



FIBROSIS QUÍSTICA

Caso Clínico con debut gastrointestinal

MARÍA SANTAMARÍA GONZÁLEZ. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Palabras clave: Herencia recesiva, Fibrosis, CFTR, Tripsina inmunorreactiva, prueba del sudor.

CASO CLÍNICO

Neonato de 13 días de vida que es traído al servicio de urgencias por disnea o dificultad respiratoria sin especificar. Refieren además presencia de deposiciones líquidas, malolientes y numerosas. No ha recuperado peso desde el nacimiento. Peso: 3 200 gr. Afebril. Estado general conservado. Normohidratado y normocoloreado. Auscultación cardiopulmonar normal.

Determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) en cribado neonatal: 187 ng/mL.

No presenta antecedentes familiares de fibrosis quística.

¿Cuál sería el proceso a seguir? ¿Sería necesario un estudio genético? ¿Qué repercusiones podría tener un resultado confirmatorio de fibrosis quística para el recién nacido y su familia?

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ; OMIM: 219700) es el trastorno autosómico recesivo limitador de la esperanza de vida, más habitual en la población caucásica. La incidencia de la enfermedad se estima en 1:2500 nacimientos con vida (RNV) entre los caucásicos y se calcula que una de cada 25 personas de ascendencia europea es portadora asintomática de mutaciones que ocasionan la fibrosis quística. Sin embargo, estas frecuencias son variables en función de la zona geográfica y origen étnico de los individuos. Así lo demuestran los estudios epidemiológicos realizados en la población española, que sitúan la cifra de prevalencia para FQ entre 1:4000 y 1:5500 RNV y por tanto, también la frecuencia de portadores de la enfermedad será menor.

Puesto que el patrón de herencia es autosómico recesivo, una pareja de portadores tiene un 25% de probabilidad de tener un hijo con FQ en cada embarazo y cada hijo sano tiene 2/3 de probabilidades de ser portador.

La enfermedad está causada por mutaciones en un solo gen (*CFTR*, OMIM: 602421), localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 7q31.2. Es un gen de gran tamaño (250 kb) que incluye 27 exones. Codifica la síntesis de una proteína de 1 480 aminoácidos, llamada proteína *reguladora de la conductancia transmembrana* (CFTR).

Se trata de un canal de cloro localizado en la superficie apical de células epiteliales secretoras y controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos del ión cloruro e indirectamente los movimientos de sodio y agua.

En las personas con FQ esta proteína está ausente o bien se encuentra en proporciones menores a las habituales. Se han descrito más de 1.000 mutaciones, siendo la mayoría de ellas mutaciones puntuales, aunque con diferentes efectos. La más frecuente es c.1521_1523delCTT, p.Phe508del (NM_000492.3) comúnmente denominada F508del y que como su nombre indica conlleva la delección de 3 pares de bases, lo que produce la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, al igual que el resto, impide a la proteína ejercer su función.

El defecto de la proteína afecta a la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales localizadas en diferentes órganos, originando secreciones anómalas y espesas de las glándulas exocrinas, lo que da lugar a una patología multisistémica que incluye el páncreas exocrino, los intestinos, el aparato respiratorio, el aparato genital masculino, el sistema hepatobiliar y las glándulas sudoríparas exocrinas.

La penetrancia de la enfermedad está cercana al 100 % y, a su vez, la expresión clínica depende tanto del entorno como del genoma de la persona afecta. Se han establecido mutaciones que están relacionadas con formas clínicas severas de FQ, como F508del y c.1624G>T, p.G542X (Gly542X), mientras que otras mutaciones, como c.1000C>T, p.Arg334Trp (R334W), determinan formas más leves y se asocian a un mejor pronóstico. Aunque en ocasiones, esta correlación genotipo-fenotipo resulta más compleja y variable.

La expresión clínica abarca desde la muerte en la infancia como resultado de enfermedad pulmonar obstructiva progresiva con bronquiectasias, hasta la insuficiencia pancreática con enfermedad pulmonar obstructiva gradualmente progresiva durante la adolescencia y una mayor frecuencia en la hospitalización por enfermedad pulmonar en la edad adulta temprana, pasando por sinusitis y bronquitis recurrentes o infertilidad masculina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, por lo que los pacientes con sospecha diagnóstica se derivan para la realización de pruebas de laboratorio que evidencien una "disfunción de la proteína CFTR" documentada por una concentración de ión cloruro en el sudor elevada en más de dos determinaciones, la identificación de dos mutaciones causantes de la enfermedad en ambas copias del gen *CFTR* o alteraciones en el transporte iónico a través del epitelio nasal. (Tabla 1)

Sospecha diagnóstica por: (una o más de una)	Evidencia de disfunción del CFTR demostrada por:
Rasgos fenotípicos característicos	Concentración de cloruro en sudor elevada
Historia familiar de fibrosis quística	Identificación de mutaciones causantes de la enfermedad
Cribado neonatal positivo	Diferencia de potencial nasal anormal

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la fibrosis quística.

