

# Un caso de fibrosis quística del páncreas (\*)

## "Estudio clínico y bioquímico"

Por los Dres.:

YAMIL KOURI Y LIANE BORBOLLA (\*\*)

Desde que Dorothy Andersen<sup>1</sup> en 1938, llamó la atención sobre la fibrosis quística del páncreas y describió gran número de pacientes, mucho se ha trabajado sobre esta causa de malnutrición. La enfermedad ha recibido distintos nombres, últimamente se le llama también "mucoviscidosis" término introducido por Farber<sup>2</sup> para indicar que se trata de una enfermedad sistémica caracterizada por un defecto básico de las glándulas secretoras, principalmente de mucus. Su etiología permanece sin conocerse. Sabemos que es de origen congénito, hereditario y transmitida como un carácter recesivo mendeliano<sup>3</sup>. Al ser los padres portadores, la descendencia tendrá un 25% homocigótico que padecerá la enfermedad, otro 50% que será portador (lo cual es a veces demostrable por los electrólitos del sudor) y otro 25% sano, no portador. Al parecer solamente se ha publicado un caso en la literatura cubana de una niña de 6 meses de edad por Sala Panisello y colaboradores<sup>4</sup> en 1953. Por lo tanto el que presentamos, de una niña de dos meses de edad, portadora de un grave síndrome de mala absorción sería el segundo en nuestro país.

(\*) Trabajo del "Hospital Docente Cte. Fajardo", Departamento de Investigaciones endocrinológicas, Investigaciones bioquímicas y del Departamento de Pediatría.

(\*\*) Agradecemos la ayuda técnica de Carlos de la Cámara.

La hemos estudiado exhaustivamente demostrando una insuficiencia pancreática intensa.

### HISTORIA CLINICA

M.G., H.C.—357456, blanca, femenina, de dos meses de edad, procedente de La Habana, ingresa en el Servicio por diarreas crónicas.

*Historia de la enfermedad actual:* La niña presentó 10 a 12 deposiciones diarias, amarillentas, mal olientes, desde el 2do. día de nacida. A veces tiene diarreas semilíquidas, o pastosas, de color grisáceo, brillantes, notando la madre que eran grasosas, siendo difícil el lavado de los pañales. Recibió todas clases de leche, pasando del Babeurre a maternizada; de ésta a leche de vaca entera acidificada y después leche de chiva y semi descremada sin que se notara mejoría. Este cuadro digestivo iba acompañado de cólicos y sudoración profusa. En dos ocasiones, presentó estados catarrales ligeros que cedieron sin tratamiento.

Al mes, al añadir gotas de vitaminas en la dieta, las deposiciones se hicieron mucho más brillantes. En todo este proceso, la niña no ha tenido ni vómitos ni fiebre.

*Antecedentes prenatales:* 4to. embarazo a término, durante el mismo la madre tuvo vómitos y anemia que fueron tratados.

*Antecedentes del parto:* Eutócico, institucional, presentación cefálica.

*Antecedentes neonatales:* Llanto al nacer, no cianosis, peso: 6  $\frac{3}{4}$  lbs. tuvo vómitos, algunos teñidos de sangre, el mismo día del nacimiento, que cedieron con tratamiento y a las 24 horas, se le nota disnea, siendo puesta en cámara de oxígeno durante día y medio, mejorando posteriormente. A las 40 horas de nacida, no había expulsado meconio, se realizó enema evacuante, comenzando a defecar normalmente.

*Desarrollo psicomotor:* Dentro de límites normales para la edad.

*Vacunaciones:* ninguna.

*Antecedentes patológicos personales y alimentación:* Referidos en la historia.

*Antecedentes patológicos familiares:* Padre: vivo de 39 años, madre: 28 años, padece de estreñimiento. Embarazos: 4; abortos: 2 espontáneos, de 3 meses ambos; partos: 2 a término; una hermana de 3 años, sana al parecer.

