

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA DE LA  
FIBROSIS QUÍSTICA EN AUTOPSIAS  
REALIZADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ. DE ENERO DE 1985  
A DICIEMBRE DEL 2004

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**PEDIATRÍA MÉDICA.**

PRESENTA:

**DRA. MERCEDES GONZÁLEZ RÍOS**

ASESORES:

**DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ.**  
NEUMOLOGO PEDIATRA DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

**DRA. MARIA ARGELIA ESCOBAR SANCHEZ**  
ANATOMOPATOLOGA PEDIATRA DEL SERVICIO DE PATOLOGIA  
CLINICA Y EXPERIMENTAL DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ



MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2005

0350128



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA DE LA  
FIBROSIS QUÍSTICA EN AUTOPSIAS  
REALIZADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ. DE ENERO DE 1985  
A DICIEMBRE DEL 2004



# TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**PEDIATRÍA MÉDICA.**

PRESENTA:

**DRA. MERCEDES GONZÁLEZ RÍOS**

ASESORES:

**DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ.**  
NEUMÓLOGO PEDIATRA DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

**DRA. MARÍA ARGELIA ESCOBAR SÁNCHEZ**  
ANATOMOPATOLOGA PEDIATRA DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA  
CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ.

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2005



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**ESTA TESIS NO SALGA  
DE LA BIBLIOTECA**



## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS:

Por darle fortaleza a mi espíritu  
para continuar adelante y por llenar  
de alegría mi vida a pesar del can-  
sancio.

### A MIS PADRES Y MI HERMANA

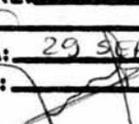
Gracias papitos por darme la vida y por  
apoyarme siempre en todo, sé que siempre  
contaré con ustedes. Gracias hermanita –  
por estar conmigo a pesar de la distancia.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mercedes González

Ríos

FECHA: 29 SEPTIEMBRE 2005

FIRMA: 

### AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ Y MIS MAESTROS

Gracias por abrirme las puertas de la cuna de la pediatría.  
Gracias por ayudarme a dar alivio a los niños y sentirme  
agradecida con una sonrisa de ellos.

Gracias por compartir su experiencia conmigo.

Por todo, muchas gracias.

## I N D I C E

Introducción	1
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Hipótesis	9
Objetivos	9
Material y método	10
Resultados	12
- Características clínicas	15
- Características histopatológicas	19
- Correlación clínico-patológica	26
Discusión	32
Conclusión	34
Anexos	
Bibliografía	35

## INTRODUCCION:

La Fibrosis Quística es una enfermedad multisistémica que afecta el aparato respiratorio y digestivo, glándulas salivales y el aparato reproductor.

El gene de la Fibrosis Quística codifica una proteína de 1480 aminoácidos, denominada regulador transmembranoso de la Fibrosis Quística ( CFTR ). El CFTR desempeña funciones de canal iónico y reguladoras que se alteran de forma variable por las diferentes mutaciones. La mutación del CFTR de mayor prevalencia es la delección de un único residuo de la fenilalanina en el aminoácido 508 ( Delta F508). Aproximadamente la mitad de los individuos con Fibrosis Quística y ascendencia de Europa septentrional son homocigotos para Delta F508. ( 1 )

La mutación más común a nivel mundial es la Delta F508, con una frecuencia de 66 % ( 2 ) y en México de 40.7%(3) y en segundo lugar la G542X con una frecuencia en México de 6.1% (3) y de 2.4% en el resto del mundo. (2).

El nivel de detección de las mutaciones en México es más baja que la observada en otras poblaciones, la mutación Delta F508 es menos frecuente que en otros países del sur de Europa. (3)

La situación real desde el punto de vista epidemiológico que guarda la fibrosis quística en México es desconocida. (4) Con respecto a la sobrevida de los pacientes en México a partir del nacimiento es de nueve años, sin diferencia significativa por sexo, esto se observó en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 1994. Esta sobrevida tan corta, puede deberse en parte al diagnóstico tardío (4), así como también es importante tomar en cuenta la presentación

clínica del paciente y pensar en la fibrosis quística dentro de los diagnósticos diferenciales.

Es la más común y fatal de las enfermedades hereditarias en caucásicos, afectando aproximadamente 1 de cada 3000 nacidos vivos. La frecuencia de las mutaciones de los alelos en población caucásica es de 0.2, en la raza negra la enfermedad es menos común, siendo 1 de cada 17,000 nacimientos; en asiáticos es raro, ocurre en 1 de cada 90,000 nacidos vivos. El involucro pulmonar es visto en el 100% de los casos que llegan a las autopsias y esto es la causa de la muerte en aproximadamente 95%. Las bronquiectasias son siempre un signo universal en mayores de 6 meses de edad con fibrosis quística, siendo esta una de las lesiones más comunes en niños.

(1)

Muchas de las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística varían con la edad de la presentación, por ejemplo, en el período neonatal se puede manifestar como una obstrucción intestinal ( ileo meconial ), asociado o no con peritonitis secundaria a perforación. En el lactante las manifestaciones más frecuentes son: síntomas respiratorios recurrentes como tos, neumonía recurrente, retardo en el crecimiento, evacuaciones abundantes, fétidas o con apariencia oleosa, diarrea crónica, prolapso rectal, ictericia neonatal, sabor salado de la piel, deshidratación en climas cálidos, historia familiar de niños con características clínicas similares, hipoproteinemia o edema; estos síntomas pueden presentarse combinados de dos o más o un síntoma aislado. (2). El cuadro clínico de ictericia prolongada que se presenta tardíamente en un lactante menor, que ha tenido además historia de hermano fallecido con cuadro similar, diarrea, pérdida de peso, esteatorrea y sintomatología

bronquial, debe orientar al estudio de una enfermedad fibroquística.

En la edad preescolar los síntomas más frecuentes son los persistente con o sin expectoración purulenta, aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Staphylococcus aureus* en esputo u orofaringe, disnea progresiva, crónica, recurrente de causa no explicada, así como taquipnea, pobre ganancia de peso y talla, prolapso rectal o intususcepción, síndrome de obstrucción intestinal distal, diarrea crónica, acropaquia, formación de cristales de sal en la piel, deshidratación hipotónica, bajo nivel de electrolitos séricos y alcalosis metabólica, hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicable; generalmente en este grupo de edad las manifestaciones clínicas suelen presentarse de manera combinada.(2,7)

En la edad escolar los síntomas más frecuentes son síntomas respiratorios crónicos no explicables, *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, poliposis nasal, bronquiectasias, acropaquia, síndrome de obstrucción intestinal distal, pancreatitis, prolapso rectal, diabetes mellitus, hepatomegalia o enfermedad hepática no explicable. En este grupo de edad la mayor afectación es a nivel respiratorio y desnutrición avanzada. (2)

En el adolescente, se han encontrado con frecuencia la enfermedad pulmonar supurativa crónica no explicada por otras causas, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, en esputo, acropaquia, pancreatitis, síndrome de obstrucción intestinal distal, diabetes mellitus, signos de cirrosis hepática e hipertensión portal, retardo en el crecimiento, retardo en el desarrollo sexual, esterilidad masculina con azoospermia, fertilidad femenina reducida, en este grupo de edad las principales manifestaciones son respiratorias.(2,7)

En resumen tenemos que las características clínicas más relevantes de la fibrosis quística son:

- 1) Infecciones respiratorias recurrentes, que son por lo general la causa de consulta más frecuente y cuyas complicaciones le confieren el mal pronóstico.
- 2) Síndrome de mala absorción
- 3) Elevación de la concentración de los electrolitos sodio y cloro en sudor
- 4) Antecedentes familiares

Considerados como los cuatro pilares fundamentales del diagnóstico, aunque el segundo y el cuarto pueden estar ausentes.

