

MALA ABSORCION, RETARDO MENTAL Y DEL CRECIMIENTO, ENVEJECIMIENTO PRECOZ E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

KP, F. N° 43974: Sexo masculino, 48 años. Fecha de ingreso (última) 27-5-2003; Fecha de defunción: 29-5-2003. A. No. 3277.

Consulta por astenia y adinamia de una semana de evolución, agregándosele prurito, náuseas, vómitos y confusión de 48 h de evolución. Se comprueba acidosis metabólica grave, con urea de 3.9 g/dl y creatinina de 14 mg/dl. La familia rechaza el tratamiento dialítico. Al ingreso: PA 120/90, temperatura axilar 36 °C, FR 24/m, FC 96/min. Facies descompuesta, decúbito indiferente, desnutrido, desorientado en tiempo, espacio y persona. Lesiones difusas maculares hiperpigmentadas. Fuerza muscular disminuida. Ceguera bilateral. Resto del examen físico sin particularidades. Hto 22%, Glóbulos blancos 10400, Na 137 mEq/l, K 4 mEq/l, Cl 102 mEq/l, urea 3.9 g/dl; Glucemia 1.24 g/dl, creatinina 14 mg/dl, PaO₂ 114 PCO₂ 22, Ph 7.039, bicarbonato 5.8 saturación 96%; a/A 0.92; con FIO₂ ambiental. ECG: Ritmo sinusal, eje entre 0 y 30 grados, FC 100/min. Sin alteraciones en la repolarización. Radiografía de tórax: Partes óseas sin particularidades, índice cardiotorácico conservado, aorta desenrollada, mediastino normal, senos costo-frénicos libres, parénquima pulmonar normal, leve redistribución de flujo a vértices. Evolucionación con depresión del sensorio progresiva, secundario a uremia. Se aplican medidas de sostén y confort para el paciente. Fallece el día 29 de mayo de 2003.

1° Internación: 1975. Motivo de ingreso: Fiebre, dolor en hipocondrio izquierdo, ictericia, coluria, hipocolia y ascitis. Punción biopsia hepática: (B. N° 21.262): Glucogenosis hepática con colestasis y moderada fibrosis. ¿Galactosemia? Se descartó por niveles enzimáticos normales de galactocinasa y galactosa -1-fosfato-uridil-transferasa. En la misma internación se realizó biopsia de yeyuno (B. N° 21.314): Yeyuno sin alteraciones.

Desde julio de 1978 hasta mayo de 1992 persiste con dolores abdominales y diarrea. Se realizan dos nuevos tránsitos de delgado y nuevo test de Van de Kamer (>80g/24h) y pruebas de d-xilosa que resultan compatibles con síndrome de mala-absorción; también una nueva biopsia de yeyuno (B. N° 30.879): Mucosa yeyunal con edema vellositario leve. Es evaluado por su anemia, interpretada como secundaria a trastornos crónicos.

2° Internación: 1997. Motivo de ingreso: Diarrea y pérdida de peso.

Impresión diagnóstica: Síndrome de mala absorción. Evolucionó favorablemente con dieta libre de gluten. Marzo de 1998: Se solicita perfil hormonal para estudio de ginecomastia bilateral sin galactorrea. TSH 9 µU/ml (valor de referencia: 0.2-3.5); T4 9 µg/dl (9); PRL 17ng/ml (17); LH 23 mUI/ml (23); FSH 59 mUI/ml (59); estradiol 31 pg/ml (31); testosterona 2.4 ng/ml (2.4); HCG beta 3 mUI/ml (hasta 5 IRMA); 5' nucleotidasa, normal (2); Ac-anti-gliadina clase IgA e IgG < 25

U y anti endomisio: negativos. Estudio cromosómico realizado en (EE.UU.), no se encontraron anomalías en el cariotipo.

