

TRABAJO ORIGINAL

**GENERALIDADES DE UN PACIENTE AFEBRIL CON HEPATOSPLENOMEGALIA EN PEDIATRÍA**

Andrea Zárate Vergara; Ulfran Castro Salas<sup>2</sup>; Irina Tirado Pérez<sup>3</sup>

1.- Médico epidemiólogo, residente de posgrado de Cuidados intensivos pediátrico, Universidad de Santander, Colombia

2.- Médico pediatra, docente posgrado de Cuidados intensivos pediátrico, Universidad de Santander, Colombia

3.- Médico epidemiólogo, magister en Cuidados paliativos pediátricos, residente de posgrado de Cuidados intensivos pediátrico, Universidad de Santander, Colombia

**Resumen**

**Introducción:**

La hepatoesplenomegalia es el agrandamiento simultáneo del hígado y del bazo, aunque es frecuente en edad pediátrica su literatura se centra en causa infecciosa, siendo también importante otras causas sobre todo en el paciente afebril

**Método:** revisión de literatura actual confrontando con artículos de revisiones de temas en búsqueda electrónica en bases de datos de RIMA, MEDLINE, PUB-MED, MEDSCAPE, de 1981 a 2018.

**Resultados:** La hepatomegalia en paciente afebril se puede encontrar en afectación sistémica o enfermedades hereditarias, algunas prevalentes o extremadamente raras, por lo cual se desarrolló esta revisión para agrupar las causas de esta en un paciente pediátrico afebril.

**Palabras claves:**

Hepatosplenomegalia, afebril, pediatría

**Abstract**

**Introduction:** Hepatosplenomegaly is the simultaneous enlargement of the liver and spleen, although it is frequent in pediatric age, its literature focuses on an infectious cause, and other causes

are important, especially in the afebrile patient.

**Method:** review of current literature comparing articles from subject reviews. in electronic search in RIMA, MEDLINE, PUB-MED, MEDSCAPE databases, from 1981 to 2018.

**Results:** Hepatomegaly in afebrile patient can be found in systemic involvement or hereditary diseases, some prevalent or extremely rare, for which reason developed this review to group the causes of this in an afebrile pediatric patient.

**Key words:** Hepatosplenomegaly, afebrile, pediatrics

**Introducción**

La hepatoesplenomegalia es un agrandamiento simultáneo del hígado y del bazo, este agrandamiento es un hallazgo frecuente en la población pediátrica sobre todo en los lactantes, La hepatomegalia es un aumento del tamaño normal del hígado para la edad, se debe tener como base el grado de extensión debajo del margen costal derecho, se puede establecer durante el examen físico mediante las técnicas de auscultación, palpación, y percusión o mediante técnicas de imágenes, aunque la presencia de un hígado palpable no siempre indica

hepatomegalia, ya que hay niveles normativos para la amplitud hepática y su grado de extensión varía según su edad-, generalmente en pediatría se encuentra la palpación hepática hasta 3,5 cm por debajo del reborde costal en recién nacidos y lactantes, en mayores de 2 cm en niños mayores (1)

La hepatomegalia puede ser por muchas causas, como una enfermedad primaria del hígado o como parte de una enfermedad sistémica, incluyendo varios mecanismo como la inflamación provocada por agentes infecciosos o enfermedades vasculares del colágeno, infiltración, obstrucción de la vena hepática o suprahepática, pero también hay variantes anatómicas y patologías que pueden impresionar una hepatomegalia, por ejemplo el lóbulo de Riedel que es una variante normal del lóbulo hepático derecho, las alteraciones en pared torácica como en el pectus excavatum o desplazamiento, como es el caso del neumotórax (1,2).

El aumento del tamaño del bazo se conoce como esplenomegalia, y se considera que su diagnóstico es clínico, y se realiza por la presencia de bazo palpable por debajo del margen costal izquierdo, aunque durante los primeros meses es normal que se pueda palpar un borde suave del bazo sobretodos en abdomen delgados. La esplenomegalia se puede producir por un aumento del espacio vascular o hipertensión portal, durante la reacción a un agente infeccioso o enfermedad del colágeno produciendo inflamación, infiltración neoplásica y almacenamiento metabólico. Es frecuente que se relacionen con enfermedad hepática o enfermedades sistémica (2,3). A continuación, se realizará una revisión

de literatura acerca del enfoque del niño afebril con hepatoesplenomegalia, ya que conociendo las causa y su patogenia nos podemos guiar en la clínica hacia un diagnóstico y un tratamiento oportuno.

### **Método**

Revisión de literatura actual confrontando con artículos de revisiones de temas en búsqueda electrónica en bases de datos de RIMA, MEDLINE, PUB-MED, MEDSCAPE, de 1981 a 2018.

