

FACULTAD DE MEDICINA - ESTUDIO GENERAL DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Disexocrinia generalizada

Comentarios a un caso de Mucoviscidosis en un adulto

R. García-Damborenea y B. Pinto-Mateos

RESUMEN

Se presenta un caso de mucoviscidosis incompleta en un adulto diagnosticado por la sintomatología clínica respiratoria y las alteraciones electrolíticas del sudor.

La etiopatogenia de este proceso, con las teorías existentes hasta la fecha, se revisan sistemáticamente.

La mucoviscidosis ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años, sobre todo en lo que se refiere a sus aspectos bioquímico, anatomopatológico y diagnóstico, merced a las cuales nuestro concepto sobre dicha enfermedad ha sufrido algunas modificaciones, ampliándose considerablemente.

En la presente publicación ofrecemos un caso visto en nuestra clínica que consideramos de interés, dada la rareza con que se da entre nosotros, por tratarse de una mucoviscidosis tardía, sin manifestaciones familiares.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO MUCOVISCIDÓTICO

Las glándulas exocrinas mucosecretoras

Cualquier tipo de glándula de secreción externa contiene:

- 1) Porción secretora (cuerpo glandular).
- 2) Porción excretora (conductos).

Las distintas variedades de glándulas van a referirse, bien al número o forma de las porciones secretoras, bien al número de conductos excretores o bien a la naturaleza del producto segregado.

La porción secretora se halla constituida por una agrupación de células, a modo de pequeños racimos, en cuyo centro queda un reducido espacio libre, la luz glandular, donde se vierte el producto segregado.

Según el tipo de células que entren en la constitución de dicho saco y según el producto que elaboren, se distinguen tres tipos de acinis glandulares: serosos, mucosos y mixtos. Glándulas serosas son aquellas en las que todos los acines son de tipo seroso. Al contrario ocurrirá en las mucosas. Por último, se denominan glándulas mixtas aquellas en cuya constitución entran a formar parte acinis serosos y mucosos.

Las porciones excretoras están formadas por células prismáticas que se agrupan constituyendo las paredes de un sistema de conductillos cilíndricos a través de los cuales el producto segregado va a ser conducido al exterior.

La constitución anatómica de los conductos excretores no es uniforme, pudiendo distinguirse varias zonas en ellos según su situación, su calibre y su estructura (Esquema 1).

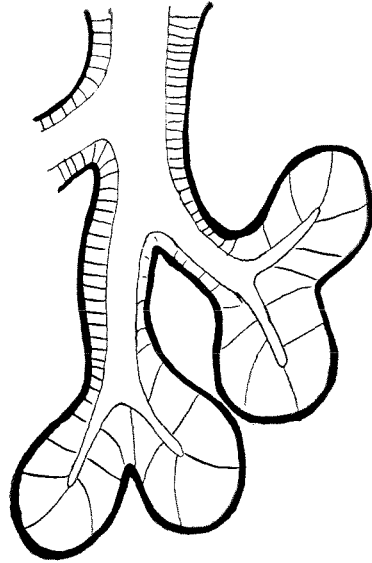
Las células secretoras de moco pueden tener tres tipos de localizaciones:

I.—Porción secretora de diversas glándulas mucosas o mixtas (submaxilares, sublinguales, glándulas de Brünner y glándulas bronquiales).

II.—Porción ductal de hígado y páncreas.

III.—Glándulas seromucoides (sudoríparas, parotídeas y lagrimales).

En la porción secretora de estas últimas existen, fundamentalmente, dos tipos de células: una clara y otra oscura¹. Esta última presenta variaciones en su coloración con las técnicas de tinción para mucopolisacáridos (Hale, Schiff, etc.), conteniendo gran número de vacuolas llenas de moco, lo que prueba una elevada



Esquema 1

actividad secretora² (células seromucosas de Leblond)¹⁷.

La célula clara, por el contrario, contiene muy pocas vacuolas y no reacciona con las técnicas que evidencian los mucopolisacáridos. En su vecindad existen gran cantidad de conductillos intercelulares¹.

La porción excretora de la glándula se encuentra constituida por un tubo en cuya pared existen dos capas de células. La más superficial contiene un ribete cuticular con multitud de filamentos. La capa más profunda o basal muestra gran número de digitaciones intercelulares³.

El producto elaborado por estas glándulas se halla constituido fundamentalmente por gran cantidad de mucopolisacáridos, agua y mínimas proporciones de electrolitos. En conjunto, el producto que se excreta es hipotónico, mientras que la glándula en su porción secretora elabora un producto isotónico. Esta disminución de la osmolaridad en el producto segregado, que se realiza

mientras éste se dirige hacia el exterior, tiene lugar, fundamentalmente, merced a una reabsorción de electrolitos a nivel de los conductos excretores ⁴. En condiciones normales, la cantidad de electrolitos eliminada por el sudor viene a ser de: K, 1-1,5 mEq/l.; Na, 20-40 mEq/l. y Cl, 1-50 mEq/l.

Juntamente con los electrolitos se excreta moco y pequeñas cantidades de nitrógeno, glucosa, etc.

Una alteración del mecanismo de la secreción externa es la que va a conducir al desarrollo del proceso mucoviscidótico. Cada día existe una mayor inclinación a considerar que la alteración primaria reside en una anormal secreción de moco. Todas aquellas glándulas en que el proceso asienta, son productoras de moco ³. Además, ha podido comprobarse que, en estos enfermos, la secreción mucosa, que aparece muy espesada y con un notable aumento en su viscosidad, presenta alteraciones en su composición.

Composición del moco y sus alteraciones

La constitución del moco ha sido estudiada en el jugo duodenal, encontrándose que está formado por complejos de prótidos y carbohidratos, denominados mucopolisacáridos. La porción hidrocarbonada es un fucomucopolisacárido en cuya constitución entran hexosa, hexosamina, gran proporción de fucosa y ácido siálico ⁶.

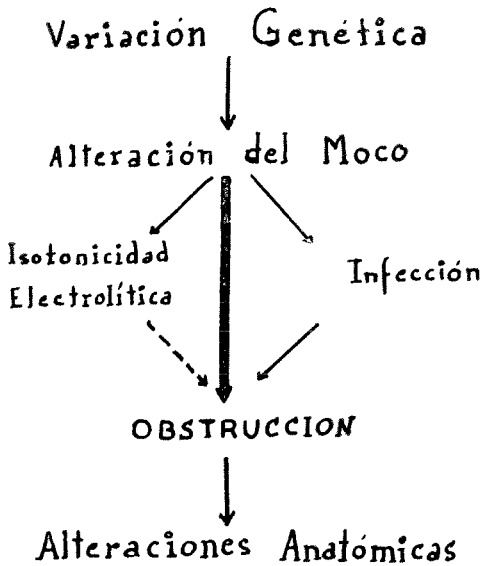
Por medio de precipitaciones fraccionadas han podido separarse 4 porciones de diferente solubilidad en el alcohol. Los análisis de dichas fracciones en individuos normales dieron seis azúcares: galactosa, manosa, fucosa, glucosamina, galactosamina y ácido siálico, que formaban dos tipos de mucopolisacáridos. Estos dos tipos tenían en común: galactosa, fucosa,

glucosamina y a. siálico. El primer grupo, formado por las fracciones A y B (las menos solubles en alcohol) poseía galactosamina; y el otro grupo más soluble, constituido por las fracciones C y D, presentaba manosa.

