

Coordinador: Manuel de la Llata-Romero

Colaboradores: Juan Urrusti-Sanz

Jesús Aguirre-García

Niña de tres meses con fiebre, distensión abdominal, vómito e ictericia

Guillermo Ramón-García,* Humberto Díaz-Ponce,** Claudia Díaz-Pérez,**
Elba Delgado-González**

Caso clínico

El caso corresponde a una paciente del sexo femenino de 2 meses 15 días de edad, procedente de Tapachula, Chiapas. Padre de 21 años de edad, madre de 17 años, nivel socioeconómico bajo. Antecedentes heredofamiliares sin importancia. Producto de la primera gestación, el parto fue atendido por partera empírica, en el domicilio; se niegan datos de posibles complicaciones perinatales.

El padecimiento inició en la primera semana del segundo mes de vida; un mes y medio de evolución aproximadamente. Los signos de enfermedad, en orden de aparición, fueron: distensión abdominal, vómitos, fiebre intermitente e ictericia. La paciente fue internada en nuestro Hospital el 4 de marzo de 1999.

- La distensión abdominal se presentó desde el inicio de la enfermedad, aumentó rápida y progresivamente, nunca remitió, el perímetro abdominal fluctuó entre 49 y 51 cms.
- Los vómitos fueron de contenido gástrico, no se precisa cuando aparecieron, pero no volvieron a registrarse durante su hospitalización.
- La fiebre fue intermitente. Durante su hospitalización sólo se registró temperatura mayor a 38°C, una sola vez en 24 horas, en dos días de la última semana de vida.
- La ictericia inició 5 días después que la distensión abdominal, se generalizó rápidamente e incrementó su intensidad. Nunca remitió.

Exploración física. Al ingreso de la paciente se registraron:

Temperatura	36.3 °C	Perímetro cefálico	35.2 cm
Frecuencia cardiaca	152 x'	Segmento inferior	19 cm
Frecuencia respiratoria	51 x'	Circunferencia de brazo	11 cm
Peso	5 kg	Circunferencia de pierna	11.8 cm
Talla	51 cm	Perímetro abdominal	49 cm

*Departamento de Patología

**Servicio de Lactantes

La exploración reveló paciente quejumbrosa con tinte icterico generalizado (verde cobrizo), aleteo nasal y tiraje intercostal bajo, con aumento del volumen abdominal y extremidades adelgazadas. A la palpación el hígado se encontró a 5 -5-5 cms, en relación con el borde costal. El bazo se extendía hasta la fosa ilíaca izquierda. Se describieron signo de la onda positivo y red venosa colateral, además de palidez de mucosas y palmoplantar.

Evolución. Al cuarto día de hospitalización se registró deterioro neurológico, caracterizado por somnolencia y disminución de la respuesta a estímulos externos.

El sexto día de hospitalización, debido al deterioro neurológico y al incremento de la dificultad para respirar, la paciente fue enviada a la Unidad de Terapia Intensiva, requiriendo ventilación mecánica.

Al octavo día de hospitalización, sólo fue posible mantener su tensión arterial y frecuencia cardiaca dentro de lo normal, mediante el apoyo de Dopamina y Dobutamina.

El decimoquinto día de hospitalización se procedió a realizar biopsia hepática a cielo abierto; el informe macroscópico del hígado describe una superficie granulosa con moteado blanquecino difuso. Durante el procedimiento se drenaron 200 ml de líquido citrino de la cavidad abdominal. El mismo día se evidenció sangrado a través de la cánula orotraqueal.

Los principales signos de la enfermedad, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis, y deterioro neurológico nunca remitieron. La paciente falleció el decimoséptimo día de hospitalización.

Estudios de imagen

Se realizó estudio ecográfico en tiempo real y con transductor sectorial de 3.7 MHz, con el paciente en decúbito. Su tamaño y ecogenicidad aparentemente normales; la vía biliar intra y extrahepática de calibre normal. El riñón derecho de 53 x 28 mm en sus diámetros longitudinal y anteroposterior, con seno ecogénico, parénquima hipoecoico, relación corticomedular conservada y bordes lisos, aparentemente sin litos ni ectasia. Páncreas de forma, tamaño y ecogenicidad normal (19 y 9 mm

en su cabeza y cuerpo, respectivamente), al igual que sus relaciones vasculares. Llama la atención que tanto en situación anatómica del riñón derecho como del izquierdo, anteriores a éstos, se observan imágenes ecogénicas que proyectan una sombra acústica posterior que dificulta la visualización de los riñones.