Abuelos maternos: abuela viva de 50 años, asmática, abuelo 55 años, sano. Abuelos paternos: abuela muerta a los 65 años por embolia cerebral, abuelo vivo de 75 años, sano.

*Examen físico general:* Peso: 8 libras 6 onzas, talla: 55 cms., circunferencia cefálica: 38 cms. Índice de Wilkins: SS/SI: 36/21: mayor de la lactante pequeña de 2 meses 6 días de edad, algo irritable al examen que presenta una distrofia pura de 2º grado. Piel pálida, seca, foliculitis de la cara, mancha mongólica. Mucosas hipocoloreadas, tejido celular subcutáneo: no infiltrado, fateras y ganglios linfáticos: nada a señalar.

*Examen físico regional y por aparatos:* Cabeza de configuración normal; fontanela anterior: 2 x 2 cms., posterior: 1 x 1 cm. Cara: nevus plano en raíz de la nariz, muy discreto grado de hipertelorismo, epicantus fisiológico;

orejas de implantación normal, paladar ojival. Fórmula dentaria: 0/0. Cuello: algo corto, de ambos lados se palpan tumefacciones medianas que lucen formar cuerpo con los esternocleidomastoideos que parecen corresponder a hematomas. Tórax: aspecto y configuración normal. Aparato respiratorio: normal. Aparato circulatorio: choque de punta palpable en 5to. espacio intercostal izquierdo a nivel de línea medio-clavicular, auscultación nada a señalar, pulso: 130/ minuto. Arterias periféricas palpables. Aparato digestivo: abdomen algo globuloso, hígado: borde inferior rebasa 2 cms. el reborde costal derecho. Sistema hematolinfopoyético: nada a señalar. Aparato génito-urinario: nada a señalar. Sistema nervioso: reflectividad: normal, tono muscular normal, psiquismo algo irritable, llanto débil.

*Exámenes complementarios:*

*Hemograma:* hematíes: 3.560.000/ mmc., hemoglobina: 8.45 g./100 ml., leucocitos: 8.500/ mmc., segmentados: 43%, eosinófilos: 2%, linfocitos: 54%, monocitos: 1%, oligocromía: xx, anisocitosis: xx., eritrosedimentación: 2 en 1ra. hora. Constantes corpusculares: volumen corpuscular medio: 77.61 micras cúbicas, hemoglobina corpuscular media: 24.18 micromicrogramos, concentración corpuscular hemoglóbica media: 31.15%. Proteínas totales: 5.5 g./100 ml., serina: 3.5 g./100 ml., globulina: 2.0 g./100 ml., glicemia: 80 mg./100 ml., urea: 27 mg./100 ml., colesterol: 168 mg./100 ml., Lípidos totales: 370 mg./100 ml., Proteínas por electroforesis: Serina: 55%, alfa 1 globulina: 4%, alfa 2 globulina: 8%, betaglobulina: 12%, gamma globulina: 21%, orina: normal.

*Heces fecales:* de color grisáceo, muy abundantes, brillantes, pastosas, muy fétidas. Peso de 24 horas de heces: 200 g. y 300 g., peso muy aumentado para la edad, no parásitos; gram en heces fecales: bacilos gram negativos 50%,

bacilos gram positivos: 50%, coprocultivo: *Proteus vulgaris* y *Escherichia Coli*.

**Placa de pulmones:** signos discretos de neumonitis parahiliar.

**Tránsito intestinal:** no hay lesiones gastroduodenales, ligero retardo en la evacuación gástrica, tránsito intestinal retardado, alteraciones funcionales motoras en intestino delgado (signo de clumping).

En resumen, lactante distrófica de 2 meses de edad, con síndrome diarreico crónico, esteatorrea que empezó en los primeros días de vida, con anemia microcítica hipocrómica, neumonitis discreta y alteraciones nutricionales de intestino delgado que se observan en cualquier tipo de desnutrición del lactante.

