medigraphic Artemisa en línea

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Tirosinemia tipo I y síndrome de Fanconi

Claudia Gutiérrez-Camacho[1], Salvador Villalpando-Carrión[2],
María Argelia Escobar-Sánchez[3], Teresa Valadez-Reyes[4]

[1]Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico, [2]Servicios de Gastroenterología, [3]Patología, [4]Radiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen de la historia clínica (Caso 775159)

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho (pediatra). Femenina de 10 meses de edad, originaria de Veracruz. Madre de 30 años, ama de casa, con secundaria completa y sana, padre de 35 años con preparatoria, aparentemente sano. Ambos padres negaron toxicomanías. Dos hermanos; uno de tres años sano y otro que falleció a los 10 meses por tirosinemia tipo I y síndrome de Fanconi. Había consanguinidad entre los padres. La alimentación de la paciente era a base de seno materno y leche entera, fue ablactada a los siete meses con verduras y frutas. Sonrisa social a los cuatro meses de vida y sostén cefálico a los cinco meses, sedestación a los seis meses, a su ingreso iniciaba bisílabos. Inmunizaciones completas. Antecedentes perinatales: producto de la gesta III, de embarazo normo evolutivo con control regular, obtenido por cesárea a las 38 semanas de gestación por sufrimiento fetal agudo. Nació con peso de 3.7 kg, talla 51 cm y calificación de Apgar de 8/9. Displasia de cadera bilateral al nacimiento tratada con triple pañal.

Solicitud de sobretiros: M. en C. Claudia Gutiérrez Camacho, Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez # 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.
Fecha de recepción: 15-05-2007.
Fecha de aprobación: 31-05-2007.

El padecimiento actual fue: distensión abdominal de 15 días de evolución, insidioso, progresivo sin causa aparente. Edema de 24 horas, súbito, bipalpebral y en miembros pélvicos. Fiebre de 10 horas hasta de 38º C con diaforesis, sin escalofríos que cedía con paracetamol.

Exploración física: peso: 7.9 kg, talla: 66 cm, frecuencia cardiaca (FC) 148/min, frecuencia respiratoria (FR) 32/min, tensión arterial (TA) 100/70 mm Hg, temperatura 37.6º C, y perímetro abdominal de 50 cm. Se le encontraba alerta, bien hidratada, pálida +, edema bipalpebral ++, oído, nariz y garganta sin alteraciones. Presentaba tiraje intercostal bajo, y patrón respiratorio restrictivo así como polipnea, cardiopulmonar normal. Hepatomegalia de 6-4-4 cm y esplenomegalia de 8 cm, y la radiografía de tórax se muestra en la figura 1; el resto de la exploración normal, incluyendo cadera. El cuadro 1 muestra los exámenes de laboratorio de cada ingreso. Se ingresó en pediatría III el 24 de septiembre de 2004 (primer ingreso) y su manejo inicial fue: fórmula de continuación 150 mL/kg/día, papillas complementarias, vitamina K 5 mg vía oral (VO) cada 24 horas, plasma fresco congelado (PFC) 10 mL/kg/dosis y cuidados generales. Al ingreso se realizó ultrasonido (USG) abdominal donde se evidenciaron imágenes ecogénicas intrahepáticas múltiples, redondas y difusas, vascularizadas (Fig. 2). El bazo estaba aumentado de tamaño

medigraphic.com

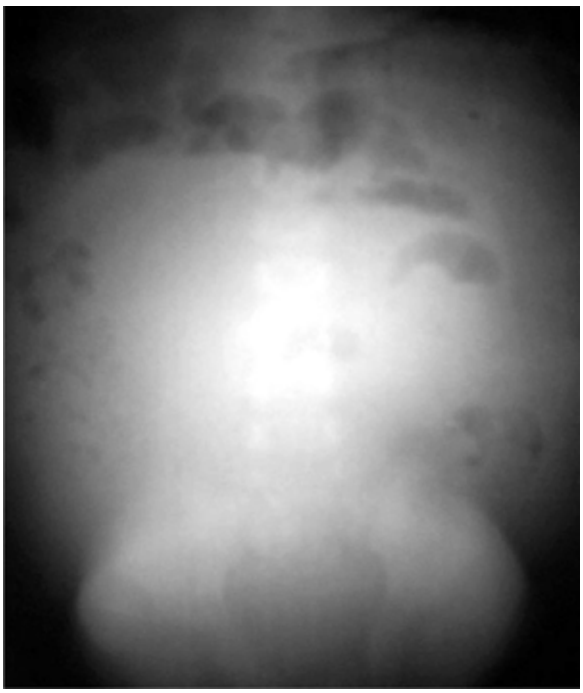

Figura 1. Placa simple de abdomen con abundante líquido en cavidad, niveles hidroaéreos y patrón restrictivo de tórax.