Características clínicas

Los rasgos fenotípicos compatibles con FQ se incluyen en la Tabla 2

La forma de presentación en la edad adulta difiere considerablemente con la de la infancia y se esquematiza en la Tabla 3.

Enfermedad sino-pulmonar crónica	Alteraciones gastrointestinales/nutricionales	Síndromes por pérdida de sal
Colonización/infección bronquial persistente por microorganismos	Intestinales: íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal	Alcalosis metabólica crónica
Tos y expectoración crónica	Pancreáticas: insuficiencia, pancreatitis	Pérdida aguda de sal
Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax: bronquiectasias, infiltrados	Hepáticas: enfermedad hepática crónica con alteraciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal/multilobular	
Obstrucción de las vías aéreas con sibilancias	Nutricionales: malnutrición, hipoproteïnemia y edema, déficit de vitaminas liposolubles	
Pólipos nasales y anomalías radiológicas de los senos paranasales		

Tabla 2. Características clínicas de la fibrosis quística en la infancia.

Síntomas y signos gastrointestinales	Síntomas y signos respiratorios	Otros síntomas
Pancreatitis aguda recurrente	Infecciones pulmonares recurrentes	Infertilidad
Cirrosis, Ictericia	Sinusitis	Azoospermia obstructiva por ausencia bilateral de conductos deferentes
Litiasis biliar	Tos crónica	
Hipertensión portal	Poliposis nasal	

Tabla 3. Características clínicas de la fibrosis quística en el adulto.

Cribado neonatal

El diagnóstico precoz permite un control de la enfermedad desde el inicio, lo que conlleva un mejor pronóstico, menor riesgo de desarrollar complicaciones y menores costes derivados del

tratamiento. Se realiza con la determinación de la tripsina inmunoreactiva (TIR) que se encuentra elevada por la obstrucción de los conductos pancreáticos exocrinos. Es un método de cribado sensible pero con insuficiente especificidad. No existe un consenso acerca de la estrategia a utilizar y como consecuencia se observa una elevada variabilidad entre los diferentes programas de cribado. Actualmente tres comunidades autónomas no incluyen la FQ dentro de su programa de cribado: Asturias, Navarra, Castilla-La Mancha y la ciudad autónoma de Ceuta.

Prueba del sudor

Es una excelente herramienta diagnóstica y siempre debe realizarse por un método validado. Mide la concentración de cloruro en el sudor y concentraciones >60 mmol/L confirman el diagnóstico. La técnica estándar es la de Gibson y Cooke, que consiste en la recolección del sudor inducida por iontoforesis con pilocarpina, midiendo el ión cloruro con un cloridómetro digital.

Es considerado como el *Gold Standard* para el diagnóstico de la FQ. El 1 % de los pacientes con FQ muestran resultados normales y se relacionan con mutaciones raras e infrecuentes.

Estudio genético

Teniendo en cuenta la herencia autosómica recesiva, se requiere la identificación de dos mutaciones en el gen *CFTR* para establecer un diagnóstico a nivel genético. Normalmente se empieza analizando la posible presencia de la mutación F508DEL y de las 10 - 20 mutaciones más frecuentes en la población, con lo que es posible diagnosticar aproximadamente el 80 % de los casos. En España, las más frecuentes son: F508del (52 % y más frecuente aún en el norte peninsular), G542X (7,95 %), N1303K (3,33 %) y R334W (2,05 %).

La detección del resto de mutaciones puede implicar la secuenciación directa de todo el gen, o bien el uso de métodos alternativos de búsqueda de posibles mutaciones.

Se reconoce la utilidad del diagnóstico molecular como único método capaz de establecer el estado de portador de la enfermedad y así poder proporcionar asesoramiento genético.

Una buena aplicación es el consejo genético a parejas en situación de riesgo durante el embarazo o antes de que éste se produzca. Si todavía no se ha producido el embarazo, la fecundación in vitro con diagnóstico genético preimplantacional ofrece la posibilidad de seleccionar embriones que no tengan la alteración genética antes de la transferencia al útero materno.