En análisis realizados en el jugo obtenido por aspiración duodenal, de los mucoviscidóticos, ha podido comprobarse que cualitativamente no existen diferencias respecto a los componentes del moco que aparecen en los individuos normales y que ya hemos indicado. Sin embargo, hay diferencias cuantitativas; o sea, que la proporción entre los distintos componentes de cada fracción no es la misma que en los normales. Así, la relación fucosa-ac. siálico está aumentada: hay un descenso en la proporción de ac. siálico, mientras que aumenta la fucosa.

Las fracciones C y D contienen cantidades equivalentes de galactosa y manosa y una sola hexosamina, la glucosamina. Las A y B contienen también glucosamina y además galactosamina, en idénticas cantidades, aproximadamente, pero la hexosa presente es la galactosa. A su vez la proporción de ac. siálico es diferente, siendo la fracción A quien lo tiene en menor proporción ⁷.

Por otra parte, en los mucoviscidóticos es diferente el comportamiento de estas fracciones con el alcohol ⁶. El mucopolisacárido precipita mucho más fácilmente que en los individuos normales y se desnaturaliza irreversiblemente, sobre todo en lo que se refiere a las fracciones A y B, que son las más pobres en ac. siálico. No hay que olvidar que el ac. siálico es el único componente hidrofílico de la parte hidrocarbonada del mucopolisacárido. Todo esto acarrea una más fácil precipitación del moco en los conductos secretores. No hay ninguna razón, en prin-



Esquema 2

cipio, para no pensar que alteraciones similares puedan producirse en las restantes glándulas mucosecretoras del organismo.

Cuando genéticamente se producen las alteraciones del moco citadas se van a crear tres fenómenos que fácilmente podemos evidenciar:

I.—Alteraciones electrolíticas en la composición del producto eliminado.

II.—Predisposición para las infecciones.

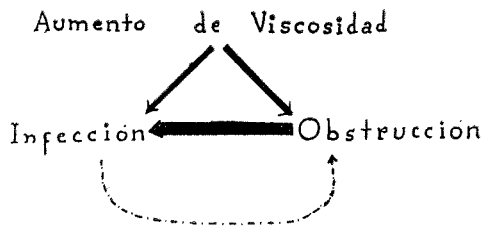
III.—Obstrucción glandular, con repercusión anatómica ulterior. Este último fenómeno es un resultado, no sólo de las alteraciones en el moco, sino también de los otros dos (Esquema 2).

I.—Alteraciones electrolíticas

Los mucopolisacáridos se comportan como polielectrolitos o anfólitos y pueden, en determinado momento, producir una sal o una base, según el medio en que se encuentren. En el caso de una alteración mucopoli-

sacárida cuantitativa, es fácil que los electrolitos sean agrupados por el poder anfólitico del moco, con lo cual se originaría un producto incapaz de ser reabsorbido por la porción excretora. Al mismo tiempo, la intensa actividad hidrofílica del mucopolisacárido puede hallarse alterada, dejando gran cantidad de agua en libertad, lo que condicionaría el aumento de los electrolitos en el producto excretado ³. Esta elevación en las glándulas sudoríparas de estos enfermos alcanza valores que son siempre superiores a 50 para el cloro, pudiendo en algunos casos alcanzar los 150-200 mE/l.

A pesar de ser, estos posibles mecanismos, importantes en la producción de las alteraciones electrolíticas, no deben ser los únicos. Una disminución del tubo excretor, en su longitud, puede influir en el sentido de crear una incapacidad para la



Esquema 3

reabsorción electrolítica. Existen algunos datos a favor de que en la mucoviscidosis pudieran aparecer alteraciones de este tipo, fundamentalmente comparando la estructura de la porción excretora del hombre con la de otros animales ⁵. En el gato, la secreción al exterior es hipotónica, o sea, no sufre ninguna modificación a nivel de la porción excretora. Comparando la longitud de su tubo excretor con la del hombre se ve que es bastante más corto. Esta

variación podría ser la base estructural de la diferente composición entre el producto segregado en la glándula y el que se elimina al exterior. En los mucoviscidóticos no se ha demostrado que aparezca alguna alteración en la porción excretora que fuera la que condicionara las modificaciones de su secreción en lo que se refiere a los electrolitos; sin embargo, es posible que pueda existir. Bien sea por alteraciones primarias en el moco o por modificaciones en la porción excretora de la glándula, el resultado final es un aumento en la eliminación de Cl, Na y K.

II.—*Predisposición para las infecciones*

Como hemos dicho anteriormente, las principales alteraciones en el moco de los individuos afectados de una mucoviscidosis residen en una alteración cuantitativa en su composición y una mayor facilidad para ser desnaturalizado, con aumento de su viscosidad. Estos hechos pueden conducir a una alteración en el mecanismo de drenaje glandular, con lo cual se produce la obstrucción. El proceso obstructivo, junto con el aumento en la viscosidad, forman un círculo vicioso en el que se asienta la infección. De tal forma que el aumento de la viscosidad conduce a la obstrucción e infección y a su vez la obstrucción favorece y es aumentada por el proceso infeccioso (Esquema 3). La flora que *normalmente* coloniza el árbol respiratorio, la piel y el tubo intestinal, se encuentra aumentada en todos aquellos individuos afectados por una mucoviscidosis. Fundamentalmente, la flora saprófita del árbol respiratorio se halla formada por estafilococo aureus y pseudomona aeruginosa⁹. El equilibrio de la flora bacteriana normal es una situación inestable y, en virtud de ello, la menor variación puede

condicionar su mutación antigénica, transformándole en patógena¹⁰. El estafilococo aureus, coagulasa positivo, es el germen que mayor apetencia tiene por estos individuos, de tal forma que el 90 por 100 de las infecciones respiratorias son producidas por él.

III.—*Obstrucción*

Por los factores de espesamiento del moco e infección, se camina reiteradamente a la obliteración de la luz glandular. La primera obstrucción actúa como mecanismo reactivado de las sucesivas, repercutiendo sobre la estructura de la glándula.