El examen físico no es específico, pero se observa retraso del crecimiento desde el primer contacto con el paciente e incluso llegar con desnutrición grave, puede mostrar pólipos nasales e incremento del diámetro anteroposterior del tórax y dedos en palillo de tambor. Así también el patrón ventilatorio o dificultad respiratoria puede ser visible desde el primer contacto con el paciente. En los lactantes se puede observar la distensión abdominal cuando se trata de un cuadro agudo, diaforesis; en el preescolar se observa ya alteración en la morfología del tórax, prolapso rectal; en el escolar se puede encontrar dolor abdominal que puede ser secundaria a pancreatitis o litiasis biliar. (2)

Los cambios gasométricos son comunes (disminución de la capacidad de difusión de  $PaO_2$ ). Tales cambios gasométricos pueden empeorar, con falla respiratoria hipercápnica y desarrollan Cor Pulmonale. (5)

Las radiografías de tórax muestran paredes engrosadas, dilatación bronquial, hiperinsuflación, alargamiento del nódulo linfático en estados tardíos, hipertensión arterial pulmonar. Las

bronquiectasias usualmente son diseminadas pero podrian ser más severas en los lóbulos superiores. (6,8)

Desde el punto de vista histopatológico de material sinusal se observa secreción espesa en glándulas submucosas y en la luz de los conductos de glándulas salivales menores. La patología pulmonar es la principal característica de la fibrosis quística y entre los hallazgos histopatológicos se encuentran las bronquiectasias y acumulación de secreción eosinófila en las glándulas submucosas de los bronquios, además de las infecciones secundarias a la estasis del material mucoide. (5)

En el tubo digestivo, la principal manifestación es la de un íleo meconial ( 10-14% de los recién nacidos con fibrosis quística ). Se ve asociación con malformaciones como estenosis yeyunal, o ileal, duplicaciones, onfalocele, bandas o defectos mesentéricos y microcolon. Hay hiperplasia y dilatación de glándulas de Brunner y de células caliciformes del resto del tracto gastrointestinal. (5)

En el hígado el fenómeno obstructivo de los conductos biliares causa colestasis, dilatación, inflamación y proliferación ductal y finalmente fibrosis biliar focal, que puede progresar a una cirrosis biliar multilobular en el 5% de los pacientes. La colangitis esclerosante como complicación tiene una incidencia variable entre 13 y 96%. (5)

La histopatología rara vez será empleada para establecer diagnósticos iniciales, pero podría emplearse en caso de fetos o neonatos. Los hallazgos clinicopatológicos resultan de la infección y destrucción subsecuente de las vías aéreas, con eventual falla cardiaca y respiratoria. Los conductos secretores se atrofian, presentan fibrosis y se destruyen, particularmente el páncreas y el hígado. (8)

Las radiografías de tórax muestran paredes engrosadas, dilatación bronquial, hiperinsuflación, alargamiento del nódulo linfático en estados tardíos, hipertensión arterial pulmonar. Las bronquiectasias usualmente son diseminadas pero podrían ser más severas en los lóbulos superiores. (6)

Existe ya una escala radiológica llamada Escala de Brasfield, el cual evalúa en 25 puntos. Dividido del cero al cuarto grado , desde atrapamiento de aire, marcas lineales, lesiones nodulares quísticas y grandes opacidades ( atelectasia o consolidación ) y severidad general ( punto extra cuando hay cardiomegalia o evidencia de hipertensión pulmonar ). (2,6)

La mayoría de los casos de fibrosis quística se presentan con los signos clásicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exócrina y elevación en la concentración de electrolitos en sudor. ( 4 )

Por lo tanto, de acuerdo a las referencias obtenidas en cuanto a porcentaje de las manifestaciones clínicas y relación histopatológica, se consideró realizar con este trabajo una comparación del curso clínico que presenta el paciente con los hallazgos histopatológicos en las autopsias, considerando también que existen casos en donde aún no se les diagnostica la enfermedad sino hasta después de realizada la autopsia, valorando entonces de esta manera posibles diagnósticos enfocados a Fibrosis Quística, considerándola dentro de los diagnósticos diferenciales en pediatría cuando se presentan principalmente cuadros respiratorios recurrentes.

## ANTECEDENTES:

La Fibrosis Quística se describió por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen, quien publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas, incluyendo la asociación con el íleo meconial. (2)

En 1945 Farber le llamó mucoviscidosis al observar defectos en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan destrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados. (10)

En 1953 se describe por primera vez por Di Sant' Agnese, que los niveles de Sodio y Cloro en el sudor se encuentran elevados en los pacientes con el diagnóstico de Fibrosis Quística (11)

Fue hasta 1959, que se introdujo por primera vez el método de iontoforesis con pilocarpina, diseñado por Gibson y Cooke para realizar el diagnóstico seguro de Fibrosis Quística. (12)

Cuando Farber realizó las autopsias en lactantes y preescolares que presentaban insuficiencia pancreática, notó además cambios en tejido pulmonar, respiratorio, digestivo, hepático y vesícula, por lo que concluyó que se trataba de una enfermedad sistémica. (13)

El gen responsable de la fibrosis quística fue aislado en 1989, en el brazo largo del cromosoma 7, en el sector denominado q31-q32. (13)

Landsteiner, describió por primera vez la asociación de íleo meconial con la lesión de páncreas, así como a su vez Fanconi reportó la relación que existía entre la fibrosis quística pancreática congénita y la presencia de bronquiectasias. (13)

En México, el Dr. López Corella y colaboradores, realizó un estudio en donde, de 3260 autopsias realizadas, 32 casos resultaron con diagnóstico de fibrosis quística, que representó el

0.98% de los casos revisados en 10 años. Con grupos de edad desde recién nacido hasta 4 años de edad, describiendo los hallazgos patológicos, como: cirrosis biliar segmentaria, fibrosis portal, bronquiectasias, abscesos pulmonares. Así también observó que fue predominante en el sexo masculino. (14)

El 90% de los pacientes presentan como fenotipo clásico afección pulmonar, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de los niveles de Cloro y Sodio en sudor. La forma de afección pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en más del 90% de los pacientes que pasan el periodo neonatal. (15)

Desde las primeras descripciones histológicas realizadas en el Hospital de Johns Hopkins, con respecto a la fibrosis quística, se han observado pocos cambios y estos se deben a los avances tecnológicos en la actualidad. (16)

La Fibrosis Quística es la principal causa de enfermedad pulmonar crónica grave en los niños, y es responsable de la mayor parte de los casos de insuficiencia pancreática exócrina en la primer etapa de la vida. La Fibrosis quística aparece en forma de fallo de medro y en ocasiones como cirrosis u otras formas de alteración hepática. Por tanto, este trastorno se incluye en el diagnóstico diferencial de numerosos procesos pediátricos. (1, 17,18)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe siempre correlación clínico-patológica en material de autopsias en pacientes con Fibrosis Quística?

## JUSTIFICACION

La Fibrosis Quística es la alteración genética autosómica recesiva más frecuente, con mutación en el brazo largo del cromosoma 7 y es considerado un trastorno multisistémico, siendo la forma de afectación pulmonar la más frecuente, sin embargo, la forma pancreática o digestiva también se puede manifestar, pudiendo pasar desapercibida, por lo que es de interés conocer si están relacionadas la forma clínica con los hallazgos histopatológicos en las autopsias, para establecer diagnósticos y tratamientos oportunos y disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

## HIPOTESIS

No siempre hay correlación del 100% entre los hallazgos clínicos e histopatológicos observados en material de autopsia en pacientes con Fibrosis Quística.