En las radiografías simples se observan múltiples dispositivos externos, incluyendo electrodos, sonda probablemente orogástrica e incluso una imagen que parece corresponder a catéter de Tenhokoff: el abdomen estaba globoso, completamente radiopaco, solamente observamos el estómago y algunas asas centralizadas, pero lo que llamó la atención fueron dos imágenes radiopacas en situación anatómica de los riñones, de forma ovalada, la derecha más pequeña que la izquierda de bordes lisos y heterogéneos, persistentes en el resto de los estudios radiográficos.

En la TAC toracoabdominal, al igual que en los estudios simples, se identifica imagen hipodensa, principalmente hacia lóbulos inferiores y posteriores de ambos pulmones, lo que sugiere derrame pleural, además de ocupación. Al igual que en las radiografías, se observa catéter de Tenhokoff y líquido libre en la cavidad abdominal. El hígado, de forma y densidad conservadas, pero aumentado de tamaño y desplazando principalmente las asas intestinales y al estómago en forma leve, Llamó la atención que en ambos lados se observaron imágenes hipodensas por arriba y adelante de los riñones, pero no se cuantificó su densidad para descartar asas intestinales conteniendo material de contraste oral. Tras la administración del material de contraste intravenoso no se observaron modificaciones, solamente inadecuada eliminación del medio de contraste por ambos riñones. (Figura 1).

Medicina nuclear: Previa aplicación intravenosa de 1mCi de mebrofenin Tc99m, se realizó centellografía hepática y de vías biliares, con rastreo continuo durante una hora, en la cual se identificó disminución severa en la captación hepática, sin lograr identificar eliminación y paso a luz intestinal. Se efectuó rastreo tardío a las 3 y media horas post aplicación, encontrando escasa concentración en la luz intestinal. Todos estos hallazgos son compatibles con severa disminución de la función hepatocelular y vía biliar permeable.

Estudios de laboratorio: cuadros I a IV.

Cuadro I. Citometría hemática
Marzo 1999

Citometría hemática	5	10	11	14	16	18
Hb mg/dL	9.1	6.2	8.5	6.9	9.4	8.8
	5.3	7.4				
Hematocrito	27.1	18	25	20	28	25.6
		16	22			
Leucocitos	11 500	3600	5100	5700	8700	6900
	7,700	4,100				
Polimorfonucleares	64	63	56	71	65	72.9
	35	46				
Mn	25	25	36	20	28	19.5
		60	48			
Eosinófilos	1	4	2	1	0.7	0
		2	1			
Monocitos	0	6	5	8	5.2	5.9
	3	4				
Basófilos	0	2	2			1.4
			1			
Reticulocitos	4%					
Plaquetas	75 000	9 000	67 000	54 000	46 000	
		73 000	45 000			
TP (")	27.8	31.6	27.8	13.3	25.9	
	12.0	12.4	11.8	12.9	12	
TPT	63.9	87.6	78.0	74.0	73.4	
	33.0	33.2	31.2	31.8	30.9	
INR			3.42			
Frotis		PMN polisegmentados				

Cuadro II. Química sanguínea

Química sanguínea	Marzo							
	5	10	11	13	14	15	16	18
Na mEq/l	133	106	111	135	139	144	145	138
			124	124	146			
K mEq/l	3.6	4.2	3.5	3.04	2.84	5.8	4.2	4.8
			2.9	4.7	5.04			
Cl mEq/l		100	104	105	110		106	
				106	114			
Albúmina	3.0						2.4	
Bilirrubina total	21			24.9			22.6	
Bilirrubina indirecta	9.1			8.7			7.4	
Bilirrubina directa	11.9			16.2			15.1	
Glucosa	92	141		77				
	66.4							
BUN		6.4		10.1				29
Urea		145		22				
Creatinina	0.2	0.4		0.2				0.9
	0.4							
TGO	214					252	362	
TGP	102					92	99	
DHL	813							
Fósforo	1.7						2.1	4.2
Magnesio	1.4						1.5	2.5
Fosfatasa alcalina							80	
Proteínas totales							4.5	
Calcio							9.7	6.0
Colesterol							38	
Triglicéridos							88	

Tabla III. Análisis de orina

Orina	Marzo		
	9	10	18
Depuración Cr (ml/m)	31.3		17.63
Na urinario	25		84
K urinario	30		50
Amonio (umol/L)		40	12
Creat U			14
Urea U			556.4
A. láctico			1.6



Figura 1. TAC de abdomen en donde se visualizan dos imágenes ovaladas, hiperdensas, por arriba y anteriores a los riñones.

