

Sospecha prenatal y diagnóstico postnatal de un paciente con fibrosis quística

Prenatal suspicion and postnatal diagnosis of a patient with cystic fibrosis

Melissa Toledo Licourt^{1*}, Ana Laura Téllez García², Deysi Licourt Otero³

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4731-5339>

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2386-7726>

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-3809-3607>

*Autor para la correspondencia: melissatoleolicourt@gmail.com

Recibido: 25 de enero de 2019

Aceptado: 17 de febrero de 2019

Publicado: 18 de agosto de 2019

Citar como: Toledo Licourt M, Téllez García AL, Licourt Otero D. Sospecha prenatal y diagnóstico postnatal de un paciente con fibrosis quística. Univ Med Pinareña [Internet]. 2019 [citado: fecha de acceso]; 15(2): 272-278. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/591>

RESUMEN

Introducción: la fibrosis quística es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina.

Presentación del caso: paciente masculino de 2 años de edad, a término (39 semanas). En el tercer trimestre del embarazo, se reporta por ultrasonido polihidramnios, asas intestinales dilatadas, ecorrefrigencia abdominal grado III, no descartándose en esos momentos una posible atresia intestinal baja. Resto de exámenes genéticos normales. Al mes de nacido ingresa por desnutrición y diarreas líquidas. A los 2 meses reingresa por manifestaciones respiratorias, en la evaluación nutricional su peso para la talla se encontraba por debajo del tercer percentil, tenía palidez cutáneomucosa, demostrándose anemia por déficit de hierro y coloración clara del pelo. Ante los antecedentes prenatales y el predominio de manifestaciones digestivas y respiratorias, se decide realizar examen de electrolitos en sudor en 2 momentos, los que resultan negativos. Se decide realizar estudio molecular para detección de mutaciones que resulta: $\Delta F508del/R1162X$ (Heterocigoto compuesto para la fibrosis quística). Se pone tratamiento dietético y con vitaminoterapia. Continúa su atención en consultas multidisciplinarias, de Nutrición, Gastroenterología, Genética y Pediatría.

Conclusiones: el diagnóstico precoz de la fibrosis quística se realiza mediante la detección de los signos cardinales que involucran al sistema respiratorio y al digestivo; así como los antecedentes familiares. En la etapa prenatal se deben tener en cuenta los hallazgos relacionados con el líquido amniótico aumentado, la ecorrefrigencia abdominal, la alteración de la vesícula fetal lo cual permite realizar el diagnóstico definitivo mediante el estudio de las mutaciones.

Palabras clave: Fibrosis Quística; Enfermedades Genéticas Congénitas; Enfermedades del Recién Nacido.

ABSTRACT

Introduction: cystic fibrosis is a genetic disease of autosomal recessive inheritance, characterized by dysfunction of the exocrine secretion glands.

Case report: male patient 2 years of age, at term (39 weeks). In the third trimester of pregnancy, polyhydramnios, dilated bowel loops and a possible low bowel atresia is not ruled out at that time. Rest of normal genetic tests. At the month of birth he enters due to malnutrition and liquid diarrhea. After 2 months, she re-entered due to respiratory manifestations, in the nutritional evaluation her height and weight was below the third percentile, she had skin-pale pallor, demonstrating anemia due to iron deficiency and light hair color. Given the prenatal history and the predominance of digestive and respiratory manifestations, it is decided to perform sweat electrolyte examination in 2 moments, which are negative. It is decided to conduct a molecular study for the detection of mutations that results: $\Delta F508del / R1162X$ (Heterozygous compound for cystic fibrosis). Dietary and vitamin therapy treatment is applied. He continues his attention in multidisciplinary consultations, Nutrition, Gastroenterology, Genetics and Pediatrics.

Conclusions: the early diagnosis of cystic fibrosis is made by detecting the cardinal signs that involve the respiratory and digestive system; as well as family history. In the prenatal stage, the findings related to the increased amniotic fluid, the alteration of the fetal vesicle should be taken into account, which allows the definitive diagnosis to be made by studying the mutations.

Keywords: Cystic Fibrosis; Genetic Diseases, Inborn; Infant, Newborn, Diseases.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ), es producida por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Esta proteína interviene en el paso del cloruro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. Es una enfermedad autosómica recesiva, de manera tal que en el enfermo ninguno de los dos alelos es funcional. La mutación más frecuente, la $\Delta F508$, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación representa el 70 % de las mutaciones. La entidad afecta preferentemente a la población de origen caucásico. Su incidencia varía de 1 entre 3000 a 1 entre 8000 nacidos vivos. Una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad^(1,2).