sin lesiones y los riñones mostraban ectasia piélica y ureteral bilateral. El día 28 de septiembre se reportó serología para virus de hepatitis A y C negativa y tamiz metabólico positivo para tirosina (0.75 µmoles), alfa cetoácidos positivos, mientras que el tamiz en orina reportó intensa aminoaciduria, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus Epstein-Barr y TORCH fueron negativos. El 1 de octubre es valorada por Genética quien sugirió el diagnóstico de tirosinemia tipo I, y Nefrología el mismo día agregó el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico y síndrome de Fanconi e inició manejo con soluciones de bicarbonatos a 2 mEq/kg/día y jarabe de grosella 500 mL VO cada ocho horas (Cuadro 1). Un día después, Gastroenterología refirió datos de hipertensión portal y secuestro esplécnico e inició propranolol 1 mg/kg/día, espironolactona 5 mg/kg/día, polivisol y suspendió seno materno e inició fórmula ISOMIL® con maltodextrinas y triglicéridos de cadena media así como

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio según ingreso del paciente

Examen y número de ingreso	1	2	3	4	5	6	7
Hemoglobina g/dL	11.4			4.1	6.6		5.3
Hematócrito %	31.5			11.7	36		16.1
Leucocitos/µL	24 200			10 800	7 800		4 500
Bandas %	5						
Polimorfonucleares	50			64	35		13
Linfocitos	39			24	62		70
Plaquetas t/µL	17 000			55 000	61 000		41 000
Sodio mEq/L	135			137	137		136
Potasio mEq/L	4			4	3.5		2.7
Cloro mEq/L	112			113	113		106
Calcio mg/dL	9.2			8	8		7
Fósforo mg/dL	1.2			1.6	2.1		4.1
Glucosa mg/dL	49			33	65		130
Creatinina mg/dL	0.3				0.2		0.8
BUN mg/dL	5				14		7
TP"							88.3
TTP"							120
Albúmina g/dL							1.2
pH (arterial)	7.50				7.49		7.07
PaO_2	76.6				68		73.4
$PaCO_2$	17.6				20		18.2
HCO_3	14				15.6		5.1
Lactato					3.4		14.6

papillas. La paciente presentó datos de dificultad respiratoria con Silverman-Andersen de 2, presentaba hipoventilación basal derecha y matidez, no se refirieron estertores. Infectología inició cefotaxima y dicloxacilina 150 y 200 mg/kg/día, respectivamente. Niveles de alfa fetoproteína el 8 de octubre de 2004 con 26 349 ng/dL. El 21 de octubre de 2004 se realizó biopsia hepática a cielo abierto en donde se reportó cirrosis hepática con actividad moderada secundaria a probable enfermedad metabólica del tipo de la tirosinemia, egresando siete días después por buena evolución. Reingresó dos meses después (segundo ingreso) por dificultad respiratoria leve y fiebre, diagnosticándose anemia moderada y neumonía de la comunidad, manejándose con amoxacilina 80 mg/kg/día y paracetamol 15 mg/kg/dosis; evolucionando bien, por lo que se decide su egreso. Reingresó un mes después (tercer ingreso) por diarrea aguda sin deshidratación y aumento de perímetro abdominal secundario a ascitis, se diagnosticó infección de vías urinarias y se manejó con cefuroxima y albúmina intravenosa, egresándose dos días después por mejoría. Dieciocho días después reingresó (cuarto ingreso) por incremento en el perímetro abdominal, edema y fiebre, encontrándose peritonitis secundaria a una paracentesis realizada por médico particular, siendo manejada con penicilina sódica cristalina y amikacina, se transfundió con paquete globular (PG) y PFC, se ajustaron dosis de bicarbonatos y fosfatos y egresó por mejoría. En el líquido peritoneal se observó: leucocitos 600/mm^3, 85% polimorfonucleares; los exámenes del laboratorio se muestran en el cuadro 1. Diez días después reingresó (quinto ingreso) por incremento en el perímetro abdominal y edema, transfundiéndose con PG y albúmina, mejorando y siendo egresada. El 22 de marzo de 2005 se le realizó panendoscopia con reporte de gastropatía hipertensiva tipo 1, várices esofágicas, fúndicas y prepilóricas incipientes. Ingresó el 30 de marzo de 2005 (sexto ingreso) por cursar con neumonía de la comunidad, incremento en el perímetro abdominal y anemia (Cuadro 1), siendo manejada a base de ampicilina y transfundida con PG, siendo egresada por mejoría, para reingresar (séptimo ingreso) a urgencias el 12 de mayo de 2005 por evacuaciones diarreicas de ocho días de evolución sin moco ni sangre, cuatro vómitos y dificultad respiratoria. A la exploración física se le encontró hipoactiva, con coloración grisácea, quejumbrosa, y con estertores gruesos transmitidos. Cardiológico sin alteraciones. Abdomen timpánico sin peristalsis, hepatomegalia de 4-4-4 y pulsos disminuidos en extremidades. Manejo: cuatro cargas de Hartmann y fisiológica a 20 mL/kg/dosis así como PFC a 10 mL/kg/dosis, PG a 5 mL/kg/dosis, cefotaxima 150 mg/kg/día, vitamina K 2.5 mg IV dosis única, y corrección de bicarbonato 24 mEq en una hora, por incremento en la dificultad respiratoria se intubó. La paciente presentaba FC de 138/min, FR 46/min y TA de 67/30 mm Hg y temperatura de 35.6º C; se manejó nueva carga con solución fisiológica y albúmina al 12.5% a 1 g/kg/dosis en bolo y dos correcciones de bicarbonato, presentando FC de 140/min, FR 50/min y TA de 67/20 mm Hg y temperatura 35.6º C con gasto urinario 0.6 mL/kg/h, se agregó adrenalina 0.1 μg/kg/min,