En todos aquellos lugares en que la luz glandular ha sido taponada parcialmente se crea un mecanismo valvular para la entrada y salida de los productos de secreción o del aire. La obstrucción incompleta produce un aumento de la presión dentro de la glándula, en el segmento infra-obstructivo. En principio esto va a acarrear una dilatación en el acini y parte del conducto excretor, que progresará merced a la hiperpresión e infección⁶. En los primeros momentos esta dilatación sirve como mecanismo de reserva que trata de evitar la obturación. Sin embargo, esto condiciona la aparición de una presión negativa en el interior del acini, con lo que se produce un desequilibrio entre dicha presión negativa y la hiperpresión relativa del conducto excretor situado por encima de la obturación⁸. Estos hechos, a su vez, facilitan la infección en virtud de que el asiento de los gérmenes es favorecido por la desproporción de presiones en el interior de un conducto. Por sucesivas dilataciones y obstrucciones se conduce a la obturación completa del conducto excretor de la glándula. En este momento, al no ser abolido el mecanismo secretor, se produce un

acúmulo de moco en el interior de la glándula hasta formar un quiste ¹¹.

Relaciones entre los cuadros histológico y clínico

En un principio, el desconocimiento de estos hechos en los mucoviscidóticos condujo a describir las lesiones en los distintos órganos como cuadros aislados. En este camino, lo primeramente citado fué la alteración pancreática, que dió nombre a la enfermedad y que, unida a las lesiones pulmonares, constituyó un síndrome durante varios años.

Hoy día, nuestro concepto de la enfermedad se ha ampliado, siendo considerado como una afección general en la que existe una alteración en el mecanismo de la secreción externa, pudiendo aparecer repercusiones en todos aquellos órganos que posean glándulas exocrinas (piel,

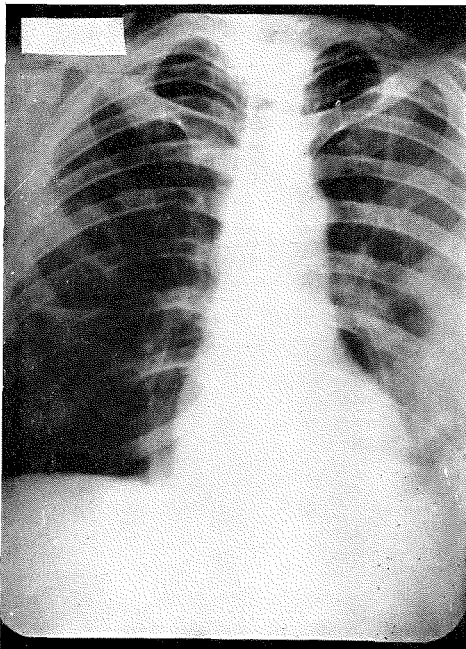
tracto respiratorio y digestivo) ¹¹. Ahora bien, el hecho de que se hallen alteradas todas las glándulas exocrinas no quiere decir que todas lo estén en idéntico grado y, por tanto, que todas den manifestaciones clínicas. La afectación de un órgano es completamente independiente de las que aparezcan en los restantes, pudiendo cada uno de ellos alterarse en grado muy variable. Por lo tanto, el cuadro clínico total del enfermo podrá presentar gran número de variaciones, según la intensidad con que se haya manifestado en los distintos órganos de secreción externa la alteración glandular. A su vez, puede darse el caso de sujetos con mucoviscidosis en los que las lesiones no sean lo suficientemente importantes como para dar alteraciones funcionales ³⁹ y mucho menos síntomas clínicos, persistiendo su proceso mudo hasta la edad adulta o durante toda la vida.

Páncreas

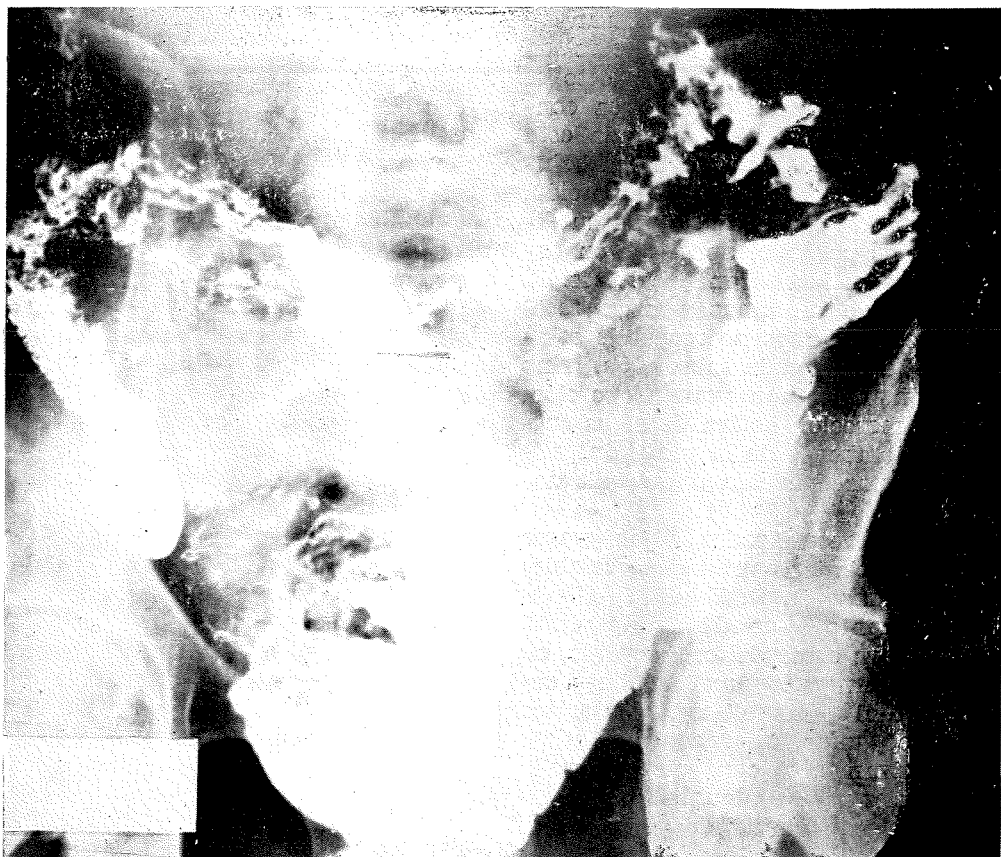
El páncreas es una glándula de secreción externa, en cuyo interior se encuentran diseminadas las unidades funcionales de una glándula incretora. La porción exocrina se comporta como una glándula serosa pura, con lo que se quiere indicar que en los acinis pancreáticos no se produce moco, siendo éste segregado por el epitelio de los conductos excretores.