Afecta a múltiples órganos y sistemas, originando secreciones anómalas y espesas de las glándulas exocrinas. La principal causa de morbilidad y mortalidad es la afectación pulmonar, causante del 95 % de los fallecimientos. El fenotipo FQ incluye complicaciones frecuentes como el íleo meconial, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada, la diabetes y la poliposis nasal, entre otras. Otros órganos afectados es en los varones el testículo^(1,2).

No existe ningún tratamiento curativo, sin embargo, son posibles tratamientos que permiten mejorar los síntomas y alargar la duración de la vida. La supervivencia media se estima en 35 años, alcanzando valores más altos en países con sistemas sanitarios avanzados^(1,3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, color de la piel blanco, de 2 años de edad, de la provincia de Pinar del Río, Cuba. No se recoge historia de consanguinidad (figura 1).

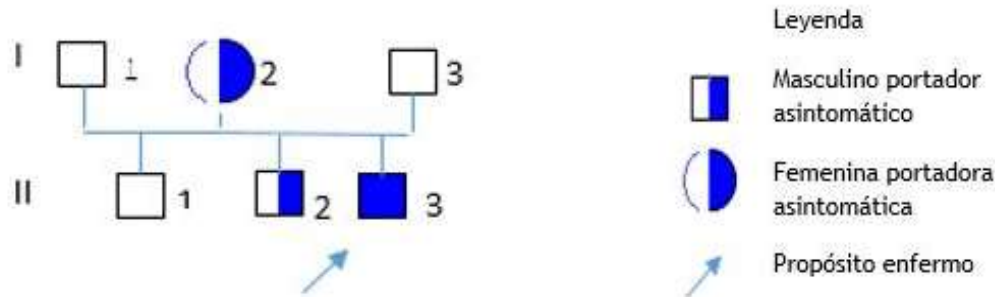


Figura 1. Árbol genealógico de la familia del propósito.

Nace a término 39 semanas de gestación, parto eutócico, con peso adecuado para su edad gestacional. Historia prenatal se describe a partir de las 26 semanas de gestación un feto pequeño y simétrico para la edad gestacional, sin descartar las posibles causas genéticas, se remite a obstetricia para estudio, manejo y seguimiento, manteniendo las consultas de seguimiento en el servicio provincial de Genética Médica.

En el tercer trimestre del embarazo, específicamente a las 35 semanas, se reporta por ultrasonido: polihidramnios, asas intestinales dilatadas (figura 2), ecorrefrigencia abdominal grado III, no descartándose en esos momentos una posible atresia intestinal baja. Resto de exámenes genéticos normales.



Figura 2. Feto en semana 35 de la gestación.

Al mes de nacido ingresa en el hospital pediátrico por desnutrición y diarreas líquidas que mejoraron después del tratamiento, sospechándose una etiología viral. A los 2 meses reingresa por manifestaciones respiratorias dadas por tos de tipo tosferinoide, deposiciones semilíquidas, se toman muestras de secreciones respiratorias aislándose una *Pseudomona Aeruginosa*, para lo cual se pone

tratamiento, en la evaluación nutricional su peso para la talla se encontraba por debajo del tercer percentil, tenía palidez cutáneomucosa, demostrándose anemia por déficit de hierro y coloración clara del pelo.

Ante los antecedentes prenatales y el predominio de manifestaciones digestivas y respiratorias, se decide realizar examen de electrolitos en sudor en 2 momentos, los que resultan negativos. No obstante, se continúa sospechando que el niño presentaba fibrosis quística, por lo cual se decide realizar estudio molecular para detección de mutaciones que resulta: $\Delta F508del/R1162X$ (Heterocigoto compuesto para la fibrosis quística).

Se brinda asesoramiento genético a la familia, dado el diagnóstico de esta enfermedad genética en un miembro de la familia, sin existir antecedentes. Se pone tratamiento dietético y con vitaminoterapia. En estos momentos tiene una buena evolución con desarrollo psicomotor normal para su edad. Continúa su atención en consultas multidisciplinarias, de Nutrición, Gastroenterología, Genética y Pediatría.