Tabla IV. Otros estudios de laboratorio

Fecha	Estudio	Resultado
Marzo 12	Líquido peritoneal	Turbio (+) Células 1,300 mm3 Polimorfonucleares 6% Mononucleares 94% Escasos eritrocitos Proteínas 2
	Cultivo para micobacterias de líquido peritoneal Virología	BAAR negativo Cultivo pendiente en 60 días H. simplex IgG (+) 200 (0.0 - 387) Toxoplasma IgG (-) IgM (-) Hepatitis B (-) Citomegalovirus IgM (-) IgG (+) 23.2
Marzo 14	BAAR en jugo gástrico	Negativo
Marzo 17	Virología	H. simplex IgG (+) AEO 387 (corte 0 - 200) IgM (-) Rubéola (+) 15.1 UI/ml Citomegalovirus IgM (+) 23.2 (corte 14.9 UA/ml) Anti HBs (-) AntiHCV (-) CMN IgM (-) Rubéola IgM (-) AntiHIV (-) Toxoplasma (-)
Marzo 18		IgC 972 IgM 127 IgE 54.5 C3 35 C4 <10

Comentario clínico

El análisis con respecto a este caso comprende dos etapas. La primera corresponde al reconocimiento de los signos principales de enfermedad y la segunda a los datos complementarios derivados de los estudios paraclínicos.

La enferma es una lactante de tres meses de edad, cuya sintomatología se detectó al final del periodo neonatal. El aumento en el perímetro abdominal, era debido a hepatoesplenomegalia; a lo cual se agregaron vómito, ictericia, edema, ascitis, síndrome hemorrágico, signos de insuficiencia hepática y desmedro. En esta etapa, tomando en cuenta la edad de la paciente, el incremento rápido y progresivo de la hepatoesplenomegalia y la aparición tardía de la ictericia, debieron hacer sospechar enfermedad por error innato del metabolismo o procesos infecciosos.

Con respecto a las enfermedades por error innato del metabolismo, de mayor prevalencia, que se hacen sintomáticas desde los primeros días de edad y que cursan con hepatoesplenomegalia, ictericia colestásica, edema, ascitis, síndrome hemorrágico y signos de insuficiencia hepática, se encuentran la galactosemia, la tirosinemia tipo I, la hemocromatosis neonatal, la deficiencia de alfa 1 antitripsina y menos probablemente la fibrosis quística. Sin embargo, en estas enfermedades predominan los signos clínicos de enfermedad hepática y una de las claves para reforzar la sospecha clínica es que a la palpación, el hígado se encuentra de consistencia pétreo, además de que la ictericia se hace manifiesta desde los primeros días de vida. En la galactosemia otros datos clínicos importantes son la relación temporal de exposición a la galactosa, crisis convulsivas e hipoglucemia, además de la presencia de catarata, tubulopatía renal y su asociación con sepsis por *E. coli*; esta última es la principal causa de muerte en los pacientes afectados por esta enfermedad. Los pacientes con tirosinemia tipo I, además, pueden presentar anemia hemolítica, tubulopatía y crisis neurológica aguda. La deficiencia de alfa 1 antitripsina y la fibrosis quística se asocian a enfermedad pulmonar temprana y de evolución crónica; y la presencia de íleo meconial hace sospechar fibrosis quística.

Con relación a la posibilidad de etiología infecciosa, la presentación de los signos de enfermedad

al final del periodo neonatal debe hacer sospechar infecciones de adquisición perinatal, sin embargo la evolución de la hepatoesplenomegalia y los síndromes hemorrágico y de insuficiencia hepática así como, la aparición tardía de la ictericia y el desmedro, no son característicos de este tipo de infecciones; la excepción a lo anterior lo constituye la tuberculosis congénita.

Hasta aquí es lo que puede concluirse por razonamiento clínico, entonces es necesario recurrir a la información extraída de los exámenes de laboratorio y gabinete.

El tipo de anemia que presentaba la paciente podría explicarse por anemia hemolítica, hiperesplenismo o hemorragia, sin embargo hacen falta otros estudios específicos para sustentar estas inferencias. Mencionamos la hemorragia como una posible causa en función de la alteración de los tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria. Se sustenta insuficiencia hepática por la evidencia en la alteración de la síntesis de factores de coagulación (prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial), de albúmina y colesterol; además de falta de conjugación de la bilirrubina. La hiponatremia, mas la hipocolesterolemia, sugieren la probabilidad de disfunción suprarrenal.

No hay datos para sustentar tubulopatía renal ni crisis de hipoglucemia, a excepción de que se presentó en la etapa terminal.