Según el mecanismo citado anteriormente, se produciría la obstrucción y seguidamente la dilatación del acini y de la parte del conducto excretor unido a él, con la consecuente formación de un quiste. Más tarde aparece una atrofia del epitelio glandular y una fibrosis de las unidades secretoras, persistiendo los conductos excretores llenos de moco.

Microscópicamente, las lesiones son



Radiografía n° 1



Radiografía n.º 2

francamente manifiestas y muy características. Se observan acúmulos de sustancias amorfas eosinófilas que obstruyen los conductos excretores ⁷, con la consecuente dilatación del parénquima ¹⁵, pudiendo observarse que, en algunas zonas, éste es sustituido por tejido fibroso ^{12, 36}. Estas lesiones son progresivas. Ya en el nacimiento pueden verse manifestaciones iniciales, pero con el crecimiento se van a ir haciendo más graves, hasta revelarse clínicamente de forma franca, en un espacio de tiempo variable ¹¹.

Como una consecuencia de la posible etiopatogenia, y al mismo tiem-

po como punto de apoyo para la misma, no aparecen alteraciones en los islotes de Langerhans. Como veremos más adelante, estos enfermos, pese a su afectación pancreática, no presentan alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

Las manifestaciones clínicas de este trastorno pueden resumirse en una aquilia pancreática ³⁹, con esteatorrea. El déficit de los fermentos pancreáticos va a repercutir en la utilización de los alimentos, los cuales verán alterado su desdoblamiento y, por tanto, su absorción ³⁵. Las grasas no son desdobladas ²⁷, necesidad indispensable para su ulterior ab-

sorción, y por esta razón pasan en grandes cantidades a las heces en forma de grasas neutras. A esto se debe el nombre de esteatorrea congénita con que fué designada esta enfermedad. Los prótidos y carbohidratos, aunque en menor proporción, también van a ver dificultada su digestión y, por ello, aparecen en excesivas cantidades en las heces. El aumento de proteínas y grasa fecal en estos enfermos no responde solamente a su mala absorción, sino también, y en una gran proporción, a una secreción activa de estas sustancias a través de la pared intestinal, en parte debida a una disbacteriosis ⁴⁵.

Intimamente ligadas a las grasas se van a perder cantidades variables de vitaminas A, D, E y K ^{13, 34, 39}. Precisamente a un déficit de vit. E se atribuye el depósito observado, en estos enfermos, de un pigmento ceróide en el músculo liso del intestino delgado, que va incrementándose progresivamente con el desarrollo del paciente. En algunos casos aislados se han observado alteraciones similares en músculo estriado ¹⁴.

En la mayoría de los pacientes, niños fundamentalmente ²⁴, la aquilia pancreática aparece desde el nacimiento, pero hay un grupo (10 por 100) en los que la función pancreática está conservada, pudiendo permanecer así toda la vida o dando manifestaciones en la edad adulta ¹¹. Consecuentemente, en estos enfermos hay síntomas de desnutrición y, pese a su gran apetito, debido al déficit pancreático, no ganan peso, están desnutridos y presentan retrasos en su desarrollo ²⁹.

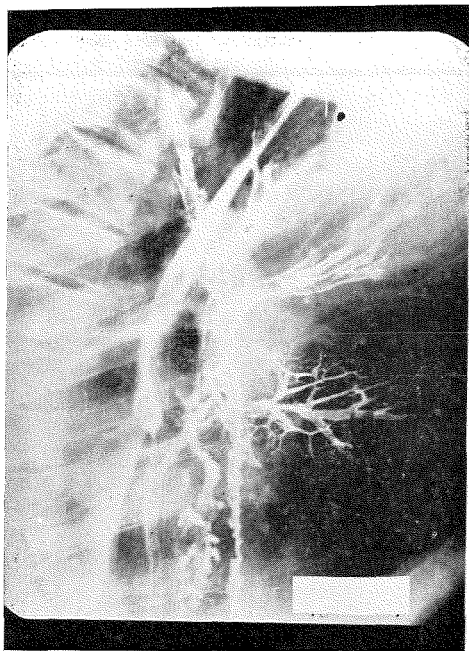
Pulmón

En el pulmón el proceso es similar. Hay un denominador común en todas las manifestaciones pulmona-

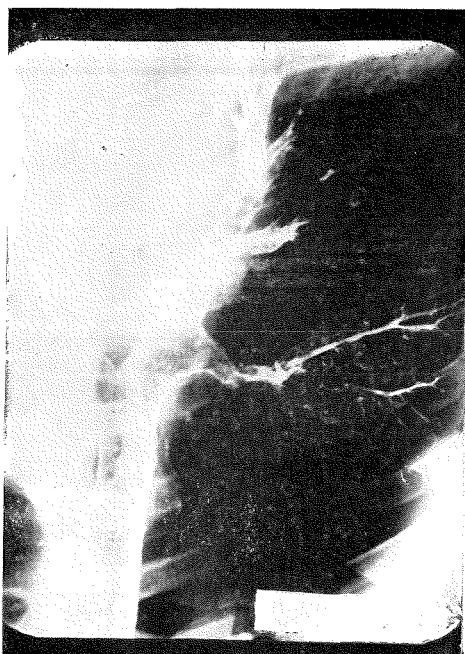
res de estos enfermos, que es la distensión de las glándulas mucosas de la tráquea, bronquios y bronquiolos, que conducen a la formación de quistes, por un material espeso similar al encontrado en los conductos pancreáticos ^{12, 15, 23}.

Posiblemente existe cierta dificultad para el traslado al exterior de la hipersecreción mucosa, seguramente a causa de su composición anormal y su mayor viscosidad. Esto conduce, naturalmente, a una amplia y diseminada obstrucción bronquial y, a su vez, a las infecciones secundarias. Si la obstrucción no es total y actúa como válvula, puede desarrollarse un enfisema ⁷, mientras que siendo total producirá atelectasia ⁴⁶. Lo corriente es que ambos tipos de lesiones coexistan en un mismo sujeto.

