

2. Hubbard M, Brent Masters I, Chang A. Rapidly progressing case of Mounier-Kuhn syndrome in early childhood. *Ped Pulmonol* 2003; 36:353-356.
3. Schwatz M, Rossoff L. Tracheobronchomegaly. *Chest* 1994; 106:1589-1590.
4. Shivaram U, Shivaram I, Cash M. Acquired tracheobronchomegaly resulting in severe respiratory failure. *Chest* 1990; 98:491-492.
5. Anadol D, Ozcelik U, Kiper N. A case of tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome) diagnosed via flexible bronchoscopy. *J Bronchol* 2001; 8:190-192.
6. Griscom NT, Wohl MEB. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *Am J Roemgenol* 1986; 146:233-7.
7. Breatnach E, Abbott GC, Fraser RG. Dimensions of the normal human trachea. *Am J Roemgenol* 1984; 142: 903-900.
8. Messahel F. Tracheal dilatation followed by stenosis in Mounier-Kuhn syndrome. A case report. *Anaesthesia* 1989; 44(3):227-229.
9. Bourne TM, Raphael JH, Tordoff SG. Anaesthesia for a patient with tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome). *Anaesthesia* 1995; 50:545-546.
10. Van Schoor J, Joos G, Pauwels R. Tracheobronchomegaly, the Mounier-Kuhn syndrome: report of two cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1991; 4(10):1303-1306.

## Síndrome de tórax agudo: episodio vasoclusivo contra neumonía en un paciente con enfermedad drepanocítica

Dres. Fabián Lema\*, María L. Polo\*, Yamila Abadie\* y Adriana Scrigni\*

### RESUMEN

La drepanocitosis es causada por la sustitución del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. Esta mutación deforma los eritrocitos y produce en ellos cambios morfológicos, físicos y funcionales. Las crisis vasoclusivas, en diferentes localizaciones, son la causa de la mayoría de las complicaciones graves de esta enfermedad. Entre las manifestaciones clínicas, el síndrome de tórax agudo se presenta entre el 40% al 50% de los casos.

Presentamos a una paciente de sexo femenino, de 11 años, con drepanocitosis, en quien se diagnosticó un síndrome de tórax agudo. Se describe la forma de presentación, la evolución clínica y la terapéutica empleada.

**Palabras clave:** drepanocitosis, síndrome de tórax agudo.

### SUMMARY

Sickle cell disease is caused by the substitution of glutamic acid for valine in the 6th position of the  $\beta$ -hemoglobin chain. This mutation causes a distortion in red blood cell shape and affects its morphology, structure and function. Vaso-occlusive crises, in different sites, are responsible for most of the severe complications of this disease. The acute chest syndrome, one of the clinical manifestations of this condition, affects about 40% to 50% of patients with sickle cell disease.

We report an 11-year old girl with sickle cell disease, who had an acute chest syndrome. We describe her clinical presentation, outcome and treatment.

**Key words:** sickle cell disease, acute chest syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis fue descrita por primera vez por Herrick, en 1910. Se debe a una mutación que provoca la susti-

tución del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina, la cual se denomina hemoglobina-S (HbS).<sup>1</sup> La HbS desoxigenada, interacciona con la cadena  $\beta$  adyacente complementaria y forma polímeros que, al agruparse, originan la deformidad del eritrocito.<sup>2</sup>

Las características clínicas de la drepanocitosis incluyen anemia hemolítica de severidad variable, episodios agudos y recurrentes de dolor y daño orgánico secundario a la oclusión de la microcirculación. Las crisis de dolor, llamadas crisis vasoclusivas, a menudo afectan varias áreas en forma simultánea.<sup>3</sup>

Los cambios morfológicos, físicos y funcionales producidos en los glóbulos rojos ocasionan los episodios vasoclusivos.<sup>1,4</sup>

Las alteraciones fisiopatológicas se traducen en una importante variedad de manifestaciones clínicas: crisis de dolor, síndrome de tórax agudo, aumento de la susceptibilidad a infecciones, infartos cerebrales, priapismo, crisis de secuestro esplénico, osteomielitis, crisis avasculares óseas, glomerulopatía microangiopática, retinopatía proliferativa y úlceras en miembros inferiores en pacientes mayores de 10 años.<sup>5,6</sup>

