa, de color violeta oscuro cuando está maduro, de uno a medio centímetros de diámetro, de endocarpo leñoso, que encierra frecuen-

temente dos semillas fértiles y dos abortadas, y contiene una sustancia amarilla, soluble en agua. Tiene una almendra central amarilla y grasosa, sin olor. El sabor del endocarpo es agradable, dulzón, debido a



1 Distribución de *Karwinskia humboldtiana* en la República Mexicana.

\* Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y Unidad de Patología, Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.



2 El capulín tullidor.

su contenido de glucosa; contiene una materia colorante violeta, tanino y sustancias pépticas (fig. 2).<sup>3</sup>

Los estudios experimentales han establecido que el tóxico responsable de la neuropatía se localiza en el endocarpo. En el momento actual no se conoce aún la estructura química del principio activo. Por observaciones clínicas se ha deducido que sólo aquellos individuos que chupan la semilla son los que resultan afectados.<sup>3, 4</sup>

El cuadro clínico frecuentemente se describe como el que aparece en el síndrome de Guillain-Barré<sup>5</sup> y es muy semejante al de otras neuropatías tóxicas, como las producidas por acrilamida y triortocresil fosfato, principalmente la primera, que es un componente de muchos productos plásticos y que se utiliza también como producto químico en los exámenes electroforéticos.<sup>6</sup> El cuadro clínico también guarda semejanza con el de la poliomielitis y polirradiculoneuritis debidas a otras causas.<sup>3-7</sup>

Las alteraciones patológicas han sido estudiadas tanto en los casos humanos por medio de biopsias,<sup>8</sup> como en estudios experimentales efectuados en el gato y en la rata,<sup>8, 9</sup> así como en la cabra.<sup>10</sup>

En los nervios periféricos se han observado desmielinización segmentaria y degeneración walleriana. La desmielinización ocurre generalmente en el nudo de Ranvier y zonas internodales, mientras que otras zonas del nervio pueden estar íntegras. Con el microscopio de luz y el electrónico se observa lesión en las células de Schwann, degeneración mitocondrial, depleción de glucógeno, desmielinización segmentaria y fragmentación de la mielina. El daño se inicia en las células de Schwann, debido a cambios metabólicos y alteración de enzimas lisosomales. Sin embargo, la región nodal y la incisura de Schmidt-Lantermann son más

lábiles que otras partes de la fibra. Puede haber proliferación de las células de Schwann y paralelamente, aumento de la fosfatasa ácida, sobre todo cuando está lesionado el axón.<sup>8</sup>

La degeneración walleriana generalmente es secundaria a la desmielinización, se produce fragmentación del axón formando cuerpos ovoides o elipsoides dentro del endoneurio y zonas adyacentes a los vasos sanguíneos. La degeneración es mayor en los nervios motores largos y más extensa en la parte distal.<sup>8</sup>

Tanto en las motoneuronas del asta anterior como en las neuronas sensoriales primarias de los ganglios raquídeos, aparecen las imágenes de neuronas con cromatólisis central, tumefacción del citoplasma y desplazamiento del núcleo hacia la periferia. Esta imagen, conocida como "degeneración axónica", es indicativa de que el axón de esas neuronas se halla afectado, y es sólo una modificación morfológica secundaria, exactamente igual a la que ocurre en cualquier otro caso de daño al axón de las neuronas, sea de causa metabólica, traumática, isquémica o inflamatoria. Esta reacción axonal de la neurona fue descrita en 1882 por Nissl con el nombre de "irritación primaria".<sup>11</sup>

No se ha definido aún si la intoxicación por *Karwinskia humboldtiana* produce lesiones primarias en los núcleos nerviosos centrales. Las lesiones descritas en el cerebelo, o sea neuronas de Purkinje vacuoladas o con núcleos picnóticos, axones con signos de degeneración y formación de "torpedos", disminución de la capa granular en la corteza cerebral, formación reticular y otros núcleos del tronco cerebral, han sido interpretados como secundarias a hipoxia o bien a la anoxia, aunque Charlton y col. se inclinan a pensar que sean el resultado de un efecto tóxico primario.<sup>10</sup>

#### CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 29 años de edad, originaria de Apasco el Grande, Guanajuato, con nivel socioeconómico bajo. Menarca a los 14 años, con ritmo de  $28 \times 4$ . Su vida sexual activa la inició a los 16 años. Gesta VII para VI. La fecha de su última menstruación fue en diciembre de 1972. Su padecimiento final lo inició el 20 de marzo de 1973, al presentarse un cuadro clínico caracterizado por paresia de mano derecha, la cual progresó posteriormente al antebrazo y al brazo del mismo lado y evolucionó después hacia el miembro superior izquierdo. Quince días después presentó paresia de miembros inferiores. Un mes antes de su ingreso al Hospital General de México la paciente manifestaba cuadriparesia. El cuadro clínico mencionado se acompañaba de disnea y polipnea, vómito de color amarillo, anorexia, astenia y adinamia. Fue vista inicialmente en un sanatorio particular, donde permaneció por espacio de quince días. Se ignora el diagnóstico y el tratamiento establecido en dicho hospital. Fue traída al nosocomio el 25 de mayo de 1973 en mal estado general, con disnea y polipnea; además, cursaba con un embarazo de cinco meses aproximadamente.

La exploración física mostró a una paciente íntegra, que cooperaba para el interrogatorio, con disnea de tipo superficial y polipnea, mal conformada, con aumento de volumen abdominal. Las pupilas eran centrales y simétricas, con buena respuesta a los estímulos luminosos. Orofaringe ligeramente hiperémica. Abdomen con útero grávido y fondo uterino a dos centímetros por arriba de la cicatriz umbilical. Feto normal en presentación cefálica, con ruidos cardíacos a 160/minuto. Genitales propios de múltipara, con cuello cerrado y formado. Las extremidades mostraban cuadríparesia flácida de predominio proximal y arreflexia miotática global. Los diagnósticos clínicos fueron: síndrome de Guillain-Barré y embarazo de 26 semanas.

A las 24 horas de internamiento la paciente fue colocada en pulmoter, con tratamiento alternado. Después de evolucionar satisfactoriamente presentó elevación de la temperatura a 38.8°C. y de la frecuencia cardíaca a 148/min. con ritmo de galope. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, frecuencia de 159/min., con datos de sobrecarga diastólica en el ventrículo izquierdo e hipertrofia del mismo. La tensión arterial se encontraba en 140/110. Los puntos renales eran dolorosos y había edema de miembros inferiores. El 10 de junio de 1973 la paciente presentó trabajo de parto espontáneo y dio a luz un producto del sexo masculino. Posteriormente la enferma presentó disminución de los ruidos respiratorios en la porción basal del hemitórax izquierdo y estertores roncales en todo el campo pulmonar. En el servicio de neurología se estableció el diagnóstico de cuadríparesia flácida con arreflexia global, paresia de los músculos intercostales y diafragmáticos. Los pares craneales mostraron paresia facial bilateral, fondo de ojo normal. El cuadro clínico sugirió un proceso inflamatorio de evolución aguda, simétrico, que había afectado a las raíces nerviosas en toda su extensión. Se estableció el diagnóstico de poliradiculoneuritis infecciosa. Tres días antes de su muerte tuvo tres paros cardíacos que fueron resueltos adecuadamente. Finalmente falleció el 21 de junio de 1973.

En el examen general de orina, se identificaron escasos leucocitos, celdillas pavimentosas, cristales de fosfato tricálcico, amoniaco y numerosas colonias bacterianas. El urocultivo desarrolló *Klebsiella*, 100 000 colonias/c.c. El título de antiestreptolisinas fue de 125 unidades Todd; la reacción de proteína C reactiva fue positiva y la de V.D.R.L., negativa. La glucosa fue de 135 mg./dl.; la urea, de 26 mg./dl. Citología hemática: hematócrito, 45 mm.%; hemo-

globina, 14.5 g./dl.; linfocitos, 14; monocitos, 1; segmentados, 85 por ciento. El tratamiento consistió en la atención del parto, administración de succinato de hidrocortisona, oxígeno y en cuidados generales de enfermería.

La autopsia reveló una mujer pálida, con atrofia de masas musculares y escaras de decúbito en la región sacra. Las cavidades serosas eran normales. El encéfalo exhibía aumento de volumen de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales. El pulmón derecho pesaba 400 g. Al corte había un área triangular de base externa y vértice interno de color rojo oscuro de 7 cm. de extensión en el lóbulo inferior derecho. El resto del pulmón mostraba aumento en la consistencia. En el pulmón izquierdo había aumento de consistencia, con áreas focales de color rojo oscuro en la periferia de ambos lóbulos. El corazón mostraba dilatación de cavidades derechas e hipertrofia de cavidades izquierdas. La vesícula biliar contenía numerosos cálculos de colesterol. Otras alteraciones fueron: pielonefritis crónica y retención de restos corioplacentarios.

