

Fibrosis quística neonatal

Yolanda Moreno Chacón,¹ Damián Ramón Sánchez Zavala,² Pinto Alemán Velázquez,³ Raúl Vizzuett Martínez⁴

RESUMEN

La fibrosis quística es un trastorno hereditario autosómico recesivo que afecta principalmente a la población de origen caucásico y se distingue por obstrucción e infección de las vías respiratorias y problemas digestivos. Las investigaciones realizadas para localizar el gen responsable de este padecimiento culminaron con el hallazgo de la proteína codificada relacionada con el gradiente del cloro denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). La alteración de la proteína impide que pueda realizar su acción de transporte, y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de trasportar cloruro. Se comunica el caso de un recién nacido que se obtuvo mediante parto eutóxico, cuya ultrasonografía prenatal indicó polihidramnios. Desde el nacimiento mostró distensión abdominal y una cantidad considerable de líquido biliar que se drenó con sonda orogástrica. Se le diagnosticó ileo meconial. El estudio *postmortem* y los hallazgos anatopatológicos indicaron fibrosis quística.

Palabras clave: fibrosis quística, ileo meconial, hipersecreción bronquial.

La fibrosis quística es un trastorno hereditario autosómico recesivo que afecta sobre todo a la población de origen caucásico y se distingue principalmente por obstrucción e infección de las vías respiratorias y problemas digestivos.

¹ Médico pediatra, residente de cuarto año de neonatología.

² Médico residente de quinto año de anatomía patológica.

³ Patólogo pediatra adscrito al servicio de Patología.

⁴ Médico pediatra neonatólogo, jefe del servicio de Recién Nacidos.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Yolanda Moreno Chacón. Av. Universidad 1321, colonia Florida, CP 01030, México, DF. Correo electrónico: yolandamorenoch@hotmail.com

Recibido: noviembre, 2012. Aceptado: enero, 2013.

Este artículo debe citarse como: Moreno-Chacón Y, Sánchez-Zavala DR, Alemán-Velázquez P, Vizzuet-Martínez R. Fibrosis quística neonatal. Rev Esp Méd Quir 2013;18:69-74.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a metabolic illness that affects mainly Caucasian population, characterized by infection and obstruction of airway and some digestive problems. Recent research found the protein related with chlorine gradient, named cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The dysfunction of the protein affects the transport and is the final outcome of all mutations that influence the CFTR function: impossibility to transport chlorine. This paper reports the case of a newborn with polyhydramnios, born by eutocic delivery, with abdominal distention, some biliar stained gastric liquid and diagnosed as meconium ileus, with inadequate outcome; he died at seven days and the postmortem study revealed findings compatible with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, meconium ileus, bronchial hypersecretion.

Su incidencia varía de 1 por cada 3,000 a 1 por cada 8,000 nacidos vivos.¹ Las primeras descripciones histopatológicas de la fibrosis quística se realizaron en el siglo XVI, aproximadamente en 1595, y se deben al holandés Peter Paaw, quien hizo la autopsia de una niña de 11 años, supuestamente hechizada, que había padecido síntomas extraños durante ocho años de su vida. La paciente estaba delgada y su páncreas estaba abultado, cirroso, de color blanco brillante; después de cortarlo y abrirla, determinó que la causa de la muerte fue una enfermedad del páncreas.²

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de un recién nacido, producto de segundo embarazo, con adecuado control prenatal. El último ultrasonido reveló polihidramnios y aparente malformación del tubo digestivo. A las 35.3 semanas de embarazo, la paciente inició trabajo de parto efectivo que duró cinco horas.

Mediante parto eutóxico, se obtuvo un recién nacido masculino con peso de 2,600 g, talla de 44 cm, perímetro cefálico de 33 cm, Apgar 8/9, Silverman Anderson de 1 y Capurro de 37 semanas de gestación. Se le practicaron maniobras iniciales de reanimación. Debido a la distensión abdominal (perímetro de 32 cm), se le colocó una sonda orogástrica con la que se aspiraron 30 cc de líquido biliar de la cavidad gástrica y se dejó a derivación. Se manejó en fase II de la ventilación. Los valores del recién nacido fueron: frecuencia cardiaca 152 x min, frecuencia respiratoria 60 x min, temperatura 37°C y saturación de 92%.