Pensamos en la posibilidad de fibrosis quística del páncreas e hicimos pruebas especiales que son las siguientes:

#### MÉTODOS DE ESTUDIO

Los electrólitos fueron determinados en el sudor diariamente a través de un período de dos semanas. Se ensayó la pilocarpina como estimulante de la secreción sudorípara. Estudiamos el contenido electrolítico en diversas partes del cuerpo, obteniendo resultados variables. Los cloruros se dosificaron por el método de Schales y Schales<sup>5</sup>, el sodio y potasio en fotómetro de llama Beckman DU. Asimismo se hizo la prueba de contacto de Shwachman<sup>6</sup> diariamente y a distintos intervalos después de lavar las manos de la niña. Estas pruebas fueron también llevadas a cabo sobre la madre de la paciente.

Las enzimas pancreáticas se dosificaron tanto en sangre como en contenido duodenal y heces fecales; la amilasa según método de Somogyi<sup>7</sup>, la lipasa por el método de Comfort y Osterberg<sup>8</sup>, la tripsina según Andersen y Early<sup>9</sup>. Además se estudiaron las constantes físicas del líquido duodenal.

Determinamos el contenido de grasa en las heces de la paciente relacionán-

dolo con el contenido graso de su dieta, según el método de King<sup>10</sup>. Se administró Lipiodol para comprobar la absorción de las grasas en el intestino y se dosificó el contenido de Iodo en la orina excretada durante 24 horas<sup>11</sup>.

Por último estudiamos la absorción de las proteínas administrando gelatina y

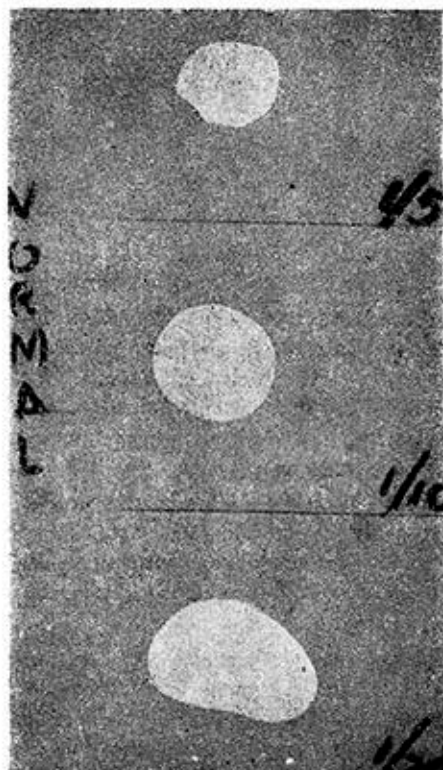


FIG. No. 1.—Prueba de la tripsina en las heces fecales de una persona normal. La tripsina presente ha digerido la gelatina de la placa, a todas las diluciones.

dosificando la prolina en el plasma de acuerdo con Gould y Shwachman<sup>12</sup>. (Ver Figs. 6 y 7.)

#### RESULTADOS

La prueba de contacto de electrólitos del sudor preconizada por Harry Shwachman<sup>6</sup> resultó negativa en todos los controles, siendo siempre positiva intensa en la niña objeto del estudio. (Fig. 1).

Aunque no tiene un valor absoluto, la recomendamos como una fácil prueba de despistaje. La madre de la enferma tuvo una prueba *medianamente positiva*, por lo cual conjuntamente con

un ligero aumento de los electrólitos del sudor, debemos valorarla como portadora del gene de la mucoviscidosis.

Los electrólitos del sudor presentan las siguientes características:

CUADRO I  
ELECTROLITOS EN EL SUDOR

	Cloruros (mEq./l.)	Sodio (mEq./l.)	Potasio (mEq./l.)	Prueba de Shwachman
Normal	23.30	36.00	5.80	Negativa
Paciente M. G.				
Espalda	76.07	108.00	6.80	Positiva XXX
"	68.00	104.10	9.10	Positiva XXX
"	72.40	58.80	7.00	Positiva XXX
"	73.20	70.20	8.10	Positiva XXX
"	85.80	54.00	5.90	Positiva XXX
Paciente M. G.				
Pierna	50.40	28.00	18.00	Positiva XXX
"	69.20	67.70	11.10	Positiva XXX
"	53.60	60.00	9.00	Positiva XXX
"	74.10	77.70	6.60	Positiva XXX
Paciente M. G.				
Pecho	32.20	20.50	18.30	Positiva XXX
"	65.10	89.80	8.30	Positiva XXX
"	68.80	64.80	8.50	Positiva XXX
"	76.40	75.00	9.80	Positiva XXX
Madre	42.00	81.30	6.3	Positiva XX