3° Internación: 2000. Motivo de ingreso: Diarrea, fiebre y anemia. Caracterización de la anemia: ferremia 44, TIBC 196 y saturación de transferrina 22 y reticulocitos 3%. Ecografía renal: ambos riñones ortotópicos de forma conservada, con estructura alterada. Relación córtico medular alterada, bilateral. Riñón izquierdo: 92 mm, Riñón derecho: 76 mm. Junio de 2001: IgG e IgM para CMV negativos. Hb A1 10.7% de Hb total y HbA1c: 8.4% de Hb total. Diciembre 2001: Ecografía testicular: Testículo derecho: disminuido de tamaño, en polo superior dos imágenes anecoicas líquidas, cabeza y cola de epidídimo aumentados de tamaño. Testículo izquierdo: imágenes quísticas en polo superior, asa intestinal en canal inguinal derecho.

4° Internación: 1-2002. Motivo de ingreso: Hernioplastia inguinal derecha.

5° Internación: 8-2002. Motivo de ingreso: Diarrea, anemia, fiebre. Interpretación diagnóstica: Síndrome de mala absorción. Se realiza fibroendoscopia alta: normal. Se toma biopsia de 2° porción del duodeno (es la tercera; B.No. 40699) que mostró mucosa duodenal sin alteraciones significativas. van de Kamer: 64 g/día. Ecografía abdominal: hígado normal, homogéneo, vesícula y vía biliar normal. Leve esplenomegalia de 138 mm, páncreas de contornos irregulares, heterogéneo. Wirsung levemente dilatado (4 mm) irregular ¿Pancreatitis crónica? Mínima ascitis, asas del delgado con meteorismo. Tomografía de abdomen con contraste oral: hepatomegalia y esplenomegalia, vesícula biliar aumentada de tamaño, suprarrenales aumentadas de tamaño. Adenopatía mesentérica. Frotis de materia fecal: negativo para leucocitos. Coprocultivo: *Escherichia coli* y flora normal. Se solicita Ac-anti-trasglutaminasa: negativos. Quimotripsina en materia fecal indetectable. IgA, IgG e IgM, con valores normales. PPD negativa. Glucemias en ayunas, normales. Acidosis metabólica hiperclorémica, secundaria a insuficiencia renal crónica. Clearance de creatinina: 13 ml/min. Biopsia de piel: queratosis actínica, bowenoide. Ingresó con Hto. de 20%, se transfundió 1 unidad de glóbulos rojos; recibió hierro endovenoso e inició tratamiento con eritropoyetina. Se indica tratamiento sustitutivo de enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa y proteasa) evolucionando con franca mejoría, empeora cuando se suspende.

6° Internación: 10-2002. Motivo de internación: Dolor precordial. Impresión diagnóstica: Pericarditis urémica.

7° Internación: 5-11-2002. Motivo de internación: Tos seca y fiebre. Evolucionación afebril con hemocultivos negativos. Radiografía de tórax con derrame pleural bilateral, predomina en lado izquierdo, no mejora con balance negativo. Se realiza punción del líquido pleural (B.No. 40.922): exudado; negativo para células neoplásicas. Cultivo de líquido pleural: negativo.

Interpretación diagnóstica: Queratosis actínica, bowenoide, Retraso madurativo. Cataratas bilaterales, insuficiencia renal crónica, diabetes, síndrome de mala absorción de etiopatogenia no clara, hipotiroidismo subclínico, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, síndrome de Werner.

Diagnóstico radiológico

Dra. María Gabriela Di Paola: Las placas de tórax de sus múltiples internaciones, la primera es de 1997, muestran un tórax normal; una placa de 2000, un ingreso por Guardia, donde no había lesiones en el parénquima pulmonar, relación cardiotorácica conservada y aorta elongada. En todas se evidenciaba un aumento de la densidad ósea; las últimas placas son de 2002, donde había cambios en parénquima pulmonar, evidencias de derrame pleural bilateral a predominio del lado izquierdo, no se veía el nivel en base pulmonar derecha, había aumento de la relación cardiotorácica. Esta placa es del día 4-4-2002. Una del 7-11-2002 muestra opacidad que compromete base pulmonar izquierda con bloqueo de senos costo-frénicos homo laterales, y la última es del 11-11-2002 donde se evidencia derrame descrito ya en la placa del 5-11-2002.