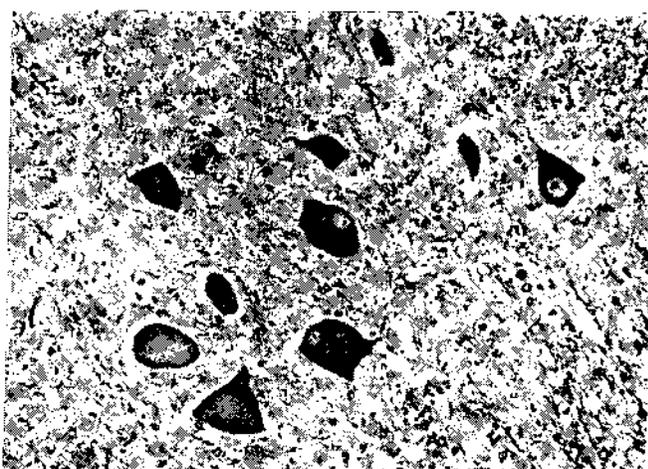
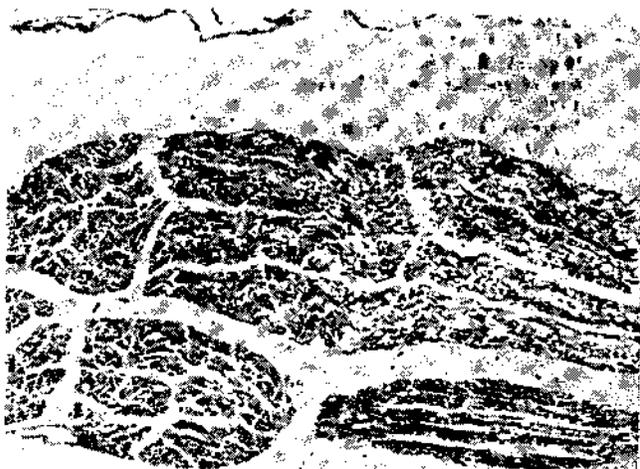
Los cortes histológicos de los pulmones mostraban zonas de hemorragia con infiltrado inflamatorio crónico en los alveolos, así como numerosos macrófagos cargados de hemosiderina. En los cortes de las raíces nerviosas motoras se observó disminución global del calibre y aumento relativo del número de células de Schwann (fig. 3). Había muy poca actividad de ellas y no se apreció infiltrado inflamatorio. Las neuronas de las astas anteriores de la medula espinal mostraron citoplasma claro con rechazamiento del núcleo hacia la periferia, que se interpretaron como cambios de reacción axonal (fig. 4).

Los diagnósticos principales fueron: síndrome de Guillain-Barré de cuatro meses de evolución, bronconeumonía bilateral e infartos pulmonares múltiples en el lóbulo inferior derecho.

Posteriormente, el médico tratante en su lugar de origen, informó que la paciente había ingerido frutos del "capulín tullidor" cuatro meses antes, posiblemente en una sola dosis. La paciente había ingerido el fruto por confusión.

3 *Izquierda*. Fragmentación focal y ausencia de mielina en múltiples sitios. Klüver-Barrera. 950 X.

4 *Derecha*. Neuronas motoras del segmento lumbar de la medula espinal. Cromatólisis central extensa con rechazamiento del núcleo hacia la periferia en dos neuronas. Klüver-Barrera. 950 X.



## Discusión

Los fenómenos degenerativos en los nervios periféricos corresponden a los de una neuropatía desmielinizante segmentaria. Este tipo de neuropatía fue descrito por Gombault en 1880, con el nombre de neuritis periaxial segmentaria, en cobayos intoxicados experimentalmente con sales de plomo. Fisher<sup>7</sup> introdujo posteriormente el término de neuropatía desmielinizante segmentaria para referirse a las lesiones que se observan en los casos de neuropatía causada por la toxina diftérica, la cual provoca desmielinización de la fibra nerviosa por ataque directo a las células de Schwann. El mecanismo intrínseco que determina la aparición del proceso degenerativo en este tipo de neuropatía no se conoce con exactitud, pero se acepta que los agentes nocivos (toxinas, venenos metálicos y orgánicos) interfieren con el ciclo de Krebs en la fibra nerviosa.<sup>12</sup>

