




RECIBIDO:
11 diciembre 2023
APROBADO:
19 enero 2024

Paciente varón de tres años con sibilancias y tos crónica

Three-Year-Old Male with Wheezing and Chronic Cough

Jimena Alexandra Palacios Paredes
<https://orcid.org/0000-0001-5031-1542>
Mohammed Al-humiri
<https://orcid.org/0009-0001-6144-0953>
Carlos Sabogal Rosas
<https://orcid.org/0009-0002-7615-3858>

Jimena Alexandra Palacios Paredes¹, Mohammed Al-humiri²,
Carlos Sabogal Rosas²

1. Actividad privada en cirugía, Lima, Perú.
2. Hospital Arnold Palmer (APH), Servicio de Neumología Pediátrica y Medicina del Sueño, Orlando, Estados Unidos.

AUTOR CORRESPONSAL:

Jimena Alexandra Palacios Paredes. jjimena.2323@hotmail.com

Resumen

Se presenta el caso de un niño de 3 años con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, características craneofaciales dismórficas e infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes, manejado como asma desde un inicio. Como parte del estudio de comorbilidades, se decide realizar una prueba del sudor que sale en rango intermedio y más tarde se encuentra una mutación, donde se obtiene un resultado positivo para una copia que se asocia a fibrosis quística. Se revisará el caso, así como el diagnóstico, clínica y tratamiento del síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS).

Palabras clave: regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística, fibrosis quística, asma.

Abstract

We present the case of a 3-year-old boy with a diagnosis of asthma, allergic rhinitis, dysmorphic craniofacial characteristics and recurrent upper and lower respiratory infections, managed as asthma from the beginning. As part of the study of comorbidities, it was decided to carry out a sweat test that came out in the intermediate range and later one mutation was found, where a positive result was obtained for a copy that is associated with cystic fibrosis. The case will be reviewed, as well as the diagnosis, symptoms and treatment of the metabolic syndrome related to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CRMS).

Key words: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, cystic fibrosis, asthma.

Caso Clínico

Paciente varón de 3 años que es referido al servicio de neumología pediátrica para tratamiento de asma no controlada, desencadenada por infecciones respiratorias recurrentes y cambios estacionales. En la actualidad presenta tos nocturna, tos con cambio de clima y con actividades, también padece de congestión nasal intermitente.

Antecedentes de alergia a la proteína de la leche e intolerancia a la lactosa. En casa vive con ambos padres, un hermano de 2 años y cuenta con dos mascotas (perros). Madre fuma en casa. El paciente acude a la guardería.

El peso y la talla están por encima del percentil 80 para su edad y cuenta con un índice de masa corporal (IMC) de 17,4 kg/m². Las inmunizaciones se encuentran al día. Los padres niegan hospitalizaciones previas o visitas a emergencia.

Durante los últimos 4 meses, el paciente recibe como parte de su tratamiento: cetirizina en jarabe de 5 mg/5 ml (5 mg cada 24 horas), propionato de fluticasona HFA 44 mcg (2 puffs cada 12 horas) y salbutamol 90 mcg condicional a sibilancias, tos o dificultad respiratoria.

Al examen físico, presenta funciones vitales estables: temperatura de 36,5° C, frecuencia cardíaca de 125, frecuencia respiratoria de 28, saturación de oxígeno de 96% y presión arterial de 104/60. Asimismo, se aprecia buen estado general, de nutrición e hidratación, y se muestra cooperativo durante la evaluación. A nivel de la cabeza, destacan las características dismórficas craneofaciales, incluyendo orejas de implantación baja. Al examinar el aparato respiratorio, se observa leve distrés, secundario a taquipnea, sin retracciones costales y se auscultan sibilancias espiratorias difusas bilaterales con fase espiratoria prolongada. No se encuentran roncanes, ni crépitos. El resto del examen físico es normal.