## OBJETIVO GENERAL

Relacionar hallazgos histopatológicos con el curso clínico de pacientes con Fibrosis Quística en autopsias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1985 al 2004.

## OBJETIVO SECUNDARIO :

- 1.1 Frecuencia de la Fibrosis Quística en autopsias realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1985 al 2004.
- 1.2 Relacionar el curso clínico de pacientes con fibrosis quística con los hallazgos histopatológicos en material de autopsias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero de 1985 a Diciembre del 2004.

## MATERIAL Y METODO

### DISEÑO

Estudio retrospectivo y descriptivo.

### UNIVERSO DE TRABAJO

Este estudio incluyó 20 casos de autopsias con diagnóstico definitivo de fibrosis quística, que contaran con laminillas histológicas y expediente clínico, seleccionados del archivo del departamento de Patología Clínica y Experimental, del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En un periodo comprendido de Enero de 1985 a Diciembre del 2004.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

20 casos de autopsias

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

-Autopsias con diagnóstico histopatológico final de fibrosis quística realizadas en el Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez, laminillas histológicas y bloques de parafina.

-Expedientes clínicos de los casos de autopsias.

## METODO

Se revisaron los libros de autopsias de cada paciente para obtener el diagnóstico definitivo, edad, así como revisión de laminillas histológicas de cada caso para observar las características y grado de afectación en los diferentes órganos. Se determinó la presencia o ausencia de fibrosis en cada órgano.

Se revisaron los expedientes clínicos para conocer cuáles fueron los síntomas y/o signos que manifestó el paciente a su ingreso, la evolución y diagnóstico clínico definitivo.

Las laminillas fueron evaluadas por una patóloga y un tesista y se compararon resultados clínicos e histopatológicos para establecer si existe o no correlación.

## CONSIDERACIONES ETICAS

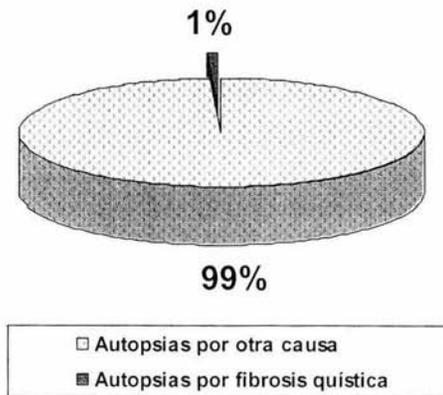
Este trabajo no generó problemas éticos, ya que se trata de un estudio retrospectivo que sólo estudió tejido fijado en formol e incluido en parafina, o sólo fijado en formol, expedientes clínicos y resultados de autopsias.

No es necesario solicitar carta de consentimiento.

## RESULTADOS

De 2230 autopsias realizadas de Enero de 1985 a Diciembre el 2004, 20 (1%) correspondieron a fibrosis quística. (Gráfica 1).

**Gráfica 1.**  
**Número de autopsias con diagnóstico de fibrosis quística**

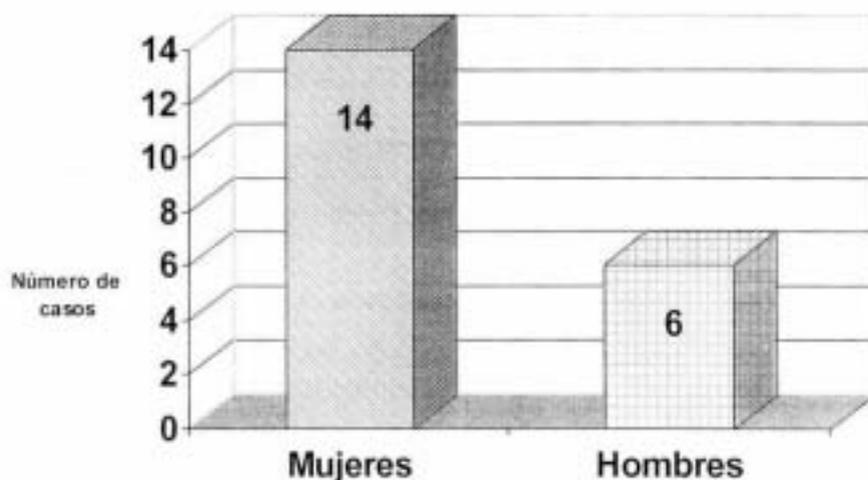


Gráfica 1 .De 2230 autopsias realizadas de Enero de 1985 a Diciembre del 2004, sólo 20 correspondieron a fibrosis quística.

De los 20 casos de autopsias, sólo 3 contaban con el diagnóstico de fibrosis quística previo al estudio postmortem.

Del total de casos (20) de estudios postmortem con diagnóstico de fibrosis quística, 14 correspondieron al género femenino y 6 al masculino (Gráfica 2).

**Gráfica 2. Número de casos de fibrosis quística por género ( n=20)**



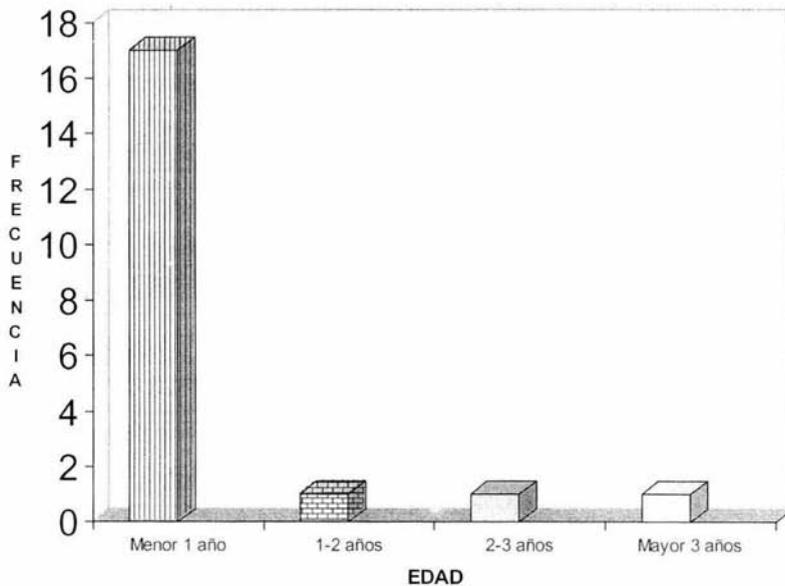
Gráfica 2. Se observa que de los 20 casos de autopsias con diagnóstico de fibrosis quística 14 correspondieron al sexo femenino y 6 al sexo masculino

Con respecto a la edad, obtuvimos como resultado que de los 20 casos, 17 correspondieron a menores de 1 año de edad, 1 caso de 1-2 años de edad, 1 caso de 2-3 años de edad y 1 caso de más de 3 años de edad (10 años de edad).

Gráfica 3.

El grupo predominante fue el de menor de 1 año de edad, con 17 pacientes y de este grupo, la edad más frecuente correspondió a los 4 meses de edad, con 4 casos.

