

Íleo meconial como primera manifestación de fibrosis quística

Mónica Guadalupe Tinajero Iriarte,* Priscilla Lamshing Salinas,**
Pablo Casaubon Garcín,*** Eva Julieta Hernández Archundia*

RESUMEN

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria mortal más frecuente en población blanca; se hereda con patrón autosómico recesivo. La mayoría de los pacientes se diagnostican en menores de un año. El íleo meconial es el síntoma más temprano de esta enfermedad y ocurre en 6-20% de los casos. Se presenta el caso de un recién nacido pretérmino femenino, con distensión de asas por ultrasonido prenatal, quien al nacer manifestó datos de íleo meconial complicado, con función pancreática y hepática conservadas. Se le sometió a tratamiento quirúrgico a las 18 horas de vida y posteriormente se confirmó diagnóstico de fibrosis quística con determinaciones de cloro en sudor mayores de 60 mEq/L. Se ha descrito que los casos de fibrosis quística que inician con íleo meconial durante el periodo neonatal se asocian a más complicaciones y peor pronóstico a largo plazo. El tratamiento debe ser multidisciplinario con vigilancia estrecha en cuidados intensivos. Un diagnóstico precoz y manejo temprano pueden ofrecer un mejor pronóstico a estos pacientes.

Palabras clave: Fibrosis quística, íleo meconial, insuficiencia pancreática, distensión abdominal.

Nivel de evidencia: IV

Meconium ileus as first manifestation of cystic fibrosis

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common lethal inherited disease in white population, it is inherited as an autosomal recessive pattern. Most patients are diagnosed in children under 1 year. Meconium ileus is the earliest symptom of this disease and occurs in 6-20% of cases. We present the case of a preterm female newborn, with distended intestinal loops by prenatal ultrasound. At birth a severe meconium ileus was confirmed with preserved pancreatic and liver functions. She underwent surgical treatment at 18 hours of life and a diagnosis of cystic fibrosis was confirmed on sweat chloride test greater than 60 mEq/L. It has been reported that cases of cystic fibrosis presenting with meconium ileus during the neonatal period are associated with more complications and poor long-term prognosis. Treatment should be multidisciplinary with close monitoring in intensive care. It has been reported that early diagnosis and early management can offer a better prognosis for these patients.

Key words: Cystic fibrosis, meconium ileus, pancreatic insufficiency, abdominal distension.

Level of evidence: IV

* Neonatología y Pediatría. Hospital Ángeles Pedregal.

** Pediatra. Centro Médico ABC Campus Santa Fe.

*** Gastroenterólogo Pediatra. Centro Médico ABC Campus Santa Fe.

Correspondencia:

Mónica Guadalupe Tinajero Iriarte

Camino Santa Teresa Núm. 1055-910,
Col. Héroes de Padierna, Del. Magdalena Contreras, 10700, Ciudad de México, México.
Tel. y fax: 55682377 y 55682146
E-mail: moti13@yahoo.com

Recibido para publicación: 28/09/2016. Aceptado: 07/11/2016.

Abreviaturas:

FQ = Fibrosis quística.

IM = Íleo meconial.

CFTR = CF gen regulador de la conductancia transmembrana.

TN = Tamizaje neonatal.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) fue descrita por primera vez en 1938 por la Dra. Dorothy Andersen como un complejo de signos y síntomas respiratorios que integraban un síndrome característico de la infancia caracterizado por sudor salado y muerte a edades tempranas.¹

Es la enfermedad hereditaria mortal más frecuente en población blanca, con una prevalencia estimada de uno por cada 1,500 a 4,000 recién nacidos en los países europeos y norteamericanos.² Setenta por ciento de los pacientes se diagnostica antes de cumplir un año de edad. Se hereda con patrón autosómico recesivo. Existen más de 1,900 mutaciones genéticas cono-

cidas, así como la modificación de genes de la enfermedad.³ La mutación más frecuente es la DeltaF508 y se encuentra en 70% de los pacientes con FQ en Estados Unidos. Se caracteriza por alteración en la función de las glándulas exocrinas e involucra múltiples órganos, siendo la principal causa de muerte las complicaciones pulmonares.⁴

Entendemos que el íleo meconial (IM) es una obstrucción intestinal causada por los efectos de meconio grueso, espeso, rico en proteínas, adhesivo y desecado en la parte distal del íleon terminal. El IM es el síntoma más temprano de FQ con una incidencia de aproximadamente 6-20% de los casos. El mecanismo fisiopatológico no es claro.⁵

Clínicamente se observa durante las primeras 48 horas de vida y se caracteriza por ausencia de paso de meconio, distensión abdominal y en ocasiones presencia de una masa abdominal palpable en cuadrante inferior derecho. Muy pocos casos se logran diagnosticar por ecografía de forma prenatal (*Cuadro I*).⁶⁻¹⁰

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino, producto de la segunda gesta, padres y hermana aparentemente sanos. Antecedente de un tío paterno con fibrosis quística que recibió trasplante pulmonar.