### **Resultados:**

#### **Etiología y patogenia**

La hepatomegalia generalmente ocurre por cinco mecanismos: inflamación, Almacenamiento excesivo, infiltración, congestión, y obstrucción. Las infecciones sean por virus, bacterias, hongos y parásitos como Toxoplasma promueven la inflamación, al igual que la radiación, las enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso, artritis reumatoide, entre los productos de almacenamientos excesivos se incluye glucógeno, grasas, metales y proteínas anormales en contextos como diabetes mellitus, sobrepeso, nutrición parenteral, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-1-antitripsina. La infiltración celular puede ocurrir de tumores o enfermedades metastática hepática, las congestiones en patologías como la insuficiencia cardíaca, pericardio restrictivo, las obstructivas se presenta debido a agrandamiento hepático por tumores o obstrucciones a nivel del flujo biliar (1,4).

El bazo es un órgano linfoide donde se inicia la cooperación de Linfocitos T y B,

respuesta humoral está constituido por pulpa roja que contiene senos llenos de sangre rodeados de tejido reticuloendotelial y macrófagos tisulares, aquí es donde se produce la senescencia de los eritrocitos, posterior con los materiales de desechos forma los cuerpos de Jolly y la hemoglobina los cuerpos de Heinz, también está constituido por la pulpa blanca las cuales contienen arteriolas con gran contenido de linfocitos T colaboradores en contacto con zonas de linfocitos B (5).

La esplenomegalia puede producirse por 4 mecanismo principales, la primera por aumento de las necesidades funcionales sea por hiperplasia endotelial dado por anemias hemolíticas, hiperplasia linfoide por infecciones o trastornos autoinmunitarios, la segunda causa obstrucción de la vena porta, hipertensión portal, otra de sus causas son las enfermedades infiltrativas y la cuartas son las idiopáticas (6).

Las etiologías de las hepatoesplenomegalia generalmente en la práctica clínica se orienta hacia un contexto de enfermedad infecciosa dado que esta generalmente se acompaña de fiebre, en pacientes afebriles generalmente suele ser por causas hematológicas como la leucemia linfocítica pero también puede ser por enfermedades de depósitos como la enfermedad de Gaucher (6–8).

La enfermedad de Gaucher pertenece a la enfermedades de depósito lisosomal, es la más común de ellas, y se presenta por deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa ( $\beta$ -glucosidasa ácida), fue descrita por Philippe Gaucher en 1882 en un paciente con

esplenomegalia masiva sin leucemia, es autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen GBA1, ubicado en el cromosoma 1 (1q21), su genotipo es variable, se conocen tres tipos de presentación clínica, la tipo I es la más frecuente de ellos generalmente no causa daño neurológico, mientras que los tipos 2 y 3 se caracterizan por un deterioro neurológico, las otras característica de la tipo I es la hepatoesplenomegalia que se presenta en un 60-90% de los casos, fatiga 50% y en un 40% de los casos presenta una lesión focal en el hígado o en el bazo conocida como gaucheroma, otros síntomas menos frecuente son la anemia, trombocitopenia con sangrado, dolor óseo, hematuria, vasculitis (9–11). La tipo 2 se ha reportado menor al 5% de los casos, caracterizado por un deterioro neurológico de inicio temprano 3 a 6 meses de edad y hepatoesplenomegalia y la tipo 3 se presenta de 5% a un 33% de los casos se manifiesta hepatoesplenomegalia con afectación neuromotora oculta aproximadamente en la segunda década de la vida (11)

La enfermedad de Niemann-Pick fue descrita por primera vez 1914 en un niño lactante con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y deterioro neurológico progresivo, posterior se identificó el lípido almacenado como la esfingomielinina y se clasificado en A, B, C, la primera de esta es la más grave y la más común, la B no se caracteriza por síntomas neurológicos, pero en lo demás es semejante al tipo A, en los cuales se pueden observar en la piel una pigmentación amarillo-marrón, los ganglios linfáticos agrandados,

hepatoesplenomegalia, mácula de color rojo cereza y opacificaciones corneales, en estos dos grupos la mutación principal responsable es el gen **SMPD1**, se caracteriza por deficiencia de esfingomielinasa ácida lisosómica, se almacena principalmente en las células reticuloendoteliales, los hepatocitos, los macrófagos pulmonares y las células del estroma, en el tipo A es fundamentalmente neuronal (12). La C se presenta por mutaciones de los genes NPC1 o NPC2 de los cromosomas 18q11 o NPC2 cromosoma 14q24.3 respectivamente ocurre 1: 120,000 nacidos vivos, su presentación clínica puede iniciar desde el nacimiento o hasta la sexta década de la vida (13)

La enfermedad de Wolman es una enfermedad rara autosómica recesiva de almacenamiento lisosómico por deficiencia de la lipasa ácida lisosomal, la cual es una enzima esencial para el metabolismo de los triglicéridos y ésteres de colesterol, es de presentación sistémica grave de presentación muy temprana usualmente en los primeros días de vida, representándose como vómitos, diarrea, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia y trombocitopenia (14,15).