Cuando la enfermedad ya está confirmada, tiene utilidad para la caracterización clínica y el pronóstico. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de una mutación en los dos alelos del gen.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Exámenes Generales

Hemograma, Perfil bioquímico, Electrolitos plasmáticos y Gasometría

Evaluación pancreática

La insuficiencia pancreática se manifiesta por una disminución de la secreción exocrina, con lo que se produce malabsorción de todos los principios inmediatos, dando lugar a heces voluminosas, malolientes y de aspecto esteatorreico debido a su elevado contenido en grasa.

- **Cuantificación de grasa en heces** para valorar la esteatorrea.
- **La quimiotripsina fecal** está muy disminuida en pacientes con FQ.
- **La elastasa-1** del páncreas no se degrada en su paso a lo largo del tracto intestinal. Por lo tanto, su concentración en heces refleja la función pancreática. Tiene muy buenas especificidad y sensibilidad. Valores $< 100 \mu\text{g/g}$ indican una insuficiencia pancreática grave; $< 200 \mu\text{g/g}$, insuficiencia pancreática leve y $>$ de $200 \mu\text{g/g}$, sujetos sanos.

Evaluación Respiratoria

- **Radiografía pósterio-anterior y lateral de tórax** para establecer el grado de gravedad.
- **Espirometría y curva flujo volumen** para evaluar el grado de avance de la enfermedad.
- **Saturación arterial de oxígeno:** la disminución de los valores puede indicar una reagu-dización o, en los casos más graves, insuficiencia respiratoria crónica.
- **Tomografía computarizada de tórax:** los cambios de imagen son de gran importancia pronóstica y se utilizan para valorar el grado de avance del daño pulmonar.

RESULTADOS

Las pruebas genéticas disponibles comercialmente detectan no más de 50 variantes distintas. Si se conoce el dato de que una familia tiene una mutación poco común, esta última puede buscarse específicamente. Como consecuencia de que no todas las mutaciones conocidas son detectadas por las pruebas corrientes, un resultado negativo no garantiza que el niño vaya a estar libre de la enfermedad.

Por otro lado, dado que las mutaciones sondeadas son necesariamente aquellas más comunes en los grupos de más alto riesgo, las pruebas genéticas son menos exitosas en etnias donde la incidencia de la enfermedad es menor, ya que las mutaciones más extendidas en estos grupos son menos frecuentes en la población general.

Resultado del caso clínico.

A los tres días del nacimiento se le realizan las pruebas de cribado neonatal, resultando una TIR elevada (187 ng/mL) por lo que se realiza una prueba del sudor. Siendo ésta positiva (88 mmol/L), se programa el estudio genético.

Simultáneamente, se realizan otras pruebas para completar el estudio:

- Se evalúa la función pancreática mediante la medición de elastasa en heces, obteniéndose un resultado de 26 $\mu\text{g/g}$ con lo que queda confirmada la Insuficiencia pancreática
- Los análisis microbiológicos de la materia fecal descartan cualquier infección por bacterias y virus.

Las pruebas genéticas identificaron la mutación F508del (Figura1) así como también la duplicación de los tres primeros exones del gen *CFTR*, (Figura 2) ambas en heterocigosis.

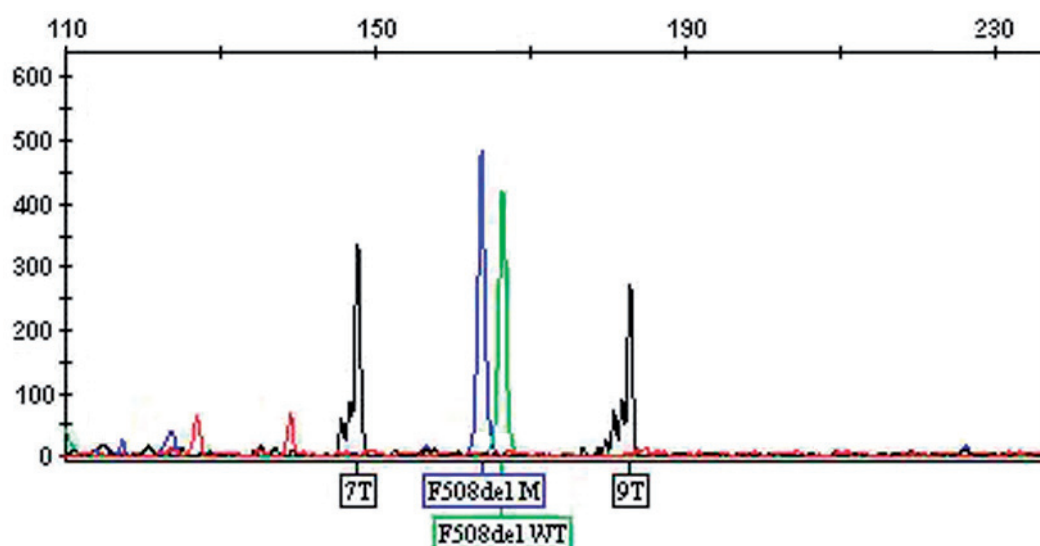


Figura 1. Mutación F508del en heterocigosis.

