

# Tríada de Herbst: acropaquías, hipoproteïnemia y anemia ferropénica, asociadas a reflujo gastroesofágico

J. Guerrero Vázquez<sup>a</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>b</sup>, M.T. García Ascaso<sup>b</sup>, P. de Paz Aparicio<sup>a</sup> y J.L. Luengo Casasola<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Punta de Europa. Algeciras. Cádiz. <sup>b</sup>Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

**El reflujo gastroesofágico asociado a hernia hiatal puede presentarse en la clínica bajo formas inhabituales tales como el síndrome de rumiación, el síndrome de Sandifer (esofagitis por reflujo, anemia ferropénica y peculiares movimientos de torsión de la cabeza) o la denominada tríada de Herbst que incluye anemia ferropénica, hipoproteïnemia y acropaquías. Presentamos un nuevo caso de este excepcional y llamativo complejo sindrómico ya que su desconocimiento puede conducir al desarrollo de complicaciones y retraso en la corrección quirúrgica del reflujo gastroesofágico.**

## Palabras clave:

*Triada de Herbst. Reflujo gastroesofágico. Hipoproteïnemia. Acropaquías.*

## THE HERBST TRIAD: FINGER CLUBBING, HYPOPROTEINEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX

**Gastroesophageal reflux with hiatal hernia has been associated with unusual presentations, including rumination syndrome, Sandifer syndrome (reflux esophagitis, iron deficiency anemia and head cocking) and the Herbst triad (iron deficiency anemia, hypoproteinemia and finger clubbing). We report a new case of this rare disease. Lack of awareness of gastroesophageal reflux as a possible cause of these striking symptoms could lead to complications and delayed surgery.**

## Key words:

*Herbst triad. Gastroesophageal reflux. Hypoproteinemia. Finger clubbing.*

## INTRODUCCIÓN

En 1976 Herbst et al<sup>1</sup> describieron 3 niños con hernia hiatal, reflujo gastroesofágico (RGE), esofagitis grave,

acropaquías, hipoalbuminemia y anemia ferropénica. La singularidad de la aportación radicaba en dos aspectos: la presentación de acropaquías en ausencia de neumopatía crónica asociada al reflujo y en el desarrollo de hipoproteïnemia como consecuencia de la pérdida digestiva de albúmina. Desde entonces son escasísimas las aportaciones bibliográficas sobre este complejo sindrómico<sup>2,3</sup> y anecdóticas las relacionadas con situaciones clínicas próximas o incompletas<sup>4,5</sup>.

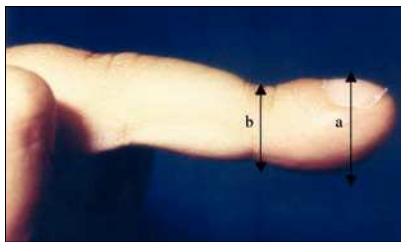
## CASUÍSTICA

Niña de 6 años enviada para estudio por sospecha de fibrosis quística no refiriéndose antecedentes familiares, gestacionales o perinatales de interés. Desde las primeras semanas de vida había presentado vómitos alimenticio-mucosos y procesos catarrales recurrentes. Al año de edad era evidente el hipocratismo digital. Desde entonces los vómitos fueron atenuándose hasta “desaparecer”, siendo sustituidos por episodios de tos acompañados de la emisión de secreciones mucosas de aspecto herrumbroso surcadas, ocasionalmente, por estrías sanguinolentas. A los síntomas citados se añaden, sólo en el mes precedente a la consulta, dolor epigástrico y pirosis. *Examen físico.* Excelente estado general con manifiesta obesidad (percentiles de peso y talla > 97), discreta palidez cutaneomucosa, dedos hipocráticos con un cociente entre la altura de la falange distal del dedo medio a nivel de la base ungueal y la altura interfalángica distal (AFD/AIF) de 1,25 (normal ≤ 1) (fig. 1), ausencia de alteraciones osteoarticulares y normalidad de la auscultación cardiopulmonar y de la inspección rinofaríngea. *Exámenes complementarios:* hemoglobina 8,2 g/dl con hipocromía y microcitosis; sideremia 15 µg/dl, ferritina 7 ng/l; recuento plaquetario, curva de distribución del

**Correspondencia:** Dr. J. Guerrero Vázquez.  
Servicio de Pediatría. Hospital Punta Europa.  
Avda. Virgen del Carmen, 23, 3º C. 11201 Algeciras. Cádiz. España.  
Correo electrónico: jguerrerovqz@yahoo.es

Recibido en agosto de 2006.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2006.



