

# Manifestaciones de la fibrosis quística en el periodo neonatal, reporte de caso.

## *Clinical manifestations of cystic fibrosis in the neonatal period, case report.*

Barbara Gabriela Cárdenas del Castillo\*, Rita Enríquez Briceño\*\*, Moisés Edgardo Melgar González\*\*\*

### RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en población blanca, con una incidencia de 1/3000 a 1/8000. Se debe a una mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 y en la actualidad se han descrito más de 2,000 mutaciones en este gen. La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la expresión clínica. En los recién nacidos y lactantes, los signos y síntomas gastrointestinales, pancreáticos y hepáticos representan la presentación más común; entre el 80 y el 90% de los lactantes con íleo meconial tienen fibrosis quística. Se presenta el caso de un recién nacido aparentemente sano, que desde el primer día presentó vómitos repetidos y a partir del segundo día datos francos de obstrucción intestinal, se realizó laparotomía exploradora y se encontró obstrucción intestinal por meconio espeso, posteriormente se realizó abordaje por sospecha de fibrosis quística por la presencia de íleo meconial confirmándose el diagnóstico mediante la secuenciación del gen CFTR demostrando que el paciente presenta dos variantes patogénicas de fibrosis quística.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, íleo meconial, neonato.

### ABSTRACT

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease, most frequent in white population, with an incidence of 1/3000 – 1/8000. It's due to a mutation in the gene that codifies cystic fibrosis conductance regulator (CFTR) located in the long arm of chromosome 7 and nowadays there have been described more than 2,000 mutations in this gene. The nature of these mutations is related to the clinical manifestations. In newborns and infants gastrointestinal, pancreatic, and hepatic signs and symptoms represent the most common manifestations; 80 to 90% of the infants with meconial ileus have cystic fibrosis. Here we present the case of a newborn apparently healthy, who in his first day of life presented with repetitive vomiting and in his second day of life signs of intestinal obstruction. Exploratory laparotomy revealed thick meconium, we realized approach by CFTR gene sequencing confirming diagnosis of cystic fibrosis, demonstrating the presence of two pathogenic variants.

**Keywords:** Cystic fibrosis, meconial ileus, neonate.

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en población blanca, con una incidencia de 1/3 000 a 1/8 000. Se debe a una mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) que se encuentra en el cromosoma 7<sup>1</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenino producto de la gesta 1, ambos padres de 17 años, sanos, consanguinidad negada, noción del embarazo a las 11 semanas, control prenatal con 4 consultas, consumo de ácido fólico y hierro desde las 11 semanas, cursó con preeclampsia a partir de la semana 20 de gestación, 5 ultrasonidos reportados normales.

\* Médico pediatra neonatólogo, adscrito del servicio de neonatología

\*\* Médico pediatra, residente de quinto de año de neonatología

\*\*\* Médico pediatra, residente de quinto año de neonatología Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León

Correspondencia: rita.enriquez88@gmail.com

Fecha de entrega: 15/09/2022

Fecha de aprobado 29/09/2022

Nacimiento por cesárea por preeclampsia con datos de severidad, Apgar 8/9, Silverman Anderson de 0, solo requirió pasos iniciales, edad gestacional de 38.5 semanas por Capurro, con peso de 2.73 kg adecuado para la edad gestacional, talla de 47.5 cm y perímetro cefálico de 33 cm; exploración física normal, ingresa a sala de alojamiento conjunto.

En el transcurso del primer día de vida presentó regurgitación posterior a cada toma, exploración abdominal normal, al segundo día de vida presenta vómito de contenido biliar, se observó distensión abdominal, con red venosa colateral, ausencia de evacuaciones hasta el momento, al realizar estimulación rectal se encuentra ampolla rectal vacía, ausencia de meconio, únicamente salida de moco blanco por el ano. Se ingresa a sala de cuidados intensivos neonatales para estudio de obstrucción intestinal, a su ingreso perfil bioquímico y biometría hemática normal, radiografía de abdomen con distensión de asas, aparentemente correspondiente a intestino delgado. Se inició tratamiento con enemas, continuando con ausencia de evacuaciones.