Se realizan estudio de portadores a los hermanos del propósito y a la madre:

I-2 Heterocigótica para la mutación $\Delta F508$

II-1 No presenta ninguna de las mutaciones

II-2 Heterocigótico para la mutación $\Delta F508$

II-3 (Propósito) $\Delta F508del/R1162X$

DISCUSIÓN

La FQ es la más frecuente de las enfermedades autosómicas recesivas potencialmente fatales. En los Estados Unidos, aproximadamente 30000 individuos la padecen⁽¹⁾. Se estima que una de cada 25 personas de ascendencia europea y una de cada 29 personas de ascendencia Askenazi son portadores de una mutación de FQ. La misma se diagnostica tanto en hombres como en mujeres^(4,5).

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre la 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar. En algunos estudios, después de diagnosticar hiperecogenicidad intestinal fetal, se encontró que entre el 3,3 al 11 % de los fetos presentaban estudio molecular positivo a FQ. Por lo que se concluyó que el diagnóstico fetal de hiperecogenicidad intestinal, detectada por ultrasonido, es un signo muy importante a tener en cuenta para sospechar la entidad⁽³⁾.

En el presente reporte de caso, se encontró como antecedente prenatal y en el tercer trimestre, el aumento de la ecogenicidad intestinal, así como polihidramnios y alteración en el diámetro de asas intestinales, lo cual unido a otros hallazgos como ausencia de vesícula biliar también los reporta la literatura⁽⁵⁾.

La sintomatología de la FQ varía en función de la edad del individuo, el tipo de mutación, el grado en que se ven afectados órganos específicos, la terapéutica instituida previamente, y los tipos de infecciones asociadas⁽⁴⁾. Esta enfermedad compromete al organismo en su totalidad y muestra su impacto sobre el crecimiento, la función respiratoria y la digestión⁽⁵⁾. Lo anterior coincide con lo reportado en el presente caso, en el cual las primeras manifestaciones clínicas en la vida postnatal, comprometieron el sistema digestivo y respiratorio. El íleo meconial, es una condición que puede ocurrir en el 10 % de los recién nacidos con FQ^(6,7), lo cual no se manifestó en el paciente.

En esta entidad, la deficiencia de enzimas digestivas se traduce en un impedimento para absorber los nutrientes, con la subsiguiente excreción de éstos en las heces: este trastorno es conocido como malabsorción. La malabsorción conduce a la desnutrición y al retardo en el crecimiento y desarrollo^(8,9,10,11), lo cual se manifestó en el presente caso.

En la enfermedad, la proteína sintetizada a partir del gen CFTR se une a la membrana externa de las células en las glándulas sudoríparas, pulmón, páncreas, y otros órganos afectados. La proteína atraviesa esta membrana y actúa como un canal iónico. Cuando la proteína CFTR no funciona correctamente, este movimiento se ve restringido, reteniéndose cloruro en el espacio extracelular. Debido a que el cloruro tiene carga eléctrica negativa, los iones con carga positiva tampoco podrán cruzar la membrana citoplasmática, a causa de la atracción electrostática ejercida por los iones cloruro. El sodio es el más común entre los iones presentes fuera de la célula, y la combinación de sodio y cloruro da lugar al cloruro de sodio, el cual se pierde en grandes cantidades en el sudor de los individuos con FQ. Esta pérdida de sal constituye el argumento básico para explicar la utilidad diagnóstica del test del sudor^(8,9).

En el presente estudio le fue practicada pruebas de electrolitos en sudor que resultaron negativas, interpretándose como un falso negativo, que la literatura también describe y que puede estar explicado por las condiciones nutricionales del niño^(8,9).

El gen CFTR está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 31,2; ocupando 180000 pares de bases e incluye 27 exones, codifica la síntesis de una proteína que transporta iones cloruro a través de las células epiteliales y que controla la regulación de otros transportadores. En las personas con fibrosis quística, esta proteína está ausente o bien se encuentra en proporciones sensiblemente menores a las habituales^(10,11).

La identificación de la mutación específica responsable de la FQ en un paciente puede ser útil para predecir la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes homocigotos para la mutación $\Delta F508$ presentan, en casi todos los casos, insuficiencia pancreática y tienen, por lo general, un grado relativamente severo de afectación respiratoria^(10,11). En el presente caso resultó presentar dos mutaciones diferentes, entre ellas la $\Delta F508$.