Una de las características de estos enfermos, como una consecuencia de la alteración en el moco, y por las razones ya citadas anteriormente, es su facilidad para presentar cuadros infecciosos bronco-pulmonares ^{38, 39, 43}. La infección sobreañadida da lugar a bronquitis crónicas graves y bronquiectasias ^{15, 23}, contribuyendo a que el pulmón de estos enfermos recuerde en cierto modo al pulmón poliquistico. Aparece disnea de intensidad variable, incluso cianosis, y el paciente en este período se siente notablemente enfermo y presenta todas las características de una grave infección generalizada. En este momento puede aparecer una atelectasia lobar masiva, que aboca rápidamente a la muerte. Sin embargo, lo corriente es que, bajo la terapéutica con antibióticos, el cuadro remita parcialmente ³⁹, aunque persista siempre cierto grado de obstrucción bronquial. Este cuadro se repite con sucesivas infecciones respiratorias y en el proceso evolutivo del enfermo van a ir apareciendo ataques frecuentes



Radiografía n.º 3



Radiografía n.º 4

de obstrucción bronquial, progresivamente acentuada, e infección secundaria, cualquiera de los cuales puede ser fatal. En consecuencia, aparece enfisema obstructivo, con gran limitación de los movimientos respiratorios, disminución de la ventilación, anoxia e hipercapnia ^{26, 47}. En el examen radioscópico aparecen manifestaciones de enfisema generalizado, junto con signos claros de bronconeumonía diseminada. El cultivo del esputo se caracteriza por la presencia de un estafilococo aureus y, con menos frecuencia, proteus y pseudomonas aeruginosa ⁹. El estreptococo puede ser también aislado en la secreción nasal ⁴³, y es frecuentísima la aparición de sinusitis ⁷.

En estos enfermos puede sobrevenir la muerte por asfixia debida a un exceso de moco. En una buena proporción de casos aparece atelectasia lobar. No es raro, sobre todo en

las edades jóvenes, que aparezcan trastornos circulatorios consecutivos a una dilatación cardíaca por el aumento de presión intrapulmonar ¹⁵. En los casos en que el paciente sobrevive, la dilatación es rápidamente reversible ¹¹.

Higado

Las manifestaciones hepáticas de estos enfermos son las de una cirrosis que comenzó siendo una fibrosis biliar focal diseminada. La lesión inicial es, por lo general, un hallazgo necrópsico, sin manifestaciones clínicas, que a lo largo de la vida evoluciona a una cirrosis con hepatoesplenomegalia e hipertensión portal ³⁷.

Histológicamente, en la fibrosis focal se ven concreciones anormales ⁷, con apetencia por los colorantes eosinófilos, que aparecen obstru-

yendo los conductillos biliares de forma bastante similar a los ya descritos anteriormente en el páncreas ¹². La naturaleza de esta sustancia no ha sido aclarada aún. Con los métodos histoquímicos ha podido comprobarse su semejanza con los pancreáticos y parecen estar constituidos por secreciones espesadas que son producidas en las paredes de los conductos biliares ¹⁵. Al mismo tiempo se observa una proliferación biliar con reacción inflamatoria. Este proceso puede permanecer limitado a una pequeña área para, posteriormente, extenderse a zonas más amplias, o bien ser difuso desde un principio. La retracción del tejido fibroso va a condicionar la aparición de lobulaciones en la superficie del hígado. Con cierta frecuencia, el proceso obstructivo condiciona la aparición de quistes de tamaño variable ⁴⁴.

Aunque las lesiones sean extensas, en un principio no dan síntomas clínicos ni analíticos, posiblemente a causa de su afectación parcelar. En algunos pacientes la fibrosis se generaliza, con lo que se desencadena un proceso cirrótico ³⁶ en el que se combinan nódulos de destrucción y regeneración con cambios difusos en los espacios porta. Palpando el hígado en este estadio, lo encontramos ligeramente agrandado, duro y nodular. Las pruebas funcionales siguen normales.

Transcurrido cierto tiempo, de varios meses a unos pocos años, las alteraciones parenquimatosas se presentan en grado suficiente como para producir manifestaciones. Entonces es cuando el cuadro clínico se hace patente, comenzando, por regla general, con hipertensión portal ³⁷. Aparecen hepato-esplenomegalia y más tarde hiperesplenía, hemorragias gastrointestinales, ascitis... Las pruebas funcionales pueden estar alteradas,

pero lo normal es que no se modifiquen en absoluto o lo hagan sólo ligeramente ⁴⁴.

Glándulas sudoríparas

La proyección de esta enfermedad generalizado de las glándulas exocrinas sobre las sudoríparas, se traduce en un gran aumento del contenido en electrolitos del sudor ^{37, 33}, hasta 4 y 5 veces sobre su valor normal ³¹. Paradójicamente, el volumen del sudor por unidad de tiempo permanece invariable, prácticamente dentro de cifras normales. Esta alteración electrolítica, según la cual el sudor eliminado es hipertónico, no depende en absoluto de la tasa de electrolitos en sangre, ni guarda relación de ningún tipo, con la situación de los distintos mecanismos que regulan el metabolismo hidromineral ¹¹. Se han encontrado alteraciones similares en el sudor de diabéticos y de enfermos con insuficiencia cortico-adrenal ^{16, 40}. Sin embargo, en los mucoviscidóticos responde únicamente a una alteración en las mismas glándulas, como ocurría en el páncreas, hígado y pulmón. Ahora bien, esta alteración no parece que se refiera, como se creyó, a un desorden primitivo en la secreción de dichos electrolitos, sino que posiblemente es secundaria al desorden en la secreción de moco, como hemos dicho al referirnos a este particular. Hoy se sabe que en la porción secretora de las glándulas sudoríparas existen células productoras de mucopolisacáridos ³. Sería una alteración de estos mucopolisacáridos la que, sin provocar obstrucción glandular, acarrearía la alteración en la composición electrolítica del sudor, posiblemente por el camino de bloquear su reabsorción.

Este hecho de la gran pérdida salina, junto con la diarrea, condiciona

modificaciones en el cuadro electrolítico sanguíneo, y es lo que hace a estos individuos tan sensibles al calor e incluso que puedan abocar al éxitus por pérdida de sal ^{42, 47, 48}.

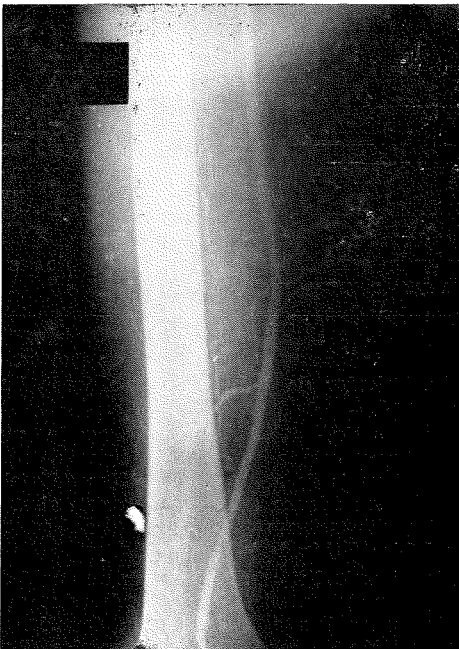
Intestino

Hay una alteración en la secreción de los acinis mucosos de las glándulas de Brúner en el duodeno que produce obstrucción y dilatación de sus conductos excretores. Las células mucosas aparecen hinchadas y la luz glandular se ve llena de un material eosinófilo granular ¹⁸. En los exámenes de jugo duodenal ha podido comprobarse que la viscosidad está muy aumentada, pudiendo ser esto considerado como un pródromo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. No se han encontrado alteraciones en la composición electrolítica ⁴¹.