A los 4 días de vida se realiza laparotomía exploradora con diagnóstico prequirúrgico de probable atresia de íleon. Durante la cirugía se encontró dilatación de íleon y yeyuno, obstrucción distal por meconio espeso de consistencia pétreo que no permitía el paso del contenido más proximal, se realizó corte a 15 cm proximal a la válvula ileocecal y se realizó extracción manual, se realizó ileostomía en escopeta. A los 9 días de postoperatorio el paciente continuaba sin gasto por ileostomía, con gasto biliar por sonda orogástrica y con distensión abdominal, se realizó una segunda intervención quirúrgica donde se retiran adherencias, se resecan 16.5 cm de íleon distal y se realiza nueva ileostomía. Después de 8 días se iniciaron enemas evacuantes con solución salina, a los 10 días estímulo enteral con solución salina y a los 14 días de postoperatorio inició alimentación con fórmula extensamente hidrolizada, presentando gasto fecal elevado que se trató con loperamida.

Durante su estancia se realizó estudio por sospecha de fibrosis quística asociada a íleo meconial, se realizaron dos muestras de tamiz metabólico al primer y octavo día de vida con reporte de tripsinógeno inmunorreactivo en 156 ng/ml y 132 ng/ml

respectivamente motivo por el cual se solicitó secuenciación completa del gen CFTR donde se reportó resultado compatible con fibrosis quística ya que se identificaron dos variantes patogénicas (cambio de aminoácidos p.Phe508del y p.Gyl542Ter). La prueba de cloruros en sudor fue diferida al contar con el resultado de la prueba molecular, también se realizó cuantificación de elastasa fecal que fue menor a 200 mg/g y se inició terapia de remplazo de enzimas pancreáticas con mejoría en la cantidad y consistencia del gasto fecal. El paciente fue dado de alta al mes de vida y continua el seguimiento a cargo de cirugía pediátrica, gastroenterología pediátrica y neonatología.

## DISCUSIÓN

### Antecedentes históricos.

Las primeras descripciones histopatológicas de la FQ se realizaron en el siglo XVI, en 1595, por Peter Paaw en Holanda. En 1952, Bodian elaboró la hipótesis acerca de la patogenia de la FQ explicando que secreciones anormalmente espesas taponarían los conductos excretores de las glándulas exocrinas produciendo fibrosis y destrucción del pulmón, páncreas, conductos deferentes e hígado. Fue hasta 1985 que se localizó el gen responsable de la FQ por un grupo de investigadores liderados por Lap-Chee Tsui y John R Rioridan, del Hospital for Sick Children, en Toronto, y por Francis S. Collins, en la Universidad de Michigan. A la proteína codificada por este gen y relacionada con el gradiente del cloro la denominaron cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)<sup>2</sup>.

### Patogénesis

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales. Al producirse una mutación en el gen codificador el transporte de iones en las células es defectuoso produciendo secreciones anormalmente espesas y deshidratadas lo que provoca la obstrucción de los conductos del páncreas, glándulas salivares, epidídimo, intestino, bronquios, y bronquiolos. Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en seis clases funcionales. Hasta la fecha, se han reportado más de 2,000 mutaciones CFTR diferentes; la más común, F508del, representa el 70% de todas las mutaciones<sup>3</sup>.

**Manifestaciones clínicas**

La manifestación clínica más reconocida de la FQ es la enfermedad pulmonar obstructiva progresiva caracterizada por episodios recurrentes de tos, neumonía o sinusitis, sin embargo, es una enfermedad que no solo afecta al sistema respiratorio y puede tener otras manifestaciones clínicas<sup>4</sup> (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística

Respiratorias	Gastrointestinales	Otras manifestaciones sistémicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos crónica productiva</li> <li>• Colonización de la vía aérea inferior</li> <li>• Neumonía recurrente</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Pansinusitis crónica</li> <li>• Poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mala absorción de grasas y proteínas</li> <li>• Desnutrición, falla de medro</li> <li>• Íleo meconial</li> <li>• Síndrome de obstrucción distal</li> <li>• Ictericia colestásica/obstructiva</li> <li>• Cirrosis biliar focal</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Pancreatitis recurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Deshidratación hiponatémica</li> <li>• Alcalosis hipoclorémica</li> <li>• Deficiencia de vitaminas A, D, E y K</li> <li>• Dermatitis por deficiencia de zinc</li> <li>• Infertilidad masculina</li> </ul>

En los recién nacidos y lactantes los signos y síntomas gastrointestinales, pancreáticos y hepáticos representan la presentación más común; entre el 80 y el 90% de los lactantes con íleo meconial tienen fibrosis quística. Las manifestaciones clínicas del íleo meconial ocurren dentro de las primeras 48 horas de vida y se caracterizan por vómitos de contenido biliar, distensión abdominal o la ausencia de evacuaciones<sup>5</sup>.