**Gráfica 3. Distribución por edad.**

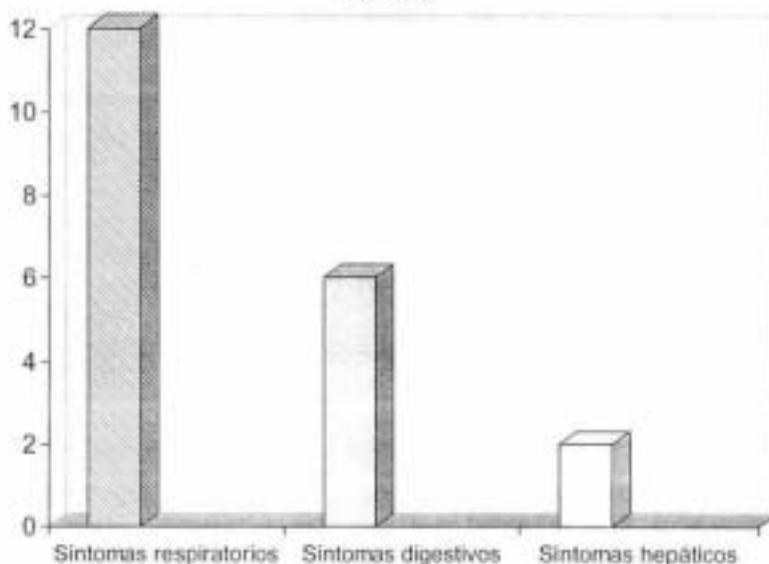


Gráfica 3. Se observa la distribución por edad en años, de las autopsias con diagnóstico de fibrosis quística. Predominando en la edad menor de 1 año.

## CARACTERISTICAS CLINICAS:

Se revisaron 20 expedientes clínicos para recolectar las manifestaciones clínicas predominantes de cada paciente, encontrando que: de 20 pacientes, 12 presentaron cuadro clínico respiratorio, 6 presentaron cuadro clínico digestivo y 2 presentaron cuadro clínico hepático. Como se muestra en la gráfica 4.

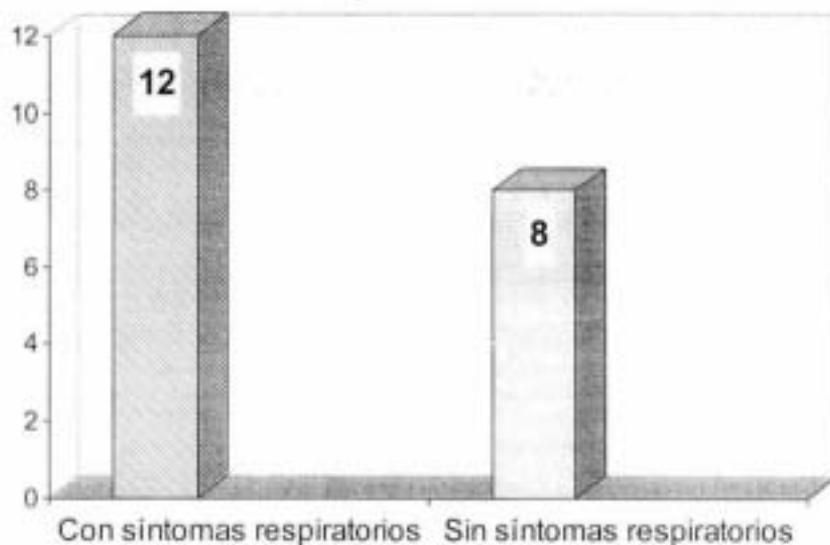
**Gráfica 4. Número de casos de autopsias por cuadro clínico.**



Gráfica 4. Se observa el número de casos de acuerdo al cuadro clínico que presentaban los pacientes. Con predominio de los síntomas respiratorios.

Se observó que el cuadro clínico más frecuente en este grupo de autopsias con diagnóstico de fibrosis quística fue el respiratorio. Las manifestaciones clínicas respiratorias fueron las siguientes: tirsos intercostales, retracción xifoidea, aleteo nasal, polipnea, tos productiva y cianosis facial y ungueal.

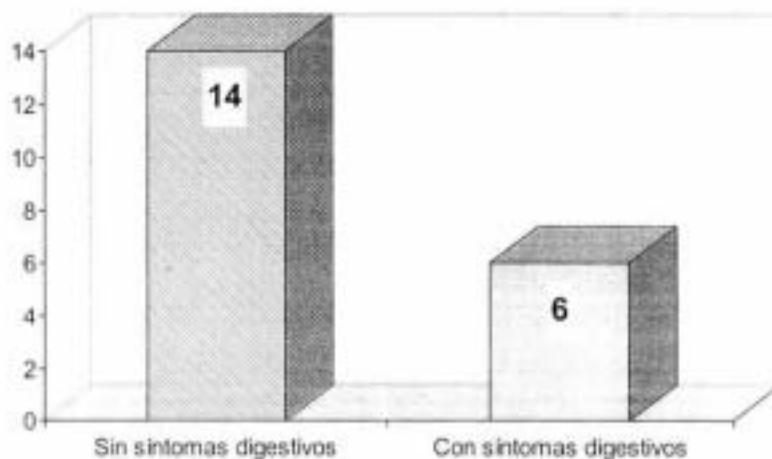
### Gráfica 5. Manifestaciones respiratorias



Gráfica 5. De los 20 casos de autopsias con diagnóstico de fibrosis quística, se encontró que 12 correspondieron a manifestaciones respiratorias, es decir, 60% del total de autopsias.

El segundo lugar de frecuencia lo ocupó el cuadro clínico digestivo, ya que de 20 casos, 6 presentaron manifestaciones digestivas y fueron las siguientes: evacuaciones diarreicas, vómito, distensión abdominal, obstrucción intestinal, acompañadas de pérdida de peso. De estos 6 casos, 3 con antecedente de ileo meconial, de los cuales a uno se le realizó resección intestinal a las 24 hrs de vida, uno con onfalocele roto y otro con atresia de ano y enterocolitis necrosante I-A. Gráfica 6.

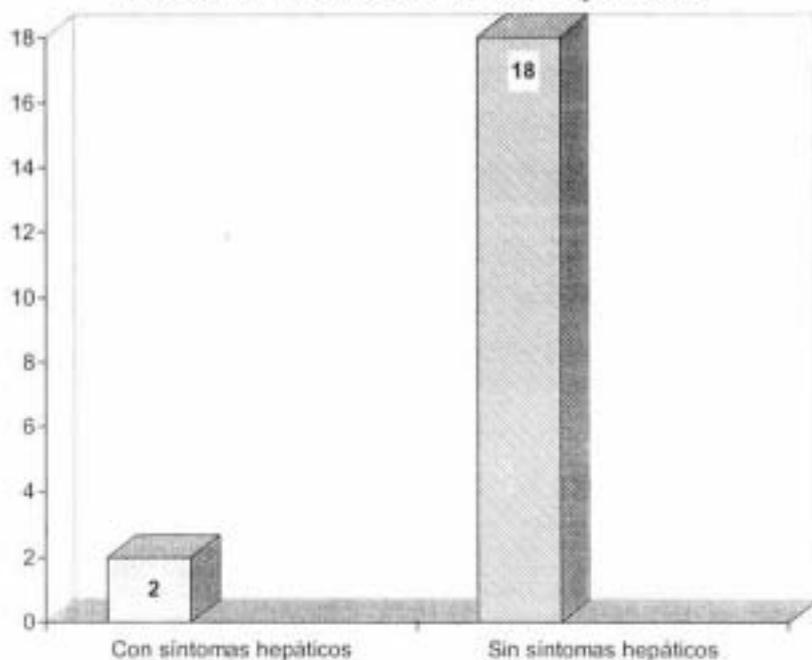
**Gráfica 6. Manifestaciones digestivas**



Gráfica 6. Se observó que las manifestaciones clínicas digestivas se reportaron en número de 6 de un total de 20 casos.