CUADRO II  
ELECTROLITOS EN EL SUDOR: CONCLUSIONES

	Cloruros (mEq./l.)		Sodio (mEq./l.)		Potasio (mEq./l.)	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango	Promedio	Rango
Paciente						
Espalda	75.09	68.06—85.00	72.02	54.00—108.00	7.4	5.9—9.6
Paciente						
Piernas	61.8	50.4—74.1	58.3	28.4—77.3	11.1	6.6—18.0
Paciente						
Pecho	59.8	32.2—76.1	62.5	20.5—89.8	11.2	8.3—18.3
Normal	1-60	32 ± 4	10-50	30 10	12	1.08
Encontrado						
Fibrosis Quística	50-160	106 ± 4	60-190	133 6.4	18	1.08

### RESULTADOS:

a) Tanto los cloruros como el sodio y el potasio se encuentran aumentados.

b) Pero este aumento es mayor para los cloruros.

c) Las cifras obtenidas de la espalda muestran cifras más significativas que las de las piernas y el pecho.

En cuanto a las enzimas pancreáticas en el suero están disminuidas tanto la amilasa como la lipasa mientras que en el contenido duodenal existe amilasa

bían absorberse en un 94-98% y solo lo han hecho en un 85%.

*Absorción de las proteínas:* Es necesario establecer el retardo de la absorción sanguínea de los aminoácidos derivados de la ingestión proteica debido a la falta de las proteinasas pancreáticas en los niños que sufren de la enfermedad. Utilizamos para lograr este propósito el método publicado por Gould y Shwachman<sup>12</sup>, el cual consiste en la administración de una solución acuosa de 1.5 g. de gelatina por kilogramo de peso. La gelatina contiene

CUADRO III  
ENZIMAS PANCREATICAS EN EL SUERO

	Amilasa (Somogyi)	Lipasa (Confort y Osterberg)
Paciente M. G.	2.7 Unidades	Consumió 0.63 ml. KOH
Normal	80-180 Unidades	Menos de 2.0 ml.

Conclusión: Mínimas cantidades de amilasa, la lipasa se halla en el límite inferior.

CUADRO IV  
ENZIMAS PANCREATICAS EN EL LIQUIDO DUODENAL

	Amilasa	Tripsina	Lipasa (ml. N/20KOH ml.)
Paciente M. G.	100.00 U.	No contiene (>180')	No contiene
Normal	80-180 U.	<5'	5.5 - 267.0

Conclusión: Amilasa dentro de límites normales, tripsina y lipasa ausentes. (Fig. 2.)

y hay ausencia total de lipasa y tripsina. (Ver Cuadro III y Figs. 1, 2 y 5.)

*Estudio de las grasas en las heces:* Según Parsons<sup>13</sup> el contenido de grasas en las heces no debe exceder el 25% y los niños normalmente absorben el 94 al 98% del ingreso de grasas. En esta niña analizamos el contenido de grasa de su dieta exclusivamente a base de leche maternizada (Lactógeno) el cual resultó de 50 g. cada 24 horas. La cantidad de grasas en las heces fecales de la paciente por 24 horas fue de 7.4 gramos. Lo cual nos indica un déficit en la absorción de las grasas las cuales de-

de 17-19% de prolina y 14% de hidroxiprolina. Esto es seguido de la dosificación de la prolina en el suero. En los casos normales se nota un aumento de la concentración de la prolina a las 2½ horas de la ingestión de gelatina. (Figura 3.) En la paciente no hay aumento de prolina en el suero lo que nos indica una disminución de la absorción de las proteínas.