El síndrome de tórax agudo (STA) se caracteriza clínicamente por fiebre, dolor torácico, acortamiento de la inspiración, tos y, en los casos graves, hemóptisis, hipoxemia, leucocitosis y disminución relativa de las plaquetas. Al inicio, la radiografía de tórax puede ser normal y posteriormente evidenciar cambios inespecíficos. Se postula que la embolia grasa secundaria a las crisis vasoclusivas a nivel de la médula ósea y las infecciones respiratorias, principalmente las neumonías adquiridas de la comu-

\* Clínica Pediátrica. Hospital de Pediatría "Dr. Prof. J.P. Garrahan".

nidad, pueden ser los desencadenantes del STA.<sup>3,4,7</sup>

En esta oportunidad se presenta una paciente de 11 años con diagnóstico de drepanocitosis en quien se diagnosticó un STA.

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 11 años, de sexo femenino, con diagnóstico de drepanocitosis (HbS-S homocigota) desde los 3 años.

Consultó por fiebre y odinofagia. Se realizó radiografía de tórax que mostró infiltrado intersticial leve con predominio parahiliar (*Fotografía 1*) y se medicó con amoxicilina por VO.

Por continuar febril, con dolor en brazo izquierdo y precordio, que no mejoró con analgésicos no esteroides, consultó al servicio de emergencias. Se realizó hemograma (glóbulos blancos:  $25,7 \times 10^9/l$ , hemoglobina 9,4 g/dl, plaquetas  $511,0 \times 10^9/l$ ), radiografía de tórax que no mostró cambios con respecto a la anterior y electrocardiograma con trazado normal. Por presentar hipoxemia (Sat O<sub>2</sub> 90%) y persistencia del dolor, se decidió su internación.

Luego de la realización de hemocultivos, se medicó con ceftriaxona a 50 mg/kg/día, por vía intravenosa y eritromicina a 40 mg/kg/día, por vía oral.

Durante los primeros días de la internación persistió febril. Empeoró el compromiso respiratorio, con auscultación de rales subcrepitantes y sibilancias y luego, hipoventilación de ambas bases pulmonares. El requerimiento de oxígeno por cá-

nula nasal se incrementó a 3,5 litros por minuto para lograr una saturación de 97%. Los hemocultivos fueron negativos, al igual que el examen virológico de secreciones nasofaríngeas, tomados al día siguiente de su ingreso. Se realizó una nueva radiografía de tórax a las 48 horas de su internación, que mostró mayor infiltrado intersticial e imagen de consolidación en ambas bases, a predominio derecho (*Fotografía 2*).

Los hemogramas evidenciaron leucocitosis con desviación a la izquierda y agravamiento de su anemia.

Por empeoramiento de la dificultad respiratoria y la anemia se decidió al tercer día de internación hacer exsanguinotransfusión. Posteriormente a ella, la paciente mejoró su estado general, desapareció la fiebre y disminuyeron los signos de disfunción respiratoria. La hemoglobina se incrementó de 8,5 g/dl a 9,2 g/dl.

Cumplió 10 días de ceftriaxona y 14 días de eritromicina.

Permaneció internada durante 10 días en total. Se mantuvo afebril a partir del día 7 y se dio de alta sin requerimientos de oxígeno.

### DISCUSIÓN

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía estructural debida a una mutación, que sustituye la adenina por timina, en la sexta posición del gen de

FOTOGRAFÍA 1. Radiografía de tórax de ingreso. Infiltrado intersticial leve con predominio parahiliar



FOTOGRAFÍA 2. Radiografía de tórax tomada a las 48 horas del ingreso. Se observa mayor infiltrado intersticial e imagen de consolidación en ambas bases con predominio derecho



la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. Esto ocasiona el reemplazo del ácido glutámico por valina, lo que da origen a la hemoglobina-S (HbS).<sup>1-3</sup>

El gen puede heredarse en forma homocigota (HbS-S), heterocigota (HbA-S) y doble heterocigota combinado con otra hemoglobina anormal (HbS-C, HbS-D, HbS-E) o con talasemia.<sup>3</sup>

La forma de expresión homocigota es la causante de la anemia de células falciformes o drepanocitosis. Frecuentemente es asintomática hasta los 6 meses de vida por los altos niveles de HbF.<sup>1,4</sup>