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético, que afecta el metabolismo del cobre que conduce a la acumulación de este en el hígado y en otros tejidos como el sistema nervioso central y el riñón, la esplenomegalia está ligada a hemólisis intravascular, en algunas ocasiones como debut, acompañada de la insuficiencia hepática (5,16).

### Diagnostico

La anamnesis es primordial en cuanto establecer la etiología de la hepatoesplenomegalia, mediante una historia clínica detallada, que incluya antecedentes familiares de hepatopatía, alteraciones neurodegenerativas, y preguntar sobre síntomas que nos surgiera enfermedad hepática como ictericia, coluria, acolia, hemorragias, alteraciones de conciencia, también guiar el interrogatorio a causas de hiperesplenismo anemia, petequias, equimosis, infecciones a repeticiones, otra parte importante es indagar a los padres acerca regresión en su neurodesarrollo, que medicación toma y si tiene falla en el medro (17).

En el examen físico se puede establecer el tamaño del hígado, con la percusión, la palpación tomando en cuenta el borde costal y la línea media clavicular y al palpar el borde del hígado, también a la auscultación se pueden oír soplos o el aumento de fluido, usualmente la enfermedad hepáticas se acompaña de ictericia por hiperbilirrubinemia, otros síntomas incluye astenia, anorexia, pérdida de peso, distensión abdominal, xantomas, eritema palmar; cuando se acompaña de hipertensión portal presenta ascitis, aumento del sistema venosos por lo tanto se observa circulación colateral, esplenomegalia usualmente acompañado de purpura debido a trombocitopenia, cuando la alteración hepática es por alteraciones metabólicas puede existir deterioro neurológico o acompañado de hipotonía y de facies mongoloides como síndrome de Zellweger o facies tocás como las mucopolisacaridosis. (1,2,18). Normalmente se puede palpar el bazo en los recién nacido o en los primeros

meses de edad, la palpación se realiza en el hipocondrio izquierdo con la mano izquierda, sobre un niño acostado sobre el dorso, y se puede facilitar con una inspiración profunda, se ha descrito que la palpación del bazo la maniobra bimanual tiene una especificidad del 92%, mientras si se hace con otras técnicas como la percusión del espacio de Traube, presenta una especificidad de 72%, el cual es el área timpánica que recubre la burbuja gástrica del estómago en el hemitórax lateral izquierdo, cuando se utilizan ambas la especificidad llega a un 97% (5,6,19,20).

Champatiray en un estudio prospectivo con 150 niños de edades 1 mes hasta 14 años con hepatoesplenomegalia que la anemia se presentó en 79.3%, seguido de la fiebre e ictericia, en todos los grupos etarios, cuando se observó por grupos esta relación se mantuvo en los niños de 6-10 años y en mujeres (3).

### Ayudas diagnosticas

Además una buena anamnesis y del examen físico del paciente, la analítica sanguínea es útil en el apoyo diagnóstico, es fundamental obtener hemograma, extendido de sangre, reticulocitos, LDH, y bilirrubina indirecta para establecer si estamos ante una anemia hemolítica, solicitar marcadores de colestasis: BiC, FA y GGT, marcadores de necrosis hepatocelular: ALT, AST y LDH, Marcadores de síntesis hepática: albúmina, colinesterasa, glucemia, colesterol y factores de coagulación, si se sospecha de infiltración tumoral solicitar marcadores tumorales, biopsia de medula ósea, se solicita amonio si se acompaña de encefalopatía. Y ante la

sospecha de una enfermedad metabólica Aminoácidos plasma y orina, Ácidos orgánicos en orina, Acilcarnitinas, carnitina, Ácidos láctico y pirúvico, Galactosa -1 – fosfatouridiltransferasa, Succinilacetona orina y alfa-fetoproteína en suero, Isoformas de transferrina, perfil de colesterol y triglicéridos para enfermedades de deficiencia enzimática (4,12,21).