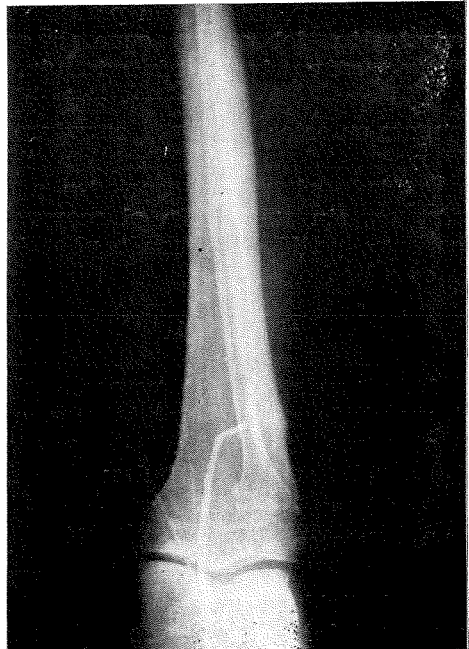
Glándulas salivares y lagrimales

Las submaxilares y sublinguales producen moco en sus fondos de saco secretores y el mecanismo de la obstrucción es similar a los anteriores. Suelen estar aumentadas de tamaño ¹⁸.

En las parótidas y lagrimales, consideradas como serosas, se ha comprobado la existencia en los acinis de células productoras de mucopolisacáridos (células seromucosas) ³. Estos mucopolisacáridos serian responsables de las alteraciones que estas glándulas presentan, consistentes en una obstrucción mucosa similar a las descritas y que se observa, sobre todo, en las parótidas. Dicha obstrucción, en los casos avanzados, se manifiesta por atrofia del parénquima acompañada de un incremento difuso del tejido intersticial ¹². Todo ello con agrandamiento total de la



Radiografía n.º 5



Radiografía n.º 6

glándula. La tasa de electrolitos está aumentada.

Otras manifestaciones

Junto a todo lo precitado, hay una serie de fenómenos en estos enfermos, de frecuencia variable, y cuya razón de ser no está suficientemente aclarada para todos ellos.

El ileo meconial es una complicación relativamente frecuente, que aparece por un déficit de enzimas pancreáticos anterior al nacimiento. Se localiza en la parte distal del intestino delgado y puede dar una perforación intestinal, intrauterina, con peritonitis ^{25, 35}.

También muy frecuente, 10 veces más que en los sujetos normales, es la aparición de una úlcera péptica gastro-duodenal ¹⁹.

El prolapso rectal ha sido descrito en un buen número de casos, atribuyéndolo, en parte, a una alteración en la mucosa local y, en parte, a la afectación del estado general, con desnutrición, hipoproteinemia, etc. ²⁰.

Por último, un hallazgo muy frecuente en estos enfermos, se refiere a la aparición de coroiditis bilateral y opacidad del vítreo, asociadas a la diarrea, sin que hasta el momento se haya podido dar una explicación a este hecho ¹⁸.

ETIOLOGÍA

Esta enfermedad parece estar transmitida genéticamente, con carácter recesivo. Según ello, pueden distinguirse dos variedades:

1. Homocigotes.
2. Heterocigotes.

El primer tipo corresponde a aquellos individuos que presentan el cuadro clínico con todas o la mayoría de las manifestaciones. Sus síntomas aparecen en la niñez, pre-

sentando un desenlace fatal en los primeros meses o años.

El segundo tipo está representado por aquellos enfermos cuya sintomatología no es tan completa; aparece en la niñez, pero pueden alcanzar la vida adulta.

Finalmente hay un grupo de enfermos que únicamente presentan manifestaciones en la vida adulta, siendo éstas del tipo de asma bronquial o bronquitis crónica ^{8, 21, 29, 32}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

D. C. C. Es un enfermo varón, soltero, de 40 años, que ingresó en el Servicio de Medicina Interna de la Facultad de Medicina el 13 de marzo a consecuencia de una infección respiratoria. Su sintomatología comenzó en el año anterior, con dolor en costado izquierdo que, en ocasiones, aparecía en el derecho, difuso en un principio y posteriormente más localizado en la base del hemitórax izquierdo. Coincidiendo con esto venía teniendo desde hace algún tiempo deposiciones pastosas decoloradas, muy abundantes, una o dos diarias. Al mismo tiempo presentaba astenia, anorexia, edema en pierna derecha y dilataciones varicosas, bilaterales, en los miembros inferiores.

Ocho días antes de su ingreso, el dolor del hemitórax izquierdo se hizo muy intenso y continuo. Este cuadro doloroso se acompañaba de tos escasa y de expectoración de color amarillento verdoso, muy densa, adherente y que, en ocasiones, iba mezclada con estrías sanguinolentas, apareciendo concomitantemente disnea de esfuerzo, ortopnea y fiebre de 40°.

En los antecedentes aparecían infecciones frecuentes del árbol respiratorio. Un chancro luético a los 25 años, que fué tratado. Bebedor de 2 litros diarios desde los 10 años.

Exploración.—La exploración revela un enfermo en estado grave, con disnea de reposo, cianosis de mucosas y palidez de piel. En ambas regiones malares aparecían abundantes dilataciones teleangiectásicas y en los labios había lesiones herpéticas.

En el pulmón existía matidez en los 2/3 inferiores del hemitórax izquierdo, con estertores crepitantes, abolición de función y disminución de las vibraciones vocales. Por el resto de los campos pulmonares podían escucharse roncus y sibilancias.

En el aparato circulatorio, la auscultación cardíaca era normal, salvo una extrasistolia de acoplamiento fijo. Taquicardia de 120 y T. A. 11/7.

En abdomen no existía ninguna alteración, salvo una ligera resistencia muscular.

En las extremidades superiores apareció una discreta acropaquia, y en las inferiores, dilataciones varicosas de las venas, que eran más intensas en la derecha.

En el pene, a nivel del surco balano-prepucial, podían verse tres cicatrices deprimidas.

En la radioscopia de tórax se apreciaba una imagen densa que ocupaba el seno costodiafragmático izquierdo y una imagen redondeada de 3 cms. de diámetro en el tercio medio del hemitórax derecho.

Los análisis que se le practicaron dieron los siguientes resultados:

En sangre había: hematíes, 3.100.000; leucocitos, 18.500; cayados, 3; segmentados, 91, y linfocitos, 6; V. S., 107-122; hemoglobina, 70 por 100; V. G., 0,94. En la orina no apareció nada anormal.

