



www.elsevier.es/mgyf



## Clínica cotidiana

# Fibrosis quística atípica: la importancia de un diagnóstico precoz

Francisco Aparicio García<sup>a,\*</sup>, María Pilar Barranco Moreno<sup>b</sup>,  
Adoración Pellitero Santos<sup>b</sup>, Rebeca Rodríguez Corbatón<sup>b</sup>,  
María Carmen Calvo Godoy<sup>b</sup> y Ana Isabel Fernández Cuesta<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Atención Primaria Rambla Ferrán, Lérida, España

<sup>b</sup> Centro de Atención Primaria Cap.pont, Lérida, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de julio de 2015

Aceptado el 19 de agosto de 2015

On-line el 26 de septiembre de 2015

Palabras clave:

Fibrosis quística

Test del sudor

Proteína CFTR

Cribado neonatal

Tratamiento

### R E S U M E N

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la población de origen caucásico. Tiene una incidencia de 1/2.000-1/6.000 recién nacidos y una frecuencia de portadores heterocigotos de uno por cada 25 habitantes.

La enfermedad está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, localizada en la membrana de las células epiteliales. Esta proteína regula el flujo de agua y electrolitos; su disfunción produce un moco espeso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza.

Presentamos un paciente afectado por fibrosis quística atípica, con una de las características fenotípicas de la enfermedad (prueba del sudor de resultado dudoso) y portador de 2 mutaciones del gen CFTR. La detección del enfermo se realizó mediante el cribado neonatal.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Atypical cystic fibrosis: The importance of early diagnosis

#### A B S T R A C T

Cystic fibrosis is the most frequent autosomal hereditary severe genetic disorder amongst Caucasian population. The incidence of this disease is of 1/2,000-1/6,000 newborns and the frequency of heterozygous carriers is of one in 25 individuals.

The disorder is caused by mutations of the gene encoding CFTR protein, located in the membrane of epithelial cells. This protein controls the flow of water and electrolytes; its dysfunction produces thick mucus that obstructs ducts of the organs where it is located.

Keywords:

Cystic fibrosis

Sweat tests

CFTR protein

Newborn screening

Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [faparicio@comll.cat](mailto:faparicio@comll.cat) (F. Aparicio García).

We present the case of a patient affected by atypical cystic fibrosis, with one of the phenotypical characteristics of the disorder (sweat test outcome was questionable) and carrier of two CFTR gene mutations. Patient was detected with newborn screening tests.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Varón de 3 años de edad, diagnosticado de bronquitis de repetición. En el cribado neonatal se le detectan niveles de tripsina inmunorreactiva sugestivos de fibrosis quística (FQ). Según protocolo se realiza estudio molecular y se detecta genotipo F508del/S977F, 5T-12TG, lo que confirma el diagnóstico de FQ.

El análisis genético molecular de FQ de los padres del niño muestra en ambos el estado de portador de mutación genética: madre F508del y padre alelo complejo S977F, 5T-12TG. No existen otros antecedentes familiares de interés.

Desde el nacimiento el paciente es valorado cada 6 meses en la unidad de FQ del hospital de referencia, donde las determinaciones del test del sudor muestran valores inferiores a 60 mmol/l; el hemograma, el estudio del metabolismo del hierro, las determinaciones de vitaminas A, E y D y los perfiles hepático y renal son normales.

A los 2 años de edad se detecta en un cultivo faríngeo el estado de portador de *Pseudomonas*. Se prescribe cotrimoxazol a dosis habituales. Los cultivos de control son negativos.

La anamnesis, antropometría, exploración y valoraciones en la consulta de pediatría de atención primaria durante estos años han sido normales. El calendario vacunal es correcto, y se encuentra inmunizado contra la gripe.

Durante el último año ha presentado varios episodios de bronquitis aguda que han evolucionado favorablemente con broncodilatadores inhalados y tratamiento mucolítico.

El paciente en la actualidad está diagnosticado de FQ atípica por presentar una de las características fenotípicas de FQ, la prueba del sudor con resultado dudoso, y 2 mutaciones del gen CFTR.

El tratamiento es sintomático. La evolución es buena y continúa seguimiento cada 6 meses en la en la unidad de FQ del hospital de referencia.

## Comentario

La FQ es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la población de origen caucásico. Tiene una incidencia aproximada de 1/2.000-1/6.000 recién nacidos, dependiendo de la región y de la etnia de origen, y una frecuencia de portadores heterocigotos de uno por cada 25 habitantes<sup>1</sup>.

La FQ está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), compuesta por 1.480 aminoácidos y localizada en la membrana de las células epiteliales. Esta proteína regula el flujo de electrolitos y agua. Su disfunción ocasiona una alteración del transporte de cloro y sodio y produce un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano en que se localiza<sup>1</sup>.

El gen CFTR se identificó en 1989 en la región 7q31 del cromosoma 7. Abarca 250 kb y contiene 27 exones. Se han descrito más de 1.600 mutaciones; en España más de 100. La mutación más frecuente provoca la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR (F508del). Esta mutación está presente en 75 % de los alelos de FQ<sup>1</sup>.