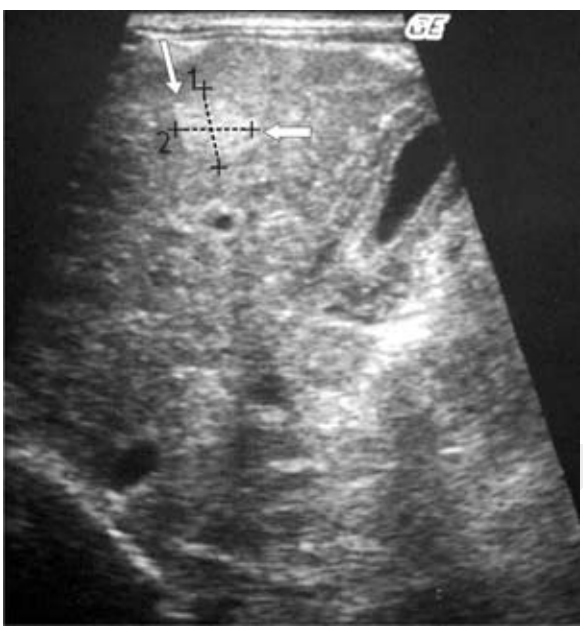

Figura 2. Lesión nodular ecogénica mayor de 15 mm de bordes bien delimitados y engrosamiento vesicular.

presentando paro cardiorrespiratorio que revirtió a los 10 min, se trasladó a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, en donde se colocó catéter venoso central dejándose en ayuno con líquidos a 120 mL/kg/día, vitamina K 0.3 μg/kg/día, gluconato de calcio 400 mg/kg/día, midazolam 100 μg/kg/dosis, adrenalina 1 μg/kg/min, dobutamina 5 μg/kg/min, milrinona 0.5 μg/kg/min, se transfundió con PFC y PG, presentando desaturaciones de 60 y 70%, se cambió la cánula, persistiendo hipotensa, pulsos débiles, hipoglucemia e hipocalcemia (Cuadro 1) con presión venosa central (PVC) de 13 cm H_2O, TA 50/21 mm Hg, sangrando por sitios de venopunción, nariz y orofaringe; a las 17:45 horas presentó paro cardiorrespiratorio irreversible. Gasometría: pH 7.07, $PaCO_2$ 18.2, HCO_3 5.1, lactato 14.6, SaO_2 87%.

Hallazgos radiológicos

Dra. Teresa Valadez Reyes (radióloga). La radiografía de abdomen muestra aumento de volumen de hígado, presencia de líquido en cavidad muy importante, resto normal. La radiografía de tórax: con patrón restrictivo sin presencia de infiltrados ni cardiomegalia (Fig. 1). El USG transfontanelar (24 de noviembre de 2004), con corte coronal con presencia de ventrículos laterales normales; corte sagital y parasagital izquierdo con ventrículo izquierdo con apariencia normal, aumento del espacio subaracnoideo y atrofia cortico-supracortical. El USG abdominal con bazo de 8 cm, alto para la edad, hígado con patrón macronodular, heterogéneo, con pared de vesícula aumentada en grosor. Lesiones focales delimitadas entre 1 y 1.5 cm de diámetro (nódulos de regeneración) (Figs. 2 y 3). Sin datos que sugieran nódulos displásicos. Hay cambios en la ecogenicidad de ambos riñones pero el tamaño y forma son normales.

Discusión del caso

Dr. Salvador Villalpando Carrión (gastroenterólogo pediatra). El caso que se discutirá el día de hoy es el de una paciente femenina de 10 meses de vida originaria de Veracruz que contaba entre sus antecedentes familiares con un hermano con tirosinemia, así como con antecedentes de consanguinidad entre los padres. Éste es un dato que cobra importancia por tratarse de una enfermedad autosómica recesiva. Ante esta situación, los padres debieron ser orientados hacia la búsqueda de apoyo de un genetista para otorgarles consejo genético. En este momento se pudo advertir 25% de probabilidad de tener en su siguiente embarazo un hijo con la misma enfermedad.

Un antecedente personal no patológico que llamó la atención fue la edad de inicio de ablactación. La historia clínica refiere una edad de ablactación a los siete meses de vida, lo cual me parece poco probable ya que las prácticas de ablactación en nuestro medio son desde el primer mes de vida hasta en 15% de los casos. De esta manera, solamente 12% de los niños mexicanos llegan a los seis meses sin haber estado en contacto con alimentos diferentes a la leche humana.