El tercer lugar de frecuencia lo ocupó el cuadro clínico hepático, en donde, de los 20 casos de fibrosis quística, sólo 2 presentaron manifestaciones como: ictericia, acolia, coluria y hepatomegalia. (Gráfica 7)

**Gráfica 7. Manifestaciones hepáticas.**



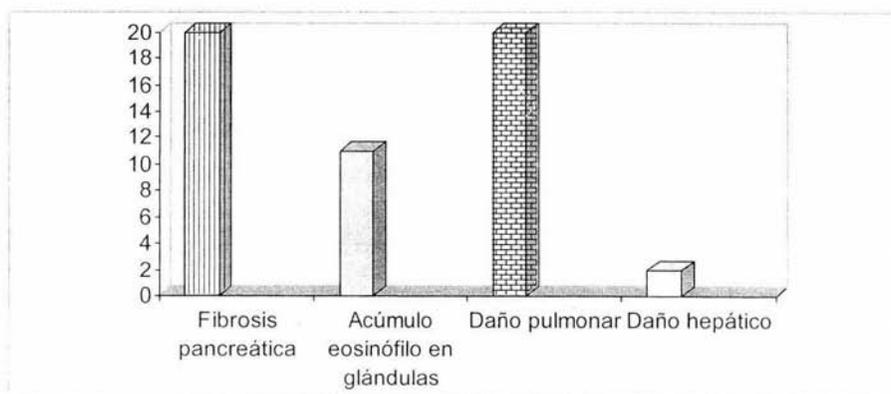
Gráfica 7. Se logra apreciar en esta gráfica que las manifestaciones hepáticas, considerando la ictericia como manifestación, ya que fue lo observado en los casos de este Hospital.

Al revisar los 20 expedientes clínicos, no se encontraron otros datos o manifestaciones clínicas referidas, únicamente las ya mencionadas anteriormente, con cuadros de remisiones y exacerbaciones. Sólo en un caso se encontró en el expediente clínico la nota de evacuaciones con aspecto oleoso, ninguna hacía mención de prolapso rectal, no se hace mención de la formación de aspecto de cristales en la piel por el sudor, y solo se reporta en 2 casos el antecedente de hermano fallecido por cuadro semejante en la etapa de lactante menor.

### CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS:

En todos los casos se revisaron las laminillas de cortes histopatológicos correspondientes a pulmones, hígado, páncreas, tráquea, laringe, glándula salival, esófago y estómago; teñido con la tinción de hematoxilina y eosina encontrándose los siguientes hallazgos. (Gráfica 8)

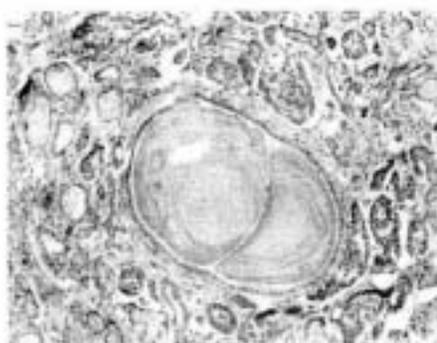
**Gráfica 8. Número de casos de daño histológico en autopsias de fibrosis quística.**



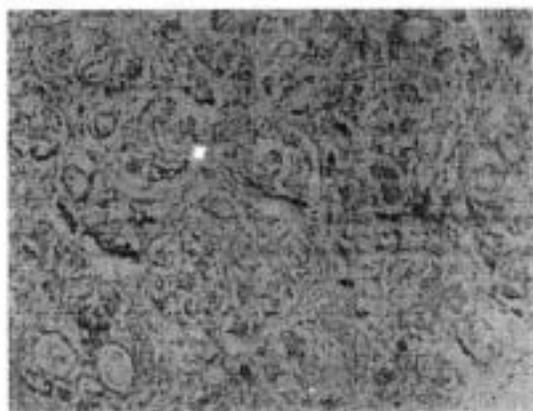
Gráfica 8. Se observan el número de casos de daño histológico encontrados en las 20 autopsias con diagnóstico de fibrosis quística. Con daño pancreático y pulmonar en los 20 casos, 11 con acúmulo de secreción eosinófila en glándulas submucosas y al final el daño a nivel hepático, con dos casos.



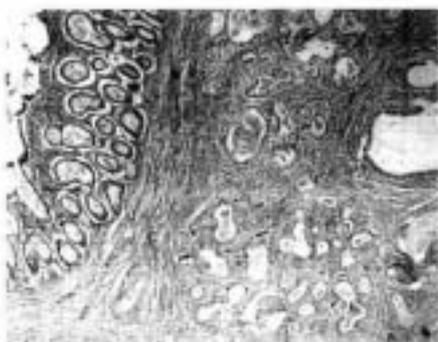
**Páncreas con dilatación y  
ruptura de un conducto  
con presencia de  
secreción eosinófila en la  
luz. 10 X**



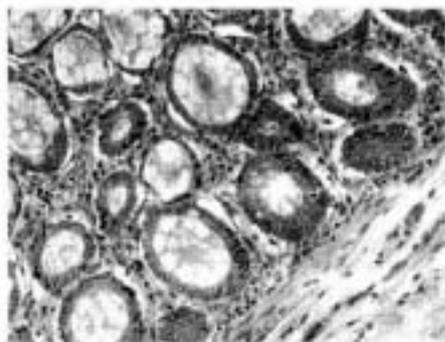
**Páncreas con secreción eosinófila  
dispuesta en forma concéntrica.  
10 X**



**Páncreas con  
fibrosis intestinal.  
20 X**



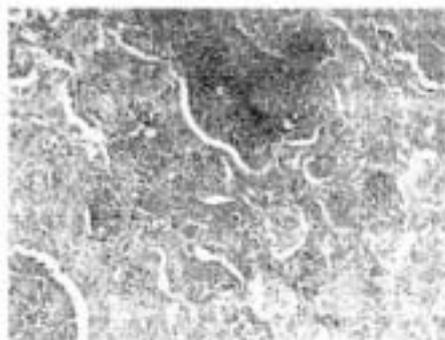
**Pared de intestino delgado con secreción eosinófila en la glándula mucosa y submucosa. 5X.**



**Intestino delgado. Acercamiento. Material eosinófilo en la luz de la glándula. 20 X.**



**Pulmón: bronquiectasias con infiltrado inflamatorio neutrofílico en parénquima. 5 X.**



**Pulmón: neumonía necrozante. 10 X**

## PANCREAS:

Todos los casos 20 (100%), mostraron fibrosis pancreática con diferentes patrones. En 8 ( 40% ) hubo fibrosis periductal y acinar, además de secreción eosinófila dispuesta en forma concéntrica en la luz de los conductos. En 3 ( 15% ) se observó fibrosis periductal, así como daño al epitelio de los conductos; 3 (15% ) mostraron únicamente fibrosis extensa, en 2 (10%) sólo hubo secreción concéntrica en la luz de los conductos y en los 4 restantes ( 20%) hubo fibrosis en grados variables sin otras alteraciones. Tabla 1

Tabla 1. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS PANCREATICAS

Fibrosis periductal y acinar con secreción eosinófila en forma concéntrica	8
Fibrosis periductal con daño al epitelio de los conductos	3
Fibrosis extensa	3
Sólo secreción concéntrica en la luz de los conductos.	2
Fibrosis de grados variables si otras alteraciones.	4

## PULMONARES:

La lesión pulmonar más frecuente fue la bronconeumonía 17 casos ( 85%) caracterizado por infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares en el parénquima y alrededor del epitelio bronquial, en 8 casos (40%) fue posible observar el agente causal ( citomegalovirus, cocoides, bacterias, cándida, *Aspergillus sp* e incluso combinaciones de éstos ), bronquiectasias en 5 casos ( 25%), con atelectasia 13 (65%), enfisema 8 (40%).