Se obtienen dos resultados de la prueba de sudor (estimulado por iontoforesis con pilocarpina, recolectado mediante espiral Macroduct y cloro medido con cloridómetro) en rango intermedio, siendo estos de 35 y 40 mmol/L, respectivamente. En el cultivo de hisopado del aparato respiratorio superior solo crece flora respiratoria y es negativo a patógenos. Como parte de la evaluación, se solicita perfil genético para descartar discinesia ciliar primaria y fibrosis quística. Se obtiene un resultado negativo para el primero; sin embargo, en la prueba de fibrosis quística, el paciente es positivo para una copia de 9T/10TG - 7T/12TG que puede asociarse a esta enfermedad. Asimismo, los resultados de elastasa pancreática fecal son normales (> 200mcg/g).

Adicionalmente, se solicita una radiografía de tórax con vista frontal y lateral, en la que se aprecia hiperinflación, acentuamiento de la trama broncovascular a predominio derecho e infiltrado pequeño en el lóbulo medio derecho compatible con atelectasias. Imagen cardiovascular y estructuras óseas de aspecto normal.

Con estos resultados, el paciente se diagnostica con síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS) ya que cumple con presentar una mutación del gen CFTR asociada a fibrosis quística y una prueba del sudor con valores intermedios (30 a 59 mmol/L).

Figura 1.