*Prueba del lipiodol:* Se administraron 10.0 ml. de lipiodol por vía oral, dosificando el iodo en la orina a diferentes intervalos. La absorción del aceite iodado fue normal. (Fig. 4.)

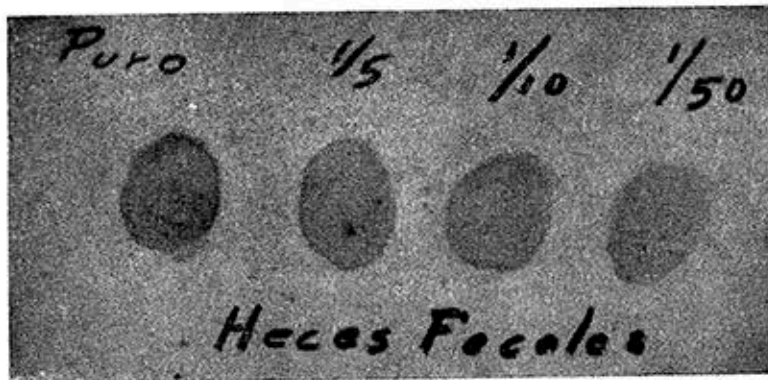


FIG. No. 2.—Prueba de la tripsina en las heces fecales de la niña con fibrosis quística del páncreas. La muestra aplicada tanto en forma pura como en varias diluciones no ha digerido a la placa de gelatina lo cual indica ausencia de tripsina.

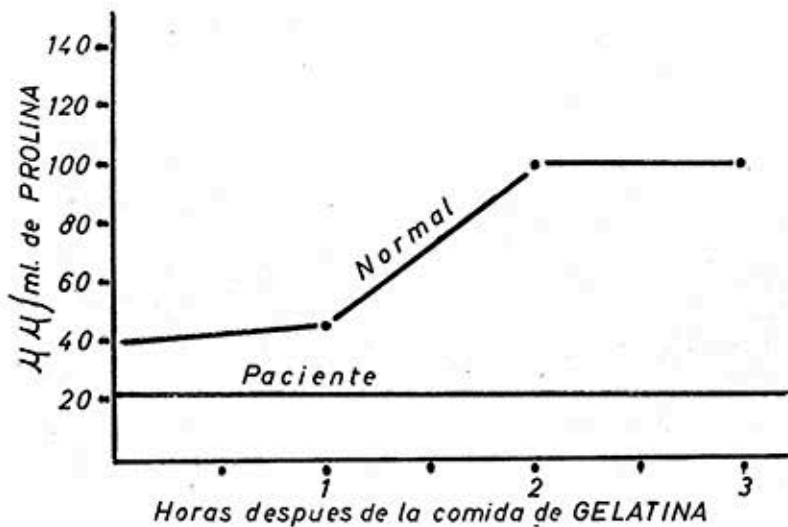


FIG. 3.

#### DISCUSION

Hemos estudiado las profundas alteraciones metabólicas en una niña con un síndrome de fibrosis quística del páncreas. En esta paciente sobresalen los síntomas digestivos siendo mínimos los respiratorios (neumonitis).

También demostramos un déficit en la absorción de las grasas así como un marcado retardo en la digestión y absorción de las proteínas, todo lo cual se refleja en el estado general de la

enferma que nos muestra un retardo ponderal en relación con los percentiles normales<sup>14</sup>. El peso de ella es de 8 lbs., 6 onzas, 50 percentil: 12.4 lbs., 10 percentil: 9.8 lbs., talla: 55 cms., 50 percentil: 59.5 cms., 10 percentil: 55.8 cms., la talla está menos alterada que el peso. En lo referente a la etiología de la pancreatitis fibroquística, actualmente se trata de demostrar un fallo en el metabolismo proteico intermedio, lo cual provocaría a su vez el au-