### Tabla 2

Es importante señalar que cada caso podía presentar combinaciones de las alteraciones e incluso en 3 casos se observaron todas las manifestaciones juntas por cada paciente.

Tabla 2. ALTERACIONES HISTOLOGICAS PULMONARES

Atelectasia	13
Enfisema	8
Neumonía y/o bronconeumonía	17
Bronquiectasia	5
Presencia de germen	8

## GLANDULAS SUBMUCOSAS DE TUBO DIGESTIVO Y APARATO RESPIRATORIO:

De los 20 casos revisados se encontró presencia de material proteináceo eosinófilo dispuesto en forma concéntrica en la luz de glándulas de Brunner en un caso, glándulas submucosas del esófago en 2 casos, estómago en 6, en laringe en 3, en tráquea y glándulas salivales 2. Tabla 3.

Cabe hacer mención que en este grupo de alteraciones también se encontraron combinaciones de las alteraciones.

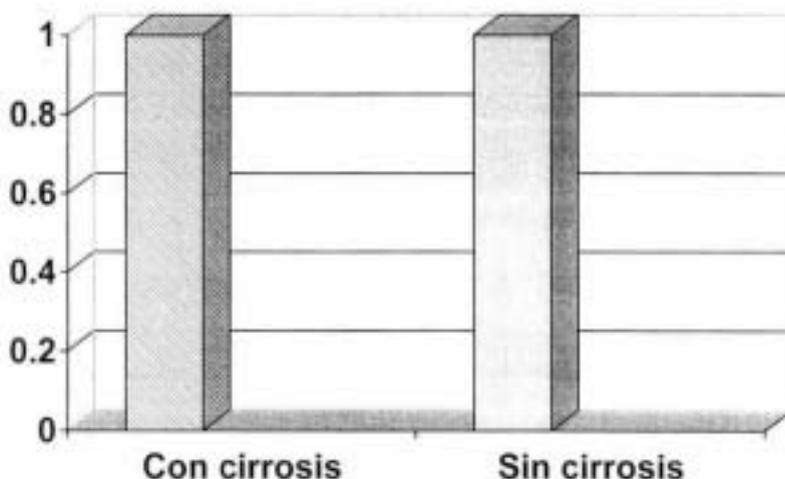
Tabla 3. ALTERACIONES HISTOLOGICAS CON ACUMULO DE SECRECION EOSINOFILA EN GLANDULAS SUBMUCOSAS.

Esófago	2
Estómago	6
Glándulas de Brunner	1
Laringe	3
Tráquea	2
Salivales	2

#### HEPATICAS:

En cuanto a las alteraciones histopatológicas hepáticas estas fueron poco frecuentes, observando únicamente en 2 casos alteraciones, uno con cirrosis biliar y el otro mostró proliferación de conductos secundario a obstrucción parcial al flujo biliar sin cirrosis. Gráfica 9

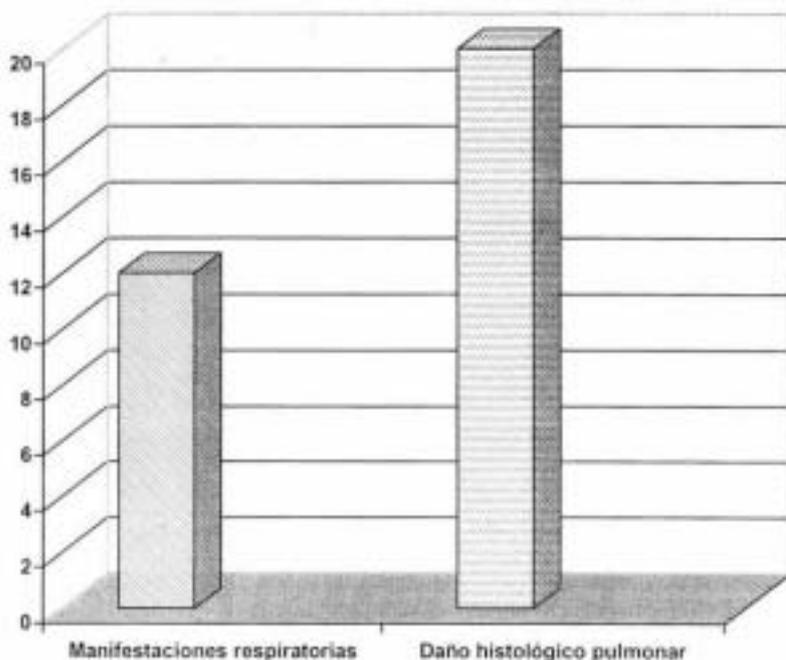
**Gráfica 9. Casos con daño histológico hepático**



Gráfica 9. De los 20 casos de fibrosis quística, sólo 2 presentaron daño hepático, y de ellos sólo uno cirrosis.

## CORRELACION CLINICO – PATOLOGICA

Con todos estos hallazgos, se realiza la comparación de los resultados tanto clínicos como histopatológicos, para establecer una correlación, como se representa en la gráfica 10.

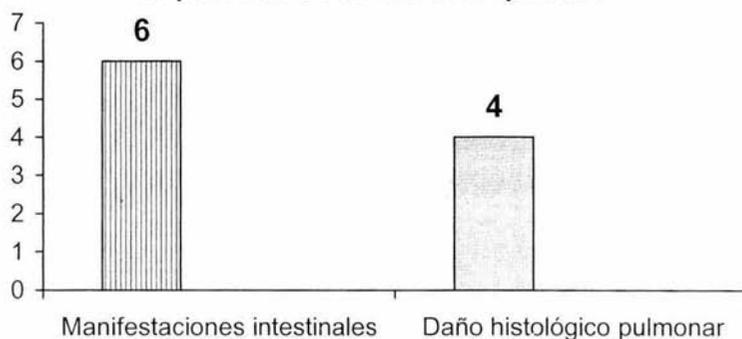


Gráfica 10. Se logra apreciar en esta comparación que de 20 casos totales de autopsias, todos presentaron alteraciones pulmonares, pero solo 12 pacientes tuvieron manifestaciones clínicas respiratorias.

Por lo que, con esto nos damos cuenta que histológicamente existe afectación respiratoria a pesar de que el paciente no lo presente francamente.

Así también se encontró que los pacientes que presentaron cuadro clínico intestinal no manifestaron el mayor daño histológico en tubo digestivo, sino que presentaron hallazgos histopatológicos relevantes en páncreas y pulmones. Gráfica 11.

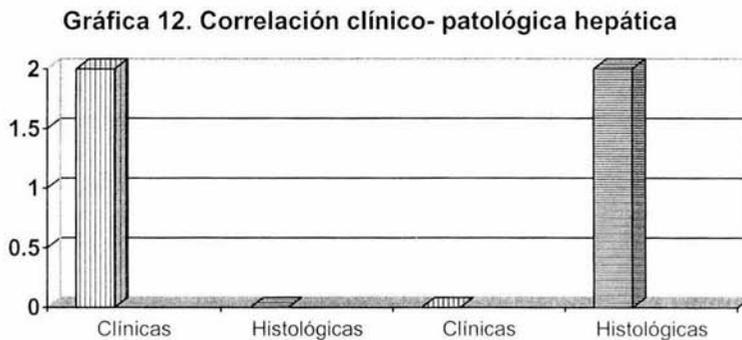
**Gráfica 11. Correlación clínico-patológica digestiva en pacientes con fibrosis quística**



Gráfica 11. De 6 pacientes que presentaron manifestaciones clínicas intestinales, solo en 4 se observaron alteraciones histológicas, es decir, no se observó correlación entre estas variables.

