



## Tripsina inmunorreactiva para la detección de pacientes con fibrosis quística

*Immunoreactive trypsin for the detection of cystic fibrosis patients*

Miriam Desvaux-García,\* Carlos Martín-de Vicente,‡ Ruth García-Romero§

\* Médico interno residente de Pediatría y sus Áreas Específicas; ‡ Unidad de Neumología y Fibrosis Quística Pediátrica; § Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza, España.

### RESUMEN

**Introducción:** la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. **Objetivo:** describir el beneficio de la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) para la detección de FQ, como parte del cribado neonatal. **Presentación del caso:** lactante de ocho meses con dos episodios de deshidratación hiponatrémica. Con estos antecedentes se sospechó FQ, ya que además presentaba niveles séricos elevados de TIR (130 ng/L). Se realizó el estudio genético para confirmar este diagnóstico, identificando una variante probablemente patogénica en el gen *CFTR*. **Conclusiones:** desde la etapa neonatal los niveles elevados de TIR pueden ayudar a la identificación de casos de FQ.

**Palabras clave:** fibrosis quística, tripsina inmunorreactiva, alcalosis metabólica, cribado neonatal.

### ABSTRACT

**Introduction:** cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disease. **Objective:** to describe the benefit of determination of immunoreactive trypsin (IRT) for the detection of CF, as part of neonatal screening. **Case presentation:** eight-month-old infant with two episodes of hyponatremic dehydration. With this history, CF was suspected since he had also high serum levels of IRT (130 ng/L). A genetic study confirmed CF, identifying a probably pathogenic variant in the *CFTR* gene. **Conclusions:** elevated TIR levels can help identify CF cases, from the neonatal period.

**Keywords:** cystic fibrosis, immunoreactive trypsin, metabolic alkalosis, neonatal screening.

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, con una incidencia de uno por cada 5,000 nacidos vivos.<sup>1-3</sup>

En el año 1979, en un estudio realizado por Crossley y colaboradores se demostró que los valores de tripsina inmunorreactiva (TIR) elevados en sangre, en el momento del nacimiento, se relacionaron con mayor riesgo de padecer FQ; esta elevación se debe

a la obstrucción de los canalículos pancreáticos, que aumenta los niveles de esta enzima en la circulación sanguínea.<sup>1,2,4</sup>

Actualmente, debido a la accesibilidad de su determinación, los niveles de TIR se utilizan de manera habitual como parte del cribado en los recién nacidos. En España, el cribado neonatal de FQ se inició antes de los años 90, siendo Cataluña y Castilla y León las primeras comunidades en las que se llevó a cabo. Posteriormente, se ha ido extendiendo,

**Correspondencia:** Miriam Desvaux-García, E-mail: mirdesgar@gmail.com

**Citar como:** Desvaux-García M, Martín-de Vicente C, García-Romero R. Tripsina inmunorreactiva para la detección de pacientes con fibrosis quística. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(4): 153-155. <https://dx.doi.org/10.35366/114765>

ofreciéndose este diagnóstico desde el 2015 en todas las comunidades.<sup>5,6</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un lactante de ocho meses trasladado de un hospital de su comunidad a nuestra unidad médica por deshidratación hiponatémica, en el año 2019, con 12 horas de evolución, secundario a vómito y disminución de la ingesta. En centro de origen se tomaron exámenes de laboratorio encontrando hiponatremia (127 mEq/L) e hipocloremia grave (68 mEq/L).

Como antecedentes personales, se trata de segundo hijo de padres consanguíneos de tercer grado. Nacido en Argelia, con embarazo parcialmente controlado. El parto fue eutócico que se resolvió a las 37 semanas de gestación, refiriéndose con peso adecuado. Durante la anamnesis, hubo dificultad para la comunicación debido al idioma, pero se refirió que se le realizó el cribado neonatal. Como antecedentes personales, tenía hospitalizaciones previas por bronquitis aguda y deshidratación grave que requirió ventilación mecánica e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

En nuestro hospital, el paciente requirió el ingreso a UCIP por deshidratación grave con alcalosis metabólica, hiponatremia e hipocloremia. Debido a los antecedentes del episodio de deshidratación, se revisó el cribado neonatal en hospital de origen. El TIR tuvo un valor de 130 ng/L y la prueba de sudor con valor de 101 mEq/L. Ante la sospecha se realiza estudio genético ampliado del gen *CFTR* de la FQ, identificando que el paciente era portador -en homocigosis- de una variante probablemente patogénica: c.4243\_4244insCTGT (p.Val1415Alafs\*48). Con los datos clínicos y estudios de laboratorio se concluye que el paciente tiene FQ.