Embarazo normoevolutivo hasta la semana 36.1 en que se revela por ultrasonido obstétrico dilatación de asas intestinales fetales con patrón hiperecoico (*Figura 1*), por lo que se decide interrupción del embarazo vía cesárea. Responde a maniobras básicas de reanimación neonatal, Apgar 8/9. Peso 2,470 gr, talla 49.5 cm. A la exploración física con tiraje intercostal secundario a restricción ventilatoria, abdomen distendido, peristalsis disminuida en intensidad y frecuencia, esófago y ano permeables. Resto normal. Laboratorios: biometría hemática con hemoglobina 15.1 g/dL, hematocrito 44.5%, plaquetas 372,000/mL, leucocitos 43,800/mL, neutrófilos 76%, linfocitos 21%, bandas 1%, monocitos 1%, velocidad de sedimentación globular 4 mm/h, electrolitos séricos y tiempos de coagulación normales. Radiografía de

abdomen con dilatación de asas de intestino delgado, ausencia de aire distal y en hemiabdomen derecho. Ultrasonido abdominal con dilatación de asas de intestino delgado, el contenido con ecogenicidad aumentada heterogénea. En colon por enema se observa microcolon (*Figura 2*). Función pancreática y hepática normales.

A las 18 horas de vida se realizó laparotomía exploradora con desvolvulación, resección de 70 cm de íleon terminal y ciego necróticos, descompresión anterógrada de meconio espeso y chicloso, ileostomía terminal y colostomía ascendente, conservándose 130 cm de intestino delgado. Reporte de patología con segmento de íleon de 70 cm de longitud, aspecto necrótico hemorrágico, al corte la luz ocupada por meconio de consistencia firme formando un molde (*Figura 3*). Al microscopio se identificaron células ganglionares intestinales tanto en el plexo de Meissner como en el de Auerbach.

Se realizaron dos determinaciones de cloro en sudor con reporte mayor de 60 mEq/L. Inmunotripsina reactiva 70.47 ng/mL. Los padres no aceptaron estudio molecular para corroborar la mutación genética. Inició manejo multidisciplinario por parte de gastroenterología y neumología.

Actualmente tiene 11 años de edad, debido a índice de masa corporal (< 12%) muy bajo se decidió realizar gastrostomía e inicio de manejo con suplemento alimenticio con alto aporte de lípidos y bajo en hidratos de carbono, especial para pacientes con problemas pulmonares crónicos, teniendo como re-



Figura 1. Ultrasonido obstétrico. Se observa dilatación de asas intestinales fetales con patrón hiperecoico.

Cuadro I. Características de la ecografía prenatal en los casos de íleo meconial.

- Masas hiperecoicas (meconio espeso en el íleon terminal)
- Asas intestinales dilatadas
- Falta de visualización de la vesícula
- Polihidramnios (20-22% de los casos)
- Ascitis
- Quiste intraabdominal

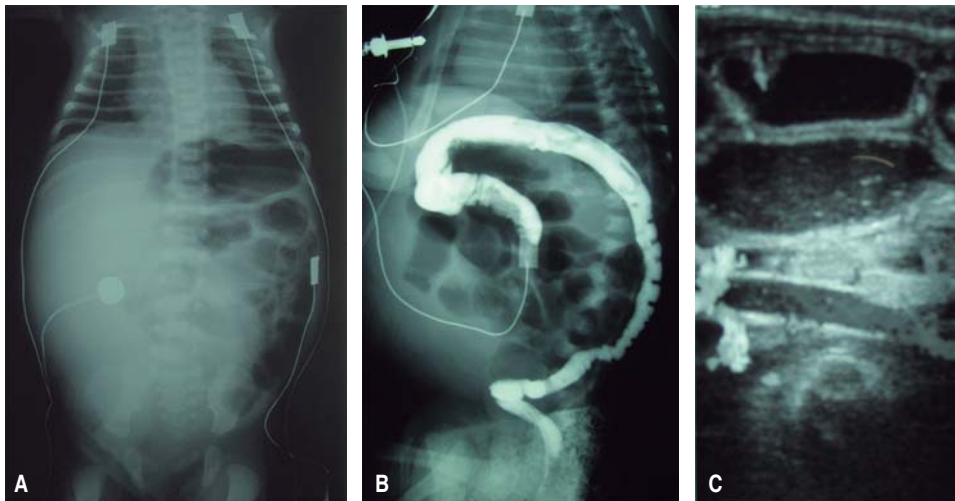


Figura 2.