De 20 casos de autopsias con diagnóstico de fibrosis quística, se encontraron 3 casos que cursaron en la etapa de recién nacido con íleo meconial.

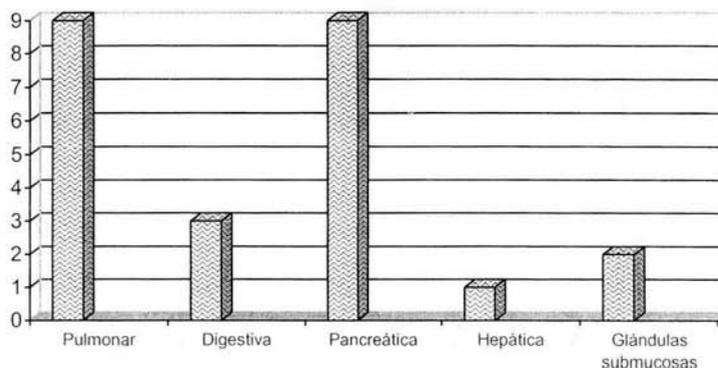
En cuanto a la correlación clínico-patológica del cuadro hepático se tiene que de los 2 casos con cuadro clínico de ictericia, coluria, acolia y hepatomegalia, ninguno de ellos presentó alteraciones histológicas hepáticas, sin embargo en 2 pacientes que no tuvieron dicho cuadro clínico se observaron alteraciones hepáticas ya mencionadas. Gráfica 12.



Gráfica 12. Se observa que los 2 pacientes con manifestaciones hepáticas no presentaron alteraciones histológicas hepáticas, y en pacientes sin cuadro clínico evidente hepático se observaron alteraciones.

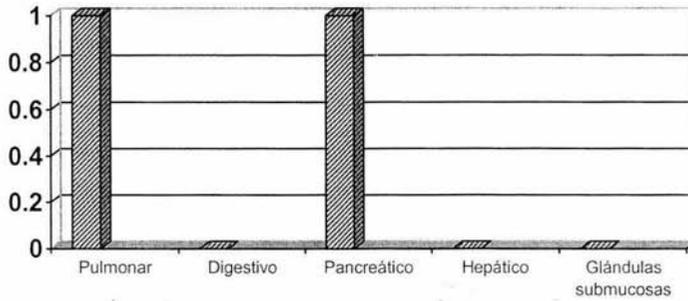
Al realizar el estudio también se observó que la mayoría de los casos correspondieron a pacientes menores de 1 año y que por lo tanto los hallazgos son más relevantes en este grupo de edad. A continuación se esquematiza por grupo de edad en años, los hallazgos histopatológicos encontrados en las laminillas revisadas de los casos de autopsias. Gráfica 13-16

**Gráfica 13. Alteraciones histopatológicas de 0 - 1 año de edad.**



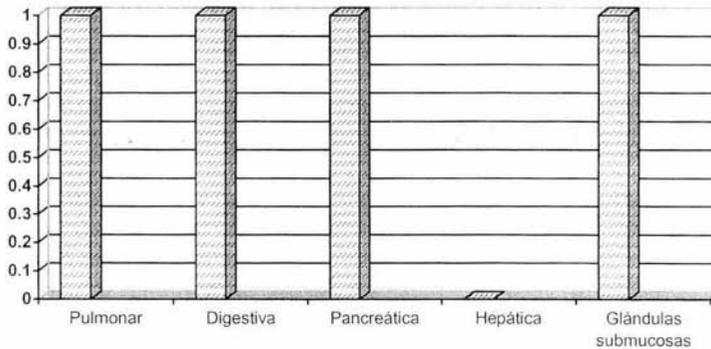
Gráfica 13. En esta gráfica se ilustra que de 0 -1 año de edad se encuentra mayor predominio de alteraciones histológicas pulmonares y pancreáticas.

**Gráfica 14. Alteraciones histopatológicas de 1-2 años de edad**



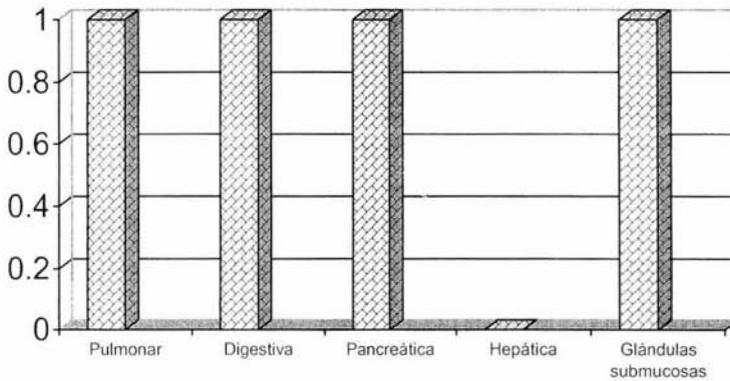
Gráfica 14. Alteraciones histopatológicas en el único caso de 1-2 años de edad, predominando el daño pulmonar y pancreático.

**Gráfica 15. Alteraciones histopatológicas de 2-3 años de edad**



Gráfica 15. Esta gráfica representa el único caso de 2-3 años de edad, observando que las alteraciones histopatológicas fueron halladas en casi todos los órganos, a excepción del daño hepático.

**Gráfica 16. Alteraciones histopatológicas en mayor de 3 años de edad**



Gráfica 16. Se representa el único caso mayor de 3 años de edad, (correspondiendo a un paciente de 10 años ). Observando que histológicamente presentaba alteraciones en casi todos los órganos a excepción de hígado.

## DISCUSION

La fibrosis quística; ya conocida como una enfermedad sistémica que produce lesión en diversos órganos y que de ahí depende en gran parte el deterioro del paciente, se encontró que en nuestro hospital representa el 1% ( 20 casos ) de las autopsias revisadas en 19 años ( 2230 casos de autopsias totales ), y si recordamos el estudio realizado en 1980 por el Dr. López Corella, tenemos que también se observó el 1% (32 casos)de los casos revisados en 10 años con un total de 3260 autopsias. (19, 14)

A pesar del tiempo transcurrido y de tratarse de estudios realizados en México, se mantiene el mismo porcentaje de esta enfermedad. En Centroamérica y el Caribe existen reportes de estudios postmortem que presentan incidencias de menos del 1% que van desde 0.64% hasta 0.28% como son Puerto Rico y Guatemala.(20, 14)

Como se comentó durante el estudio, la supervivencia de los pacientes en México, no va más allá que de 9 años, sin diferencia significativa por sexo, y a partir del segundo año el deterioro del paciente se ve más acentuado, pudiera ser en gran parte resultado de un diagnóstico tardío al comparar la supervivencia con la reportada en Estados Unidos de Norteamérica y otros países de Latinoamérica. (4, 21, 22, 23)

En el estudio postmortem, se observó que la edad promedio correspondió a los 4 meses, como se describe en algunos países, por la relación entre los casos de íleo meconial, obstrucción intestinal y malformaciones asociadas ( 17), en este estudio se observó en este grupo malformaciones como onfalocele y atresia de ano, no variante a lo descrito por la literatura.(24, 25)

Desde el punto de vista del cuadro clínico encontramos que los datos obtenidos de nuestros pacientes en los expedientes clínicos mostraron las manifestaciones más comunes y ya descritas en estudios anteriores. Por lo que se agruparon como manifestaciones respiratorias, digestivas, hepáticas y otras, ya que fueron las más comunes en este estudio.