Dr. Ricardo Ré: La tomografía computada de 8-2002, hecha con contraste oral solamente. El contraste muestra casi limitado a estómago. El hígado está aumentado de tamaño. Tiene la vesícula biliar grande, con las paredes engrosadas. El páncreas es pequeño y se ven calcificaciones. El bazo mide 14 cm, homogéneo, agrandado sólo en su diámetro céfalo caudal. Los riñones están disminuidos de tamaño, y no se observan adenopatías retroperitoneales.

Discusión clínica

Dr. Pablo Jorge Landi: Tuvo una evolución signada por su cuadro gastrointestinal que motivó varias internaciones en el IDIM. La primera en 1975 y las siguientes en 1997, 2000 y en el 2002. Fueron muchas las consultas que no requirieron internación, con cuadros relacionados con el síndrome malabsortivo diagnosticado en el año 1975. En los últimos años de su vida tuvo otras complicaciones que pueden o no estar relacionadas con este cuadro y que lo llevaron a la muerte. Se planteó el diagnóstico de síndrome de Werner, un cuadro genético que tiene muchas de las alteraciones fenotípicas: ictiosis cutánea, la corta estatura, el envejecimiento prematuro y alteraciones endocrinas asociadas. Recuerdo que en un ateneo clínico hice notar que el cuadro febril que presentó la madre en el tercer trimestre de su embarazo, pudiera explicar entre otras cosas las cataratas congénitas, la retinopatía, los trastornos madurativos y los trastornos mentales, sin necesidad de tener una enfermedad genética. Nunca se pudo definir el síndrome del paciente y

por eso lo denominabamos por su nombre. La madre refiere que ya de bebé presentaba cólicos con la última comida del día y duraban a veces toda la noche. Así evolucionó durante toda la infancia. Recién a los 10 años la madre nota, que además de los cólicos tenía deposiciones esteatorreicas que no guardaban relación con alguna dieta en particular. Se llega al año 1975 con buen estado nutricional, de hidratación, según describe la historia clínica en aquel momento, con buen apetito, siendo esta la 1ª internación en el IDIM., por un cuadro de dolor abdominal con colestasis, ictericia y ascitis. En ese momento se interpretó el cuadro de colestasis y dolor abdominal como hepatitis. Por hipergamaglobulinemia y complemento bajo y serologías virales negativas, se pensó en hepatitis autoinmune, no quedando en claro si los corticoides que se indicaron en ese momento fueron por este diagnóstico presuntivo o por otro motivo. Hubo mejoría del cuadro pero no en relación al tratamiento. Por la presencia de hepatomegalia, cataratas, retinopatía, alteraciones genotípicas y el resultado de la biopsia de hígado que mostraba gránulos de glucógeno PAS positivo y algún grado de fibrosis y colestasis, se pensó en una enfermedad por depósitos. Esta fue descartada por las mediciones enzimáticas realizadas acá y en EE.UU. De todos modos la evolución de una enfermedad de depósitos no es la que presentó el paciente, y desde ese momento nunca mostró otra alteración de la función hepática. En forma retrospectiva se pensó en los seguimientos ambulatorios en colestasis por hepatitis virales, las cuales no se pudieron confirmar. Las serologías para Ac anti virus C, y para Ac anti virus B fueron negativas al igual que los auto anticuerpos de hepatitis autoinmunes. (FAN, AML, Ac-anti-glomérulo y anti mitocondrial). Desarrolla diabetes, interpretada como infanto-juvenil y tal es así que se le dio el alta recibiendo 110 unidades de insulina NPH, las que se debieron suspender entre 4 a 6 meses después por normalización de la glucemia. Tampoco este diagnóstico se sostiene, ya que nunca mostró hiperglucemia en valores para calificarlo como diabético hasta el año 2000, con el primer registro arriba de 126-130 mg/dl, pero en el intervalo de 1975 al 2000 no presentó ningún registro ni tampoco daños en órganos blancos. El cuadro gastro intestinal fue considerado en aquel momento como síndrome de mala absorción debido a enfermedad celíaca. ¿Qué tenía el paciente de mala absorción? Tenía retardo madurativo, con percentilo siempre por debajo de los valores normales. Anemia caracterizada como microcítica con VCM de 72 fl, y a partir del año 2000 trastornos crónicos. Tenía esteatorrea y valores de colesterol menores de 100 mg/dl. La mala absorción se corroboró con un estudio del intestino delgado que mostró tránsito enlentecido, y alteraciones groseras pero no específicas, compatibles con mala absorción. Estos tránsitos se repitieron en 1983, 1992 y la única diferencia con los tránsitos siguientes fue que en 1992