**Figura 1.** Acropaquia con índice a/b: 1,25.



**Figura 2.** Severo reflujo gastroesofágico asociado a hernia hiatal.

volumen de las plaquetas y niveles del factor Von Willebrand, normales; proteínas totales 5,1 g/dl, albúmina 55%; hemorragias ocultas en heces positivo en distintas ocasiones; test del sudor repetidamente negativo; parámetros de función pancreática y respiratoria normales; radiografía y tomografía computarizada de tórax, normales; radiografía de la mano, articulaciones mayores y huesos largos, sin artritis ni periostitis; esofagograma: severo RGE asociado a hernia hiatal (fig. 2); esofagoscopia: cardias permanentemente abierto y signos de intensa esofagitis confirmada en el estudio histológico. Los padres rechazaron la realización de pH-metría esofágica y de investigaciones radioisotópicas para detectar la sospechada enteropatía pierde proteínas y a tal efecto se consideró impropio la realización de un aclaramiento fecal  $\alpha_1$ -antitripsina dada la existencia de una hemorragia digestiva en actividad.

Comprobada la ineficacia de las medidas conservadoras (médicas y posturales), se procedió a la corrección quirúrgica (funduplicatura de Nissen) tras la cual se asistió a una rápida remisión de la sintomatología y a la mejoría de los parámetros analíticos. Cinco meses más tarde las acropaquias habían desaparecido (cociente AFD/AIF 0,8) y normalizado los niveles de hemoglobina, proteínas y albúmina así como los relacionados con el metabolismo del hierro.

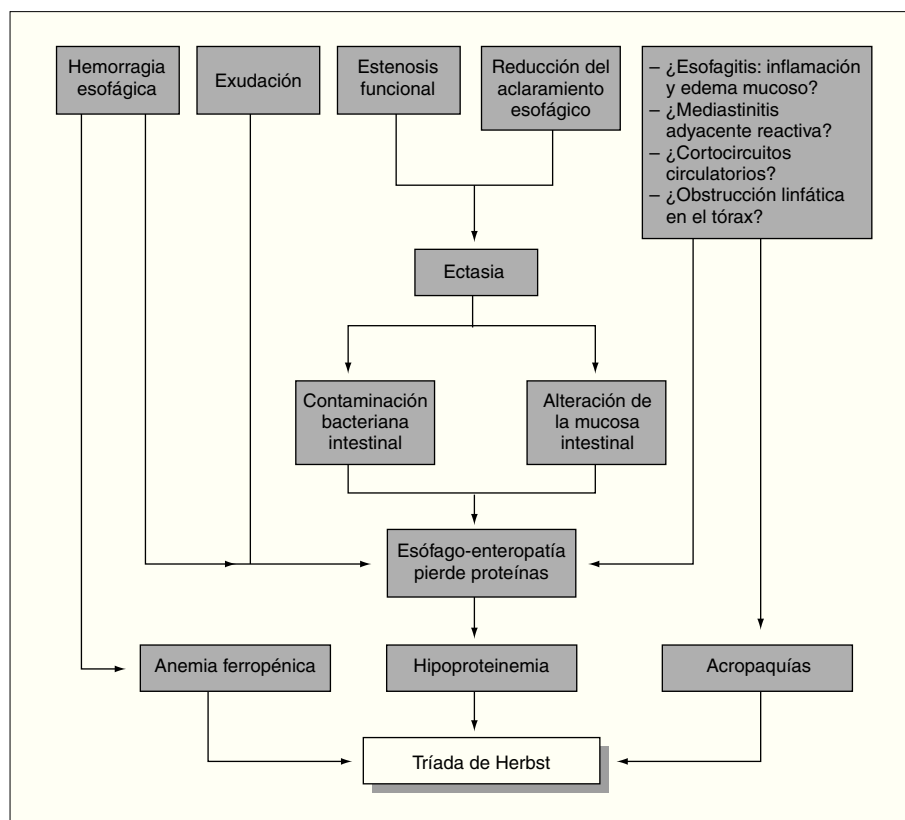
## COMENTARIOS

En 1990 Sacher y Stauffer acuñaron el término de "tríada de Herbst" para definir la excepcional situación en la que el RGE se asocia a hipoproteïnemia, anemia ferropénica y acropaquias<sup>2</sup>. Honraban con ello a los autores que por primera vez habían descrito tal agrupación patológica<sup>1</sup>. Es ésta una circunstancia en la que no extraña el hallazgo de hipoproteïnemia y anemia dado que el origen de ambas tiene fácil explicación en la pérdida del efecto barrera de la mucosa esofágica inflamada (esofagitis por reflujo)<sup>1,2,4</sup>, pero sorprende el desarrollo de acropaquias si el RGE no se ha complicado con una neumopatía crónica como resultado de las microaspiraciones recurrentes a las que el reflujo da origen.