Radiografía de tórax vista anterior

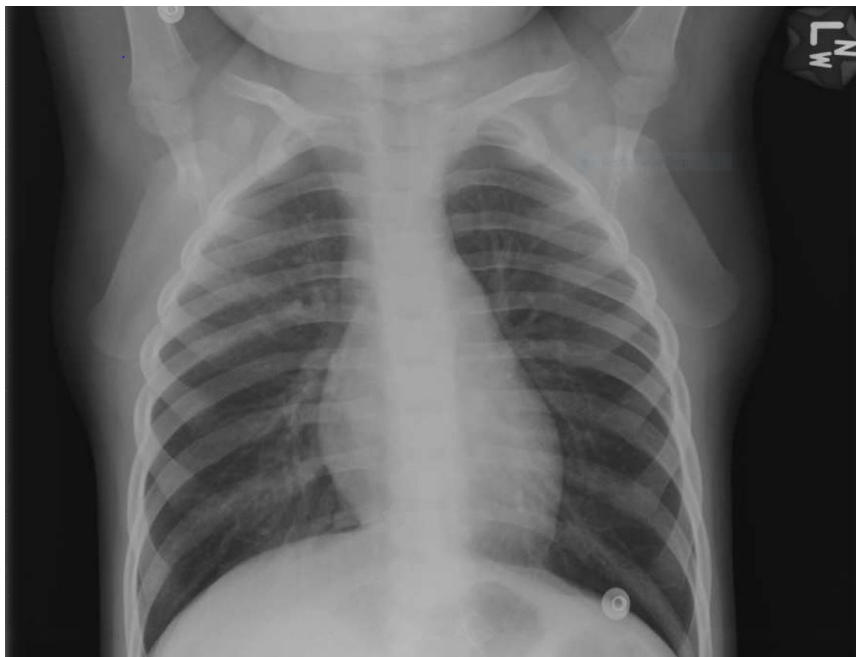
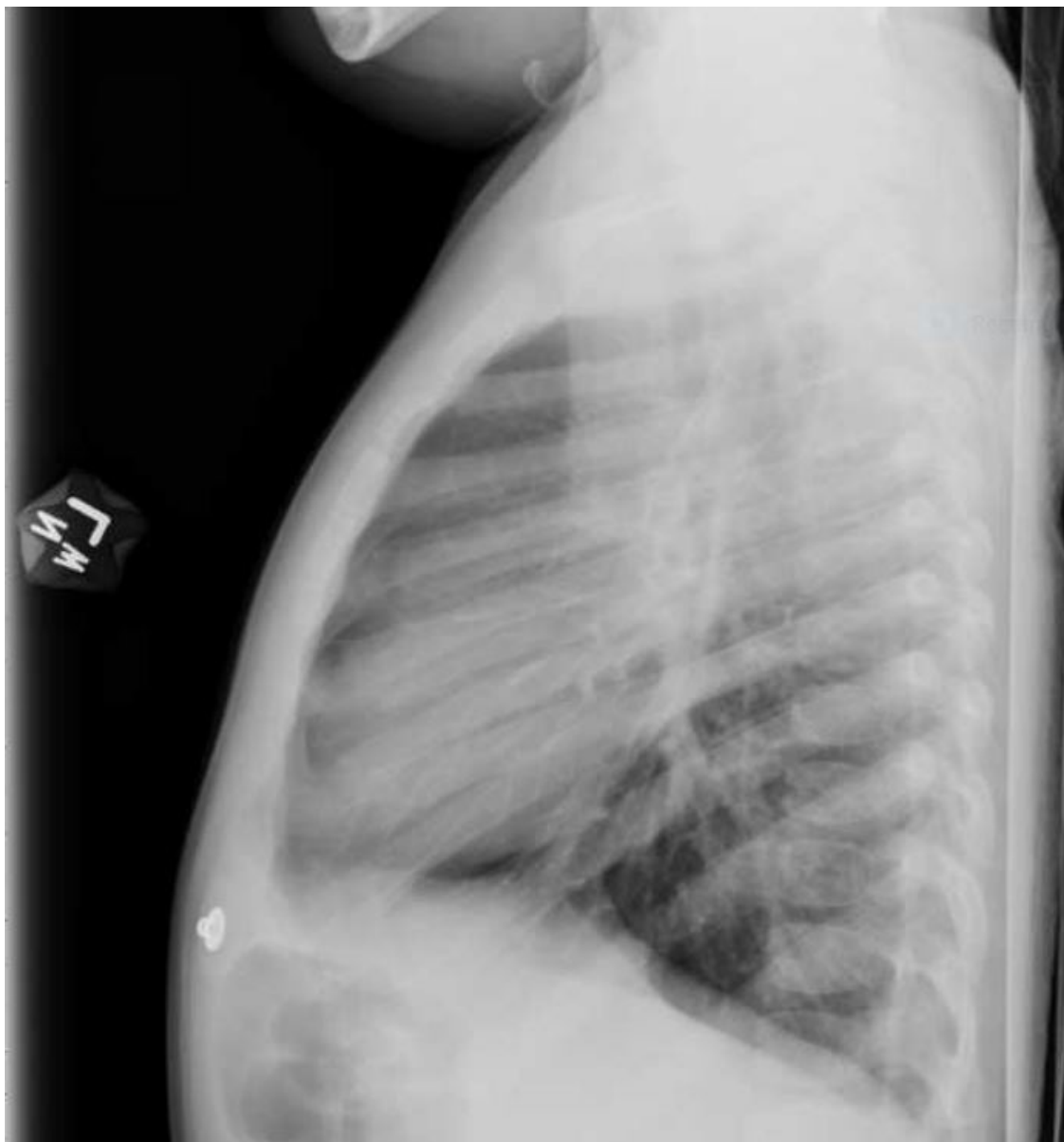


Figura 2.

Radiografía de tórax vista lateral



Discusión

La fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta a las glándulas exocrinas y es causada por un defecto en la función del gen regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), con afectación multisistémica, cuya detección temprana ha incrementado desde la implementación del tamizaje neonatal y cuya calidad de vida y supervivencia ha mejorado significativamente gracias al descubrimiento de nuevas terapias.¹

El diagnóstico se basa en una serie de evaluaciones que incluyen: tamizaje neonatal, prueba de sudor, prueba genética y evaluación clínica.²