presentaba no sólo compromiso distal sino también proximal. En el año 1992 se hicieron el test de d-xylosa y el test de Van de Kamer, resultando ambos con valores altamente patológicos, confirmándose estos resultados en el 2002. En contra del diagnóstico de enfermedad celíaca están la negatividad de las tres biopsias de yeyuno, de los anticuerpos anti gliadina IgG - IgA y anti endomisiales realizados en el año 1998, y de los Ac. anti transglutaminasa tisular clase IgA hechos en el 2002. La negatividad de estos últimos les da un valor predictivo negativo de un 100% para enfermedad celíaca. Cuando un paciente con enfermedad celíaca se presenta con cólico, uno tiene que pensar en complicaciones como intususcepción, vólvulos u otras. La respuesta al tratamiento dietético es variable, el 70% responde bien, el 30% no. Si no responde se debe pensar que tiene una enfermedad asociada como una pancreatitis crónica, que no cumple la dieta o que es una enfermedad progresiva y que requiere tratamiento con corticoides. La pancreatitis crónica se presenta en los niños con cólicos. Cuando hay compromiso extenso del páncreas, aparece alteración de la digestión de las grasas y de las proteínas. Es infrecuente la presentación inicial con esteatorrea, diabetes o como un síndrome coledociano. ¿El cuadro clínico del año 1975 pudo haber sido una pancreatitis aguda, una reagudización de una pancreatitis crónica que el paciente tenía y no había sido diagnosticada? La pancreatitis aguda puede explicar la diabetes que se autolimitó y no volvió a repetir. Puede explicar la colestasis por obstrucción biliar-pancreática que está descrita en la pancreatitis crónica. La presencia de alteraciones del tránsito de intestino y del test d-xylosa, no descarta el diagnóstico de pancreatitis crónica. El diagnóstico de pancreatitis crónica se refuerza por la combinación de un cuadro clínico compatible, las imágenes, la ausencia de quimiotripsina en heces y la respuesta clínica a las enzimas pancreáticas, aunque no podamos excluir otros mecanismos etiopatogénicos. ¿Qué causas explicarían en un niño una insuficiencia del páncreas exocrino? La causa más común es la pancreatitis idiopática. Causas genéticas son: la mutación de gen de la fibrosis quística, que dependiendo del compromiso del gen y del porcentaje del compromiso funcional del mismo, se expresaría como fibrosis quística, pancreatitis asociada a fibrosis quística o trastornos en los conductos deferentes de los testículos. No hay ninguna causa metabólica o farmacológica que pueda explicar la insuficiencia pancreática. La colangio-pancreato-esclerosis, que se comporta como una cirrosis biliar primaria pero sin colitis ulcerosa asociada, se asocia a insuficiencia pancreática exocrina y responde a los corticoides. Este sería un diagnóstico a tener en cuenta. Anomalías anatómicas como el páncreas *divisum* y otras no se vieron en los estudios por imágenes, por lo tanto quedarían descartadas. Puede haber otros componentes asocia-

dos que expliquen el síndrome de mala absorción, como: sobrecrecimiento bacteriano, favorecido por alteraciones del tránsito ya sean estructurales o funcionales (disautonomía gastrointestinal), pero de todos modos, si estuvo presente en algún momento sumó y no fue el único mecanismo etiopatogénico de mala absorción. La enfermedad de Crohn difusa en intestino delgado sería otro diagnóstico a tener presente. Si bien está descrita como enteropatía difusa del intestino delgado, la negatividad en las dos biopsias del yeyuno y la del duodeno, alejan esta entidad. El síndrome poliglandular tipo II, se asocia a enfermedad celíaca, y el tipo I a síndrome de mala absorción más hipoplasia dentaria. También el paciente presentaba vitiligo, hipogonadismo e hipotiroidismo subclínico. Lo planteo como diagnóstico de descarte. El paciente tuvo muy buena respuesta a la administración de las enzimas pancreáticas, y nunca había tenido respuesta adecuada a la dieta libre de gluten.