A su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se apreció con distensión abdominal importante, red venosa colateral, peristalsis disminuida y ano permeable. Se obtuvieron 40 cc de gasto biliar por sonda orogástrica y se efectuó colon por enema. El diagnóstico presuntivo fue íleo meconial, por lo que se inició manejo con enemas.

A las 24 horas de vida, se observó distensión e incremento del perímetro abdominal de 4 cm, dolor a la palpación, masa en el flanco derecho y ausencia de peristalsis. Durante los cuatro días siguientes continuó el tratamiento con enemas; no hubo evacuaciones y el perímetro abdominal se mantuvo en 37 cm. Se realizó tránsito intestinal, a través del cual se notó el paso del medio de contraste hasta el duodeno y el yeyuno, pero sin llegar al íleon.

A los seis días de vida, con diagnóstico prequirúrgico de oclusión intestinal, se le hizo laparotomía exploradora. Durante la intervención, se apreciaron las asas del intestino dilatadas, con meconio espeso en el íleon distal y el colon. El diagnóstico posquirúrgico fue íleo meconial. Llegó a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con asistolia, que se revirtió con maniobras, y 24 horas después sufrió paro cardiorrespiratorio irreversible.

Hallazgos anatomo-patológicos

Los hallazgos macroscópicos principales del estudio *postmortem* fueron: *a*) hígado (170 vs 100 g) verde con zonas amarillas necróticas rodeadas por un anillo de aspecto hemorrágico; *b*) riñones: izquierdo (14.5 vs 23.3 g) y derecho (16 vs 23.3 g) con zonas violáceas; al corte, se observaron papillas y áreas corticales hemorrágicas; *c*)

peritonitis meconial, plástica y purulenta con adherencias; *d*) hemorragia de la pared intestinal focal; *e*) atresia yeyunal tipo II, y *f*) hemorragia pulmonar multifocal.

Hallazgos histopatológicos principales

a) Tráquea y bronquios con hiperplasia de glándulas submucosas con dilatación de conductos excretores y secreción densa eosinófilica y de aspecto mucinoso intraluminal (Figura 1); *b*) colon ascendente e íleon con secreción densa intraluminal eosinófilica extensa y dilatación glandular focal, miocitólisis y peritonitis plástica intensa (Figura 2); *c*) páncreas con dilatación ductal focal, secreción densa eosinófilica en la luz de los conductos intralobulillares y acinos, y fibrosis intersticial (Figura 3), y *d*) hígado con fibrosis portal, proliferación de conductillos biliares con secreción intraluminal eosinófilica densa e infiltrado linfocitario portal y necrosis extensa multifocal (Figura 4).

Diagnósticos finales

Las enfermedades principales fueron atresia de yeyuno tipo II con peritonitis meconial y plástica.

La causa predisponente fue fibrosis quística (cambios microscópicos en el páncreas, las vías respiratorias, el hígado y el tubo digestivo).

Los diagnósticos secundarios fueron peritonitis plástica, manifestaciones microscópicas de choque, miocitólisis en el tubo digestivo, microatelectasias