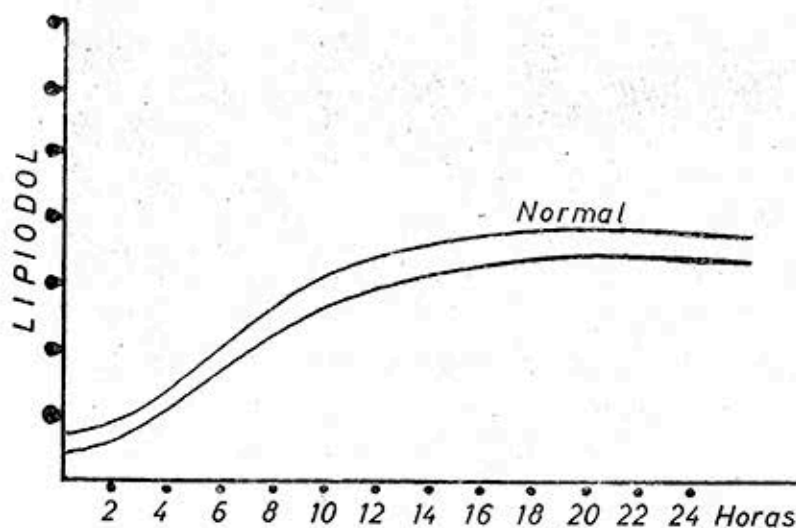


FIG. 4.

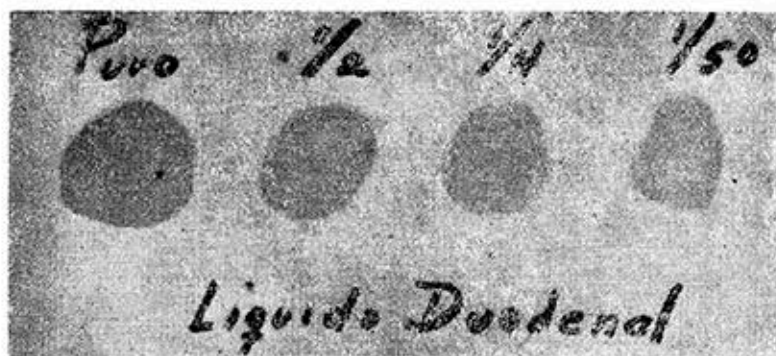


FIG. 5.—Prueba de la tripsina en el líquido duodenal de la niña con fibrosis quística del páncreas. El contenido duodenal aplicado tanto en forma pura como en diversas diluciones no ha digerido la placa de gelatina lo cual indica ausencia de tripsina.

mento de la viscosidad del producto de las glándulas secretoras de mucus. La falta de determinado elemento químico, o su exceso, es el que desencadenaría todas las manifestaciones clínicas especialmente de insuficiencia exocrina pancreática y neumatopía crónica<sup>15</sup>. Pero permanece aún sin demostrar.

#### RESUMEN

Presentamos un caso de fibrosis quística del páncreas en una niña de dos meses de edad, que estudiamos desde

un punto de vista clínico, bioquímico y metabólico. Comprobamos que los electrolitos del sudor estaban aumentados por encima de los valores normales. La prueba de Shwachman de contacto fue positiva en la madre de la paciente considerando que es portadora del gene recesivo de la enfermedad. Las enzimas pancreáticas estaban disminuidas tanto en suero como en líquido duodenal. Había una ausencia de tripsina y de lipasa. Encontramos un alto contenido



FIG. No. 6.—Prueba de Shwachman en la mano de la niña con fibrosis quística del páncreas. El exceso de cloruros presente en el sudor de la paciente ha producido un característico precipitado blanco de cloruro de plata de gran intensidad.

de grasas en las heces y lo comparamos con el contenido de grasa de su dieta demostrando una absorción muy baja. La absorción de proteínas era extraordinariamente disminuida ya que no aumentó la prolina sérica después de la administración de una comida de gelatina.

#### SUMMARY

We present a case of Cystic Fibrosis of the Pancreas in a 2 months-old girl, which was completely studied from the clinical, biochemical and metabolic point of view.

