

# Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística



**Dr. Alfio Lisandro Fiamingo, Neumonólogo Infantil.**

**Coordinador del Grupo de Fibrosis Quística**

**Servicio de Pediatría - Hospital Vélez Sarsfield**

En la gran mayoría de los pacientes con fibrosis quística (FQ), el diagnóstico se sospecha por unos síntomas clínicos típicos y debe confirmarse mediante la determinación del test del sudor en dos determinaciones patológicas, en 2 días separados o mediante la identificación de 2 mutaciones en un estudio genético. Actualmente con la determinación del TIR (Tripsina Inmunorreactiva), que se usa como Screening Neonatal obligatorio en el ámbito de la Capital Federal y algunos lugares de la Pcia. de Buenos Aires, se pone en evidencia la posibilidad de ser portador de Fibrosis Quística. Luego del cual, si da un valor elevado se realiza nueva extracción de sangre, antes de los 25 días de vida, y se realiza nueva determinación. Conjuntamente se envía a la realización del examen genético. Aunque la mayoría de estos lactantes están libres de síntomas en el momento del cribado neonatal, experimentarán en el futuro manifestaciones clínicas propias de la Fibrosis Quística.

Para evidenciar el anormal comportamiento de la proteína de membrana CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), encargada del transporte de cloro, se ha ideado la prueba de la diferencia de potencial nasal (DPN), especialmente útil en pacientes con concentraciones de cloro normales y en los que no se identifican las 2 mutaciones del gen de la FQ, o bien para aquellos test del sudor dudosos, o que siendo normales, el estudio genético muestra una sola mutación, de las 29 a 33 estudiadas en nuestro país, con una cobertura del 70 al 75% de las más habituales para nuestra población. Recordamos que existen más de 1.500 encontradas hasta la fecha.

Para la realización de la DPN se requieren 2 electrodos conectados a un voltímetro de alta resistencia, uno colocado sobre la mucosa nasal del cornete inferior, y otro sobre la piel del antebrazo. Un valor negativo inferior a -40 mV se considera patológico (-40 a -60 o más negativo aún). Los valores obtenidos en sujetos sanos no sobrepasan nunca un valor de -30 (VN -30, -20, -10, acercándose al 0). Se precisan 2 determinaciones anormales de DPN registradas en 2 días separados para aceptar la disfunción de la CFTR. Pueden observarse falsos negativos cuando la integridad del epitelio está alterada.

## Introducción

Con una prevalencia de 1:1.500-2.000 entre todos los recién nacidos de Europa Central y EE.UU., la fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca<sup>1,2</sup>. En Argentina la cifra es de 1:5.750 recién nacidos vivos teniendo en cuenta que el rastreo se realiza solamente en Capital Federal y algunos lugares de la Pcia. de Buenos Aires y conurbano. Para tener un real valor estadístico de prevalencia se debería realizar esta muestra obligatoriamente en todo el país. Desde 1985 se sabe que el gen de la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, pero no fue hasta 1989 cuando un grupo canadiense especificó el defecto genético de la afección. En la actualidad se sabe, sin embargo, que no existe un defecto genético único. Mediante los análisis secuenciales del gen se han identificado más de 1.500 mutaciones relacionadas con los síntomas de la FQ<sup>3</sup>. La frecuencia y los tipos de mutaciones varían en función de las razas y etnias.

El anormal funcionamiento del gen de la FQ repercute en la proteína de membrana *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que actúa como un canal de cloro que se puede activar a través de la adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). La impermeabilidad al cloro de la membrana celular en epitelios ciliados en enfermos de FQ no se produce por la ausencia completa de canales de cloro, sino por un trastorno genético de la activación de los canales intracelulares y afecta sólo a los canales de cloro dependientes del AMPc. Su anormal funcionamiento hace que se excreten menos iones cloro al exterior de la célula y que se reabsorban más iones sodio, lo cual condiciona, por un lado, la concentración iónica del moco y, en consecuencia, establece una anormal diferencia de potencial entre el interior y el exterior de las células afectadas. Existen también otros canales de cloro alternativos, que se activan por el calcio intracelular y que se comportan en individuos con FQ igual que en personas sanas, si bien no son capaces de compensar de manera absoluta la secreción de cloro. En pacientes con FQ observamos una mayor diferencia de potencial nasal (DPN) por esta excesiva reabsorción de sodio, con pérdida de valencias positivas en la luz bronquial, lo que lleva a una mayor negativización de los valores de la DPN respecto al intersticio en comparación con los individuos sanos (de allí los altos valores negativos que presentan los niños con esta enfermedad). La CFTR se expresa en las células epiteliales del pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas y conductos deferentes, donde produce alteraciones concordantes con la clínica de la enfermedad, si bien los trastornos del transporte iónico repercuten de forma diferente en los distintos órganos.