Centrando la atención en esta deformidad digital, que es tan llamativa como clásica (dedos hipocráticos), debe comentarse que las acropaquias se asocian a una tan variada relación de situaciones patológicas que resulta difícil imaginar un proceso patogénico común a todas ellas<sup>6-8</sup>.

Como premisa puede asumirse que las acropaquias no son más que una forma incompleta o abortiva de la osteoartropatía hipertrófica (OAH)<sup>3,9,10</sup>, cuadro éste en el que la citada dismorfia digital se acompaña de la proliferación perióstica de los huesos tubulares<sup>3,7-10</sup>.

Se ha venido admitiendo que el sustrato anatómico de las acropaquias es la hipertrofia e hiperplasia del tejido conjuntivo asociadas a hipervascularidad en las falanges distales<sup>6</sup> aunque está por precisar si existe un verdadero incremento de la vascularidad<sup>8</sup>. Históricamente se ha considerado que el desarrollo de estas alteraciones puede relacionarse con diversos mecanismos (neurogénico, vascular, hormonal) y/o con la acción de sustancias mediadoras (ferritina, prostaglandinas, bradicinina, nucleótidos purínicos, serotonina, factor de necrosis tumoral y hormona de crecimiento)<sup>6,8,11-13</sup>. En la actualidad se postula que las alteraciones óseas que observamos en el complejo acropaquias-OAH son el resultado de la activación del binomio plaquetas/endotelio vascular en las zonas más distales de la circulación sistémica; de esta interacción resultaría la liberación de sustancias promotoras del crecimiento de los fibroblastos<sup>14,15</sup>. El desarrollo de estos acontecimientos sería imposible en condiciones fisiológicas en las que los megacariocitos originados en la médula ósea e incorporados a la circulación sanguínea se fragmentan en el árbol arterial pulmonar altamente ramificado hasta producir plaquetas. En situaciones patológicas, de las que el paradigma serían los cortocircuitos vasculares derecha-izquierda, los megacariocitos se incorporarían sin fragmentar o insuficientemente fragmentados al torrente sanguíneo y viajarían con otros elementos formes de la sangre en el flujo axial lo que les permitiría alcanzar las zonas más distales de la circulación sistémica. Allí impactarían provocando la liberación de factores de crecimiento de los fibroblastos y la activación de las células endoteliales<sup>14,15</sup>. Idéntica secuencia final podría de-



**Figura 3.** Hipótesis patogénica de la tríada de Herbst.

secuenciarse en caso de padecer procesos capaces de generar por sí mismos tales factores en áreas que por su ubicación eluden la labor de filtro pulmonar<sup>6-8,10-15</sup>. Sigue especulándose acerca de la naturaleza de estas sustancias promotoras del crecimiento de los fibroblastos: podrían corresponderse con el denominado factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF)<sup>15</sup> y/o con el más recientemente descrito factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF)<sup>10,16</sup> que es una citocina también de origen plaquetario. La candidatura de este último se ve reforzada por la comprobación de que se trata de un agente angiogénico con acción específica sobre las células endoteliales y que es producido en variadas circunstancias patológicas asociadas frecuentemente al desarrollo de acropaquías: cortocircuitos cardíacos o pulmonares, hipoxia, tumores malignos y otras<sup>8,16</sup>.

Sin embargo, ninguna de las hipótesis propuestas permite explicar todas las modalidades de acropaquías de origen esofágico. Éstas se han descrito en relación con tumores esofágicos malignos<sup>17</sup> y benignos<sup>18</sup>, acalasia<sup>19</sup>, estenosis por ingestión de álcalis<sup>20</sup>, OAH<sup>3</sup> y RGE asociado o no a hernia hiatal<sup>1,2,5</sup>. Centrándonos en el último grupo, que es al que puede adscribirse la paciente objeto de esta presentación, debe resaltarse que patogénicamente la asociación de patología esofágica y acropaquías parece lógica cuando el reflujo se complica con una neumopatía crónica de naturaleza broncoaspirativa<sup>10,21</sup>, pero no se ha ofre-

cido una explicación plausible para las acropaquías de origen esofágico constituyentes de la tríada de Herbst en ausencia de patología pulmonar crónica, cortocircuitos venoarteriales o hipoxemia. Algunos autores han apuntado la posibilidad de que en su génesis podrían intervenir fenómenos "neurogénicos", incluyendo estimulación vagal<sup>3</sup>, pequeños cortocircuitos interauriculares que se abrirían al elevarse la presión en la aurícula derecha (C.J. Dickinson: comunicación personal), y mediastinitis reactiva por contigüidad con el esófago inflamado (esofagitis)<sup>1</sup>, pero son especulaciones no basadas en datos concluyentes (fig. 3).

