

MUCOVISCIDOSIS ASOCIADA CON DIABETES TIPO JUVENIL

A. RIOS, E. ROJAS, P. BEJARANO

Se presentan dos casos de mucoviscidosis asociada con diabetes mellitus tipo juvenil en personas de 25 y 22 años, de sexo masculino y femenino respectivamente, con aparición, principalmente, de sintomatología gastrointestinal en forma simultánea con la diabetes.

Durante sus hospitalizaciones se comprobó el síndrome de malabsorción como una manifestación de la insuficiencia pancreática exocrina y el aumento de la concentración de solutos en el sudor por las iontoforesis repetidas.

Se llama la atención sobre el número, cada vez mayor, de nuevos casos diagnosticados en adultos en otras partes del mundo y la necesidad de tener este diagnóstico diferencial en mente en los cuadros diarréicos crónicos o de enfermedad pulmonar infecciosa recidivante.

INTRODUCCION

Enfermedad Fibroquística del Páncreas, Fibrosis Pancreática, Infantilismo Pancreá-

Dr. Anibal Ríos: Profesor Asociado; Dra. Elsa Rojas, Residente I de Medicina Interna; Dr. Pedro Bejarano Interno Rotatorio; Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ríos

tico, Mucosis y Ecrinosis han sido los nombres dados al síndrome que hoy conocemos más comúnmente como Fibrosis Quística o Mucoviscidosis, cuya primera referencia, citada por Wood y col., probablemente data de 1857 en un libro del folclor alemán que dice: "Morirá pronto el niño cuya frente sea salada al besarlo" (1).

Primeramente descrita como entidad en 1.938 por Anderson (2), la mucoviscidosis, cuyo defecto básico en la actualidad se desconoce, es un padecimiento generalizado de las glándulas exocrinas, de carácter autosómico recesivo, cuyas manifestaciones son reconocidas principalmente en la niñez y la adolescencia, aunque últimamente se nota aumento del número de diagnósticos en adultos (3-5). Gracias a los programas controlados de tratamiento de sus complicaciones, se ha logrado aumentar su promedio de supervivencia hasta más allá de 26 años (6), e integrar muchos pacientes al campo de la productividad, haciendo que en términos económicos se justifiquen los esfuerzos por mejorar y prolongar sus vidas.

Esta es una comunicación de dos casos de mucoviscidosis asociada a Diabetes Mellitus de tipo juvenil, diagnosticados y tratados a corto término en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

PRESENTACION DE LOS CASOS

CASO No 1 - P. N. B., 25 años, sexo masculino. H.C. No. 498200.

Paciente con historia de 13 hospitalizaciones anteriores (en 10 años), ocasionadas por síntomas de descompensación diabética acompañados de manifestaciones sépticas respiratorias, urinarias y dermatológicas a repetición. Desde su consulta inicial presentó síntomas gastrointestinales consistentes en síndrome de insuficiencia pancreática exocrina con diarreas grasosas, fétidas, con restos alimenticios y refractarias a tratamientos anteriores, las cuales fueron consideradas como enteropatía diabética. En 1.969 los Rx de abdomen mostraron calcificaciones diseminadas en zona pancreática. En octubre de 1.975 fue hospitalizado por presentar deposiciones diarreicas, grasosas con restos alimenticios, y cuadro séptico; pesó 37 Kg. con una estatura de 1.72 mts; la impresión diagnóstica fue de síndrome de malabsorción para lo cual se practicaron pruebas que mostraron hipocarotemia (4 w l' dl.), con prueba de absorción de D-Xilosa normal (2,4 gr, en orina de 5 horas) absorción 46%. con sideremia de 32 Ugr/dl., colesterol 114 ugdl, hematocrito 29, saturación de transferrina 17%. capacidad de captación de hierro 190 ugr/dl., proteinemia 8,4 gr/ml., albúmina 3,4 gr/ml. La pancreatografía mostró las calcificaciones ya descritas, y una disminución del calibre del canal pancreático principal en la mitad de la porción del cuerpo pancreático. El paciente se trató con pancreatina y dieta hipograsa con lo cual aumentó tres kilogramos de peso.

