

Caso clínico

Infección de las vías respiratorias en un paciente con síndrome de Farber

Rodrigo Collado Chagoya,* Diana Janine Raya Hernández,* Claudio Granados Marín,* Stefany González D' Leo,* Miguel Ángel Collado,** José Schimelmitz Idi,*** Daniel Bross Soriano***

Resumen

Se reporta el caso de un paciente masculino de 18 años de edad con síndrome de Farber, que acudió a servicio médico por un cuadro grave de infección de las vías respiratorias. Se menciona el tratamiento, la evolución y el pronóstico del paciente, además de efectuar la revisión bibliográfica de esta enfermedad poco frecuente.

Abstract

There is a case of an 18 years patient that arrive medical profile suggestive of infection of respiratory airway associated with Farber disease present a challenge in his evolution and prediction. We present the sequences of events with the results and a review of the literature.

Palabras clave:

enfermedad de Farber, ceramidasa, infección de vías respiratorias bajas.

Key words:

Farber's disease, ceramidasa, lower airway infections.

Introducción

La enfermedad de Farber (antes llamada lipogranulomatosis) pertenece a un grupo de anomalías denominadas errores congénitos del metabolismo, específicamente alteraciones genéticas determinadas por el bloqueo de vía metabólica. La causa del bloqueo se debe a la mutación de genes responsables del funcionamiento de dicha vía porque el producto génico, que puede ser una enzima o coenzima, está cualitativa o cuantitativamente afectado.

La enfermedad de Farber es una alteración lisosomal de depósito causada por deficiencia de la enzima ceramidasa

ácida. El mecanismo de herencia es, en la mayoría de los casos, autosómico recesivo y en algunas situaciones ligado al cromosoma X.¹

Entre sus diversas formas de manifestación se encuentran siete tipos principales:

Tipo 1: es la clásica enfermedad, cuyas manifestaciones comprenden nódulos subcutáneos, disfonía o afonía e involución neurológica progresiva.²

Tipos 2 y 3: no expresan daño del sistema nervioso central; sin embargo, provocan linfadenopatía inflamatoria y mayor afección por los nódulos inflamatorios y enfermedades respiratorias constantes.²

* Estudiante de sexto semestre en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

**Neurofisiólogo clínico.

***Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello.

Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Collado. Hospital ABC Santa Fe. Av. Carlos Graef Fernández 154, colonia Tlaxala Santa Fe, 05300, México, DF.

Recibido: mayo, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Collado CR, Raya HDJ, Granados MC, González LS, Collado MA y col. Infección de las vías respiratorias en un paciente con síndrome de Farber. An Orl Mex 2008;53(4):186-9.

Tipo 4: se distingue por daño neurológico grave asociado con hepatoesplenomegalia durante el periodo neonatal. El estudio histopatológico muestra infiltración de macrófagos en el hígado y tejido lipídico.²

Tipo 5: se distingue por daño progresivo e involutivo en el sistema nervioso central, cuya supervivencia se estima de uno a dos años; el paciente sufre cuadriplejía, mioclonías y retraso mental.²

Tipo 6: es parecida al tipo 1, sólo que en ésta coexiste, además, la deficiencia de hexosaminidasa A y B, y ceramidasa, es decir, manifiestan también los síntomas de la enfermedad de Sandhoff.²

Tipo 7: en este tipo hay ausencia de activadores de proteínas para el anabolismo.²

El fenotipo más común de la enfermedad de Farber se establece mediante la triada característica de artropatía, nódulos subcutáneos y ronquera, además de los siguientes rasgos específicos: dolorosas tumefacciones en las articulaciones (particularmente interfalángicas, metacarpianas, del tobillo, de la rodilla, de la muñeca, y del codo), nódulos palpables en las articulaciones afectadas y sobre los puntos de presión; llanto ronco que puede progresar a afonía; dificultad alimentaria y respiratoria; deficiente ganancia de peso y fiebre intermitente.²

Los síntomas iniciales aparecen en las dos primeras semanas o los cuatro meses de vida; los hallazgos primarios, en la mayoría de los pacientes, son las tumefacciones dolorosas, la aparición de nódulos y ronquera. Las tumefacciones se incrementan en tamaño y número conforme avanza la enfermedad. Además de los sitios mencionados de manifestación, también se han observado lesiones en la conjuntiva, el oído externo, la nariz y la boca.

Con frecuencia ocurren alteraciones en la masticación, vómitos y episodios recurrentes de condensación pulmonar asociados con fiebre; la enfermedad pulmonar suele ser la principal causa de muerte. Estas alteraciones se relacionan con la formación de granulomas en la epiglotis, la laringe y los bronquios.

Otras manifestaciones menos frecuentes de la enfermedad de Farber incluyen la afectación de signos de los nervios periféricos (ausencia de los reflejos tendinosos profundos, atrofia muscular, reducción de la velocidad de conducción motora y sensitiva, y datos de desnervación en el electromiograma), además de otras alteraciones: hepatomegalia y retinopatía (comprobada en una mácula color rojo-cereza con granulaciones).³

El diagnóstico puede confirmarse mediante la determinación de actividad de la ceramida ácida, con disminución de más de 10% en fibroblastos de la piel, células sanguíneas o amniocitos;⁴ por cromatografía o espectrometría de masas, o

por demostración de los hallazgos histopatológicos en la biopsia (granulomas con macrófagos e inclusiones de citoplasma lipídico en los nódulos u otros tejidos, como el hígado).⁴

El tratamiento consiste en disminución del dolor, terapia física, corrección quirúrgica para las contracturas graves y evitar las complicaciones. El trasplante de células madre hematopoyéticas sigue discutiéndose, pues puede corregir la respuesta inflamatoria anormal y mejorar el sistema inmunitario, pero no es capaz de suprimir o reducir los efectos neurotóxicos de la acumulación excesiva de ceramida en el cerebro.⁴

Reporte del caso

Paciente masculino de 18 años de edad, originario de la ciudad de Puebla, que acudió al servicio médico por infección de las vías respiratorias bajas y disfonía de larga evolución asociada con el síndrome de Farber, diagnosticada en un hospital de tercer nivel a los cuatro años de edad. Sus padres y tres hermanos se encuentran vivos y en buen estado de salud.