Casi la mitad de los pacientes con FQ son homocigotos del alelo F508del y padecen la forma clásica de la enfermedad; el 40 % de los pacientes con FQ son heterocigotos para la mutación F508del.

Las mutaciones se agrupan en varias categorías:

- Clase I: mutaciones que alteran la producción de la proteína.
- Clase II: mutaciones que modifican la estructura de la proteína, como la mutación F508del.
- Clase III: mutaciones que alteran la regulación del canal de Cl; incluye mutaciones graves.
- Clase IV: mutaciones que alteran la conducción a través del canal de Cl.
- Clase V: mutaciones que alteran la estabilidad del ARNm.
- Clase VI: mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura.

Las mutaciones denominadas graves (clases I-III y VI) suponen el 92 % del total y generalmente se asocian a insuficiencia pancreática exocrina<sup>2,3</sup>.

Las mutaciones leves (clases IV-V) suelen cursar con función pancreática normal.

Desde el punto de vista clínico es imposible diferenciar los heterocigotos portadores de los homocigotos no portadores de mutación.

La presentación clínica de la FQ varía en cada individuo y con la edad. Existen casos asintomáticos hasta la edad adulta<sup>2</sup>.

El 10 % de los recién nacidos afectados presenta íleo meconial. En edades más tardías la sintomatología más frecuente se localiza en el aparato respiratorio (infecciones repetidas) y en el aparato digestivo (signos de malabsorción e insuficiencia pancreática exocrina).

Los enfermos de FQ con sintomatología respiratoria sufren colonizaciones del árbol respiratorio por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, que pueden erradicarse con tratamiento adecuado. Con los años casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar<sup>3</sup>.

La alteración en las glándulas sudoríparas y la presencia de un exceso de cloruro sódico en el sudor son responsables de deshidratación aguda en caso de exposición al calor.

Existe afectación hepática en el 30 % de los enfermos por la obstrucción de los tractos biliares intra y extrahepáticos, lo que conduce en algunos casos a cirrosis biliar.

El 98 % de los varones afectados son estériles por atrofia y ausencia de vasos deferentes, debido a la azoospermia obstructiva<sup>3</sup>.

En el diagnóstico de la enfermedad intervienen actualmente varias opciones: los diagnósticos prenatal y neonatal, el estudio genético, el test del sudor y el estudio de la diferencia de potencial nasal<sup>4</sup>.

El estudio de las mutaciones del gen CFTR debe realizarse en los familiares de primer grado de los pacientes con FQ cuando se planteen la posibilidad de tener descendencia. En las parejas en las que ambos son portadores de una mutación del gen CFTR puede realizarse un estudio prenatal durante el embarazo por biopsia de las vellosidades coriónicas.

Con el cribado neonatal el objetivo es detectar enfermos tan precozmente como sea posible. Los valores de la tripsina inmunorreactiva (TIR) están elevados en recién nacidos que padecen la enfermedad. La determinación de TIR en una gota de sangre seca, con una sensibilidad de 85,7 % y una especificidad de 99,6 %, presenta una buena eficacia diagnóstica<sup>5</sup>.

El estudio genético en los laboratorios de diagnóstico molecular permite un nivel de detección de FQ de 66-77 %. La búsqueda de mutaciones se realiza por medio de kits comerciales que incluyen el análisis de las 32 mutaciones más frecuentes. Cuando este análisis es insuficiente se procede al rastreo completo del gen; se alcanza así la detección de 98 % de las mutaciones. El hallazgo de 2 mutaciones de FQ en un individuo confirma el diagnóstico de FQ; el hallazgo de una mutación confirma el estado de heterocigoto portador<sup>3</sup>.

El test del sudor sigue siendo esencial para efectuar el diagnóstico de FQ. Si es patológico se mantiene durante toda la vida. Se considerará positivo tras 2 resultados fiables positivos efectuados por personal de un laboratorio de referencia, con una amplia experiencia en el procedimiento. El único método aceptado universalmente como fiable es el denominado test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina, o «método de Gibson & Cooke». En este método se estimula la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, se recoge sudor durante 30 min y se analiza la muestra para determinar la concentración de cloro, sodio y potasio. Una concentración de cloro superior a 60 mmol/l es característica de la FQ; concentraciones entre 40 y 60 mmol/l se consideran dudosas, y concentraciones menores de 40 mmol/l normales. Se estima que 98-99 % de los pacientes con FQ tienen concentraciones de cloro en el sudor de más de 60 mmol/l<sup>3</sup>.

La diferencia de potencial nasal (DPN) es una prueba diagnóstica complementaria en el estudio de la FQ. Es útil en pacientes con concentraciones de cloro dudosas, o en los que no se identifican las 2 mutaciones del gen CFTR. El epitelio nasal regula la composición de fluidos de la superficie de las vías respiratorias mediante el transporte activo de los iones sodio y cloro. Este transporte genera una diferencia de potencial transepitelial que es negativa respecto a la submucosa, y que se expresa en milivoltios (mV). Los pacientes con FQ, por el anormal comportamiento de la proteína CFTR, presentan una DPN más negativa que los individuos sanos. Para la realización de la DPN se requieren 2 electrodos conectados a un voltímetro, uno colocado sobre la mucosa del cornete inferior y otro en el tejido celular subcutáneo del antebrazo. Un valor inferior a -40 mV se considera patológico. Se acepta la disfunción de la proteína CFTR con 2 determinaciones anormales de

DPN registradas en 2 días diferentes. Pueden observarse falsos negativos cuando la integridad del epitelio está alterada<sup>3</sup>.