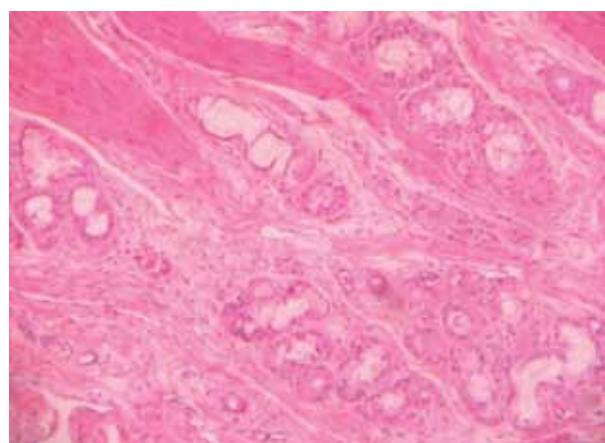
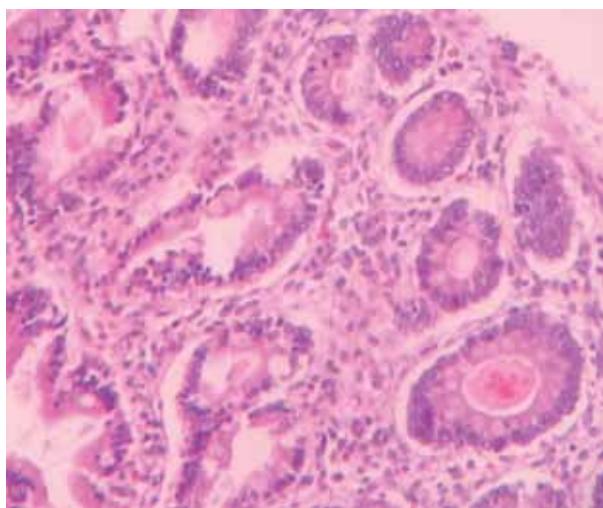
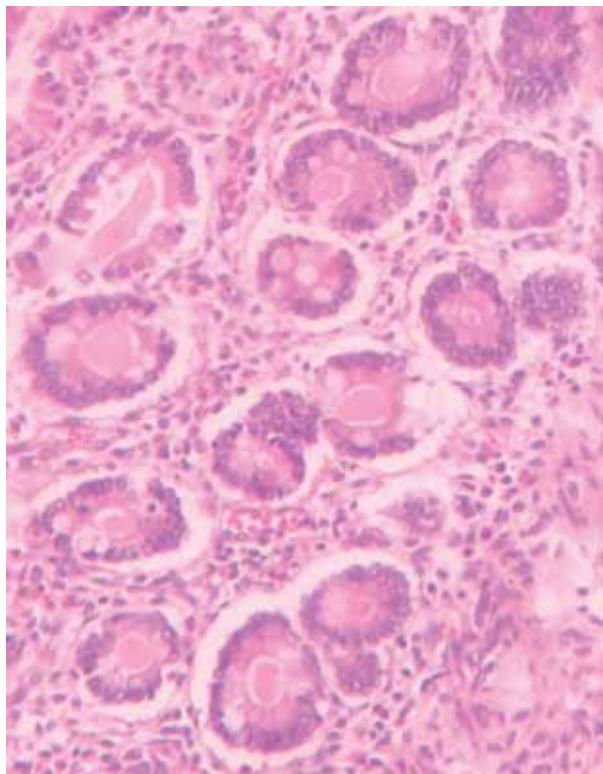
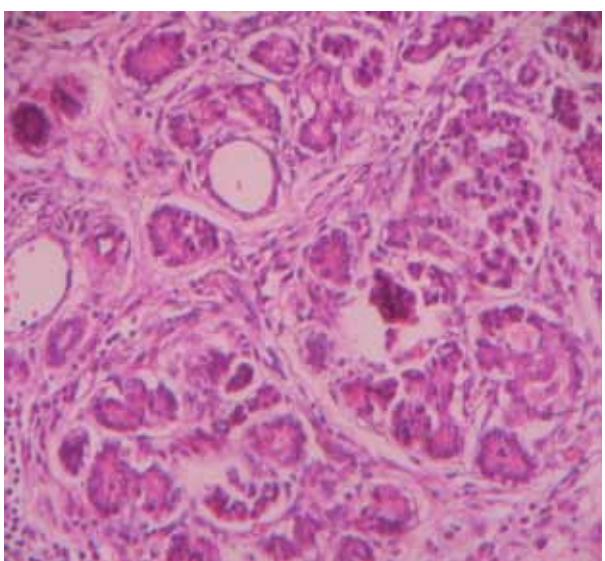
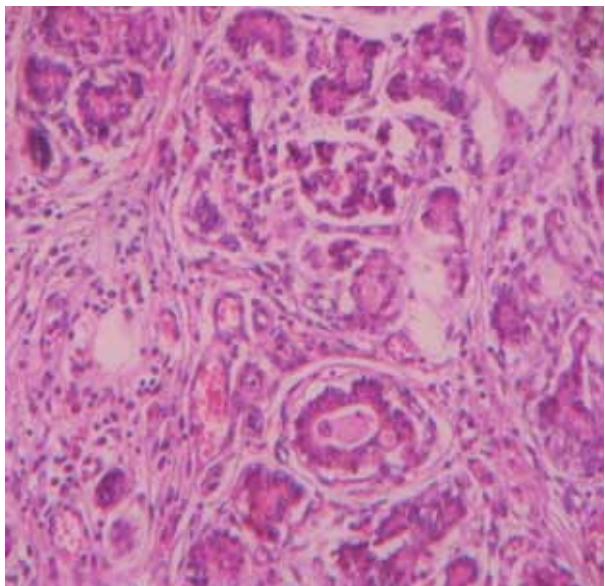


Figura 1. Tráquea y bronquios con hiperplasia de glándulas submucosas con dilatación de conductos excretores y secreción densa eosinófilica y de aspecto mucinoso intraluminal.



