

## CYSTIC FIBROSIS IN A YOUNG ADULT WITH RECURRENT PANCREATITIS.

*Fibrosis quística en adulto joven con pancreatitis recurrente.*

Veloz Ochoa Ximena<sup>1</sup>, Santillán Haro Ángel<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> MD, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador. (<https://orcid.org/0000-0002-6403-5910>)

<sup>2</sup> MPH, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador. (<https://orcid.org/0000-0003-1656-9798>)

**Article Info:** Received 28 March 2021; Accepted 09 May 2021

**DOI:** <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v5i5.1887>

**Corresponding author:** Veloz Ochoa Ximena

**Conflict of interest:** No conflict of interest.

### Abstract

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que afecta al cromosoma 7, codificador de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Su incidencia es muy variable llegando a alcanzar mayores cifras en población caucásica y la supervivencia tiende a ser mayor en países desarrollados, con sistemas de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, en relación a países de Latinoamérica. Se conocen más de 2000 mutaciones con fenotipos leves, moderados y severos, su mayoría de presentación en edad pediátrica, sin embargo su diagnóstico puede ser tardío en edad adulta y asociarse a fenotipos poco usuales, sin afectación respiratoria. Se presenta el caso de adulto joven con cuadro de pancreatitis recurrentes que luego de un exhaustivo estudio fue diagnosticado con fibrosis quística.

**Palabras clave:** Fibrosis quística; fibrosis quística pancreática; proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease that affects chromosome 7, encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR). Its incidence is highly variable, reaching higher figures in the Caucasian population and survival tends to be higher in developed countries, with early diagnosis and timely treatment systems, in relation to Latin American countries. More than 2000 mutations known with mild, moderate and severe phenotypes, most of them presenting in pediatric age, however their diagnosis can be late in adulthood and associated with unusual phenotypes, without respiratory involvement. We present the case of a young adult with recurrent pancreatitis who, after an exhaustive study was diagnosed with cystic fibrosis.

**Key words:** Cystic Fibrosis; pancreatic cystic fibrosis; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

### Introduction

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, cuya mutación afecta al gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) el cual codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR).<sup>1</sup>

Las primeras descripciones patológicas de esta enfermedad fueron realizadas a partir de 1595 por Peter Pauw, y en lo posterior por médicos como Georg Seger, Gerardus Leonardus Blasius, Nils Rosen von Rosenstein, quienes coincidían con hallazgos compatibles con cirrosis pancreática en infantes con diarrea, retraso del crecimiento, delgadez, astenia, manos y pies edematizados y abdomen distendido.<sup>2</sup>

Hasta entonces se reconocía como una enfermedad pediátrica, sin embargo Frederic Chopin un reconocido compositor y pianista, quien falleció a la edad de 39 años, de quien se sospecha había tenido fibrosis quística, esto relacionado con su historia familiar, infecciones respiratorias recurrentes, diarrea crónica e infertilidad.<sup>2</sup>

En 1936, el pediatra Guido Fanconi von Grebel, utilizó el término "fibrosis quística" por primera vez para describir la

asociación de insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica en niños.<sup>2</sup>

Dorothy Hansine Andersen 1938, describió la enfermedad y los cambios histológicos en el páncreas de los niños, denominándolo "fibrosis quística del páncreas" para distinguirlo de otras enfermedades digestivas.<sup>2,3</sup>

En 1945, el patólogo pediátrico Sydney Farber acuñó el término "mucoviscidosis", para referirse a un deterioro generalizado de la producción de mucosa, que no solo afectaba al páncreas.<sup>2</sup>

Al año siguiente, Dorothy H. Andersen realizó una serie de estudios en familiares de pacientes con FQ, llegando a la conclusión de que se trataba de una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva.<sup>1,3</sup>

Paul di Sant'Agnesse en 1948 se percató de una notable pérdida de sal en el sudor de pacientes con FQ, al descubrir anomalías en los electrolitos, fue posible que Gibson y Cooke, perfeccionaran años más tarde la prueba del sudor, de gran utilidad para el diagnóstico de FQ hasta la actualidad.<sup>2</sup>

Su incidencia es variable, siendo mayor en caucásicos 1:2.500 a 1:3.000 recién nacidos (RN), que en no caucásicos 1:17.000 RN.<sup>4</sup>

En países latinoamericanos como en Perú, se estima que 1:9.000 a 1:15.000 niños que nacen tienen Fibrosis Quística<sup>5</sup>, en Chile 1:4.000 RN, en Argentina, 1:4.500 RN.<sup>4</sup>