Entre los antecedentes perinatales que considero debemos analizar están: a) peso y talla adecuados al nacimiento; b) displasia congénita de cadera, aun cuando no está asociada a tirosinemia, podemos pensar que su posterior enfermedad pudiera condicionar mayores complicaciones en caso de no ser detectada oportunamente. En 2002,

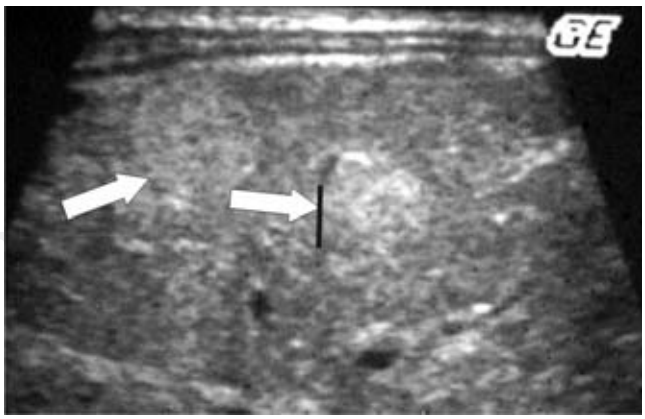

Figura 3. Acercamiento de lesiones nodulares con patrón homogéneo.

Holen y col.[1] reportaron en un estudio prospectivo que el diagnóstico oportuno de manera clínica es tan adecuado como el tamizaje con USG de cadera.

En relación al padecimiento actual encuentro los tres datos más importantes: a) distensión abdominal que es de inicio insidioso en 15 días; b) edema: de 24 horas de evolución y que inicia en cara y pasa a extremidades y c) fiebre de 10 horas de evolución.

En su primera evaluación, a los 10 meses de edad, encuentro a la paciente con un estado nutricional adecuado de acuerdo a las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En relación a los signos vitales iniciales, encuentro datos de hipertensión, estimada de acuerdo a su edad y a su talla. De igual manera, la paciente se presenta polipneica con la respiración característica de Kussmaul, lo cual nos hace pensar en una acidosis metabólica al momento del ingreso.

En la exploración física llama la atención la hepatomegalia y la esplenomegalia que presenta la paciente. Entre las posibles causas que debemos sospechar son, en general, una enfermedad por atesoramiento, una enfermedad tumoral o alteraciones vasculares asociadas a hipertensión portal.

De las posibles causas de hipertensión portal debemos de orientar al origen de la misma, que pueden ser: a) prehepática, b) intrahepática o c) posthepática.

En la primera, encontraríamos mínimos cambios en la movilización de aminotransferasas, y en la mayoría de las ocasiones es una alteración exclusivamente vascular. En la etiología intrahepática puede tratarse de una alteración presinusoidal o postsinusoidal. En estas condiciones el drenaje venoso se encuentra alterado a nivel del parénquima hepático y suelen cursar con elevación de aminotransferasas, ya que las alteraciones son primordialmente en el parénquima hepático. En las alteraciones posthepáticas se debe tener en consideración las que corresponden a la vasculatura extrahepática, venas suprahepáticas, vena cava, etc. En este caso consideramos que se trata de una hipertensión portal intrahepática.

También encontramos las siguientes alteraciones sanguíneas observadas en los estudios de laboratorio: leucocitosis con bandemia, trombocitopenia que puede corresponder al secuestro esplénico, además de coagulopatía por falta de producción de precursores de coagulación a nivel hepático. De igual manera encontramos hipoglucemia, sin embargo, la albúmina sérica es normal. En la gasometría se observó un perfil de acidosis metabólica sobrecorregida con un bicarbonato de 14 mg%. En relación a los electrólitos séricos y urinarios encuentro datos de hipofosfatemia asociada a calciuria, glucosuria y fosfaturia, que en estas condiciones podemos asociar a síndrome de Fanconi.

Las imágenes del USG que se reportan son de aspecto redondeado y ecogénicas con flujo en su interior parecen corresponder a lesiones de tipo displásico, tal como lo señalan Buyukpamukcu y col.[2] en un reporte reciente.

El diagnóstico de tirosinemia se realiza con base en una determinación de tirosina en sangre de 0.75 µmol (límite normal es de 0.04-0.07 µmol). Como bien sabemos, la tirosinemia es una deficiencia de la enzima hidrolasa de fumaril acetoacetato. Esta enzima forma parte del catabolismo de tirosina y fenilalanina, y se encarga de catalizar la conversión de fumaril acetoacetato en fumarato y acetoacetato. De ahí que la falta de dicha enzima eleva las concentraciones en sangre de todos los metabolitos intermedios, entre ellos el maleilacetoacetato y el fumarilacetoacetato. Estos dos metabolitos son los precursores de succinil acetoacetato y a la postre de la succinilacetona. Esta cetona aparece en sangre y orina como prueba casi patognomónica de tirosinemia.

Dentro del diagnóstico de tirosinemia, sabemos de la alta asociación con hepatocarcinoma. En el caso de esta paciente encontramos elevación de

medigraphic.com

alfa feto proteína de 26 349 ng/dL. Esta concentración elevada del marcador de hepatocarcinoma en sangre corresponde estrechamente con el hallazgo del USG antes mencionado.