We established the sweat electrolytes were above normal limits. Shwachman's test was positive. The patient's mother is considered as carrier for the recessive Fibrocystic gene. The pancreatic enzymes were depressed both in serum and duodenal fluid. There was an absence of trypsin and lipase. We established a high fat content in the feces and related this to the fat content of the



FIG. No. 7.—Prueba de Shwachman Positiva+++ en el pie de la misma paciente.

diet demonstrating a very low absorption.

Also the protein absorption was extremely depressed as demonstrated by an absence of increase of Proline in serum after the ingestion of a gelatin meal.

#### RESUME

Nos présentons un cas de fibrose kystique du pancréas chez une enfant âgée de deux mois, que nous avons complètement étudié du point de vue clinique, biochimique et métabolique.

Nous établirent que les électrolytes de la sueur étaient augmentés bien au-dessus des valeurs normales. La preuve de Shwachmann de contact fut positive. La mère de la petite malade est considérée comme porteuse du gène récessif de la maladie. Les enzymes pancréatiques étaient très basses dans le sérum et liquide duodénal. Il y avait une absence de trypsine et de lipase. Nous établirent qu'il y avait un chi-



ffre élevé de graisses dans les fèces, en le comparant à celui de la diète de l'enfant nous démontrâmes une absorption très diminuée. L'absorption des

proteines était aussi diminuée comme le prouva l'absence d'augmentation de proline dans le sérum après l'ingestion d'un repas de gélatine.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Andersen, D.H.*: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical pathologic study, *Am. J. Dis. Child.*, 56:344, 1938.
- 2.—*Farber, S.*: Some organic digestive disturbances in early life, *J. Michigan M. Soc.*, 44:587, 1945.
- 3.—*Yi-Yung Hsia, D.*: Inborn errors of metabolism, The Year Book Publishers, Inc., Chicago, 1959, p. 196.
- 4.—*Sala Panisello, F., de Córdova, A. y Blair, J.D.*: Enfermedad fibroquística del páncreas mucoviscidosis, *Rev. Cubana Pediat.*, 15:565, 1953.
- 5.—*Schales, O. and Schales, S.S.*: A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids, *J. Biol. Chem.*, 140:879, 1941.
- 6.—*Shwachman, H. and Gahn, N.*: Studies on cystic fibrosis: Simple test for detection of excess chloride on skin, *New Engl. J. Med.*, 255:999, 1956.
- 7.—*Somogyi, M.*: Micromethods for the estimation of diastase, *J. Biol. Chem.* 125: 399, 1938.
- 8.—*Comfort and Osterberg*: Serum and duodenal lipase, *J. Lab. and Clin. Med.*, 20:271, 1934.
- 9.—*Andersen, D.H. and Early, M.V.*: Method of assaying trypsin suitable for routine use in diagnosis of congenital pancreatic deficiency, *Am. J. Dis. Child.*, 63:891, 1942.
- 10.—*King, E.J.*: Micro analysis, Grune & Stratton, Third Ed., New York & London, 1956.
- 11.—*Silverman, F.N. and Shirkey, H.C.*: Fat absorption test using iodized oil, with particular application as a screening test in the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas, *Pediatrics*, 15:143, 1955.
- 12.—*Gould, P.S. and Shwachman, H.*: Studies on cystic fibrosis of the pancreas, determination of plasma proline following protein feeding as a diagnostic test for pancreatic insufficiency, *Am. J. Dis. Child.* 91:584, 1956.
- 13.—*Parsons, L.G.*: Celiac disease, *Am. J. Dis. Child.*, 43:1293, 1932.
- 14.—*Stuart, H.C.*: Studies of Child health and development, Department of maternal and child health, Harvard School of Public Health, in Nelson W. E.: Textbook of Pediatrics, seventh Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia & London, 1959.
- 15.—*Kouri, Y.H.*: Studies on the cause of cystic fibrosis of the pancreas, Harvard School of Biochemistry, Boston, 1958.