Figuras 2 y 3. Colon ascendente e íleon con secreción densa intraluminal eosinofílica extensa y dilatación glandular focal. Miocitólisis y peritonitis plástica intensa.

pulmonares, hígado con necrosis multifocal, necrosis cortical renal y hemorragia multifocal. La causa de la muerte fue el estado de choque.

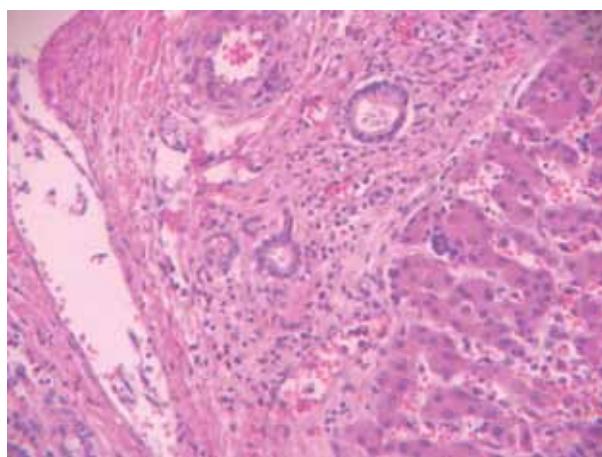
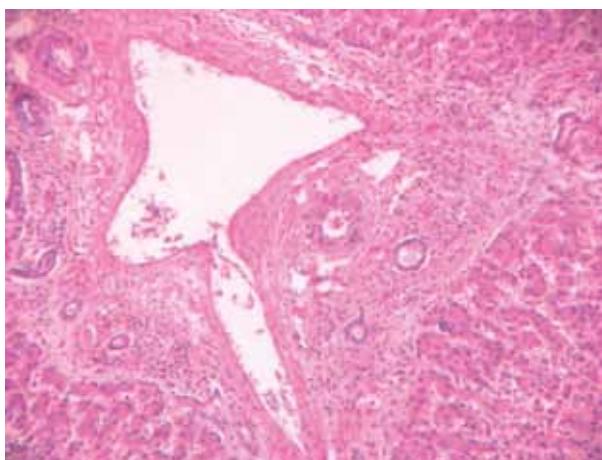


Figuras 4 y 5. Páncreas con dilatación ductal focal, secreción densa eosinofílica en la luz de conductos intralobulillares y acinos; fibrosis intersticial.

REVISIÓN

Etiología y patogénesis

Un grupo de investigadores liderados por Lap-Chee Tsui y John R Riordan, del Hospital for Sick Children, en Toronto, y por Francis S Collins, de la Universidad de



Figuras 6 y 7. Hígado con fibrosis portal, proliferación de conductillos biliares con secreción intraluminal eosinofílica densa e infiltrado linfocitario portal. Necrosis extensa multifocal.

Michigan, identificaron un gen responsable de la fibrosis quística. A la proteína codificada por este gen y relacionada con el gradiente del cloro la denominaron *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR); se localiza en el cromosoma 7q 31.2.²

La ausencia o defecto funcional de la proteína produce efectos en la hidratación de conductos epiteliales, y también predispone a mayor adherencia bacteriana.³

El resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de transportar cloruro. Esto explica la historia natural de la enfermedad en las glándulas sudoríparas, el aparato respiratorio, el páncreas, el aparato genital masculino y el sistema hepatobiliar.

Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR, cada paciente muestra las siguientes anormalidades en distintos grados:

- Concentración anormal de los iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestada por aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor.
- Incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociado con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular.
- Aumento en la susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*).

Se han descrito seis clases de mutaciones; las I a III son las más comunes y generalmente se relacionan con insuficiencia pancreática. En México, se han identificado 46 diferentes mutaciones que afectan a 77% de los cromosomas de la fibrosis quística.