En esa misma oportunidad se encuentran estudios de electrólitos en sangre y orina en los que se manifiesta fosfaturia e hipofosfatemia. Además coinciden en esta paciente una disminución en el CO_2 total que pudiera corresponder a una acidosis tubular renal de tipo proximal o tipo II. Con todos estos datos podemos pensar que la paciente cursaba con síndrome de Fanconi asociado a su enfermedad de base. De igual manera cabe la pena profundizar que el raquitismo hipofosfatémico se ve acentuado como en todos los pacientes que cursan con síndrome colestásico debido a una inadecuada hidroxilación hepática de vitamina D.

Toda vez que ya se ha establecido el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico se inicia el tratamiento farmacológico de manera agresiva con complementos vitamínicos y con bicarbonato. De igual manera se inició el tratamiento dietético que en general consiste en disminuir el aporte de fenilalanina y tirosina en la dieta. La forma más práctica de hacerlo es reducir el aporte total de proteínas de la dieta compensando en el aporte de calorías. Es importante en esta condición no disminuir por debajo del requerimiento basal de proteínas para permitir el crecimiento del paciente. Desafortunadamente, ésta es una de las pocas condiciones en las cuales está indicado suspender el seno materno.

Encontramos al final de este internamiento que se inicia el manejo de la hipertensión portal con la finalidad de disminuir el secuestro esplénico y el riesgo de sangrado. La tendencia actual es iniciar de manera temprana el beta bloqueador y con ello prevenir el primer sangrado, objetivo que hasta fechas recientes ha mostrado su utilidad.

También el uso de diuréticos está indicado en estas condiciones y se utiliza de manera frecuente espironolactona. Encontramos dosis recomendadas en lactantes con síndrome colestásico de 1 a 6 mg/kg/día. Esta dosis es ligeramente superior a la dosis habitual para niños con función hepática normal.

Posteriormente, la paciente presentó el segundo y tercer ingresos que solamente muestran la progresión esperada de una hepatopatía crónica en la que hay poco que comentar. En el cuarto ingreso la paciente acude por incremento de perímetro abdominal y se diagnostica peritonitis secundaria a punción. Ésta es causa frecuente de peritonitis y el grave riesgo de la misma limita la punción abdominal solamente a condiciones en que la ascitis es considerablemente restrictiva de la caja torácica, y pone en riesgo la vida. Además de la peritonitis secundaria, una punción evacuadora acarrea el riesgo de una mayor hipoalbuminemia y de sangrado ante las condiciones gravemente hemorragíparas de estos pacientes.

Se observa incluso a su ingreso con una anemia de 4.1 g% de hemoglobina, además de trombocitopenia, lo cual se corrigió con transfusiones de sangre y plasma.

Quinto y sexto ingresos. En estos dos internamientos observamos también la presencia de cambios asociados a la enfermedad de base. En primera instancia se realiza una endoscopia donde se encontraron várices esofágicas y gástricas incipientes, lo cual coincide con la progresión de la hipertensión portal. De igual manera se observó un aumento del perímetro abdominal que bien corresponde a ascitis con mal control. En ambos internamientos el deterioro hematológico, y seguramente nutricional, se incrementó. Se observa también la presencia de neumonía de la comunidad, lo cual traduce el mal estado general de la paciente. Finalmente, en el último ingreso cursa con un evento crítico que se acompaña de las dos complicaciones más graves de la tirosinemia: crisis hepática y neurológica.

La crisis hepática se presenta habitualmente en los dos primeros años de vida y se manifiesta con deterioro de la función hepática, anasarca, incremento del tamaño del hígado, coagulopatía, etc.

medigraphic.com

En estos episodios el riesgo de sangrado y muerte asociada son los más altos. La prolongación de los tiempos de coagulación es desproporcionada al incremento de bilirrubinas o aminotransferasas. En estos episodios se encuentra inclusive un incremento desproporcionado de alfa-feto proteína en sangre.

La crisis neurológica es también una de las características clínicas que con mayor frecuencia acompañan a la tirosinemia. Consiste en dos fases, un período activo durante el cual el paciente cursa con parestesias dolorosas, disautonomías como hipertensión y taquicardia, etc. Y la segunda fase es un período de recuperación en la que se observa debilidad o parálisis. En esta crisis neurológica, inclusive se ha estudiado que hay una alteración en la velocidad de conducción axonal periférica, que se acompaña con una disminución en la amplitud de la onda y un incremento en el umbral de estimulación, como se puede observar en esta paciente al momento de la hospitalización, la cual cursa con dolor, irritabilidad, alteración del tono muscular, aparentemente sin alteración del sensorio. También en la exploración física hay datos de íleo, además de hipertensión y taquicardia.

Al momento de este ingreso la paciente ya se encuentra desnutrida de grado grave con un peso-talla de 89% y un peso para la edad de 71%. Esto asociado a desnutrición crónica con talla para la edad de 86%. Además, en este internamiento es posible determinar que la paciente cursa también con cardiopatía hipertrófica que probablemente se asocia a la hipertensión portal y sistémica. Al momento de su hospitalización la paciente estaba con acidosis grave y datos de hipoperfusión, que bien podrían corresponder a una mala distribución de líquidos secundario a la hipoalbuminemia.