La biopsia hepática proporciona tejido para la cuantificación de la enzima, e identifica el material almacenado en enfermedades de depósito, la esplénica es más infrecuente por los efectos adversos pero guiada por imagen se ha encontrado una sensibilidad 87% y especificidad 96% para establecer diagnóstico, la biopsia de médula ósea cuando se sospeche etiología de síndrome linfoproliferativos y enfermedades de depósito. (17,22–24)

La ecografía es un método preciso para diagnosticar hepatoesplenomegalia, asociado con método Doppler para evaluar los flujos, presencia de hipertensión portal u obstrucciones en estas, la tomografía de abdomen y la resonancia realiza una evaluación volumétrica y nos ayuda a establecer con exactitud su tamaño además de establecer procesos infiltrativos que sea la etiología de la hepatoesplenomegalia (1,25–27), la resonancia magnética ósea es la prueba de elección en enfermedades de depósito como Gaucher para examinar la infiltración ósea (11).

**Bibliografía**

1. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.* 2000 Sep;21(9):303–10.
2. Baker A. Hepatosplenomegaly. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2017 May;27(5):247–9.
3. Champatiray J, Panigrahi D, Mondal D, Satpathy SK. Study of aetiological profile , clinical presentation and outcome of hepatosplenomegaly in children between 1 month and 14 years of age. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(3):927–32.
4. Expósito de Mena H, Torres Peral R. Hepatomegalia. *Guía Algoritm en Pediatría Atención Primaria.* 2016;2016:1–16.
5. Barlogis V. Esplenomegalia en el niño. *EMC - Pediatría.* 2014;49(2):1–7.
6. M TACMSCJAS. Enfoque del paciente con esplenomegalia. *Clínica-UNR.org.* 2008;136–43.
7. Krishna YSR, Ramireddy K, Lakshmi BNVBS, Silpa KSL. Clinicopathological Study of Hepatomegaly in Children Up to 12 yrs ( including neonates ). *2015;4(3):1763–4.*
8. Anusha G, Somaiah G, Siddique AM, Srikanth B, Babu MS, Vamsidhar NS. Study of Etiological and Clinical Profile of Hepatosplenomegaly in Children between 1 Month and 15 Years of Age. *Sch J Appl Med Sci.* 2014;2(2A):554–7.
9. Chen Y, Sud N, Hettinghouse A, Liu C-J. Molecular regulations and therapeutic targets of Gaucher disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018 Jun;41:65–74.
10. Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB. Gaucher disease. In 2013 . p. 1709–15.
11. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.
12. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis [Internet].* 2017;2(1–2):1–71.
13. Weinreb NJ, Rosenbloom BE. Splenomegaly , hypersplenism , and hereditary disorders with splenomegaly. *Open J Genet.* 2013;3(March):24–43.
14. Shenoy P, Karegowda L, Sripathi S, Mohammed N. Wolman disease in an infant. *BMJ Case Rep.* 2014;
15. Tylki-Szymanska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddelenie za Med Nauk.* 2014;35(1):99–106.
16. Ferenci P. Whom and how to screen for Wilson disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;8(5):513–20.
17. Gutiérrez C, Pavón P. Abordaje del Paciente con Hepatoesplenomegalia. *Guias la Soc Esp Peditria.* 2006;229–40.
18. Ramachandran R. Hepatosplenomegaly in a 2-year-old Boy. *Pediatr Rev.* 2015;36(6):6–10.
19. Barkun AN, Camus M, Green L, Meagher T, Coupal L, De Stempel

- J, et al. The bedside assessment of splenic enlargement. *Am J Med.* 1991 Nov;91(5):512–8.
20. Verghese A, Krish G, Karnad A. Ludwig Traube. The man and his space. *Arch Intern Med.* 1992 Apr;152(4):701–3.
21. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
22. Lindgren PG, Hagberg H, Eriksson B, Glimelius B, Magnusson A, Sundstrom C. Excision biopsy of the spleen by ultrasonic guidance. *Br J Radiol.* 1985 Sep;58(693):853–7.
23. McInnes MDF, Kielar AZ, Macdonald DB. Percutaneous image-guided biopsy of the spleen: systematic review and meta-analysis of the complication rate and diagnostic accuracy. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):699–708.
24. Pérez-López A, Moneada W. Perfil epidemiológico del niño con hepatoesplenomegalia. *Honduras Pediátrica.* 2006;XXVI(3):5–9.
25. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound.* 1981 Jan;9(1):37–44.
26. Farraher SW, Jara H, Chang KJ, Hou A, Soto JA. Liver and spleen volumetry with quantitative MR imaging and dual-space clustering segmentation. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):322–8.
27. Doll M, Scholmerich J, Spamer C, Volk BA, Gerok W. [Clinical significance of sonographically detected splenomegaly]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1986 Jun;111(23):887–91.