En Ecuador se estima una incidencia de 1:11.252 RN, sin embargo se considera que existe un subdiagnóstico del 80% aproximadamente.<sup>4</sup>

Según esta prevalencia estimada, en Ecuador debería haber al menos 29 casos nuevos cada año de pacientes con FQ, lo que significa que al menos 290 casos nuevos deberían haber sido diagnosticados en la última década.<sup>6</sup>

La sobrevivencia de estos pacientes en Latinoamérica es muy variable, se considera que en promedio pueden alcanzar la segunda década de la vida. En países desarrollados, la detección temprana y tratamiento adecuado, ha logrado elevar dicha expectativa de vida hasta 38 a 41 años aproximadamente.<sup>3, 4, 6</sup>

A continuación se describe el caso de un adulto joven cuya presentación inicial de fibrosis quística fue pancreatitis agudas recurrentes.

#### Anamnesis.

Paciente de sexo masculino de 20 años, nacido y residente en la ciudad de Quito, Ecuador. Sin antecedentes familiares de importancia, niega enfermedades respiratorias o digestivas durante su infancia. Niega consumo de alcohol, tabaco u otras drogas y no refiere antecedentes quirúrgicos.

Presentó tres episodios de pancreatitis aguda sin etiología filiada en menos de año y medio, todas requirieron hospitalización en diferentes casas de salud; posterior a lo cual modifica hábitos alimentarios reduciendo el consumo de grasas.

Ingresa al Hospital General Docente de Calderón por cuarto episodio de dolor abdominal, con una puntuación de escala análoga del dolor de 10/10, localizado en epigastrio, irradiado en hemicinturón izquierdo hacia región subescapular, acompañado de náusea, que llega al vómito por varias ocasiones, sin causa aparente y niega síntomas respiratorios.

#### Examen físico.

Ingresa taquicárdico, normotenso, afebril, a la auscultación cardiopulmonar sin patología aparente, abdomen suave, depresible, doloroso a la palpación profunda en epigastrio, ruidos hidroaéreos presentes, signo de Murphy y signos de irritación peritoneal negativos.

#### Estudios complementarios.

Se realizaron biometría hemática, que evidenció leucocitosis y neutrofilia, elevación de hematocrito, sin alteración de azoados en la química sanguínea, ni signos de hipoxemia. El perfil hepático fue normal, las enzimas pancreáticas mayores a 3N, colesterol, triglicéridos, calcio iónico y paratohormona normales. En la radiografía de tórax no se observó derrame pleural, ni signos de patología respiratoria previa.

Las escalas pronósticas de gravedad fueron APACHE II de 2 puntos, Marshall 2 puntos, BISAP 0 puntos.

Mediante ecografía se logra descartar litiasis vesicular, con un colédoco de 3.7 mm, sin dilatación de la vía biliar intra o extra hepática.

Se analizan los estudios realizados del 2017 al 2018, ya que no se logra recabar información sobre el primer episodio en diciembre de 2016, los mismos que se resumen en la **Tabla 1**.

Hasta el momento ningún estudio previo logró filiar la etiología de las pancreatitis, se descartó etiología metabólica, por fármacos, alcohólica. Se realizó una colangio resonancia magnética tras su tercer episodio de pancreatitis aguda en marzo de 2018, la cual reveló hallazgos sugestivos de una variante anatómica, tipo páncreas divisum, debido a la dudosa presencia de ducto pancreático ventral e irregularidad con ectasia de ducto pancreático dorsal y se descartó litiasis vesicular o micro litiasis.

Se complementa estudio con Colangiopacreatografía retrógrada endoscópica en agosto de 2018, pero no reportó ninguna malformación o colédoco litiasis.

Ante la sospecha de una enfermedad autoinmune se realiza IgG4 y anticuerpos antinucleares (ANA) los cuales fueron normales.

**Tabla 1: Estudios serológicos realizados 2017-2018.**

Examen	abr-17	mar-18	ago-18	sep-18
Amilasa (U/l)	533,4	268	432	
Lipasa (U/l)	4504	574	995,6	
Triglicéridos (mg/dl)	110	106	109,3	
Calcio iónico (mmol/l)	0,9	1,1	1,2	
Paratohormona (pg/ml)				38
IgG4 (mg/dl)				1100
Anticuerpos antinucleares				No reactivo

**Fuente:** Historia clínica, Hospital General Docente de Calderón. 2019.

**Elaboración:** Ximena Veloz. 2019.

En noviembre de 2018 se realiza ultrasonido endoscópico pancreato-biliar, el cual demostró cuatro signos parenquimatosos y uno ductal, con un valor predictivo positivo mayor al 85% para pancreatitis crónica.