Se comprobó ginecomastia en dos oportunidades. Una en el año 1989 y otra en 1998. A esto se agregó atrofia, interpretándose como hipogonadismo hipergonadotrófico que nos llevó a pensar en el síndrome poliglandular tipo I. Causas adquiridas por enfermedades sistémicas, como ser: enfermedades hepáticas, que el paciente no tenía, insuficiencia renal que se agregó en los dos últimos años, por lo tanto no explicarían la atrofia testicular, enfermedades sistémicas como mal nutrición, linfoma o amiloidosis. También tuvo diabetes tipo II, en los últimos dos años de su vida. Esta diabetes no tiene nada que ver con la diabetes del año 1975, y habría que buscar si esta última, no tiene relación con una pancreatitis crónica en sus etapas finales. Se agregó insuficiencia renal con riñones chicos, que acompañaron al paciente en sus últimos tres años. La insuficiencia renal era con sedimentos urinarios normales, proteinuria menor a 1 g/día, acidosis metabólica con *anion gap* elevado, hipercloremia e hipocalcemia. ¿Qué enfermedades se pueden asociar con diabetes, insuficiencia renal, hipogonadismo hipogonadotrófico y hepatoesplenomegalia?: La amiloidosis sistémica, aunque hay datos que van fuertemente en contra. Los riñones chicos, sabiendo que el compromiso renal en la amiloidosis es del 90%. El compromiso gastrointestinal es del 60% y el duodeno está afectado en casi el 100% de las veces, y la biopsia duodenal fue negativa. Dos intentos de punción de grasa abdominal fueron infructuosos por la ausencia de grasa subcutánea (B.No. 40.836: No representativa). Creo que el paciente tenía insuficiencia pancreática crónica que justificó el síndrome de malabsorción, y que no tenía enfermedad celíaca. La causa de la pancreatitis crónica no la sabemos y dudo que anatomía patológica pueda respondernos. Tiene un síndrome genético que no está bien caracterizado ¿síndrome de Werner? No puedo descartar que en los últimos años haya presentado un linfoma intestinal asociado a una enteropatía de causa no clara.

Dr. Juan B. Palmitano: Los dos grandes problemas digestivos fueron: la hepatopatía del año 1975, que fue bien evidente con la presentación de dolor abdominal, ictericia, ascitis, cierto grado de insuficiencia hepática que corrigió espontáneamente, y en la biopsia hepática que se realiza tiene glucógeno. Tiene cierto grado de colestasis y de fibrosis portal con alteraciones del hepatograma. Se lo trató con corticoides. A los pocos meses se resuelven la ascitis y la ictericia; había llegado a tener 11 mg/dl de bilirrubina. Recuerdo que en esa época, 1975, muchas hepatitis virales se trataban con corticoides y se decía que mejoraban, y de hecho ocurría eso. Se sabía que a largo plazo muchas hepatitis virales B, o en aquel momento A o B a largo plazo empeoraban con los corticoides, pero en el momento agudo mejoraban. No sabemos si este es el caso de una hepatitis viral aguda, que es lo que se sospechó en ese momento, o algún otro tipo de hepatitis ¿tóxica? Realmente quedó sin saber cuál fue la hepatopatía que tuvo. A lo largo de los años los hepatogramas mejoraron, nunca volvió a repetir alguna manifestación de hepatopatía, y más de 20 años después, no tenemos ninguna evidencia de una enfermedad crónica del hígado o por lo menos de una enfermedad importante. Tiene un hígado normal en las imágenes.