Consultó el 18 de enero de 1.978 por cuadro diarreico de iguales características, acompañado de vómito, otorrea y expectoración purulenta verdosa. La revisión por sistemas mostró disminución de la agudeza visual, dolor en tercio inferior de hemitórax y flanco izquierdos, poliuria, parestesias en miembros inferiores con dificultad para caminar y marcada debilidad. El paciente nació en una familia de 6 hijos, uno de los cuales murió de diabetes a los 39 años, y otro de leucemia. El abuelo materno murió de diabetes a la edad de 45 años. El paciente es casado y tiene un hijo de 5 años.

Al examen físico se encontró un paciente con desnutrición avanzada, piel seca sin panículo adiposo, cabello desprendible, uñas quebradizas y "en vidrio de reloj". T.A. 110/80, F.C. 92 x). Resp. 26 x) Temp. 36,4°C. Presentaba secreción purulenta, perforación del tímpano e hipoacusia marcada en el oído izquierdo y escurrimiento posterior en orofaringe. A la auscultación pulmonar se encontraron estertores basales bronquiales izquierdos. Había atrofia muscular marcada en las extremidades, con disminución de la fuerza, hipotonía e hiperreflexia generalizada e hipoestesia de predominio distal en los cuatro miembros, se hicieron diagnósticos de diabetes juvenil con neuropatía diabética, otomastoiditis crónica izquierda, pielonefritis, glomeruloesclerosis diabética y, por la historia de diarrea crónica con síndrome de insuficiencia pancreática exocrina y compromiso pulmonar crónico, se hizo el diagnóstico de mucoviscidosis. Se solicitó iontoforesis, a la cual reportó más de 100 meq/lit de sodio, comprobándose dicho diagnóstico.

El cultivo de esputo informó Klebsiella pneumoniae y Pseudomona aeruginosa. El urocultivo mostró 10 millones de colonias de E. Coli. La proteinuria en 24 horas fue de 637.5 mg/24 horas y la depuración de creatinina 20 c.c. con creatininas en sangre que oscilaron entre 1,9 y 4,1. Los gases arteriales mostraron pH 7,45 Na HCO₃ 24, Pa CO₂ 36, PO₂ 70, Sat. 93% y BE O, y las pruebas funcionales respiratorias capacidad vital en el límite inferior de lo normal, con disminución del FEF 0-25% y volumen forzado espiratorio normal en el primer segundo. Se encontró Estafilococo coagulasa negativo en la secreción ótica. El estudio de lípidos séricos mostró triglicéridos 116,5 mg%, lipoproteínas Alfa 20,3%, Beta 50% y Prebeta 29%. La biopsia hepática fue normal. Se encontraron signos radiológicos de mastoiditis y los Rx de tórax y senos paranasales fueron normales. Tiempo de Protrombina 14", 72%. Leucocitos 5000, PMN 55, LIN 32, EOS 12, Hgb 8, Hematocrito 25, Amilasa 140 u, Acido Úrico 7,3, K: 6, Na: 144. Las glicemias oscilaron entre 118 y 660 mg%. Por dificultades hospitalarias no se realizó broncografía y el paciente rechazó el espermograma. Se instituyó la terapia conven-

cional con insulina, extracto pancreático, antibióticos, dieta hipograsa-Hnormoprotéica, y terapia respiratoria con lo cual respondió favorablemente. Salió del servicio con 40u de insulina NPH y recomendaciones de dieta y terapia respiratoria. Al examen físico de salida, el único dato positivo fue hipoestesia en miembros de predominio distal acompañada de hiporreflexia.

CASO No. 2- E.C., 22 años, sexo femenino. H.C. No. 480430.