El manejo incluyó corrección de albúmina. En la literatura se ha mostrado en diversos metaanálisis que el aporte de albúmina en pacientes con hipoperfusión lejos de mejorar la condición general del paciente al tener redistribuidos los líquidos, puede incrementar el riesgo de mortalidad asociada a síndrome hepato-renal.

En el caso de la paciente persiste la acidemia y probablemente en condiciones en que cursa con una baja reserva miocárdica asociada a cardiopatía hipertrófica, la paciente cursaría con choque cardiogénico y distributivo y posteriormente fallece.

Los diagnósticos finales son: a) lactante mayor desnutrida grave; b) tirosinemia tipo I asociada a síndrome de Fanconi; c) crisis hepática, crisis neurológica; d) raquitismo hipofosfatémico.

Causa de muerte: choque cardiogénico- hipofosfatemia.

Resultado del estudio histopatológico

Dra. María Argelia Escobar Sánchez (patóloga). Biopsia de hígado: reportada con puentes necróticos que forman nódulos. Hepatocitos distendidos con citoplasma claro, células mononucleares, neutrófilos, presencia de infiltrado mixto, presencia de esteatosis, macrovesicular con colestasis. Fibrosis extensa y nódulos de regeneración (Fig. 4). Cirrosis hepática con actividad moderada del tipo de enfermedades metabólicas. Líquido citrino en cavidad abdominal.

Los hallazgos durante la autopsia presentan necrosis submasiva del hígado (Fig. 5), el cual presentaba un peso de 500 g para un esperado de 345 g, líquido de ascitis de aproximadamente 950 mL, con datos de colestasis extensa, conductos biliares y colangiolos. La arquitectura está distorsionada, hay datos de colestasis, esteatosis macrovesicular, displasia nodular, sin embargo no hay datos de carcinoma hepato-celular (Figs. 6 y 7).

Páncreas: peso normal, sólo con infiltración adiposa. Riñones: peso normal, con esclerosis glomerular, nefrocalcinosis glomerular, no necrosis, degeneración vacuolar. Raquitismo hipofosfatémico (por historia clínica acidosis tubular renal), desnutrición de II grado (7 700 *vs* 12 500 g). Tubo digestivo: intestino delgado con aplanamiento de vellosidades y adelgazamiento de la pared, hemorragias de lámina propia, infiltrado mononuclear, várices en adventicia del esófago, datos de gas-

medigraphic.com

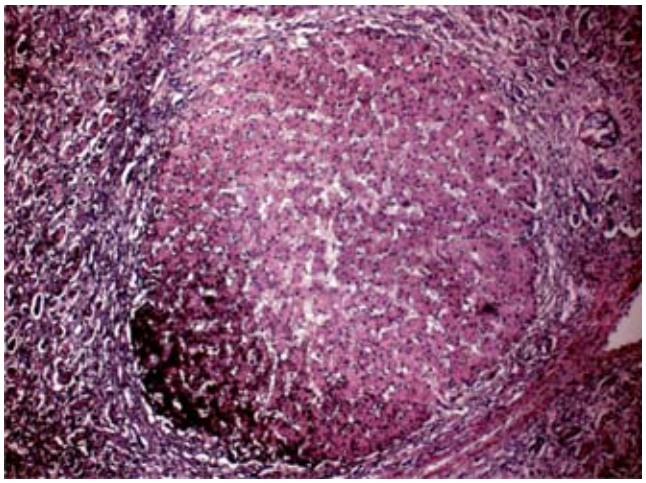

Figura 4. Parénquima hepático con pérdida de la arquitectura por la presencia de nódulos de hepatocitos rodeados por fibrosis.

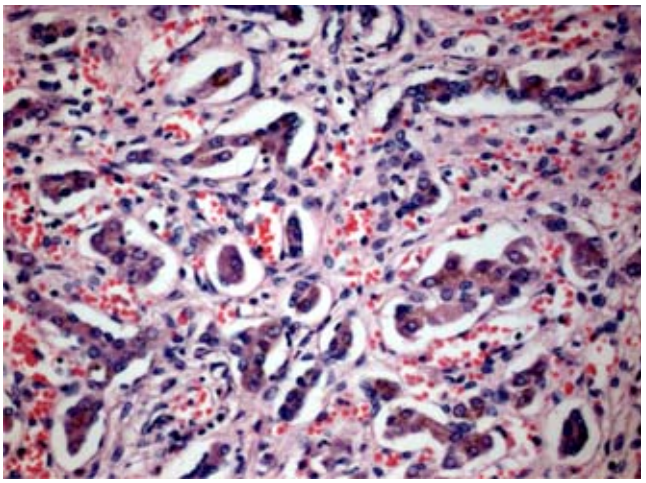

Figura 6. Proliferación de conductos y colestasis intracelular.