Las alteraciones neuronales en las astas anteriores de la medula espinal y en los ganglios raquídeos se deben interpretar como secundarias a la degeneración de los axones en los nervios periféricos. Los cambios morfológicos en la neurona, secundarios a la degeneración se conocen desde 1892 en que Nissl<sup>11</sup> las describió con toda precisión con el nombre de irritación primaria. Estos cambios se conocen también como degeneración retrógrada o reacción axonal. Los estudios de Einarson,<sup>13</sup> Brattgard, Edström y Heyden<sup>14</sup> han demostrado que la degeneración primaria de Nissl constituye una reacción de crecimiento al regenerar el cilindro-eje, lo que trae como consecuencia aumento considerable del consumo y síntesis del ácido ribonucleico (RNA) y de las proteínas nucleolares y citoplásmicas. Cuando la lesión del axón es muy extensa, la neurona se desintegra por agotamiento del RNA.

Las lesiones neuronales en el cerebelo, corteza cerebral y formación reticular, constituyen alteraciones totalmente inespecíficas, que se presentan en otros padecimientos, como los vinculados a fenómenos anóxicos.

Las alteraciones neuropatológicas en los animales intoxicados con *Karwinskia humboldtiana* corresponden a la degeneración de las fibras nerviosas periféricas, del tipo de la *neuropatía desmielinizante segmentaria*. El veneno no parece tener efecto directo

sobre el sistema nervioso central en el material de estudio de Escobar y Nieto.<sup>8</sup> Las observaciones clínicas de casos humanos están de acuerdo en señalar que si la intoxicación no es muy grave hay recuperación total, sin secuela de parálisis motora, lo que no sucedería si la intoxicación actuara directamente sobre las neuronas motoras, destruyéndolas.

En la literatura no parecen existir casos como el que aquí se presenta. Escobar y Nieto<sup>8</sup> sostienen que las lesiones experimentales producidas por *Karwinskia humboldtiana* están directamente relacionadas con la dosis, por lo que a mayor ingesta, mayor es la probabilidad de necrosis neuronal secundaria, lo cual reduce la posibilidad de recuperación motora si el individuo sobrevive.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

1. Clavijero, F. J.: *Historia de la Antigua o Baja California* (Trad.). México, Museo Nacional de Arqueología, Historia y Etnografía, 1933.
2. Castillo-Nájera, F.: *Contribución al estudio de las parálisis tóxicas. Un caso de envenenamiento colectivo por tullidora*. En: *Memorias del Quinto Congreso Médico Mexicano* (Puebla, 1918). 1920, vol. 1, p. 240.
3. Padrón Puyou, F.: *Estudio clínico-experimental de la parálisis por Karwinskia humboldtiana ("tullidora") en niños*. GAC. MÉD. MÉX. 81:300, 1951.
4. Padrón Puyou, F., y Velázquez, T.: *Patología experimental y clínica de la parálisis por Karwinskia humboldtiana*. Rev. Mex. Pediat. 25:225, 1956.
5. López Clares, F.: *Polineuritis múltiple aguda*. GAC. MÉD. MÉX. 93:9, 1963.
6. Calderón González, F., y Rizzi Hernández, H.: *Buckthorn polyneuropathy*. New Engl. J. Med. 277:69, 1967.
7. Fisher, C. M., y Adams, R. D.: *Diphtheric polynueritis. A pathological study*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 15:243, 1956.
8. Escobar, A., y Nieto, D.: *Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con Karwinskia humboldtiana. Estudio experimental*. GAC. MÉD. MÉX. 95:163, 1965.
9. Prineas, J.: *The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. I. An ultrastructural study of experimental tri-orthocresyl-phosphate intoxication in the cat*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 28:571, 1969.
10. Charlton, K. M., y Pierce, K. R.: *A neuropathy in goat caused by experimental coyotillo (Karwinskia humboldtiana) poisoning. II. Lesions in the peripheral nervous system-tensed fiber and acid phosphatase*. Path. Vet. 7:385, 1970.
11. Nissl, F.: *Über die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialiskern des Kaninchens nach Ausreissung der Nerven*. Allg. Z. Psychiat. 48:197, 1892.
12. Hopkins, A.: *The effect of acrylamide on the peripheral system of the baboon*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33:805, 1970.
13. Einarson, L.: *Notes on the histochemical aspect of the changes of the spinal motor cells in anoxia, vitamin E deficiency and poliomyelitis*. Acta Orthop. Scand. 19:55, 1949.
14. Brattgard, S. O.; Edström, J. E., y Heyden, J.: *The productive capacity of neuron in retrograde reaction*. Exp. Cel. Res. 5:185, 1958.