Paciente con antecedentes de 9 hospitalizaciones anteriores por sintomatología diabética y cuadros predominantemente gastrointestinales consistentes en dolor abdominal, diarreas fétidas, grasosas y amarillentas con flatulencia marcada, quien presentó complicaciones vasculares de tipo arteriosclerótico que la llevaron a amputación del miembro inferior izquierdo por necrosis isquémica durante su primera hospitalización y, posteriormente cuadros de bronconeumonía y necrosis papilar renal. También estuvieron presentes las complicaciones sépticas urinarias a repetición, y en una ocasión se aisló *Pseudomonas aeruginosa* de un hemocultivo.

Consultó en 1.978 por vómito, diarreas grasosas y epigastralgiyas de 15 días de evolución, al final de los cuales refirió incontinencia de materia fecal y "sensación de salida del recto" durante la defecación, lo que ella misma aprendió a reducir manualmente; orinas coloradas y poliuria de 4 días de evolución.

En la revisión por sistemas informó menarquia a los 13 años, y dentro de los antecedentes de familia se encontró una tía-abuela diabética fallecida a los 80 años.

En una hospitalización anterior se encontraron pruebas compatibles con síndrome de malabsorción: absorción de grasas del 43%, prueba de la gelatina negativa, disminución ligera de la absorción de D-Xilosa (1 gr.) y grasa fecal diaria de 55 gr.

Al examen físico se encontró paciente con signos de desnutrición, pálida, talla: 150 ctms., peso: 36 Kilogramos., F.C. 88x1" T. A. en decúbito de 140/90 y ortostática de 100/60 y pupilas discóricas con hiporreactividad a la luz.

Cardiorrespiratorio sin alteraciones; abdomen blando, depresible y sin masas. Se admitió con diagnóstico de diabetes juvenil,

síndrome de malabsorción, y después de revisar la evolución y las características constantes durante toda la enfermedad actual, se planteó el diagnóstico de mucoviscidosis, el cual fue comprobado por iontoforesis repetidas, que oscilaron entre 90 y 100 meq. de Na/lit. Los Rx de abdomen y tórax fueron normales. Las pruebas de función respiratoria revelaron mínimo defecto restrictivo, y los gases arteriales mostraron moderada acidosis metabólica con normoxemia. No se comprobó clínicamente el prolapso rectal y la biopsia rectal fue normal.

Se aisló *E. Coli* del cultivo de orina. Las pruebas sanguíneas mostraron hemoglobina 9,9, hematocrito 31, VSG 83 nm/h, leucocitos 8.900, PMN 68, EOS 2, depuración de creatinina de 17,4 c.c.x' con creatinina del 55 y nitrógeno uréico de 38, proteínas totales de 7.1, albúminas 3,3, colesterol 245 mg%, triglicéridos 527,5 mg%, las lipoproteínas B y Pre-Beta sumaron 99,3% Alfa 0,5', retención de bromosulfaleína del 2' y proteinuria de 1.52 gr. en 24 horas.

Se inició tratamiento con extracto pancreático a altas dosis y dieta hipograsa hipocalórica, normoproteica, con 300 mg. de colesterol y baja en mono y disacáridos, además de la insulina que se venía aplicando: al cabo de una semana presentó disminución del número de deposiciones de 7 a 3 por día. Cuarenta días después de su ingreso se le dio salida, presentando 42 kg. de peso y descenso moderado en las cifras de lípidos séricos (colesterol a 222 mg% y triglicéridos a 300 mg%).

En la investigación familiar reveló ser la quinta de una familia de ocho hijos sin antecedentes de enfermedades respiratorias o gastrointestinales de carácter crónico en los padres. Los datos iontoforéticos de la madre y de cinco de los hermanos estuvieron dentro de límites normales. La tercera de ellos, mujer de 28 años, refirió intolerancia a las grasas desde la niñez, manifestada por episodios diarréicos cíclicos, sin esteatorrea, menarquia a los 15 años; la iontoforesis dió 50 meq./lit. La última de los hermanos, de 18 años, refirió polifagia de diez meses de evolución, y la curva de glicemia mostró configuración "plana" (90, 120, 110

y 90 a la 1/2, y 1,2 y 4 horas respectivamente). El resto de hermanos no mostró sintomatología de diabetes o mucoviscidosis.