### **Ventajas e inconvenientes de los métodos diagnósticos habituales**

Hasta la introducción de la prueba de Screening Neonatal para la FQ, en la mayoría de los pacientes se establecía el diagnóstico de FQ en los primeros años de vida y en un % de los pacientes no se establecía el diagnóstico hasta los 10 años de edad. El diagnóstico diferencial, desde el punto de vista respiratorio, incluye otras entidades como inmunodeficiencias primarias, disquinesia ciliar primaria o el síndrome de Young<sup>1,5</sup>. Clásicamente se ha venido realizando el análisis del contenido de iones sodio y cloro del sudor por estimulación con pilocarpina; es la denominada "prueba del sudor", desarrollada por Gibson y Cooke en 1959<sup>6-8</sup>. Actualmente, sin embargo, se sabe que una prueba del sudor normal no excluye de forma definitiva la enfermedad. En un 10% de los adolescentes sanos se obtienen valores falsamente positivos<sup>9</sup> y el 2% de los pacientes con un fenotipo "atípico" suelen presentar una prueba del sudor normal<sup>2</sup>. En estos casos, la demostración de mutaciones de FQ en el gen de la CFTR (estudio genético lento y costoso) permite el diagnóstico definitivo, que de todos modos en nuestro país se realizan solo hasta 33 mutaciones.

De ahí que se investigara en busca de un nuevo método para el diagnóstico de la FQ que fuera más sensible y específico en la demostración *in vivo* de un transporte iónico anormal debido a un comportamiento patológico de la proteína CFTR a través de algún epitelio del organismo, como es la prueba de la DPN. **Esta determinación que figura en el consenso del 1999 de la SAP y que se vuelve a colocar en el consenso tratado y finalizado a fin del año 2006, aún no publicado, ha motivado mi inquietud por capacitarme en el Exterior desde hace ya, muchos años. Durante el mes de mes de Febrero de 2007 me capacité en un país Europeo con alta experiencia en la técnica, gracias a ello y a un gran esfuerzo personal logré mi objetivo que pondré en práctica con un aparato propio, traído desde el lugar de origen para hacer posible la realización en nuestro país, mejorando el diagnóstico de aquellos casos dudosos y que su genética sea heterocigota para una determinación, o simplemente una alta sospecha clínica.**

**Esta técnica la llevaré a cabo en mis lugares de trabajo ( Htal. Vélez Sarsfield y mi consultorio particular). Esto permitirá, dilucidar muchos casos dudosos y confirmar otros, sin olvidar que el mejor desarrollo y ampliaciones de búsquedas de mutaciones podrán servir para el diagnóstico de esta enfermedad; pudiendo así intervenir precozmente en el control y seguimiento de los niños mejorando su calidad de vida y retrasando el deterioro propio de la Fibrosis Quística**

**La determinación de la DPN parece cada vez más útil en el enfoque diagnóstico de la FQ dada su elevada sensibilidad, especificidad y valor pronóstico<sup>11</sup>. Teniendo en cuenta la experiencia de otras comunidades que la tienen desarrollada hace años**

**Referencias Bibliográficas:**

1. Domingo Ribas C, Roig Cutillas J.. Discinesia ciliar primaria. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:144-6.
2. Rosenstein BJ.. What is cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;19:423-41.
3. Garner S, Cobos N, Asensio O, Bosque M, Seculi JL.. Newborn screening in Catalonia. *Ped Pulmonol*. 2003;35 Suppl 10:325.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations.. *Hum Mutat*. 1994;4:167-77.
5. Domingo C, Mirapeix RM, Encabo B, Roig J, López D, Ruiz J.. Clínica y ultraestructura de la discinesia biliar primaria y el síndrome de Young. *Rev Clin Esp*. 1997;197:100-3.
6. Rosenstein BJ, Langbaum M.. Diagnosis. En: Taussig LM, editor. *Cystic fibrosis*. Stuttgart, New York: Thieme-Straton Inc.; 1984. p. 85-114.
7. Wheeler WB, Colton HR.. Cystic fibrosis: current approach to diagnosis and management. *Pediatr Rev*. 1988;9:241-8.
8. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. . Cystic fibrosis: state of the art. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113:833-78.
9. LeGrys VA.. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr*. 1996;129:892-7.
10. Rosenstein BJ, Cutting G, for the cystic fibrosis foundation consensus panel.. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
11. Bosque M, Larramona H, Asensio O, Montón C, Luján M, Domingo C.. Papel del potencial diferencial nasal en el diagnóstico de fibrosis quística con test del sudor negativo. *Arch Bronconeumol*. 2003;39 Supl 2:137.