## DISCUSIÓN

La FQ es una enfermedad que se origina por la disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que tiene su origen en mutaciones en su gen, el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 7. La proteína CFTR se localiza en la membrana tanto de las células epiteliales de la vía aérea, como en las glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, hígado, vesícula biliar y páncreas. Su mutación provoca el transporte disfuncional de cloruro y otros iones, como sodio y bicarbonato, conduciendo a la generación de secrecio-

nes espesas. Lo anterior es la causa de enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia pancreática, los cuales, de acuerdo con la gravedad, pueden conducir a insuficiencia respiratoria y muerte prematura. Asimismo, es común que estos pacientes tengan un mayor contenido de sal en glándulas sudoríparas.<sup>3,7,8</sup> Sin embargo, en algunos pacientes puede presentarse con depleción de electrolitos, secundaria a la pérdida excesiva de sal por sudor y otros fluidos, condicionando alcalosis metabólica.<sup>7,9</sup>

Para el diagnóstico precoz de FQ se utilizan los niveles en suero de TIR. Pero se debe tomar en cuenta que la elevación de TIR en una única muestra no es diagnóstica de la enfermedad, ya que pueden existir elevaciones transitorias. Por lo anterior, para confirmar que se trata de FQ se deben solicitar otros estudios, como la prueba del sudor y la búsqueda de mutaciones. La prueba del sudor se clasifica como normal si el valor de cloro es menor de 30 mmol/L y positiva si es mayor de 60 mmol/L.<sup>1,10</sup>

En cuanto al aspecto genético, actualmente se encuentran descritas más de 2,000 mutaciones dentro de los 27 exones del gen. La más frecuente es la F508, debida a una delección de fenilalanina en la posición 508 del gen, presente especialmente en la población caucásica.<sup>3,8,9,11-14</sup> La frecuencia de las mutaciones de este gen varía según el origen geográfico o étnico de los pacientes.<sup>12</sup>

La introducción de TIR dentro de los estudios del cribado neonatal ha supuesto una disminución de los ingresos hospitalarios de los pacientes con FQ debido a que se pueden anticipar las posibles complicaciones cuando se lleva a cabo un proceso eficiente de comunicación con las familias.<sup>1,6</sup>

## REFERENCIAS

1. Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, Sánchez-Malo MJ, Martín-de-Vicente C. Cribado neonatal de fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo. *An Pediatr (Barc)*. 2021; 95 (1): 11-17.
2. Farrell PM, Rosentein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-S14.
3. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021; 4(3): 220-232.
4. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; 1(8114): 472-474.
5. Hernández GG. Cribado neonatal de fibrosis quística. *Anales de Pediatría Continuada*. 2014; 12(1): 34-38.
6. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(4): 251.e1-251.e10.

7. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017; 46(6 Pt 2): e165-e175.
8. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(33-34): 564-574.
9. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015; 16(1): 45-56.
10. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the diagnosis and management of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Chem.* 2018; 64(6): 898-908.
11. Férec C, Scotet V. Genetics of cystic fibrosis: basics. *Arch Pediatr.* 2020; 27(1): eS4-eS7.
12. Meng X, Clews J, Kargas V, Wang X, Ford RC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(1): 23-38.
13. Férec C. Cystic fibrosis: From gene discovery to precision medicine. *Med Sci.* 2021; 37(6-7): 618-624.
14. Egan ME. Genetics of cystic fibrosis: clinical implications. *Clin Chest Med.* 2016; 37(1): 9-16.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.