DISCUSION

Inicialmente la mucoviscidosis fue considerada de curso rápidamente progresivo e invariablemente fatal, y estuvo relegada a un segundo plano en la investigación clínica durante varios años. En las tres últimas décadas, comenzando con las observaciones de Darling y col. acerca de las alteraciones

en las concentraciones electrolíticas del sudor de estos pacientes (9) y con el nacimiento, en los Estados Unidos, de la Fundación para la investigación de la Fibrosis Quística, se han mejorado los conocimientos sobre mecanismos fisiopatológicos y por lo tanto los medios de diagnóstico, el tratamiento de sus complicaciones y su pronóstico. Según los datos de dicha Fundación, en 1.976 se estaban atendiendo de 15 a 20 mil pacientes con esta enfermedad, y un promedio de 900 casos nuevos por año. (6),

Figura 1 - Criterios diagnósticos.

SINTOMAS PREDOMINANTES	GASTROINTESTINALES	PULMONARES	OTROS
	MALABSORCION ESTEATORREA	TOS CRONICA INFECC. A REPETICION	HISTORIA FAMILIAR ESTERILIDAD
SINTOMAS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	Intolerancia a la Glucosa (6) (3)	E.P.O.C. (6) (3)	Menarquia Retardada (6) (3)
	Diabetes Clínica (3)	Hipocratismo Digital (2)	Pólipos Nasales (3) (6)
	Obstrucción Intestinal (6)	Inf. por Pseudomonas (3) (4) (6)	Disbalance Hidroelectrolítico en Climas Cálidos (6)
	Prolapso Rectal (13)	Hemoptisis (6)	
	Dolor Abdominal (16)	Sinusitis Crónica (6)	
	Cambios Radiológico en Duodeno (14)	Atelectasia (6)	
	Enfermedad Biliar (6) (16)	Neumotórax Espontáneo (3) (6)	
	Cirrosis en infancia (15)		
Úlcera Duodenal (3)			

lo cual muestra un alto índice de frecuencia en ese país.

La antigua concepción de la mucoviscidosis como enfermedad puramente pediátrica ha cambiado no solamente por el número creciente de casos diagnosticados en adultos (200 casos nuevos por año en USA) (7), sino también, porque el mejoramiento de la supervivencia, gracias a los métodos terapéuticos bien orientados y el reconocimiento de las formas de expresión tardía (5), le han abierto puesto importante en el campo de la medicina interna, en cuya práctica estaremos abocados a tratar sus complicaciones, a veces sin reconocimiento de la enfermedad de base.

Los criterios diagnósticos mas importantes están esquematizados en la Tabla 1, siendo los básicos: 1) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con diversos grados de severidad; 2) Insuficiencia pancreática exocrina manifestada principalmente como síndrome de malabsorción y enfermedad diarreica crónica; 3) Historia familiar de mucoviscidosis; 4) Iontoforesis positiva. Esta última es la base para la comprobación diagnóstica, en presencia por lo menos de uno de los demás criterios.

En nuestro medio no existe publicación sobre esta enfermedad y su incidencia nos es desconocida a pesar de que el diagnóstico es sencillo, a través de una buena historia clínica, y la comprobación por laboratorio no reviste mayor dificultad. El hallazgo de dos pacientes adultos, en un periodo relativamente corto, nos hace pensar que su frecuencia probablemente sea alta, y que en el futuro se deberá indagar su presencia con mayor decisión.