Los estudios serológicos fueron negativos para sustentar infección por virus herpes simplex, rubéola, citomegalovirus, hepatitis B y C. Igualmente fueron negativos para toxoplasma. Se buscaron intencionadamente bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de líquido peritoneal y jugo gástrico; el resultado del cultivo fue negativo.

Con estos datos disminuye la posibilidad diagnóstica de las enfermedades metabólicas antes mencionadas y se elimina razonablemente la probabilidad de enfermedades infecciosas.

En esta paciente, además, se realizaron radiografías simples de abdomen, ultrasonido renal y urografía excretora. Se observaron calcificaciones en el polo superior de las siluetas renales que por su localización correspondían a las glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño. Ante este hallazgo el clínico debe plantear el diagnóstico diferencial entre hemorragia suprarrenal y enfermedad de Wolman. En algunos casos de neuroblastomas y

feocromocitomas también pueden presentarse calcificaciones.

Sin embargo, los signos clínicos de enfermedad en esta paciente, más la presencia de calcificación suprarrenal, son la clave para el diagnóstico de enfermedad de Wolman.

La enfermedad de Wolman es causada por un error innato del metabolismo en el cual se carece de la enzima responsable de la ruptura de dos de los lípidos hidrofóbicos corporales, triglicéridos y ésteres de colesterol. Su prevalencia es baja, la mayoría de los casos se han registrado en ciertos grupos de población judía y árabe y el patrón de herencia es autosómico recesivo, por lo cual es más frecuente en poblaciones con endogamia. Los pacientes con esta enfermedad mueren en su mayoría al final del primer trimestre de vida. Usualmente estos pacientes son hospitalizados en los primeros dos meses de edad debido a diarrea, vómito, dificultad para su alimentación y desmedro. A la exploración física se encuentra distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. El crecimiento visceral, así como las alteraciones funcionales, se explican por acúmulo de lipoproteínas en las células del sistema retículo endotelial.



Figura 2. Glándulas suprarrenales al corte en donde se observa la superficie granular y pequeñas calcificaciones.

La anemia severa se presenta usualmente en la sexta semana de edad y se ha reportado hemoglobina de 6 g/dl. Contrario al caso que se comenta, la trombocitopenia no ha sido previamente reportada.

El tratamiento sugerido al momento del diagnóstico incluye:

1. Suspender alimentación al seno materno o fórmulas que contengan triglicéridos o ésteres de colesterol. La dieta debe ser libre de ésteres grasos.
2. Aplicar aceite de girasol, o preferiblemente de soya, de canola, de hígado de bacalao o de algas, frotándolo en la piel de las extremidades, dos veces al día.

Empero, los pacientes con Enfermedad de Wolman fallecen por desnutrición o infección.

Hallazgos anatomopatológicos

En el aspecto exterior llama la atención la distensión abdominal debida a hepatomegalia y ascitis, el perímetro abdominal fue de 48.8 cm; a la apertura de cavidades se extrajo líquido cetrino. También eran de notarse los datos de desnutrición, ya que se encontró un peso de 4,100 gr (vs 5700 gr) y talla de 58,5 cm (vs 59 cm).

Las glándulas suprarrenales se encontraban notablemente aumentadas de tamaño, con un peso de 21.5 gr (vs 4.8 gr). Al corte mostraban superficie amarilla clara homogénea, con granulaciones blan-

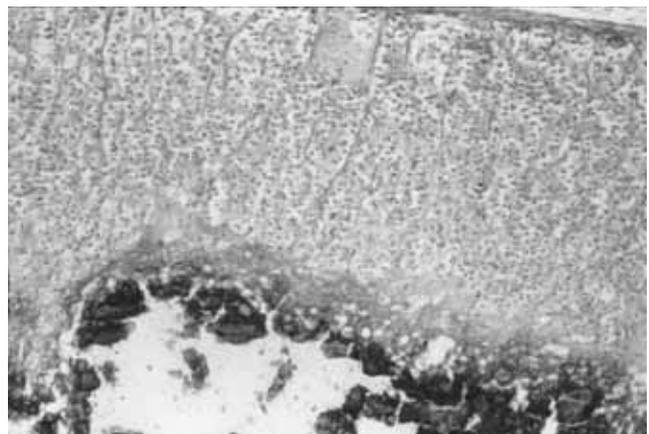


Figura 3. Aspecto microscópico de glándula suprarrenal en donde se identifica una zona calcificada y distensión acentuada del citoplasma de las células de la corteza (hematoxilina-eosina x 250).

cas en el centro que, correspondían histológicamente, a calcificaciones; las células de la corteza presentaban citoplasma distendido con numerosas vacuolas (Figura 2 y 3).