Diagnóstico preimplantacional

El objetivo de este diagnóstico es determinar las características genéticas del embrión a partir de una sola célula obtenida mediante biopsia embrionaria, sin perjuicio para la viabilidad del mismo. Por consiguiente, se requiere la obtención de embriones mediante fecundación *in vitro*, el análisis de una célula de cada embrión y, por último, la selección de los que no tienen la enfermedad para su implante.²

Diagnóstico prenatal: se analiza el ADN de células de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico. Se realiza si los padres son portadores o si existe un hermano con fibrosis quística.

Estudio neonatal: se basa en el hecho de que las concentraciones séricas de tripsina de los enfermos con insuficiencia pancreática pueden ser incluso ocho veces mayores a lo normal; se analizan: tripsina, tripsinógeno o complejo tripsina 1-antitripsina. El primer estudio se realiza entre el primero y el quinto días de vida; si es positivo, se repite entre la segunda y la octava semanas; si las concentraciones se mantienen elevadas, se hace la prueba de Gibson y Cooke y estudio genético.⁴

Cuadro clínico

La mayoría de los casos de fibrosis quística se manifiestan con la tríada clásica:

- a) enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección agregada,
- b) insuficiencia pancreática exocrina,
- c) elevación en las concentraciones de Cl y Na en el sudor.⁵

Los recién nacidos afectados rara vez muestran síntomas respiratorios, aunque los menores de seis meses de edad pueden experimentar taquipnea, sibilancias, incremento del trabajo respiratorio, sobredistensión del tórax y atelectasias.⁶

En 10 a 20% de los pacientes, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Se produce por la impactación de meconio deshidratado en el íleo terminal, con un cuadro de obstrucción intestinal. Puede sospecharse antes del parto por ecografía u ocurrir al nacimiento con distensión abdominal progresiva y vómitos biliosos y falta o retardo en la eliminación de meconio en las primeras 24 a 48 horas de vida. La radiografía de abdomen suele revelar asas intestinales dilatadas, con áreas de aire mezclado con meconio deshidratado.⁷

Anatomía patológica

Los hallazgos macroscópicos son limitados y sólo sugestivos de fibrosis quística. Los hallazgos histopatológicos son variables e incipientes en recién nacidos con afección principal a glándulas mucosas, y se vuelven más evidentes al avanzar la enfermedad.

Se enlistan a continuación los más representativos:

- A. Páncreas: 93% de los casos tiene cambios histopatológicos. Antes de las 40 semanas puede verse normal o con disminución del radio acinar en relación con el tejido conectivo; a las seis semanas de vida, los cambios son más evidentes, el volumen acinar va disminuyendo y puede ser 25% menor a los cinco meses de vida. Se identifica material luminal en acinos y conductos, eosinófilico, que corresponde a secreción mucinosa positiva a la tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff); ocasionalmente contiene calcio.
- B. Tubo gastrointestinal: en recién nacidos, el íleo meconial se ha asociado como hallazgo patológico inicial de fibrosis quística (15 a 20%). La atresia intestinal (íleon, yeyuno, o ambos) afecta a 15-25% de los casos de fibrosis quística. En términos histopatológicos, en el estómago, intestino delgado, colon y apéndice cecal, los cambios sugestivos son: glándulas dilatadas con secreción intraluminal eosinófilica; en el intestino delgado, la hiperplasia de células caliciformes y de glándulas de Brunner; y cuando se asocia con estenosis o atresia intestinal: atrofia de mucosa, fibrosis, isquemia y cambios reparativos transmurales. La peritonitis meconial ocurre en 33 a 50% de los pacientes con fibrosis quística, debido a la perforación intestinal intrauterina.^{8,9}
- C. Hígado y vías biliares: 60% de los pacientes sufren alteraciones clínicas y morfológicas, como cirrosis biliar focal, manifestada por proliferación de conductos biliares dilatados con material eosinófilico intraluminal y áreas de fibrosis irregular portal e infiltración de linfocitos.
- D. Vías respiratorias: las manifestaciones morfológicas principales son: hiperplasia de glándulas submucosas bronquiales con moco espeso intraluminal, bronquiectasias, atelectasias, neumonía, obstrucción bronquial por moco y células inflamatorias que expanden las vías aéreas y que se extienden al parénquima pulmonar.^{10,11}

Tratamiento

Son cinco los pilares básicos del tratamiento de esta enfermedad: 1) tratar la infección y la inflamación, y reparar el aclaramiento mucociliar, 2) mantener un buen estado de nutrición, 3) tratar la insuficiencia del páncreas exocrino, 4) iniciar fisioterapia respiratoria y 5) detectar y tratar de manera oportuna las enfermedades concomitantes (diabetes, hepatopatía y osteopenia).