En las historias presentadas existió asociación con diabetes mellitus de tipo juvenil, de presentación casi simultánea a la de los síntomas de fibrosis quística. Numerosas han sido las publicaciones al respecto de esta asociación sin llegar a algo conclusivo. Algunos piensan que los fenómenos de intolerancia son dependientes de alteraciones de la respuesta de las células Beta a la glucosa (Handwerger) (10), mientras que otros creen que el defecto es debido a la alteración del efecto insulino-estimulante de la pancreocimina, secundario al daño del páncreas exocrino (Clodi) (11). En nuestros casos los

antecedentes familiares de diabetes eran claros, y su edad de muerte (80 años para el antecedente del Caso 2, y más de 40 para el Caso 1) no asociada a sintomatología sugestiva, nos descarta el diagnóstico de mucoviscidosis en ellos. Dichos antecedentes explican la cetoacidosis diabética que presentaron nuestros pacientes, complicación ésta, poco frecuente en la mucoviscidosis (3,6).

SUMMARY

Two cases of mucoviscidosis associated with diabetes mellitus, juvenile type, in persons of 25 and 22 years, male and female sex respectively, with appearance mainly of gastrointestinal symptomatology simultaneously with diabetes are presented.

During their hospitalization the malabsorption syndrome was confirmed as manifestation of the exocrine pancreatic insufficiency and the increase of concentration of solutes in perspiration due to repeated iontophoresis.

Attention has been called on the increasing number of new cases diagnosed in other countries and on the necessity of taking into account this differential diagnosis in pictures of chronic diarrhea or recurrent pulmonary infectious disease.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rochholz, E.L.: *Kinderlied und Kinderspiel sus der Schweiz*, Weber. Leipzig, p. 280, 1857.
- 2.- Andersen, D.H.: *Cystic Fibrosis of the Pancreas and its relation to Celiac Dis.: Clinical and pathologic Study*. Am. J. Dis. Child. 56:344-349, 1938.
- 3.- Schwachman, H. et al.: *Cystic Fibrosis: A new outlook*. Medicine 56:129-149, 1977.
- 4.- Stern Robert C. et al.: *Cystic Fibrosis diagnosed after 13 Ann. Int. Med.* 87:188-191 1977
- 5.- Schwachman, H. et al.: *Progressive Respirat. Failure in a 46- year old man with a positive sweat test*. New Engl. J. Med. 296: 1519, 1977.
- 6.- Wood.R.et al.: *Cystic Fibrosis (review)*. Respiratory Disease 113:833, 1976.
- 7.- Warwick, W. and Pogue, R.E.: *Cystic Fib.: An expanding challenge for Int. Med.* J.A.M.A. 238: 2159, 1977
- 8.- Schwachman, H. et al.: *Survival and Life style in 70 pat. with Cis. Fib. over the age of 25 years*. Abstracts of med. sessions VII, Paris-Internation. Cystic Fibrosis Cong. p.90. May 31, 1970.

- 9.- Darling, R.C. et al.: Electrolyte abnormalities of sweat in Fibrocystic disease of the Pancreas. Am. J. Med, J. Sci. 225:67, 1.953.
- 10.- Handwerger, et al.: Glucose intolerance in Cystic Fibrosis. New Engl. J. Med. 281:451, 1.969.
- 11.- Clodi, H. P.: Mechanism of Glucose intolerance in C. Fib. New Engl. J. Med. 282:455, 1.970.
- 12.- Lee, P. H. et al.: Hypoprotrombinemia and anemia in infants with C.F. J.A.M.A. 228:585, 1.974.
- 13.- Kulczycky,L. et al.: Studies in Cyst. F.: Ocurrence of rectal prolapse. New Engl. J.Med.259:409, 1.958.
- 14.- Taussig, L. et al.: Radiographic abnormalities of duod. and small bowel in C. Fibrosis. Radiology 106:369-376,1973.
- 15.- Kope,F. B.: Gastrointestinal manifest, of Cystic Fibrosis. Gastroenterology 62:483-491, 1.972.
- 16.- Roy,C. et al.: Abnormal biliary lipid composition in C. Fib. New Engl. J. Med. 297:1301-1305, 1977.