El hígado estaba aumentado 3 veces el tamaño esperado y pesaba 330 gr (vs 140 gr); histológicamente los espacios porta estaban ensanchados, con fibrosis y formación de puentes entre ellos, los hepatocitos presentaban citoplasma distendido y vacuolización fina, al igual que las células de Kupffer; había, además, colestasis intracelular e intracanalicular. Se hallaron adenomegalias múltiples, tan-

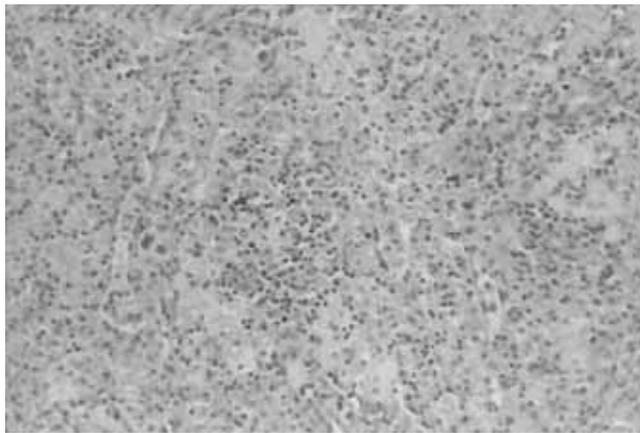


Figura 4. Ganglio linfático con abundantes histiocitos cuyo citoplasma se encuentra distendido (HE x 400 aumento original).

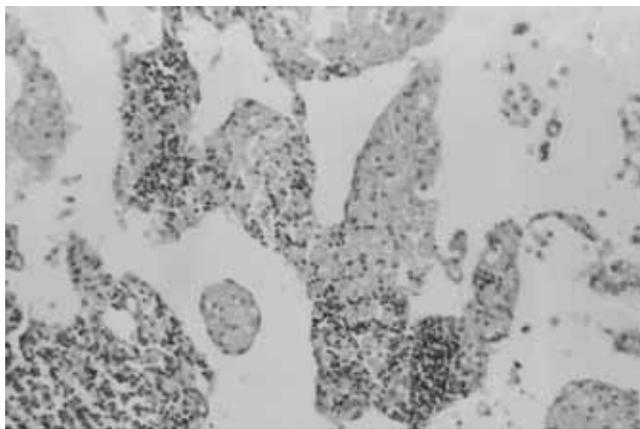


Figura 5. Se observa mucosa de intestino delgado cuyo epitelio se ha desprendido y la lámina propia se encuentra ocupada por abundantes histiocitos (x 250 aumento original).

to en el mesenterio como en el mediastino y a los lados de la columna vertebral. Histológicamente mostraban hiperplasia sinusal con numerosos histiocitos cuyo citoplasma también estaba distendido por vacuolas (Figura 4). También se encontraban estos histiocitos en el timo, bazo, médula ósea y en la mucosa del intestino delgado (Figura 5). En los pulmones se observó daño alveolar difuso caracterizado por edema y hemorragia intraalveolar y en el corazón cambios hipóxicos de músculos papilares.

Los diagnósticos finales fueron:

Enfermedad principal: Enfermedad de Wolman con afectación de glándulas suprarrenales, hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, timo e intestino delgado.

Alteraciones concomitantes: Fibrosis hepática con puentes; hepatomegalia (330 vs 149 gr); colestasis; esplenomegalia (104 vs 14 gr), ascitis y adenomegalias múltiples.

Cambios secundarios a choque: Daño alveolar difuso, miocitolisis cardíaca, miopatía visceral hipóxica isquémica y necrosis tubular aguda.

Causa de la muerte: Edema y hemorragia pulmonar (daño alveolar difuso secundario a choque) e historia clínica de insuficiencia hepática

Bibliografía:

1. **Saudubray JM, Charpentier Ch.** Clinical Phenotypes: diagnosis / algorithms. In Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th edition. New York, NY: Mc Graw-Hill; 1995. pp. 327-400.
2. Wolman Disease and its treatment. Clin Pedatr (Phila) 1995;34:207-212.
3. **Assmann G, Seedorf U.** Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease In Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. . 7th edition. New York, NY: Mc Graw-Hill; 1995:2563-2588.
4. **Caffey J.** Glándulas suprarrenales. En Caffey J, ed. Diagnóstico radiológico en pediatría. Segunda edición. Barcelona, España. Salvat editores. 1978: 807-810.