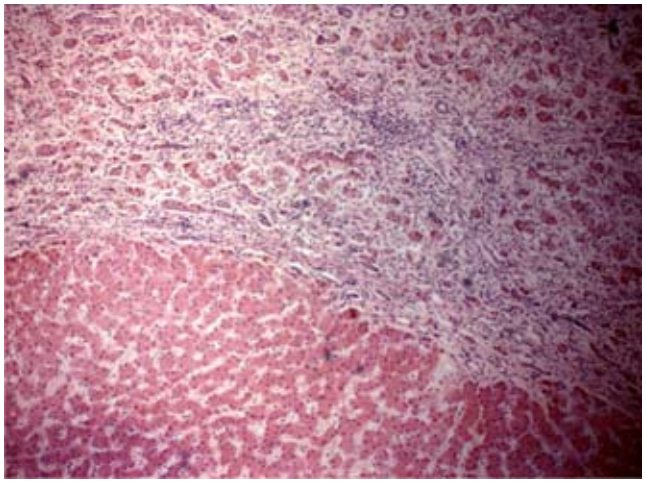

Figura 5. Transición entre cordones de hepatocitos y áreas de necrosis hepática submasiva.

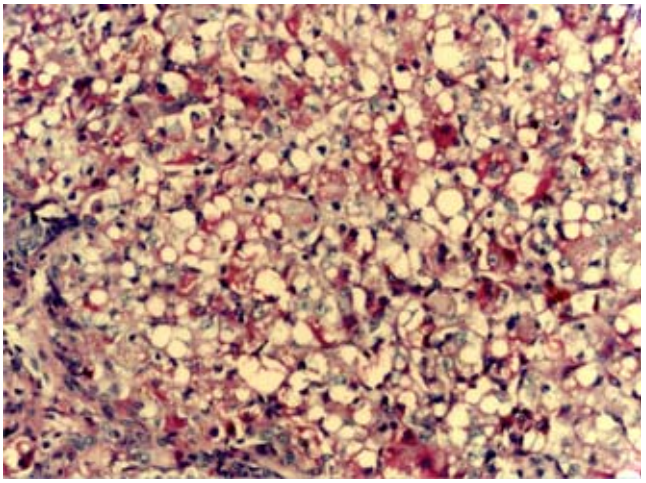

Figura 7. Nódulos de hepatocitos algunos displásicos con citoplasma claro, en otros eosinófilo y esteatosis macrovesicular.

tropatía hipertensiva, gastritis crónica folicular sin atrofia ni flora bacilar. Atrofia intestinal, pulmones con datos de enfisema, áreas de congestión, presencia de macrófagos dentro de los alvéolos. Datos de neumonía focal bilateral en resolución. Presencia de membranas hialinas. Bazo 250 g *vs* 300 g, como lo esperado. Congestión hemorrágica extensa, tejido linfoide y áreas de necrosis. Sistema nervioso central con peso de 590 g para un esperado de 1 042 g, con atrofia de circunvoluciones, datos de hipoxia neuronal, desmielinización. Médula ósea: con celularidad normal. Cultivos post mortem negativos.

Comentaristas

Dr. Edgar A. Herrera Arellano (residente de primer año de pediatría). Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez) ¿Consideras que la muerte de este paciente pudo ser evitada? ¿Cómo? Respuesta: sí, el cuadro diarreico pudo ser prevenido en la paciente y sobre todo el cuadro de deshidratación a tra-

medigraphic.com

vés de la capacitación sobre el plan A de hidratación oral en la mamá, en donde se le debió indicar que incrementara líquidos incluyendo el Vida Suero Oral y continuara su alimentación habitual.

Dra. María Guadalupe Ramírez Cortés (residente de segundo año de pediatría). Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez): ¿Consideras que la enfermedad de la paciente que nos ocupa pudo detectarse en forma oportuna y prevenir su muerte? Respuesta: sí, debido a que ya había un antecedente previo de muerte en la familia por la misma enfermedad, además de las características en la paciente como la falla de medro debieron orientar a los médicos, quienes la vieron previamente para sospechar dicha enfermedad.

Dr. Víctor Hugo Espinoza Román (residente de tercer año de pediatría). Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez) ¿Qué interpretación le das a los niveles de alfa feto-proteína presentes en esta paciente? Respuesta: aun cuando la elevación de la alfa-fetoproteína se ha empleado para detección de algunas alteraciones durante el embarazo, la gran elevación de la misma en el tipo de paciente que nos ocupa debe orientarnos a descartar necesariamente un proceso neoplásico. Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez) ¿Qué datos debe buscar un médico de primer contacto en un paciente con antecedente de un hermano con diagnóstico de tirosinemia? Respuesta: *Dr. Roberto Carreño Manjarrez* (pediatra reumatólogo). La presencia de un paciente con fiebre, hepatoesplenomegalia, debe alertar al médico para que este mismo envíe al paciente a un hospital de tercer nivel en donde se estudie en forma oportuna e integral. Además, debe informarse a los familiares de este tipo de padecimiento y la importancia de recabar en forma oportuna el certificado de defunción (hermano fallecido) a fin de recibir consejo genético oportuno. Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez) ¿Qué tipo de consejo genético debió haber recibido esta pareja de padres? Respuesta: *Dra. Verónica Morán* (genetista). Es un padecimiento autosómico recesivo con 25% de afección y 50% de portador, en este paciente en particular si hay antecedente de consanguinidad. En la actualidad hay métodos de gran certeza en el diagnóstico prenatal, el cual se hace a través de amniocentesis, actividad enzimática en las vellosidades coriónicas, sin embargo el diagnóstico de certeza es el estudio molecular, en donde se ha determinado la alteración del cromosoma 15 en los papás de este tipo de pacientes. Es una enfermedad muy rara con una frecuencia de 1 en 100 000, siendo más frecuente en Canadá y Francia. Por lo que los padres debieron recibir esta información con la oportunidad debida. Pregunta (Dra. Claudia Gutiérrez) ¿Qué tan frecuente es encontrar un paciente con diagnóstico de síndrome de Fanconi asociado a tirosinemia? Respuesta: *Dr. Saúl Valverde* (pediatra nefrólogo). Es una enfermedad de por sí poco frecuente, y mucho más rara asociada a síndrome de Fanconi, el cual deberá ser manejado como fue manejado el presente caso.