Desde el punto de vista histopatológico, se encontró que las características más sobresalientes fueron a nivel pancreático y pulmonar, ya que las lesiones descritas en el estudio se observaron en el 100% de los casos, seguida de la digestiva y al final la hepática que sólo se encontró en 2 casos, representando el 10%.

Las alteraciones a nivel de glándulas salivales, pólipos nasales, metaplasia escamosa fueron poco comunes o nulas en la revisión de laminillas. De las glándulas submucosas se mostraron más afectadas la de tráquea y laringe en 15% y glándulas salivales en 5%, coincidiendo con estudios anatomopatológicos anteriores (3).

Como ya es de saberse, los pacientes con el diagnóstico de fibrosis quística se encuentran colonizados tarde o temprano de gérmenes que los pueden llevar al choque séptico, como fue la causa en 13 de los pacientes de este estudio, representando un 65%, por lo que al revisar las laminillas se observaron en 8 casos la presencia de gérmenes en tejido fijado, no tomando en cuenta los hemocultivos.

El diagnóstico definitivo de la fibrosis quística se hizo postmortem en 17 casos, ya que solo 3 contaban con el diagnóstico previo a su muerte. Se estableció el diagnóstico de fibrosis quística de los casos por lo hallazgos histopatológicos ya descritos en el estudio, que son característicos de la enfermedad, utilizando únicamente tejido fijado y teñido en laminillas.(26, 27)

## CONCLUSION

En este estudio se encontró que la fibrosis quística en nuestro Hospital representa el 1% del total de autopsias analizadas en 19 años, y que el predominio por género fue en el sexo femenino, en 70% de los casos.

Al realizar este estudio llegamos a la conclusión que no existe correlación de la fibrosis quística entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos, es decir, que muchos pacientes presentan cuadro clínico florido de tubo digestivo pero que desde el punto de vista histológico se encuentra con mayor daño en otros órganos como lo demostró el estudio al presentarse afectación pancreática y pulmonar en el 100% de los casos. En cuanto a las manifestaciones respiratorias se observó que los pacientes que ingresaron por cuadro de vías aéreas catalogadas como neumonía recurrente o de la comunidad fueron los únicos que coincidían en las lesiones severas pulmonares histológicamente, sin embargo, estas lesiones también se observaron en pacientes sin sintomatología respiratoria, además que en los pacientes con manifestaciones respiratorias también se observó gran daño pancreático que contribuyó al deterioro del paciente. Las alteraciones histológicas hepáticas se encontraron solo en 2 pacientes que no manifestaron clínicamente afección de hígado, por lo que con este estudio se demuestra que no van de la mano el cuadro clínico del paciente con el daño histológico, y que muchas veces se enmascara el cuadro, por lo que considero que debemos tomar en cuenta a la fibrosis quística como diagnóstico diferencial en aquellos pacientes con manifestaciones recurrentes, para evitar diagnósticos tardíos y mejorar la calidad y sobrevivencia del paciente.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE HISTOLOGIA  
DE LAMINILLAS DE AUTOPSIAS CON DIAGNOSTICO DE  
FIBROSIS QUISTICA.

1 de 2

Anexo 1

PANCREAS

	SI	NO	PATRON DE AFECTACION
FIBROSIS			
ACUMULACION DE SECRECION EOSINOFILICA			

ACUMULACION DE SECRECION EOSINÓFILA

	SI	NO	PATRON DE AFECTACION
POLIPOS NASALES			
INTESTINO DELGADO			
GLANDULAS SUBMUCOSAS			
APENDICE			

## PULMON

	SI	NO	PATRON DE AFECTACION
ATELECTASIA			
ENFISEMA			
NEUMONIA			
GERMEN			
BRONQUIECTASIA			
METAPLASIA			

## HIGADO

	SI	NO	PATRON DE AFECTACION
CIRROSIS			
BILIAR			
FOCAL			



## REFERENCIAS

1. Nelson WE, Ed. Nelson Textbook of pediatrics, 15<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders 1996; 1439-51.
2. Hernandez Alvidrez E., Furuya Meguro M.E.Y., Lezana Fernández JL. Enfermedades respiratorias pediátricas: fibrosis quística. Editorial Manuel Moderno. México, D.F. Primera reimpresión 2003. p.471-89.
3. Orozco Lorena, et al. Spectrum of CFTR mutations in mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1GA ). Hum. Genet. February 2000; 106: 360-65.
4. Lezana Fernández José Luis, Maza González Douglas, Lezana Fernández Miguel Angel. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. Bol. Med. Hosp.. Infant. Méx. Mayo 1994; 51: 305-10.
5. William D. Travis., et al. Cystic fibrosis. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. No. 2. Editorial Advisory Board 2002; p.392-99.
6. Friedman PJ. Chest Radiographic Findings in the adult with cystic fibrosis. Semin. Roentgenol, 1987; 22: 114-24.
7. Bhargara V., Joseph B. A., The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. Hum. Pathol, 1989; 20: 977-86.

8. Bhalla M., et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin section CT. *Radiology*. 1991; 179: 783-88.
9. Margaret E. Hodson, Duncan M. Geddes. *Cystic fibrosis: the pathology*. Ed. Chapman & Medical. London. First edition, 1995; p.131-49.
10. Farber S., Pancreatic function and disease in early life.V.pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch. Pathol*, 1944; 37: 238-50.
11. Di Sant'Agnese P. Et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12: 549-63.
12. Gibson L.E.& Cooke R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-49.
13. Jhon D. Lloyd-Still. *Textbook of cystic fibrosis: Pathology*. Ed. Wright PSG. 1983; p.19-31.
14. López Corella Eduardo, Ridaura Sanz Cecilia, López Cervantes Guillermo. Cystic fibrosis in mexican children: A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patología*. 1980; 18: 167-81.
15. Refina Hamutcu, et al. Clinical findings and luna pathology in children with cystic fibrosis. *Am. Journal of respiratory and critical care medicin*. April 2002; 165:1171-75.

16. Robert P. Bolande, et al. Perspective in pediatric pathology. Ed. Year Book Medical Publishers, Chicago. Vol. 2, 1975; p.241-78.
17. Donna L. Waters, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. January 1999; 80: F1-F7.
18. Frederick R. Long, et al. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. Journal of pediatrics. Feb. 2004; 44: 611-15.
19. Marino CR., Scientific Advances in cystic fibrosis. Gastroenterology, 1992; 103: 681-93.
20. Knowles MR, Noone PO, Boucher RC. Pharmacologic modulation of salt and water in the airway epithelium in cystic fibrosis. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1995; 155: s66-s69.
21. Shwachman H. Cystic fibrosis. In pulmonary disorder. Vol. 1, Ed. E.L. Kendig B. Saunders Co. 1972; p.524-27.
22. Kerem E, Kerem. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1996; 22: 387-89.
23. Nico Derichs, et al. Cystic fibrosis transmembrana conductance regulador (CFTR)-Mediated Residual Chloride Secretion Does not Protect against Early Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in F508 of Homozygous cystic fibrosis patients. Pediatrics Research. 2004; 55: 69-75.

24. Richard E. Sobonya, Lynn M. Taussig. Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 290-95.
25. Margaret C. Bruce, et al. Biochemical and pathologic evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 529-35.
26. Orozco L., Salcedo M., Lezana JL. Frequency of Delta F508 in mexican simple of cystic fibrosis patients. *J. Med. Genet* 1993; 30: 501-502.
27. Oppenheimer EH. Sterily Jr. Pathology of Cystic fibrosis review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. *Perspective in pediatrics pathology.* Year book Med. Pub. Chicago, 1975; 2: 251-55.