Se planteó la posibilidad de fibrosis quística efectuándose el test de sudor, cuyo resultado fue de 81 mEq/l. Al mismo tiempo se solicitó estudios tomográficos de tórax, sin patología aparente; un espermograma el cual reportó una disminución importante de la cantidad de espermatozoides, pero no azoospermia.

Dos exámenes adicionales de test de sudor confirmaron el diagnóstico con cifras de 110 y 102 mEq/l.

El paciente superó de manera favorable el episodio actual de pancreatitis y fue derivado a tercer nivel para manejo multidisciplinario.

Debido a limitaciones económicas y laboratorios moleculares en el país, no fue posible identificar el tipo de mutación.

El paciente no ha presentado nuevos episodios de pancreatitis y se mantiene en seguimiento.

### Discusión.

El caso expuesto es relevante, puesto que al encontrarnos frente a un paciente con pancreatitis agudas recurrentes sin un diagnóstico etiológico, no basta con el tratamiento del episodio agudo, sino lograr determinar la causa de dichos episodios.

El estudio debe iniciar por descartar litiasis o micro litiasis, como causa más frecuente, seguida de causas metabólicas, asociadas a consumo de alcohol o drogas. Las variantes anatómicas, enfermedad autoinmune y de origen genético son poco usuales, pero no por ello deben ser descartadas.<sup>7,9</sup>

El canal de cloro CFTR, se expresa en el epitelio de glándulas exocrinas en pulmones, hígado, páncreas y su disfunción total o parcial aumenta la viscosidad de las secreciones y desencadena los procesos patológicos en los tejidos donde se expresa.<sup>10,12</sup>

El CFTR, además de controlar el transporte de cloruro, regula otros canales iónicos como ENaC, ORCC, CaCC, Cl/HCO<sub>3</sub>.<sup>4,10-12</sup>

El CFTR en el páncreas se expresa en las células ductales y facilita el intercambio de Cl<sup>-</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, a nivel apical, normalmente la concentración de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> es mayor, debido a que se requiere un pH alcalino.<sup>10,11</sup>

Esta alcalinidad también actúa como un medio de protección para que las enzimas pancreáticas no se activen de manera prematura en el tejido pancreático.<sup>10,11</sup>

La mutación de CFTR ocasiona una mayor concentración de Cl<sup>-</sup>, con aumento de la viscosidad de las secreciones, obstrucción intra ductal, activación enzimática intra-pancreática, inflamación, formación de tejido fibrótico, además de ocasionar muerte celular por daño mitocondrial derivando en pancreatitis crónica y finalmente insuficiencia pancreática.<sup>11</sup>

Se han logrado identificar más de 2000 variantes de mutaciones del canal CFTR en todo el mundo, las siguientes son mutaciones encontradas en la población ecuatoriana: F508 del, G85E, G330E, A455E, G970S, W1098X, R1162X y N1303K, H609R.<sup>3,6,13</sup>

El test del sudor se considera el gold estándar para el diagnóstico de fibrosis quística.<sup>3-6</sup>

Algunos genotipos asociados con efectos fenotípicos leves tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis que los pacientes con genotipos asociados con fenotipos moderados-graves.<sup>3,13</sup>

Algunos hallazgos en la colangio resonancia magnética, inicialmente sugerían una malformación a nivel de los conductos pancreáticos. Aunque con CPRE y ultrasonido endoscópico se logró descartar páncreas divisum (PD), cabe recalcar que se ha estudiado la asociación de pancreatitis aguda (PA) con PD en portadores de mutaciones del CFTR.<sup>14</sup>

Choudar I, y colaboradores, reportaron que el 22% de los pacientes con PA y PD eran portadores de la mutación CFTR y esta alteración del gen CFTR resultaría en un aumento de viscosidad de la secreción pancreática, que acentúa la dificultad del flujo por el conducto de menor calibre y por la papila menor, hace al sujeto susceptible de presentar episodios de PA.<sup>14</sup>