Estudios de imagenología. **A)** Radiografía toracoabdominal. Se observa importante distensión de asas de intestino delgado, ausencia de aire distal y en hemiabdomen derecho. **B)** Colon por enema. Presencia de microcolon. **C)** Ultrasonido abdominal. Dilatación de asas de intestino delgado, el contenido con ecogenicidad aumentada heterogénea.



Segmento de íleon de 70 cm de longitud, aspecto necrótico hemorrágico. Al corte, la luz ocupada por meconio de consistencia firme formando un molde.

Figura 3. Patología.

sultado una ganancia ponderal de 6 kg en los últimos seis meses. Somatometría actual: peso 33 kg y estatura 140 cm. Manejo actual: suplemento de enzimas pancreáticas (lipasa, proteasa, amilasa), multivitamínicos, vancomicina inhalada, alfa-dornasa, broncodilatadores, esteroide nasal, inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos en caso necesario.

DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CF regulador de la conductancia transmembrana (CFTR), el cual codifica una proteína de 1,480 aminoácidos y

funciona como canal de bicarbonato y cloruro, expresado en la membrana apical de las células epiteliales. La mutación se localiza en el brazo largo del cromosoma 7, posición 7q31 y da como resultado anormalidades en el transporte de cloro, en consecuencia también en el de agua de las células epiteliales de superficies mucosas, lo que ocasiona un cambio en la viscosidad de las secreciones en el tracto respiratorio, gastrointestinal, páncreas, glándulas sudoríparas y otros tejidos exocrinos que conducen principalmente a la mala absorción, pérdida de electrolitos en el sudor y modificación de las secreciones pulmonares.^{3,4,11,12}

El curso clínico de la enfermedad es muy variable, con algunos pacientes que mueren muy jóvenes debido al íleo meconial (IM) o complicaciones respiratorias, mientras que otros tienen una forma leve de la enfermedad con pocos síntomas y una mejor supervivencia global.¹³ Dentro de sus manifestaciones graves se encuentran disfunción pancreática, daño pulmonar progresivo, diarrea crónica, desnutrición, esteatorrea, trastornos hepáticos, electrolíticos y desequilibrio ácido-base, entre otros.

Se ha demostrado que un diagnóstico precoz, así como el manejo temprano de estos pacientes ofrecen un mejor pronóstico para esta enfermedad; sin embargo, actualmente sólo en algunos países existe un programa de tamizaje neonatal (TN) dirigido para FQ.^{14,15} En esta prueba se busca elevación de la inmunotripsina reactiva, la cual detecta niveles altos de tripsinógeno sérico ocasionado por obstrucción ductal del páncreas.^{16,17} De acuerdo con las Guías de Consenso Desarrolladas por la Fundación de Fibrosis Quística y publicadas en 2008, los individuos identificados por el TN pueden ser diagnosticados con FQ

con un valor de cloro en el sudor ≥ 60 mmol/L o un nivel de 30-59 mmol/L si tienen dos mutaciones en el gen CFTR que causan esta enfermedad.² En nuestra paciente los niveles de inmunotripsina reactiva fueron normales; no obstante, se confirmó el diagnóstico de FQ con dos determinaciones distintas de cloro en sudor por arriba de 60 mmol/L.

La FQ coexiste en 75% de los neonatos que cursan con íleo meconial; la fisiopatología no es muy clara. En condiciones normales, durante la producción de moco intraluminal el bicarbonato provoca pérdida de mucina al quelarse con los iones de calcio, por lo tanto el moco es más delgado y mejor hidratado. En los pacientes con FQ se altera la secreción de HCO_3 , el pH intestinal es más bajo y el contenido de agua disminuye, estas características conducen a un moco con mayor adherencia a las paredes intestinales. Por otro lado, un porcentaje de los pacientes con IM son prematuros de peso bajo para edad gestacional; se cree que sumado al moco más espeso, se complique con una peristalsis inefectiva del intestino fetal. El caso presentado corresponde a un recién nacido pretérmino, aunque de peso adecuado para edad gestacional.