El tamizaje neonatal consiste en una prueba a partir de una gota de sangre proveniente del talón, que mide los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (producto de la inflamación pancreática prenatal) y cuando da positivo, se asocia a una prueba de ADN. Sin embargo, existen diversos métodos de tamizaje acorde al país; sobre todo en cuanto a la prueba molecular de ADN ya que, a pesar de existir más de 2000 mutaciones del gen CFTR, se suelen usar paneles moleculares que detectan las mutaciones más comunes.³

Por otro lado, es importante considerar que la medición de tripsinógeno no es altamente específica ya que puede elevarse en condiciones como prematuridad, desórdenes gastrointestinales, partos traumáticos, infecciones, entre otras.¹ Un resultado positivo para diagnóstico de fibrosis quística equivale a concentraciones de cloro en sudor ≥ 60 mmol/L; un resultado negativo consiste en valores ≤ 29 mmol/L y valores de 30 a 59 mmol/L se consideran intermedios. En cuanto a la prueba genética, se busca obtener dos mutaciones del gen CFTR para establecer el diagnóstico de fibrosis quística. Por otro lado, la evaluación clínica busca detectar manifestaciones típicas en determinados órganos afectados por la fibrosis quística (sinusitis crónica, infecciones respiratorias bacterianas recurrentes, insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad, pobre crecimiento, entre otras).

El término síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS) es usado para describir a aquellos pacientes que presentan un diagnóstico no concluyente de fibrosis quística.⁴ La definición exacta incluye a aquellos niños que son positivos en el tamizaje neonatal y que cuentan con alguno de los siguientes dos criterios:

- Una prueba de cloro en sudor con valores intermedios (30-59 mmol/L) y una o ninguna mutación causante de fibrosis quística.
- Un cloro en sudor con valores < 30 mmol/L y 2 mutaciones del gen CFTR, siendo al menos una de estas no causante de ningún síntoma físico.⁴

Nuestro paciente cuenta con dos valores de cloro en sudor que se encuentran dentro del rango intermedio (30 – 59 mmol/L) y una mutación del gen CFTR de expresión fenotípica variable, el polimorfismo 7T/12TG.

Existen áreas adyacentes al CFTR conocidas como loci polimórficos y que también pueden alterar la función del receptor (áreas T y TG, por ejemplo); estas áreas se chequean en las pruebas genéticas comerciales. Tener un valor de T menor (ej. 5 o 7) genera mayor alteración en la síntesis de la proteína CFTR, al igual que contar con valores mayores de TG (ej. 12 o 13); de modo que al presentar a un haplotipo como el expuesto (7T/12TG), se considera una mutación patogénica ya que genera una disminución funcional significativa del CFTR. De esta forma, se cumplen los criterios para el diagnóstico de CRMS.⁵

Este diagnóstico puede predisponer a mayor riesgo de presentar problemas en el tracto respiratorio alto y bajo, tracto digestivo y sistema reproductivo; sin embargo, presenta un amplio espectro fenotípico que incluye el ser asintomáticos, presentar manifestaciones clínicas similares a la fibrosis quística o una progresión clínica compatible con fibrosis quística.⁶ En un estudio retrospectivo, se observó una mayor probabilidad de transición a CF en pacientes con cloro en sudor con valores entre 50-59 mmol/L;⁷ sin embargo, no hay biomarcadores que permitan identificar con certeza a aquellos que tienen este riesgo.⁸ Es importante destacar que la gran mayoría de los niños con CRMS se mantienen libres de síntomas durante los primeros años de vida, presentando adecuados índices nutricionales, como nuestro paciente, y función pancreática sin alteraciones.⁹

En cuanto a recomendaciones, pese a que existe riesgo de presentar depleción de sales, no se ha llegado a un consenso sobre su suplementación.¹⁰ Asimismo, debido a que la gran mayoría de pacientes con CRMS tienen suficiencia pancreática, no suelen requerir suplementación de vitaminas liposolubles (a menos que presenten deficiencia). Con respecto a las enfermedades respiratorias, no se recomienda terapia de limpieza de vías aéreas ante ausencia de evidencia clínica o radiológica en enfermedad pulmonar, pero sí las inmunizaciones como la influenza anual y evitar la exposición al humo de cigarro.^{9,11}