Se hicieron reacciones serológicas para lúes, que fueron negativas. Las transaminasas fueron de 48 la SGOT y 7 la SGPT. Las mucoproteínas daban 383 mgs. La antiestreptolisina era de 400 U. Toad. La proteína C reactiva dió ++. El fibrinógeno era de 520 mgs.

Se aisló en el esputo un estafilococo aureus, coagulasa +.

En heces había abundantes fibras musculares, deficientemente digeridas; gran cantidad de granos de almidón, bastantes células vegetales, ausencia de ácidos grasos y jabones y abundantísimos glóbulos de grasas neutras.

En la radiografía de tórax se apreciaba una opacificación análoga a la descrita en la radioscopia y una imagen quística en el tercio medio del hemitórax derecho que presentaba un nivel líquido en su porción inferior (Radiog. 1).

El E. C. G. mostraba una extrasistolia ventricular, con características de bigeminismo, que desapareció a los 3-4 días.

Se le practicó un tránsito intestinal, viéndose que la papilla, tomada 5-6 horas antes, se encontraba rellenando todo el colon, hasta el descendente, con un marcado doblamiento. El ciego era normal. Existía una marcada fragmentación de las asas del delgado, acúmulos pélvicos de asas ileales, dilataciones y estrecheces e intensa imagen en nevada. Este hecho puede apreciarse, aunque no tan marcadamente, en la radiografía adjunta, practicada 4 meses después (Radiog. 2).

Durante 10 días permaneció con esputos hemoptoicos y fiebre de 38-39°.

A finales de marzo, el enfermo se encontraba subjetivamente bien. La abolición de la función pulmonar era menor, aunque continuaban escuchándose los estertores y había aparecido un soplo tubárico por encima de la zona de matidez. Radiográficamente, la supuesta imagen pleural izquierda había disminuido y la imagen quística del lado derecho era menos manifiesta.

En esta ocasión se le practicó una punción toracentésica en la zona correspondiente a la imagen pleural izquierda, sin obtener ningún líquido. Con la aguja, después de pasar la pleura, súbitamente se apreciaba una disminución de la resistencia, como si se penetrara en una cavidad vacía o rellena de una sustancia siruposa.

Las reacciones de Cassoni y Weinberg eran negativas. En el esputo no se apreciaba nada anormal.

En sangre existía una anemia de 3.000.000, con 62 por 100 de hemoglobina; leucocitos, 8.300; cayados, 3; segmentados, 85; eosinófilos, 8; linfocitos, 16, y monocitos, 8; V. S., 28-40; transaminasa SGOT 7 y SGPT 3; mucoproteínas, 82,5; fibrinógeno, 450 mgs. Antiestreptolisina, 625 U. Proteína C, +++.

En los esputos había desaparecido el estafilococo. No se encontró bacilo de Koch.

Las proteínas totales eran de 6,14; albúmina, 1,6; alfa 1, 0,63; alfa 2, 8,81; beta, 0,65, y gamma, 2,12; globulinas totales, 4,21; índice albúmina-globulina, 0,37.

Durante todo el mes de abril estuvo bien y, objetivamente, las lesiones citadas iban disminuyendo de tamaño. A finales de abril se le practicó un examen broncoscópico en el que, en esencia, se apreciaba una bronquitis localizada en el bronquio de Nelson derecho que recordaba la imagen de aquellos bronquios que drenan abscesos pulmonares. En el bronquio inferior izquierdo aparecían características de una compresión a distancia. Las ramas aparecían aplastadas en sentido antero-posterior y estaba disminuida la movilidad de los bronquios terminales. La imagen recordaba a las lesiones que se aprecian en las colecciones líquidas intrapleurales o en los quistes rellenos.

Por esta época, el proteinograma continúa igual, salvo un aumento de la albúmina a 2,70, con disminución de la globulina gamma a 1,85.

Se le practicó un sondaje gástrico, con los siguientes resultados: acidez libre en ayunas, 0; acidez total, 0,25. Subían a 2,08 y 2,99, respectivamente, tras la administración de histamina.

La curva de glucemia era normal: 0,92-1,34-0,82.

Los exámenes de heces eran de características análogas a las descritas. En la imagen radiológica únicamente aparecían restos de un proceso pleural en hemitórax izquierdo, habiendo desaparecido la imagen quística del derecho.

Por esta época se le practicó una duodenografía hipotónica, en la que se apreciaba un desflecamiento del borde pancreático del doudeno que recordaba *vagamente* las imágenes de la pancreatitis crónica.

En el audiograma practicado por esta época apareció una otosclerosis en el oído izquierdo (?).

Un análisis de los electrolitos del sudor demostró que los valores oscilaban entre 94-138 mEq. para el Cl, 108-162 para el Na y 25-15 para el K.

La imagen broncográfica mostraba una desestructuración de ambos árboles bronquiales (Radiog. 3 y 4).

Con el diagnóstico de mucoviscidosis fué dado de alta.

Ingresó de nuevo el 23 de octubre. En esta ocasión su cuadro clínico se reducía a una claudicación vascular de ambas extremidades inferiores. En la exploración reapareció la extrasistolia. Había una abolición de los pulsos pedios y tibiales posteriores. Existía una úlcera en el 4.º espacio interdigital del pie derecho. Los datos de sangre, orina y radiografía de tórax eran normales. Únicamente existía la V. S. ligeramente elevada.

La exploración vascular demostraba que había desaparecido el vello, casi completamente, en el dorso de ambos pies; las uñas presentaban trastornos tráficos; había gran cantidad de varicosidades en el trayecto de la vena safena externa, más intensas en la pierna derecha.

Había *eritromelalgia* y edema en pierna derecha. La temperatura cutánea en dicha pierna iba disminuyendo más marcadamente que en la izquierda. La prueba de isquemia plantar era positiva. La oscilometría estaba disminuida globalmente en las cuatro extremidades, aunque era más marcada la disminución en la pierna derecha.

En la arteriografía que se le practicó se apreciaba una *irregularidad* en las paredes arteriales, que aparecían ligeramente ondu-

ladas. En las últimas porciones de la femoral había una falta de relleno, de borde irregular, similar a las que se ven en las placas de ateroma. No se relleno el tronco tibio-peroneo. En la tibial anterior, a nivel de su primera porción, apareció una estenosis similar a la ya citada en la arteria femoral. Las colaterales son escasas y se rellenan con dificultad (Radiog. 5 y 6).

COMENTARIO

Los hechos más importantes de nuestro caso residen:

- 1) Tratarse de un heterocigote, sin manifestaciones familiares.
- 2) Presentar alteraciones vasculares.