El síndrome de tórax agudo (STA), se presenta entre el 40% al 50% de los pacientes. Es más frecuente en los niños pero más grave en los adultos. Constituye la segunda causa de hospitalización y representa el 25% de las muertes prematuras.<sup>2,8-10</sup> Existe acuerdo en que el STA es la principal causa de muerte en pacientes con drepanocitosis; el 4,5% de los adultos y el 1,1% de los pacientes pediátricos fallecen por esta enfermedad.<sup>8</sup>

Los síntomas de presentación de esta entidad son: fiebre, tos, sibilancias y dolor. Claramente, el dolor agudo es un síntoma prodromático en el STA.<sup>7</sup> Nuestra paciente ingresó por dolor precordial que luego se definió localizado en costillas y, principalmente, en el esternón, relacionado con la mayor actividad medular correspondiente a la edad. El dolor agudo se presenta en más del 70% de los pacientes y se manifiesta a nivel óseo.<sup>11</sup>

Debido a las múltiples formas de presentación, es evidente que el cuadro clínico inicial es inespecífico y éste es el principal motivo que produce demoras en el diagnóstico.

Se desconoce la etiología del síndrome y se postula que puede ser multifactorial: causa infecciosa, embolia grasa e infarto pulmonar causado por la presencia de drepanocitos en la circulación pulmonar. En una serie publicada por Arnáez Solís en menores de 18 años, la causa infecciosa fue la más prevalente durante la infancia; fundamenta esta apreciación en el hecho de que los episodios de STA son más frecuentes en los niños, tienen predominio estacional y disminuyen con la edad.<sup>8</sup>

En la paciente presentada no se logró identificar una etiología definida, pero fue medicada con antibióticos de amplio espectro. Esto coincide con la bibliografía: Vichinsky detectó la causa de STA en sólo el 55% de los casos.<sup>7</sup>

En cuanto al tratamiento, por la desmejoría que presentó la niña, se decidió al tercer día realizar exanguinotransfusión y posteriormente una nueva transfusión. Estos procedimientos se efectuaron con el propósito de remover y diluir eritrocitos con HbS, aumentar la capacidad de transporte de oxí-

geno a los tejidos y evitar el aumento de la viscosidad sanguínea.

El tratamiento actual en la enfermedad drepanocítica, se basa en la prevención de sus complicaciones, tratando de disminuir el número de los episodios vasoclusivos mediante la estimulación de la producción de HbF con hidroxiurea.<sup>2,4,12-14</sup> También se indica profilaxis antibiótica y vacunación contra gérmenes encapsulados, la cual ha reducido de manera importante la mortalidad por infecciones (del 30% al 1%).<sup>11</sup> El aumento de HbF inhibe la polimerización de la HbS desoxigenada e induce cambios en la membrana del eritrocito, con disminución de la adhesión de las células al endotelio. Clínicamente, los efectos se manifiestan por la disminución de las crisis vasoclusivas y del STA. Además, disminuyen los requerimientos de transfusiones y demora el daño a órganos blanco.<sup>1,3</sup>

El tratamiento definitivo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>1-3,13-15</sup>

## CONCLUSIONES

- El síndrome de tórax agudo es una de las causas más frecuentes de internación en los pacientes con drepanocitosis.
- El cuadro clínico inicial es inespecífico, con múltiples formas de presentación y éste es el principal motivo que produce demoras en el diagnóstico.
- La rápida evolución y la alta morbimortalidad exigen actuar en forma precoz ante la sospecha o evidencia de signos y síntomas que reflejen un síndrome de tórax agudo.
- La transfusión en la crisis aguda sería una terapéutica beneficiosa; la exanguinotransfusión se reserva para situaciones muy graves.
- Al no poder diferenciar clínicamente un cuadro infeccioso de un cuadro puramente vasoclusivo, es necesario el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro.
- Por su repercusión multisistémica, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con drepanocitosis debe abordarse en forma multidisciplinaria. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Chiari M, Tusell Puigbert J, et al. Sick cell anemia: experience in a center. *An Pediatr (Barc.)* 2003; 58(2):95-99.
2. Domenench Martínez E, Conde Castro J, Barroso F. Drepanocitosis. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed. Madrid: Ergon 2001:561-572.
3. Feliu Torres A, Eandi Eberle S, et al. Efecto de la hidroxiurea en la Hemoglobina S. *Medicina* 2003; 63:140-142.
4. Rosse WF, Narla M, et al. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000:2-17.