El otro problema que lo acompañó en los últimos 25 años fue la mala absorción. El tenía diarrea, dolores abdominales y alteraciones de laboratorio por mala absorción. Presentaba anemia, hipocolesterolemia, medicamentos de grasa en materia fecal e imágenes compatibles con mala absorción. Tenía todos los signos de mala absorción en la radiografía de intestino delgado y test de van de Kamer con >70 g/día en varias ocasiones; tres biopsias de yeyuno normales y marcadores serológicos para enfermedad celíaca negativos. Aun con dieta libre de gluten el paciente siguió con el cuadro clínico y esteatorrea > 70 g/día. Por todo lo expuesto, el paciente no tenía una enfermedad celíaca. En el año 2002 se presentó en ateneo clínico. Habíamos encontrado alteraciones ecográficas, con un páncreas delgado, irregular, y esto nos llevó a pensar en pancreatitis crónica. Cuando los niveles de grasa en heces son muy elevados, más de 50 g/día, generalmente son por insuficiencia pancreática y no por mala absorción de origen intestinal. No se le pudo hacer un test de secretina. Se determinó quimotripsina, que estaba ausente en materia fecal. Se decidió realizar un tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas con buena respuesta, que continuó hasta su fallecimiento meses después. Desgraciadamente no pudimos cuantificar la grasa en materia fecal con un nuevo van de Kamer. Hay múltiples causas de pancreatitis crónica, algunas ya mencionadas y otras muy infrecuentes de carácter familiar, hereditario o una pancreatitis crónica idiopática. Son más las dudas que tenemos con este paciente que lo que podemos asegurar.

Dr. Guillermo Liberé: Lo que dice la literatura es que los pacientes con síndrome de Werner generalmente tienen un aspecto con un envejecimiento precoz y acelerado, con una sobrevida media de 45 años. Es una enfermedad genética autosómica recesiva, e incidencia de 1 en 1 000 000. En cuanto a sus características: cataratas, corta estatura, tendencia a desarrollar diabetes, aterosclerosis acelerada, osteoporosis, hipogonadismo, hipopituitarismo. Tal vez el retraso madurativo no es algo que está en el síndrome, pero conociendo el antecedente de la madre durante el embarazo, se podría explicar el retraso madurativo por ese lado. La galactosemia había sido descartada. La hiperglucemia de 1975 estuvo ligada en primer lugar a la administración de corticoides. En segundo lugar, hay infecciones que provocan insulino-resistencia, y estaba cursando una hepatitis; y en tercer lugar la posibilidad de una pancreatitis aguda. Así que creo que la hiperglucemia de ese momento fue un hecho aislado. Otro dato para ir en contra de la diabetes infantil juvenil de 25 años de evolución es la ausencia de retinopatía. Las hiperglucemias y Hb A1c elevadas de la actualidad sí tienen relación con el desarrollo de una diabetes del adulto. Sólo un 20 o 30% de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollarán diabetes al final de la enfermedad. Pacientes que tienen diarreas asociadas o no a síndrome del intestino corto o alguna otra causa de mala absorción, tienen gran pérdida de zinc y este déficit provoca hipogonadismo

Dr. Daniel A. Rimoldi: Creo que la infección de la madre en el tercer mes del embarazo tuvo un papel en el posterior desarrollo del paciente. En 1989 el Dr. von der Walde lo evalúa por ginecomastia, interpretándose ésta por un desbalance estrógenos-testosterona. La semiología testicular era normal. En 1998 el paciente presentaba testículos disminuidos de tamaño y de consistencia aumentada. Creo que debe tener daño en la espermatogénesis y mi gran enigma es si hay infiltrado de tipo plasmocitario como lo puede dar un síndrome de polien-docrinopatía múltiple. Esta es mi aproximación diagnóstica en un caso tan complejo.

Dra. María Magdalena Molina: Claramente en 1975 hizo una hepatopatía con déficit de factor V y con tiempo de Quick de entre 28 y 35%. Respecto a la anemia es difícil hablar globalmente, porque las situaciones fueron diferentes a lo largo de los años. La realidad es que el paciente nunca presentó ferropenia. No creo que tenga un linfoma intestinal porque lo que tenía no era una enfermedad celíaca; ahora, si ese aumento de tamaño del hígado y del bazo tiene relación con alguna enfermedad linfoproliferativa del hígado y del bazo, realmente no lo sé. Respecto a la amiloidosis, me llama la atención que sean riñones chicos, y en los proteinogramas electroforéticos no se ve banda monoclonal.