La primera de las particularidades es importante, puesto que existen muy pocos en la literatura mundial con estas características y, probablemente, es el primero de la bibliografía nacional. Este enfermo correspondería al cuadro de los heterocigotes en los que no se encuentra ningún antecedente por parte de los familiares. A este respecto, a todos sus parientes próximos se les determinó las cifras de electrolitos en el sudor, sin encontrar ninguna alteración.

Los fenómenos vasculares pueden corresponder a otro proceso que concomitantemente se presente en este enfermo o, por el contrario, que el mismo pigmento ceroides que se acumula en los músculos lisos de la pared intestinal, lo hicieran en las paredes de sus arterias y venas de mediano calibre. En ese sentido, tal vez pudieran explicarse las lesiones de la coroides que aparecen en buen número de estos enfermos.

SUMMARY

Generalized disexocrinism: Report of a case of Mucoviscidosis in an adult male

A case of mucoviscidosis in an adult is reported, whose diagnosis was made on respiratory symptoms and alterations of electrolytes in sweat.

Pathogenetic mechanisms and elaborated theories up to date are systematically presented.

BIBLIOGRAFÍA

1. MONTAGNA, W.; CHASE, H. B., and LOBITZ, W. C. *J. Invest. Dermat.* 20: 415, 1953.
2. MOWRY, R. W. *J. Lab. Invest.* 7: 566, 1958.
3. MUNGER, B. L. *Pediatrics.* 59: 497, 1961.
4. ROBINSON, S., and ROBINSON, A. H. *Physiolg. Rev.* 34: 202, 1954.
5. BRUSILOW, S. W., citado por MUNGER, B. L., en *Pediatrics.* 59: 497, 1961.
6. DI SANT'AGNESE, P. A.; DISCHE, Z., and DANILEZENKO, A. *Pediatrics.* 19: 252, 1957.
7. DI SANT'AGNESE, P. A., and VIDAURRETA, A. M. *J. A. M. A.* 172: 2065, 1950.
8. DI SANT'AGNESE, J. A.; JONES, W. O., and DISCHE, Z. *Ann. Int. Med.* 54: 482, 1961.
9. HUANG, N. N.; VAN LOON, E. L., and KUNG, T. SHENG. *Pediatrics.* 59: 512, 1961.
10. EICHENWALD, H. F. *A. M. A. J. Dis. Child.* 98: 432, 1959.
11. DI SANT'AGNESE, P. A. *J. A. M. A.* 160: 846, 1956.
12. ROBBINS, S. L. *Textbook of Pathology.* Saunders, Philadelphia, 1958.
13. GORDON, H. H.; NITOWSKY, H. M.; TILDON, J. T., and LRVIN, S. *Pediatrics.* 21: 673, 1958.
14. BLANC, W. A.; REID, J. D., and ANDERSEN, D. H. *Pediatrics.* 22: 494, 1958.
15. HENDRIX, R. C., and GOOD, D. M. *Ann. Int. Med.* 44: 166, 1956.
16. KMOH, F. R. and coworkers. *Klin. Wschr.* 2: 39: 97, 1961.
17. LEBLOND, C. P. *Am. J. Anat.* 86: 1, 1950.
18. MARKS, B. L.; ANDERSON, CH. M. *Lancet*, 1960, I (feb 13) 365.
19. KOCH, E. *Germ. Med. Mon.* 1960, 5, 40.
20. KULCZYCKI, L. L., and SHWACHMAN, H. *New Eng J. Med.* 259: 409 (Aug 28), 1958.
21. DI SANT'AGNESE, P. A., and ANDERSEN, D. H. *Ann Int Med.* 50: 1321, 1959.
22. SMOLLER, M., and YI-YUNG HSIA. *A. M. A. J. Dis. Child.* 98: 277 (Sep), 1959.
23. Editorial; *J. A. M. A.* 161: 1368, 1956.
24. KRAMM, E. R.; CRANE, M. M.; BROWN, M. L.; SIRKEN, M. G. *Pediatrics.* 28-1: 128 (Jul), 1961.
25. FARBER, citado por DI SANT-AGNESE en *J. A. M. A.* 172: 2065, 1960.
26. DE MUTH, J. R.; HOWATT, W. F.; TAINER, N. S. *A. M. A. J. Dis. Child.* 103-2: 129, 1962.
27. MATTHEWS, L. W.; SPECTOR, S. *Pediatrics.* 27-3: 351, 1961.
28. KULCZYCKY, L.; CRAIG, J., and SHWACHMAN, H. *New Eng. J. Med.* 257: 203, 1957.
29. MUIR, D.; BATTEN, J.; SIMON, J.; *Lancet.* 1962-1: 181 (Jan 27).
30. SHWACHMAN, H., and GAHM, N. *New Eng. J. Med.* 255: 999, 1956.
31. MCKENDIRCK, C. *Lancet.* 1962-61: 183 (Jan 27).
32. WOOD, J. A.; FISHMAN, A. P. REMTSMAN, K.; BARKER, H. J., and DI SANT-AGNESE, P. A. *New Eng. J. Med.* 260: 19 (May 7), 1959.
33. KULCZYCKY, L. L.; MUELLER, M. D.; SHWACHMAN, H. *J. A. M. A.* 175: 358 (Feb 4), 1961.
34. NEZELOF, C.; LANCRET, P. *Arch. Franc. Pediat.* 16: 1035, 1959.
35. SHWACHMAN, H. and KULCZYCKY, L. L. *A. M. A. J. Dis. Child.* 96: 6 (Jul), 1958.
36. SHWACHMAN, H.; DOOLEY, R. R.; GUILMETTE, F. and others. *A. M. A. J. Dis. Child.* 92: 347, 1956.
37. DI SANT'AGNESE, P. A.; BLANC, W. A. *Pediatrics.* 18: 367, 1956.
38. Editorial. *J. A. M. A.* 150: 1407, 1952.
39. SHWACHMAN, H.; SILVERMAN, B. K.; PATTERSON, P. R. and ZHEUTHLIN, L. J. *J. A. M. A.* 149: 1101, 1952.
40. FINCH, E. *J. Clin. Path.* 10, 3: 270, 1957.
41. VAN GEFFEL, R. *Act. Ped. Belga.* 1955, 9-1, 29.
42. DI SANT'AGNESE, P. A. *J. A. M. A.* 172: 2014 (April 30), 1960.
43. SHWACHMAN, H. *New Eng. J. Med.* 241: 185 (aug 4), 1949.
44. ROBERTS, W. C. *Ann. Int. Med.* 32-2: 325 (Feb), 1962.
45. GORDON, J. *Lancet.* 1959, 1: 325.
46. DI SANT'AGNESE, P. A. *Pediatrics.* 12: 178, 1953.
47. DI SANT'AGNESE, P. A. *Dis. Chest.* 27: 654, 1955.
48. KESSLER, W. R.; ANDERSEN, D. H. *Pediatrics.* 8: 648, 1951.