Inició su padecimiento actual dos meses antes con tos productiva de predominio nocturno y dificultad para la expectoración; una semana después se agregó disnea y fiebre, recibió medicamentos no especificados sin respuesta satisfactoria, por lo que acudió al servicio médico para recibir tratamiento especializado.

En el examen clínico se encontraron los siguientes signos vitales: fiebre de 39 °C, frecuencia cardiaca de 138 latidos por minutos, frecuencia respiratoria de 40 por minuto y tensión arterial de 80/60 mmHg. En la inspección se observó al paciente con aparente edad menor a la cronológica, caquexia, dermatosis generalizada (incluido el cuero cabelludo) debido a cicatrices, costras y lesiones por descamación; deficiente aseo dental, tórax con tiros supraclaviculares e intercostales (figura 1), ingurgitación yugular grado I y afonía. A la palpación se encontró disminución de movimientos de amplexión y amplexación, hepatomegalia y hepatalgia, y limitación de movilidad articular con múltiples nódulos dolorosos a la presión (figura 2); extremidades atróficas (figura 3) con reflejos osteotendinosos disminuidos y pulsos de baja intensidad. A la percusión se encontró matidez de predominio basal en los campos pulmonares y confirmación de la hepatomegalia. En la auscultación, sus ruidos cardiacos eran rítmicos y con soplo sistólico en el foco mitral sin irradiaciones.

La laringoscopia mostró nódulos en la unión del tercio medio y anterior de ambas cuerdas vocales.

Con los datos anteriores se establecieron los diagnósticos de infección de las vías respiratorias bajas, deshidratación moderada, enfermedad de Farber y desnutrición grave.

El diagnóstico de la enfermedad de Farber se confirmó por biopsia, cuyo hallazgo fueron acumulación de ceramida



Figura 1. Tiros supraclaviculares e intercostales y estado caquéxico.



Figura 2. Nódulos subcutáneos.

en el hígado, infiltrados pulmonares, alteraciones retinianas y retraso psicomotor.

Dentro de los exámenes complementarios, la biometría hemática demostró solamente anemia normocítica normocrómica.



Figura 3. Atrofia muscular.

La química sanguínea reportó tiempo de protrombina, triglicéridos, enzimas hepáticas y GLOB elevadas, y electrolitos séricos gravemente disminuidos, principalmente el potasio, con lo que se confirmó la desnutrición y el problema hepático.

Las radiografía simple de tórax y el cultivo de expectoración demostraron alteración e infección del parénquima pulmonar.

El tratamiento inicial consistió en ceftriaxona y amikacina, el cual fracasó aun con el aumento de la dosis, por lo que se alargó su tiempo de hospitalización. Se indicó primeramente imipenem y después carbapenem. También se indicaron nebulizaciones descongestivas, 32 complementos para la infección de las vías respiratorias y una dieta de 30 kcal/kg de peso.

Discusión

La enfermedad de Farber es una alteración genética autosómica recesiva de almacenamiento lisosomal causada por deficiencia de ceramidasa y asociada con distintos fenotipos clínicos.²

En cuanto a la incidencia se considera que está subestimada, pues cada vez hay mayor número de casos reportados y suelen confundirse con otras afecciones comunes o se diagnostica erróneamente.¹

El paciente de este estudio se clasificó en el tipo 2 de la enfermedad de Farber, debido a la afección neurológica poco grave, progresiva deformación articular, contracturas, nódulos subcutáneos, granulomas periarticulares, ronquera y, normalmente, muerte condicionada por insuficiencia respiratoria, episodios de neumonía recurrentes y la formación de granulomas en el tracto respiratorio.²

Un aspecto interesante de este paciente fue su edad, pues los individuos con síndrome de Farber mueren durante los primeros cinco años de vida (promedio de 1.5 años) y éste

tenía 18 años de edad, a pesar de las complicaciones, lo que lo convierte en uno de los pocos casos reportados en la edad adulta.³

Los adelantos terapéuticos son promisorios. Aunque el trasplante de células madre hematopoyéticas es todavía limitado, continúan las investigaciones relacionadas con la neurotoxicidad de la ceramida.^{5,6}

Referencias

1. Lemes A. Errores congénitos del metabolismo. *Archi Pediatr Uruguay* 2003;74(1):33-36.
2. Ehlert K, Frosch M, Fehse N, Zander A, et al. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J* 2007;29:5-15.
3. Bruyn GW, Moser HW. Neurodystrophies and neurolipidoses: convulsive disorders. 1st ed. New York: Elsevier science, 1996.
4. Moser HW, Linke T, Fensom AH, Levade T, Sandhoff K. Acid ceramidase deficiency: Farber lipogranulomatosis. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2001;pp:3573-85.
5. Jameson RA, Holt PJ, Keen JH. Farber's disease (lysosomal acid ceramidase deficiency). *Ann Rheum Dis* 1987;46:559-61.
6. Souillet G, Guibaud P, Fensom AH, Maire I, Zabot MT. In: Outcome of displacement bone marrow transplantation in Farber's disease: a report of a case. In: Hobbs JR, editor. *Correction of certain genetic diseases by transplantation* 1st ed. London: COGENT, 1989;pp:137-41.