El germe que más frecuentemente (60%) se aísla en el esputo de los enfermos de fibrosis quística es *P. aeruginosa*.¹²

Existe gran interés en los antibióticos aerosolizados. Los beneficios potenciales de administrar antibióticos vía aerosol incluyen: el depósito directo en el sitio endobronquial de la infección, la disminución de la toxicidad, mejor relación costo-beneficio y mejor calidad de vida.⁶

En un estudio basado en evidencias de la Asociación Americana de Fibrosis Quística se recomienda, para tratar las manifestaciones pulmonares, administrar alfa dornasa inhalada (Pulmozymes[®]), que es una desoxirri-

bonucleasa recombinante que actúa como mucolítico, degradando el ADN.⁵

El gasto de energía incrementado en el paciente con fibrosis quística se debe a la insuficiencia pancreática, la malabsorción de nutrientes y la inflamación. La adecuada alimentación favorece la síntesis proteica. Últimamente se ha autorizado la administración de Kalydeco® (ivacaftor), el cual funciona como un potenciador, ya que facilita que el canal transporte más cloro; es particularmente útil en los casos de la mutación G551D, que representa sólo 4% de las mutaciones en Estados Unidos.¹³

Pronóstico

El pronóstico depende, en especial, del daño de la función respiratoria. Los pacientes con suficiencia pancreática tienen mejor pronóstico a largo plazo.⁷

Al incremento de la supervivencia han contribuido decisivamente los avances en la terapia digestiva y antibiótica, ya que se traducen en mejoría del estado nutricional y disminución de las infecciones respiratorias. Otro punto importante que ha influido en el aumento de la supervivencia ha sido la creación y organización de las unidades multidisciplinarias de fibrosis quística, constituidas por gastroenterólogos, neumólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, trabajadores sociales, microbiólogos y radiólogos expertos.

CONCLUSIONES

La fibrosis quística es un trastorno hereditario que produce secreciones mucosas viscosas en todas las glándulas exocrinas del organismo y concentraciones aumentadas

de electrólitos en las glándulas ecrinas. El líquido meconial siempre debe obligar a descartar padecimientos como la fibrosis quística.

REFERENCIAS

1. Collazo Mesa T. Cystic fibrosis: more frequent mutations in world population. La Habana: Centro Nacional de Genética Médica, 2008.
2. Girón-Moreno RM, Salcedo-Posada A. Monografías NEU-MOMADRID, Revista de Patología Respiratoria 2005;8.
3. Lay-Son G, Repetto G. Genética y fibrosis quística: desde el gen CFTR a los factores modificadores. Neumol Pediatr 2010;5:4-9.
4. Alfaro-Rojas AK, Atria-Machuca RP. Factores ambientales y su incidencia en la experiencia emocional del niño hospitalizado. Rev Ped Elec [en línea] 2009;6.
5. Lezana-Fernández JL. Fibrosis quística. Guías de diagnóstico y tratamiento. Neumol Cir Torax 2008;20(Suppl 31):395.
6. Sánchez DI, Pérez HMA, Boza CML, Lezana L. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. Rev Chil Pediatr 2001;72.
7. Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, comités y grupos de trabajo. Arch Argent Pediatr 2008;106(Supl 5):e01-52/e1.
8. Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny L. Potter's pathology of the fetus, infant and child. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007.
9. Stocker JT, Dehner LP, Weinberg RW, di Francesco E, et al. Pediatric Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
10. Häusler M, Heimann G, Biesterfeld S. Fibrosis. A general feature in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:236-239.
11. Escobar-Castro H. Importancia del tratamiento nutricional y enzimático en la fibrosis quística. Revista Gastrohnu 2010;12.
12. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Los 3 pilares de la fibrosis quística. Valencia; Federación Española contra la Fibrosis Quística, 2007.
13. Barber Z, Goulart M, Patrider M. Eastern Daylight Time. Los datos de un estudio de seguimiento de Kalydeco. 2012.