Comentario final: *Dra. Claudia Gutiérrez Camacho* (pediatra). Ante el presente caso podemos concluir que la pequeña, quien era portadora de una enfermedad poco frecuente no solo en nuestro medio si no en todo el mundo, falleció lamentablemente no por su enfermedad de base si no por una entidad sumamente frecuente en la gran mayoría de nuestros niños mexicanos, por lo que no debemos restar importancia a este tipo de enfermedades, sobre todo cuando ya se contaba con el antecedente de un fallecimiento en la familia, probablemente por la misma complicación, los familiares debieron ser capacitados en forma oportuna y correcta respecto a la prevención de la deshidratación secundaria a diarrea, la cual es una enfermedad frecuente en los pacientes portadores de tirosinemia.

medigraphic.com

Referencias

1. Fritzell S, Jagenburg OR, Schnerer LB. Familial cirrhosis of the liver, renal tubular defects with rickets and impaired tyrosine metabolism. Acta Paediatr. 1964; 53: 18-32.
2. Gentil C, Valette AM, Cochard AM, Colin J, Lemonnier A, Odievre M, et al. Congenital tyrosinosis. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1964; 115: 825-41.
3. Coskun T, Ozalp I, Kocak N, Yuce A, Cagiar M, Berger R. Type I hereditary tyrosinemia: presentation of 11 cases. Inherit Metab Dis. 1991; 14: 765-70.
4. Alagille D, Gentil C. Congenital cirrhosis with complex renal tubule disease due to an anomaly of tyrosine metabolism. Rev Med Chir Mal Foie. 1964; 39: 289-306.
5. Dehner LP, Snover DC, Sharp HL, Ascher N, Nakhlen R, Day DL. Hereditary tyrosinemia type I (chronic form): pathologic findings in the liver. Hum Pathol. 1989; 20: 149-59.
6. Manowsky Z, Silver MM, Roberts EA, Superina RA, Phillips MJ. Liver cell dysplasia and early liver transplantation in hereditary tyrosinemia. Mod Pathol. 1990; 3: 694-701.
7. Zhang RD, Price JE, Fujimaki T, Bucana CD, Fidler IJ. Differential permeability of the blood-brain barrier in experimental brain metastases produced by human neoplasms implanted into nude mice. Am J Pathol. 1992; 140: 111-9.
8. Gilbert B, Barness LA, Meisner LF. Chromosomal instability in hereditary tyrosinemia type I. Pediatr Pathol. 1990; 10: 243-52.
9. Vandale-Toney S, Rivera-Pasquel ME, Kageyama-Escobar MDL, Tirado-Gomez LL, Lopez-Cervantes M. Breast feeding and weaning: a survey in rural communities of Mexico. Salud Publica Mex. 1997; 39: 412-9.
10. Holen KJ, Tegnander A, Bredland T, Johansen OJ, Saether OD, Eik-Nes SH, et al. Universal or selective screening of the neonatal hip using ultrasound? A prospective, randomized trial of 15 529 newborn infants. J Bone Joint Surg Br. 2002; 84: 886-90.
11. Horan MJ, Sinaiko AR. Synopsis of the Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Hypertension. 1987; 10: 115-21.
12. Buyukpamukcu M, Varan A, Haberal M, Buyukpamukcu N, Koksal Y, Coskun T, et al. The efficacy of liver transplantation in malignant liver tumors associated with tyrosinemia: clinical and laboratory findings of five cases. Pediatr Transplant. 2006; 10: 517-20.
13. Vickers C, Rhodes J, Chesner I, Hillenbrand P, Dawson J, Cockel R, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices: two-year follow up of a prospective controlled trial of propranolol in addition to sclerotherapy. J Hepatol. 1994; 21: 81-7.
14. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 506-12.
15. Chalco JP, Huicho L, Alamo C, Carreazo NY, Bada CA. Accuracy of clinical pallor in the diagnosis of anaemia in children: a meta-analysis. BMC Pediatr. 2005; 5: 46.

medigraphic.com