5. Adams R, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1988; 339:5-11.
6. Miller ST, Rao S, et al. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol* 1995; 154:844-847.
7. Vichinsky EP, Neumayr L, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342(25):1855-1865.
8. Arnáez Solís J, Ortega Molina M, et al. Evaluación de veintitrés episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr (Barc.)* 2005; 62(3):221-8.
9. Mesa Cuervo JR, Cháñez Leyva O, et al. Modificaciones funcionales ventilatorias en pacientes con anemia drepanocítica y antecedentes de síndrome torácico agudo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002; 18(2):0-0.
10. Bok Yoo H, Pelegrino R, et al. Síndrome agudo do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto. *J Pneumologia* 2002; 28(4):237-20.
11. Yaster M, Kost Byerky S, et al. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (3):559-87.
12. Jayabose S, Tungal O, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxiurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatric* 1996; 129:420-431.
13. Charache S, Term ML, Moore R, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1317-1322.
14. Walters MC, Patiece M, Leisenning W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335(6):369-376.
15. Nietert P, Abboud M, et al. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke: a decision analysis. *Blood* 2000; 95(10):3057-3063.

## Miocardopatía hipertrófica neonatal: una forma de presentación clínica de la enfermedad de Pompe

Dres. Constanza P. C. Kingston\*, Verónica Sabio Paz\* y Claudio L. Solana\*

### RESUMEN

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica por déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida lisosómica. Los pacientes afectados presentan hipotonía, alteración de la succión, falta de progreso, imposibilidad de adquirir pautas madurativas y miocardopatía hipertrófica con insuficiencia cardíaca y muerte en el primer año. La manifestación más prominente es la cardíaca, el diagnóstico puede realizarse precozmente por la hipertrofia miocárdica. El diagnóstico temprano cobra mayor importancia a partir del desarrollo de una enzima recombinante humana (rhAGLU). Los pacientes tratados han demostrado mayor supervivencia y adquisición de pautas madurativas.

Presentamos el caso de un recién nacido con miocardopatía hipertrófica en quien se diagnosticó enfermedad de Pompe. A partir del paciente, se diagnosticó a su padre con la forma del adulto de la enfermedad, situación pocas veces descrita. Con el desarrollo de rhAGLU comenzó una nueva era en la historia de la enfermedad y nuestro paciente ya se encuentra en tratamiento.

**Palabras clave:** enfermedad de Pompe, miocardopatía hipertrófica, alfa glucosidasa ácida, rhAGLU, glucogenosis tipo II.

### SUMMARY

Infantile Pompe's disease is a metabolic myopathy caused by absence of lysosomal acid alpha glucosidase. Affected patients present with myopathy, hypotonia, failure to thrive, and they do not achieve motor milestones. Cardiac hypertrophy leads to cardiac failure and death within the first year of life. The most

prominent feature of the disease is cardiac involvement. Patients can be diagnosed early due to the myocardial hypertrophy. Since the development of enzyme replacement therapy with recombinant human alpha glucosidase (rhAGLU) prompt diagnosis is essential. Patients treated with rhAGLU have survived longer and achieved motor milestones unmet by untreated patients.

We report a newborn patient in whom the diagnosis of Pompe's disease was established, and whose father was then diagnosed as having late onset disease, an unusual situation to be found in one family. The development of rhAGLU opens a new era in the history of Pompe's disease, and our patient is now receiving treatment.

**Key words:** pompe's disease, hypertrophic cardiomyopathy, acid alpha-glucosidase, rhAGLU, type II glucogenosis.

La enfermedad de Pompe (EP) es una miopatía metabólica en la que se encuentra disminuida o ausente la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida lisosómica (AGA).<sup>1</sup> Los pacientes presentan compromiso del músculo esquelético, cardíaco y de otros órganos por depósito de glucógeno lisosómico. Pompe la describió en 1932,<sup>2</sup> y tiene una incidencia de 1 en 40.000 recién nacidos.<sup>3,4</sup> La variedad infantil es mortal antes del año de vida. En los últimos años se desarrolló una enzima AGA recombinante humana para el tratamiento de la EP.<sup>2,5</sup> Ante la posibilidad de ofrecer a los pacientes una opción terapéutica, el diagnóstico

\* Departamento de Pediatría del Hospital Alemán.