En los casos de IM la presentación clínica descrita en la literatura incluye: distensión abdominal en 96-100% de los casos, vómito biliar en 49-91%, retraso en el paso de meconio mayor de 24 horas o ausencia de meconio en 36-83% y asas intestinales visibles o palpables en 15-44% de los recién nacidos. El impacto meconial puede comprometer la perfusión intestinal, inducir necrosis e incluso perforación. Por lo tanto, el IM puede clasificarse en dos formas: la forma simple, en la que se presenta obstrucción ileal intraluminal y presencia de microcolon y la forma complicada que puede estar asociada a volvulus intestinal, necrosis, perforación intestinal o la presencia de pseudoquistes peritoneales. La paciente presentada cursó con datos clínicos compatibles con IM complicado y se llevó a cabo corrección quirúrgica a las 18 horas de vida permitiendo así una buena evolución clínica.

Se ha descrito que los pacientes con IM por lo general presentan insuficiencia pancreática. Katarzyna et al. estudiaron 92 pacientes con FQ, de los cuales 19 (20%) cursaron con IM y se confirmó insuficiencia pancreática.⁷ Llama la atención que de forma inicial nuestra paciente presentó una función pancreática normal.

En la forma simple de IM, Helen Noblett propuso en 1969 el uso de enemas hiperosmóticos (Gastrografen) y hasta ahora muchos autores aún lo recomiendan. Se sugiere realizar 2-3 intentos con enemas. Los

posibles riesgos asociados a este tratamiento incluyen perforación rectal o colónica (3-23%), enterocolitis isquémica, hepatotoxicidad y *shock* hipovolémico.

En los casos en que falla el uso de Gastrografen o en formas complicadas de IM, se procede al tratamiento quirúrgico. La técnica quirúrgica ideal continúa siendo controversial; sin embargo, la supervivencia de estos pacientes ha alcanzado 100%. El objetivo del tratamiento quirúrgico es la evacuación de meconio del intestino, aliviando así la obstrucción en la forma simple de IM, o en establecer la continuidad intestinal y preservar la mayor parte posible del intestino en los casos complicados.⁶

CONCLUSIÓN

Los pacientes con fibrosis quística que cursan con IM pueden relacionarse con un curso clínico más severo de la enfermedad en la infancia temprana. A menudo cursan con insuficiencia pancreática, hepática y ganancia ponderal deficiente, entre otros. Por lo tanto, es probable que los niños con antecedentes de IM requieran un cuidado más intensivo, así como un tratamiento multidisciplinario estrecho en el control y tratamiento de la FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132 (4): 589-595.
2. Levy H, Farrell PM. New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis. J Pediatr. 2015; 166 (6): 1337-1341.
3. Del Ciampo IR, Oliveira TQ, del Ciampo LA, Sawamura R, Torres LA, Augustin AE et al. Early manifestations of cystic fibrosis in a premature patient with complex meconium ileus at birth. Rev Paul Pediatr. 2015; 33 (2): 241-245.
4. Hazinski TA. Cystic fibrosis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister GE, Siegel NJ editors. Rudolph's pediatrics. 21 st ed. Mc Graw-Hill; 2003. pp. 1967-1979.
5. Shalon LB1, Adelson JW. Cystic fibrosis. Gastrointestinal complications and gene therapy. Pediatr Clin North Am. 1996; 43 (1): 157-196.
6. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. Dev Period Med. 2015; 19 (1): 32-40.
7. Zybert K, Mierzejewska E, Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med. 2015; 19 (1): 41-49.
8. Muller F, Dommergues M, Aubry MC, Simon-Bouy B, Gautier E, Oury JF et al. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173 (2): 508-513.
9. Benacerraf BR, Chaudhury AK. Echogenic fetal bowel in the third trimester associated with meconium ileus secondary to cystic fibrosis. A case report. J Reprod Med. 1989; 34 (4): 299-300.

10. Muller F, Frot JC, Aubry MC, Boue J, Boue A. Meconium ileus in cystic fibrosis fetuses. *Lancet*. 1984; 2 (8396): 223.
11. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245 (4922): 1066-1073.
12. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 73 (7): 1251-1254.
13. Yalçın E, Özçelik U, Yilmaz E, Doğru D, Kiper N, Ferec C. Cystic fibrosis in a boy with meconium ileus and mild clinical phenotype associated with 2183AA-G/D1152H genotype. *Turk J Pediatr*. 2008; 50 (4): 383-385.
14. Farahmand F, Khalili M, Shahbaznejad L, Hirbod-Mobarakeh A, Najafi Sani M, Khodadad A et al. Clinical presentation of cystic fibrosis at the time of diagnosis: a multicenter study in a region without newborn screening. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24 (6): 541-545.
15. Shwachman H, Redmond A, Khaw KT. Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20-year period. *Pediatrics*. 1970; 46 (3): 335-343.
16. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005; 147 (3 Suppl): S57-63.
17. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol*. 2002; 156 (5): 397-401.