Dr. Guillermo B. Semeniuk: Fui el médico de este enfermo a lo largo de estos 28 años, y más allá del trastorno o enfermedad que tenía, vivió feliz. Desde el punto de vista pulmonar yo no tengo nada para agregar. Si desarrolló finalmente un linfoma o una tuberculosis, no lo sé. Creo que la anatomía patológica tampoco nos aportará mucho de cuál fue la enfermedad que tuvo.

Dra. Cristina Aguirre: Recién 20 años después de su primera internación el paciente presentó creatininas elevadas para su superficie corporal. A los 25 años de evolución de su síndrome no bien definido presentó disminución del tamaño renal y a los 28 años ingresó en plan de diálisis crónica. Pensamos que la lesión renal que vamos a encontrar es una glomerulosis esclerosada de causa desconocida.

Dra. Adriana R. Fraga: Lo conozco tanto como el Dr. Semeniuk, desde hace 25 años, y lo que hice con este paciente fue resolver las innumerables dietas que a continuación de cada diagnóstico presuntivo me iban pidiendo. Se ha descartado la galactosemia por un estudio hecho en EE.UU., y también un síndrome de Fanconi. Reúne muchas cosas de síndrome de Werner, en este caso con enfermedad renal.

Dr. Néstor H. Litwin: El paciente tenía esteatorrea muy marcada, característica de las pancreatopatías, y la quimotripsina ausente en materia fecal, hallazgos frecuentes en la fibrosis quística.

Dr. Samuel Finkielman: El Dr. Agrest había hecho el diagnóstico presuntivo de galactosemia que se sostuvo hasta 1975, cuando se descartó. Hay un síndrome llamado óculo-cerebro-renal (¿síndrome de Lowe?). Era un débil mental, no profundo, pero era muy infantil y siguió siéndolo hasta el día de su muerte. Este síndrome se asocia con debilidad mental, cataratas y enfermedad renal con aminoaciduria y fosfaturia para finalizar en insuficiencia renal. La otra cosa que justificaría un páncreas tan chico es la atrofia congénita del páncreas, sobre todo del páncreas exocrino.

Discusión anatomopatológica

Dra. Clarisa L. Alvarez: El paciente tuvo esteatorrea durante toda su enfermedad. Comenzaremos mostrando la última biopsia de intestino delgado, por otra parte similar a las dos anteriores; es la B. No. 30879, que se realizó en el año 1992 y no mostró alteraciones. Las vellosidades estaban conservadas y no había signos de enfermedad inflamatoria. En la autopsia tampoco se hallaron alteraciones intestinales compatibles con mala absorción. El órgano con más daño anatómico es el páncreas, que

estaba muy disminuído de tamaño y presentaba atrofia total del páncreas exocrino con reemplazo adiposo y fibroso (Figs.1 y 2). También tenía atrofia de ambos testículos, que eran muy pequeños, medían 2 cm de polo a polo cada uno y presentaban túbulos hialinizados con aumento relativo de las células de Leydig y cambios isquémicos.

El hígado era pequeño, pesaba 1150 g, recordemos que el paciente era de talla pequeña y todos sus órganos también. La arquitectura estaba conservada con áreas de transformación grasa macro y microvacuolar centrotubular. Revisamos la biopsia de hígado realizada en el año 1975, donde se ven infiltrados inflamatorios de los espacios porta y colestasis con trombos biliares y hepatocitos balonizados; seguramente fue un episodio de hepatitis colostática. Los riñones eran pequeños, pesaban 40 g el derecho y 50 g el izquierdo, y el daño era túbulo-intersticial. Se descarta una glomerulopatía, llegó a la insuficiencia renal crónica por nefritis tubulointersticial.

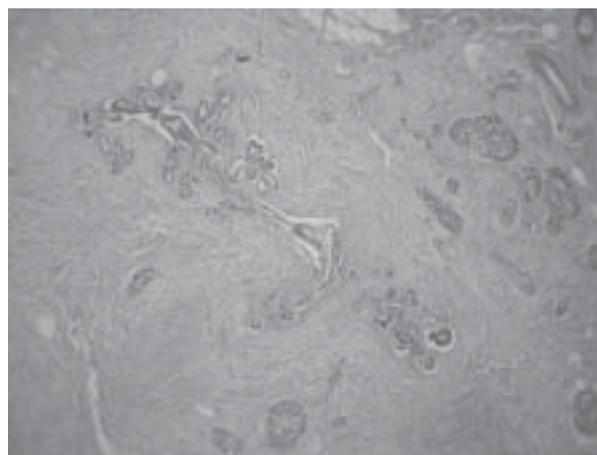


Fig. 1.- Páncreas con atrofia de acinos, persistencia de conductos e islotes y fibrosis; H. y E.