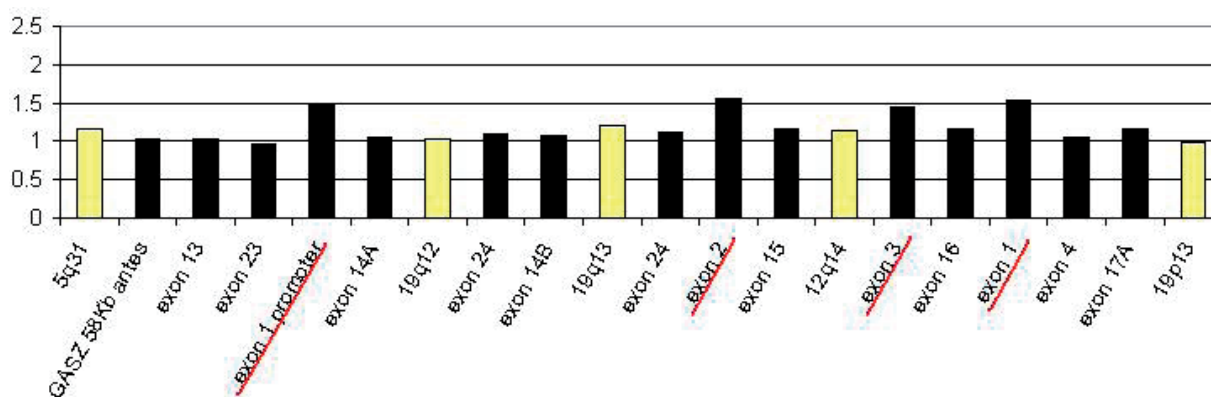


Figura 2. MLPA. Duplicación de los primeros tres exones del gen *CFTR*.

Ante un caso de sospecha de FQ el diagnóstico molecular puede ser simple o complejo debido al elevado número de mutaciones existentes, pero es esencial para establecer un pronóstico de la enfermedad, pues se han descrito mutaciones leves y otras más graves, lo que conlleva una gran heterogeneidad clínica. Una vez confirmadas las dos mutaciones en el neonato, los progenitores serán necesariamente portadores y se les puede ofrecer la posibilidad de un diagnóstico genético prenatal o preimplantacional en caso de que deseen tener más descendencia.

El diagnóstico precoz conlleva un mejor control de esta enfermedad y permite instaurar unas pautas de tratamiento óptimas desde las primeras semanas de vida con lo que se evitan las secuelas derivadas de diagnósticos tardíos y se mejora la esperanza de vida del paciente.

El tratamiento consiste básicamente en el aclaramiento de las secreciones, que se hace por medio de distintos tipos de nebulizaciones, fisioterapia respiratoria todos los días y antibióticos. También reciben vitaminas para compensar el déficit originado por la mala absorción intestinal y enzimas. Necesitan una dieta muy estricta, muy alta en calorías y en grasas.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007;71:194-201.

Barrio Gómez de Agüero M.I., García Hernández G., Gartner S., Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009;71:250-264

Boat TF. Fibrosis quística. En: Behrman E, Kliegman RM, Jenson HB (eds.). *Nelson Tratado de Pediatría*, 17.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.p.1437-50.

Escobar H. y Sojo A. Fibrosis Quística. En: AEP. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría*. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid. 2002. p.99-110

Paz-Valiñas L., García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de avaliación: INF2004/02.

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad que limita considerablemente la esperanza de vida de las personas que la padecen. Es una patología multisistémica, de herencia autosómica recesiva, en la que se producen secreciones anómalas y espesas de las glándulas exocrinas por disfunción de la proteína CFTR codificada por el gen *CFTR* localizado en el cromosoma 7, en el que se han descrito más de 1 000 mutaciones distintas. Actualmente, esta patología se incluye en la mayoría de programas de cribado neonatal en España y puede descartarse mediante el análisis en sangre capilar de la tripsina inmunorreactiva, o en el caso de obtenerse un resultado positivo de la prueba, se complementa con otras técnicas (prueba del sudor y pruebas genéticas) que confirmen el diagnóstico.

FORMACIÓN CONTINUADA EN GENÉTICA COMISION DE GENETICA MOLECULAR

Josep Oriola Ambrós, Ana M^a Sánchez de Abajo, Atocha Romero (*coordinadora del curso*), Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñio, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 - Marzo 2014 (recibido para su publicación febrero 2014)