Revisando las escasas aportaciones publicadas en las que las acropaquías surgen en el curso de un RGE severo asociado a anemia e hipoproteïnemia<sup>1-3</sup>, resulta que de los tres descritos por Herbst et al<sup>1</sup>, uno padecía síndrome de Sandifer y los otros dos rumiación; de los 2 casos de Sacher y Stauffer, el primero antecedentes de rumiación y el segundo síndrome de Sandifer<sup>2</sup>. La última aportación hallada en la literatura médica se refiere a una niña de 9 años de edad con parálisis espástica cerebral por anoxia perinatal y OAH plenamente desarrollada<sup>3</sup>. Merece destacarse que la paciente descrita en esta presentación no sufría ninguna de estas patologías asociadas.

Cabe concluir que la tríada de Herbst es una situación clínica excepcional relacionada con el RGE cuya singularidad radica, por una parte, en el desarrollo de acropaquías en ausencia de la esperable neumopatía crónica

broncoaspirativa y, por otra, en que su desaparición tras la cirugía correctora permite atribuir su desarrollo a la esofagitis. Por último, subrayar que la esofagitis secundaria a un RGE severo, asociado o no a hernia hiatal, debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de las acropaquias<sup>1,2</sup> así como en el de las hipoproteinemias e hipogammaglobulinemias por enteropatía pierde proteínas<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Herbst JJ, Johnson DG, Oliveros MA. Gastroesophageal reflux with protein-losing enteropathy and finger clubbing. *Am J Dis Child.* 1976;130:1256-8.
- Sacher P, Stauffer UG. The Herbst triad: Report of two cases. *J Pediatr Surg.* 1990;25:1238-9.
- Greenwald M, Couper R, Laxer R, Durie P, Silverman E. Gastroesophageal reflux and esophagitis-associated hypertrophic osteoarthropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:178-81.
- Spoulou V, Melville C, Young M, Milla P, Newman C, Morgan G. Hypogammaglobulinemia secondary to reflux oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1995;72:245-6.
- Rosario N, Farias L. Letter to the Editor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:125.
- Yosipovitch G, Weinberger A. Cytokines. A unifying concept in the pathogenesis of clubbing. *Medical Hypotheses.* 1991; 36:122-5.
- Dickinson CJ. Lung diseases associated with digital clubbing. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10 Suppl 7:23-5.
- Spicknall KE, Zirwas MJ, English III JC. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1020-8.
- Martínez-Lavín M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, Pineda C. Hypertrophic Osteoarthropathy: Consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol.* 1993; 20:1386-7.
- Martínez-Lavín M. Osteoartropatía hipertrófica. *Rev Mex Reumat.* 2001;16:223-6.
- Martínez-Lavín M. Pathogenesis of hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10 Suppl 7:49-50.
- Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:330-8.
- Bazar KA, Yun AJ, Lee PY. Hypertrophic osteoarthropathy may be a marker of underlying sympathetic bias. *Medical Hypotheses.* 2004;63:357-61.
- Martínez-Lavín M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: A unifying hypothesis. *J Rheumatol.* 1987;14:6-8.
- Dickinson CJ, Martín JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet.* 1987;2:1434-5.
- Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro CA, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:57-62.
- Maurice-Williams RS, Wilson RJ. Hypertrophic osteoarthropathy associated with carcinoma of the oesophagus. *Postgrad Med J.* 1969;45:743-4.
- Hollis WC. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to upper-gastrointestinal-tract neoplasm. *Ann Intern Med.* 1967;66:125-30.
- Peyman MA. Achalasia of cardia, carcinoma of oesophagus and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *BMJ.* 1959;1:23-5.
- Ghoshal UC, Agarwall DK, Choudhuri G. Association of digital clubbing with corrosive stricture of esophagus. *Indian J Gastroenterol.* 1995;14:112.
- Paton JY, Bautista DB, Stabile MW, Waldman AE, Nassar AG, Platzker AC, et al. Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1991;10:25-9.