**Diagnóstico**

El cribado neonatal para fibrosis quística comenzó en Estados Unidos en la década de 1980 mediante la cuantificación del tripsinógeno inmunorreactivo en sangre. A la fecha esta prueba es el principal método de diagnóstico con una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 99.6% y permite detectar la enfermedad antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas ya que se realiza entre los primeros 3 y 5 días de vida. Si el nivel de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre se detecta elevado, se repite la prueba dos semanas después de la primera para ver si aún sobrepasa el límite normal y realizar a continuación una prueba de cloruro en sudor.<sup>6,7</sup>

La prueba de cloruro en el sudor se puede realizar entre los 7 y 14 días de vida, los valores  $\geq$  de 60 mmol/L se consideran diagnóstico de fibrosis quística, valores entre 40-59 mmol/L es un diagnóstico dudoso.

Posterior a la cuantificación de tripsinógeno inmunorreactivo por encima del rango considerado positivo también está indicado realizar pruebas de ADN para detectar mutaciones del gen CFTR para y así confirmar el diagnóstico <sup>8,9</sup>.

**Tratamiento**

Es tratamiento y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística es mediante el manejo multidisciplinario que está encaminado a la rehabilitación respiratoria con tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar y tratamiento de la infección e inflamación crónica de la vía respiratoria, terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas, soporte nutricional adecuado (suplementación de vitaminas liposolubles, zinc y sodio) y la detección precoz y tratamiento de las enfermedades asociadas a la FQ, como: diabetes, osteopenia y/o hepatopatía. Últimamente han aparecido nuevas terapias que buscan corregir la expresión del defecto genético que actúan mejorando la funcionalidad de la proteína CFTR.<sup>10</sup>

**CONCLUSIÓN**

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que puede diagnosticarse antes de la presentación de las manifestaciones clínicas mediante el cribado neonatal, sin embargo, una de sus principales manifestaciones en la etapa neonatal como lo es el íleo meconial puede manifestarse generalmente dentro de las primeras 48 horas de vida, por lo que debemos estar atentos y ante la presencia de datos de obstrucción intestinal debemos tener en cuenta la posibilidad de un íleo meconial y tener presente que un gran porcentaje de pacientes con este diagnóstico padecen fibrosis quística.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. A. Salcedo Posadas. Gartner, R.M. Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Sociedad española de fibrosis quística. Sociedad española de neumología pediátrica. Sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2019
2. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis]. Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;39(1):36-42.

- 3.- Brown S, White R, Tobin P. Keep them breathing Cystic\_fibrosis pathophysiology, diagnosis and treatment. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(5):23-27.
- 4.- Moreno CY, Sánchez ZDR, Alemán VP, et al. Fibrosis quística neonatal. *Rev Esp Med Quir*. 2013;18(1):69-74.
- 5.- Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis in the Newborn. *Neoreviews*. 2019 Jan;20(1):e12-e24.
- 6.- Ibarra González I, Gutiérrez Morales G, Vela Amieva M, Castillo Mogel JA, Herrera Pérez LA, Caamal Parra G, Herrera Maldonado N, García Flores EP. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. *Acta Pediatr Mex*. 2018;SI(39):35S-46S.
- 7.- Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, Sánchez-Malo MJ, Martín-de-Vicente C. Neonatal cystic fibrosis screening: Analysis and differences in immunoreactive trypsin levels in newborns with a positive screen. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Jul;95(1):11-17.
- 8.- Montgomery GS, Howenstine M. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 2009 Aug;30(8):302-9
- 9.- Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb;42(2):55-67.
- 10.- Jaques R, Shakeel A, Hoyle C. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2020 Nov 26;15(1):690.