La evidencia disponible sobre su presentación en la edad adulta es limitada. En un estudio realizado por D'Ascenzo María Virginia, et al, en el 2018, se analizaron 81 pacientes con fibrosis quística, 63 fueron diagnosticados en la edad pediátrica y tan solo 18 en edad adulta; de este último grupo, el 33.3% presentó pancreatitis crónica.<sup>15</sup>

Algunas mutaciones del CFTR corresponden a fenotipos típicos, con compromiso respiratorio y afectación grave, pero existen otros con compromiso extra-pulmonar, de presentación variable leve a moderada, que suelen manifestarse en edad adulta y en su mayoría con suficiencia pancreática.<sup>3,13</sup>

Los datos epidemiológicos en Ecuador, al igual que en la mayoría de países se enfocan a la edad pediátrica, hasta el momento no existen casos documentados de fibrosis quística en pacientes adultos, por ello el presente reporte de caso clínico tiene por objetivo contribuir y fomentar estudios sobre FQ en este grupo etario.

Entre las limitaciones para la detección de fibrosis quística se encuentra la dificultad para un diagnóstico temprano, falta de personal capacitado que tenga conocimiento sobre

enfermedades raras, no existen programas de búsqueda activa y si los hay no todos cuentan con las pruebas de laboratorio y moleculares necesarias, ya que sus costos suelen ser elevados y poco accesibles.<sup>6</sup>

La fibrosis quística es una enfermedad que no tiene un tratamiento curativo, la importancia de su diagnóstico oportuno se relaciona con reducir el riesgo de complicaciones fatales, sobre todo en aquellos que presentan fenotipos típicos con predominio respiratorio, y en el caso de afectación pancreática evitar la progresión a pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática; su tratamiento debe ser multidisciplinario y en la medida de lo posible por un equipo de expertos en unidades especializadas.

#### Financiación.

El presente trabajo no tuvo ningún tipo de financiamiento.

#### Referencias:

- Engjom T, Erchinger F, Lærum BN, Tjora E, Gilja OH, Dimcevski G. Ultrasound Echo- Intensity Predicts Severe Pancreatic Affection in Cystic Fibrosis Patients. *PLoS ONE*. 2015. 10(3): e0121121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372286/>
- Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(1):36-42. <https://www.elsevier.es/en-revista-gastroenterologia-hepatologia-english-edition-382-articulo-historical-compilation-cystic-fibrosis-S2444382415000085>
- Fielbaum O. Manejo Actual De La Fibrosis Quística. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2017; 28(1) 60-71. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-actual-de-la-fibrosis-S0716864017300159>
- Ministerio de Salud Pública. Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Ecuador: MSP; 2013. <https://salud.gob.ec>
- Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Fibrosis Quística - Versión extensa -. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2018. Serie Guía Práctica Clínica N° 03-2018. <https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp/guias-de-practica-clinica>
- González-Andrade Fabricio. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon*. 17 Dec. 2018; 4 (12) e01050. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018317201>
- Sánchez E, García A, Albillos A. Manejo actual de la pancreatitis aguda idiopática y la pancreatitis aguda recurrente. *Rev Clin Esp*. 2019; 219(5):266-274. <https://www.revclinesp.es/es-manejo-actual-pancreatitis-aguda-idiopatica-articulo-S0014256519300438?newsletter=true&code=i93EGmZDNJI2AkvIYUdj4wLehbSFc>
- Czul F, Coronel E, Done JA. Una actualización de pancreatitis crónica: artículo de revisión. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017; 37(2):146-55. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292017000200007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000200007)
- Löhr J, et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5(2) 153–199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344786/>
- Ratjen F, Bell S, Rowe S. et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1, 15010. <https://www.nature.com/articles/nrdp201510>
- Saint-Criq V, Gray M. A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74:93–115. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-016-2391-y>
- Madácsy T, Pallagi P and Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas. *Front. Physiol*. 2018; 9:1585. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01585/full>
- Chee Y, et al. Type of CFTR Mutation Determines Risk of Pancreatitis in Patients With Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*. 2011; 140:153–161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923678/>
- Sedano R, Jiménez A, Berger Z. Páncreas divisum y pancreatitis – su importancia en la práctica cotidiana. *Gastroenterol Latinoam*. 2018; 29 (1): 21-26. <https://gastrolat.org/pancreas-divisum-y-pancreatitis-su-importancia-en-la-practica-cotidiana/>
- D'Ascenzo M. V, et al. Fibrosis quística como enfermedad en la adultez. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018; 48(1):29-34. <http://actagastro.org/fibrosis-quistica-como-enfermedad-en-la-aduldez/>