Se recomienda el estudio en parejas que poseen un historial de FQ entre sus familiares directos o parientes cercanos, así como también en aquellas con riesgo elevado debido a su filiación étnica⁽³⁾. En el presente caso no existían antecedentes de la enfermedad en la familia, no obstante se procedió al estudio de los hermanos del propósito. Lo anterior permitirá en el futuro evaluar y estimar los riesgos en cada caso y en las descendencias de cada miembro de la familia.

La reunión de consenso sobre diagnóstico de la FQ promovida por la Fundación Americana de Fibrosis Quística acordó que el diagnóstico se debe basar en uno o más de los siguientes criterios⁽¹¹⁾:

1. Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas.
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluyendo íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo.
3. Síndrome de pérdida de sal.
4. Azoospermia obstructiva.
5. Una historia de fibrosis quística en hermanos o un test de despistaje positivo de recién nacido.

CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz de la fibrosis quística se realiza mediante la detección de los signos cardinales que involucran al sistema respiratorio y al digestivo; así como los antecedentes familiares. En la etapa prenatal se deben tener en cuenta los hallazgos relacionados con el líquido amniótico aumentado, la ecorrefrigencia abdominal, la alteración de la vesícula fetal lo cual permite realizar el diagnóstico definitivo mediante el estudio de las mutaciones. Lo anterior contribuye al asesoramiento genético y al abordaje multidisciplinario en la etapa neonatal que permite un tratamiento precoz que trae consigo mejor pronóstico de supervivencia y calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores contribuyeron en igual medida a la realización de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Valdés José Antonio, Abreu Suárez Gladys, Rodríguez Cala Fidel. Reseña histórica de la fibrosis quística y su estudio y tratamiento en Cuba. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2014 Dic [citado 2018 Nov 13]; 86(4): 535-540. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400015&lng=es.
2. Gale S, Sabillón M, Ortega Iglesias JC. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cloruros en Sudor. Acta Pediátrica Hondureña [Internet]. 2015 [citado 2019 Nov 15]; 6(2): 486-492. Disponible en: www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol6/pdf/APHVol6-2-2015-2016-7.pdf
3. Azcurra M, Valenzuela A, Ortíz Paranza L. Estrategias implementadas en Paraguay para la detección neonatal, diagnóstico y tratamiento de las personas con fibrosis quística. Rev Salud Pub Paraguay [Internet]. 2019 [Citado 2019 Feb 15]; 9(1): 81-86. Disponible en: <http://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/534>
4. Ortiz Paranza L, Sanabria M, González L, Ascurra M. Caracterización nutricional de niños y adolescentes con fibrosis quística. Pediatría [Internet]. 2017 [Citado 2018 Nov 15]; 44(3): 205-207. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/426>
5. Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ, Collazo Mesa T, López Reyes I, Feria Estrada F, Rodríguez Cala F. Clinical and genetic characterization of cystic fibrosis in Holguin province. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 Jun [citado 2018 Nov 15]; 89(2): 136-144. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000200004&lng=es.
6. Licourt-Otero D, Travieso-Téllez A, Orraca-Castillo M, Cabrera-Rodríguez N, Sainz-Padrón L. Caracterización clínica, genética y epidemiológica de la fibrosis quística en Pinar del Río. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. 2018 [citado 2019 Ene 15]; 12(2): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/69>

7. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* [Internet]. 2016 [citado 2019 Ene 15]; 18(2016): 333-40. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim201579>

8. Salinas DB, Sosnay PR, Azen C, Young S, Raraigh KS, Keens TG, et al. Benign and deleterious cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations identified by sequencing in positive cystic fibrosis newborn screen children from California. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [citado 2018 Dic 13]; 11(5): e0155624. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877015/>

9. Parra MG, Bozzo R, Palomino MA. Fibrosis quística atípica y enfermedad del CFTR: a propósito de un caso de traqueobroncopatía osteocondroplástica. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 2019 Ene 13]; 11(1): 44-48. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/fq-atipica.pdf>

10. Farrell PM, White TB, Derichs N, Castellani C, Rosenstein BJ. Cystic fibrosis diagnostic challenges over 4 decades: historical perspectives and lessons learned. *J Pediatr.* [Internet]. 2017 [citado 2019 Ene 13]; 181(S): S16-S26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347616310514>

11. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* [Internet]. 2017 [citado 2018 Dic 13], 181(S). Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0022347616310526?returnurl=null&referrer=null>