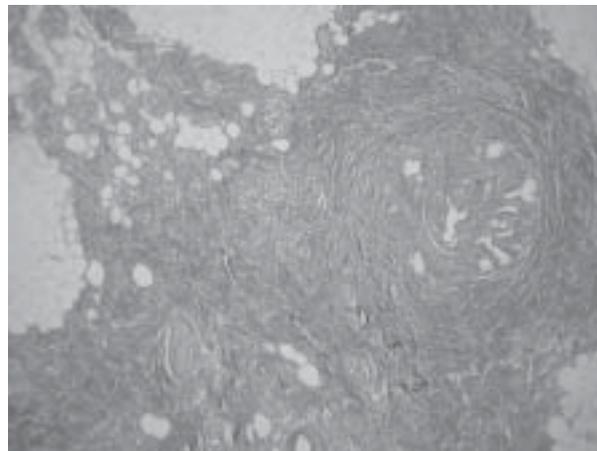


Fig. 2.- Idem a 1, Masson para destacar la fibrosis.

La tiroides era pequeña, pesaba 8 g, para un valor normal de 20 g, con áreas de hiperplasia nodular.

El resto de los hallazgos de la autopsia son agudos y en relación a la muerte. Se encontró una pericarditis aguda fibrinosa, seguramente de causa urémica, y una bronconeumonía comenzante.

Por supuesto que no tenemos un diagnóstico anatómico certero para este complicado caso, pero me inclino a pensar que tal vez de niño, o la madre durante el embarazo, tuvo una enfermedad viral, podría ser una parotiditis, que afectó el páncreas y los testículos (¿el cerebro?) simultáneamente. No pudimos estudiar el sistema nervioso central.

Nota: También se pensó, después de fallecido, en la posibilidad de una enfermedad mitocondrial por la diversidad de síntomas que éstas presentan, pero no se pudo hacer coincidir exactamente el cuadro de este enfermo con ninguna de ellas. El lector interesado puede consul-

tar este nuevo e interesante tema en: Shapira AHV. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006; 368: 70-82 y en el sitio: www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html; consultado el 10-7-06. A propósito de las pancreatitis en la infancia puede consultarse: Kandula L, Whitcomb DC, Lowe ME. Genetic issues in pediatric pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 248-53. Sobre daño fetal por enfermedades virales en la madre: Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol.* 2006; 21: 446-57.

Diagnóstico anatómico (A 3277)

Atrofia pancreática grave. Atrofia testicular bilateral.

Riñon en estadio terminal (R.D. 40 g) y (R.I. 50 g) por nefritis túbulo-intersticial crónica.

Pericarditis fibrinosa aguda. Bronconeumonía comenzante.

—Hay una diferencia, y ahora que la siento, la veo clara, la causalidad es la pura coincidencia en el tiempo —quiere decir, al mismo tiempo— de dos sucesos sin relación entre sí, cada uno de los cuales obedece a sus causas particulares, al coincidir se influyen el uno al otro, y siguen luego su curso, cada cual por su lado, sin que el momento en que han coexistido y se han influido afecte profundamente a cada uno de sus destinos. Pero, cuando la coincidencia y la influencia recíproca tuercen el destino de cada uno de ellos, es decir, obra en cada uno de los sistemas de causas como una causa nueva que altera la fuerza de las anteriores, y el curso de los acontecimientos queda profundamente modificado, a eso lo llamamos azar porque no sabemos llamarle de otra manera. Azar, destino, ¿qué más da? [...].

Gonzalo Torrente Ballester (1910-1999)

Los gozos y las sombras. 1. El señor Ilega (1957). Madrid: Alianza, 2005. Capítulo 9, p 188-9