La *European Cystic Fibrosis Society* clasifica en 2 grandes grupos a los pacientes afectados de FQ:

- Fibrosis quística clásica. Pacientes con una concentración de Cl en el sudor igual o superior a 60 mmol/l y presencia de al menos una característica fenotípica de FQ (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndrome de pérdida de sal o ausencia bilateral de conductos deferentes). Estos pacientes presentan 2 mutaciones del gen CFTR causantes de enfermedad, y pueden tener o no insuficiencia pancreática<sup>4</sup>.
- Fibrosis quística atípica. Pacientes con una prueba del sudor con resultado dudoso, al menos una de las características fenotípicas de FQ, y la detección de 2 mutaciones del gen CFTR y/o la demostración de alteración del DPN. Estos pacientes tienen afectación pulmonar más leve que los que sufren una FQ clásica, y función pancreática normal<sup>4</sup>.

La FQ es una enfermedad compleja y crónica que requiere un enfoque integral y un tratamiento continuado durante toda la vida. Estos pacientes son controlados por un equipo especializado multidisciplinario y según protocolos específicos de seguimiento. Los pacientes con FQ clásica se valoran en consulta especializada cada 1-3 meses, y los que presentan fenotipos leves cada 6 meses. La monitorización de la FQ debe de ser cuidadosa y realista, según las necesidades de cada enfermo. En cada visita especializada se recogen parámetros relacionados con el estado nutricional, como el peso, la talla y el índice de masa corporal; se realiza cultivo de esputo o un frotis faríngeo. Se solicitan una analítica anual que incluirá las vitaminas liposolubles, y la determinación de elastasa fecal, que valora la función pancreática. La radiografía de tórax se aconseja en el diagnóstico y cada 4 años, o si hay signos respiratorios que hagan sospechar una exacerbación<sup>3</sup>.

Las visitas al pediatra o al médico de atención primaria permiten supervisar el estado general de salud del paciente; en cada visita se realiza una anamnesis completa y un examen físico general para detectar nuevas manifestaciones pulmonares, digestivas y nutricionales de la enfermedad. El enfermo es incluido en los calendarios rutinarios de vacunación y en los programas preventivos de salud vigentes en cada comunidad autónoma. En los niños se recomienda la lactancia materna. Además de las incluidas en el calendario vacunal obligatorio, deben recibir cada año la vacuna antigripal.

El tratamiento sintomático comprende terapia antibiótica, nebulización con broncodilatadores o mucolíticos, y administración de proteasas, enzimas pancreáticas sustitutivas y vitaminas. En estadios avanzados se ha demostrado efectivo el trasplante pulmonar.

El aporte de enzimas pancreáticas y vitaminas se realizará de acuerdo con la afectación pancreática; es aconsejable un aporte extra de sales en los meses de altas temperaturas<sup>6</sup>.

La terapia antibiótica en pacientes con FQ está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria; siempre que sea posible será prescrita tras cultivo. La recomendación actual es realizar cultivos trimestrales<sup>6</sup>.

El páncreas y los pulmones son los órganos más dañados. La insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar son

las que determinan la gravedad del proceso, su pronóstico y mortalidad.

Si la FQ clásica no se trata la tasa media de supervivencia es de 3 a 5 años; el tratamiento sintomático aumenta la supervivencia media entre 25 y 30 años.

La mutación que presenta este caso clínico, S977F en el gen CFTR, es extremadamente rara. La literatura actual recoge el diagnóstico en un paciente adulto de FQ atípica con genotipo S977F/T5TG12 en trans F508del, afectado de manifestaciones respiratorias leves y azoospermia. El seguimiento de este caso clínico nos permitirá comprobar la similitud fenotípica de este genotipo común<sup>7</sup>.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar-Castro H, Sojo-Aguirre A, Gil-Ortega D, Nadal-Ortega JM. Fibrosis quística. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. SEGHNPA-AEP. 2010.
2. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Federación Española de Fibrosis Quística. [Consultado 30 Jun 2015]. Disponible en: [www.fibrosisquistica.org](http://www.fibrosisquistica.org).
3. Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Justim; 2012.
4. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:250-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.06.020>.
5. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:481-2.
6. Manual de urgencias en fibrosis quística. Federación Española de Fibrosis Quística. [Consultado 30 Jun 2015]. Disponible en: [www.fibrosisquistica.org](http://www.fibrosisquistica.org).
7. Sorio C, Angiari C, Johansson J, Verzè G, Ettorre M, Buffelli M, et al. Impaired CFTR function in mild cystic fibrosis associated with the S977F/T5TG12 complex allele in trans with F508del mutation. *J Cyst Fibros*. 2013;12:821-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.12.014>.