En general, no existe un tratamiento específico para el CRMS, recomendaciones definitivas para terapias preventivas, ni un tiempo específico de seguimiento,^{11,12} debido a la variación de la progresión clínica. Sin embargo, se recomienda que, en pacientes asintomáticos, se evalúen frecuentemente en el primer año de vida, para luego ser de manera anual⁹ y más frecuente, dependiendo del estado y evolución.¹¹

Si bien estos pacientes presentan mayor riesgo de problemas respiratorios y/o digestivos,¹³ no es posible determinar con certeza si, en el caso reportado, el diagnóstico de asma es primario o secundario al CRMS, y si predispone a futuro el desarrollo de manifestaciones clínicas de fibrosis quística.

Nuestro paciente con CRMS tiene fenotipo de sibilancias y responde al uso de esteroides inhalados y agonistas beta-2. Se resalta la importancia del seguimiento mediante revaluaciones periódicas ya que los pacientes con CRMS pueden presentar deficiente crecimiento o ganancia de peso, heces blandas y grasosas, dolores abdominales intensos, infecciones pulmonares frecuentes y constipación, tos o sibilancias de más de dos semanas de duración.^{4,14} Se incrementa la dosis de propionato de fluticasona HFA y presenta una respuesta clínica favorable durante la próxima visita.

El caso presentado deja la enseñanza de que en pediatría siempre es importante considerar diagnósticos diferenciales y buscar comorbilidades asociadas a la patología diagnosticada, sobre todo en cuanto a asma no controlada.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: JAPP: conceptualización del proyecto, escritura, redacción. MA: conceptualización del proyecto, escritura. CSR: conceptualización del proyecto, escritura, supervisión.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Broaddus VC, Ernst JD, King TE et al. Cystic Fibrosis. In: Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine. 7th ed. Elsevier. Philadelphia, 2022; Vol. 2, pp. 985-987.
2. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjilias D et al. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020;19(3):344-354. Doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
3. Abou Tayoun AN, Tunkey CD, Pugh TJ et al. A comprehensive assay for CFTR mutational analysis using next-generation sequencing. *Clin Chem* 2013;59(10):1481-8. Doi:10.1373/clinchem.2013.206466
4. CFTR-related metabolic syndrome (CRMS) Cystic Fibrosis Foundation. [Internet]. [Consultado 23 jul 2023]. Disponible en: <https://www.cff.org/intro-cf/cftr-related-metabolic-syndrome-crms>
5. Cuppens H, Cassiman J. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *Int J Androl* 2004;27(5):251-256. Doi: 10.1111/j.1365-2605.2004.00485.x.
6. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome and cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *J Pediatr* 2017;181:45-51. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066
7. Bauer SE, Wesson M, Oles SK, Ren CL. Outcomes of repeat sweat testing in Cystic Fibrosis Newborn Screen positive infants. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(6):1521-1526. Doi: 10.1002/ppul.25296
8. Terlizzi V, Mergni G, Centrone C, Festini F, Taccetti G. Trend of sweat chloride values in a cohort of patients carrying CFTR mutations of varying clinical consequence: Is there a risk of increasing sweat chloride over time? *Pediatr Pulmonol* 2020;55(5):1089-93. Doi: 10.1002/ppul.24721
9. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009;155(6):155-156. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.003
10. Terlizzi V, Claut L, Tosco A et al. A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres. *J Cyst Fibros* 2021;20(5):828-34. Doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.015
11. Munck A, Mayell SJ, Winters V et al. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015;14(6):706-13. Doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001
12. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatrics* 2019;19(1). Doi: 10.1186/s12887-019-1756-4
13. Meléndez-Montañez JM, De Jesús-Rojas W. CFTR-related metabolic syndrome: Genetic variants increasing pancreatitis risk in the pediatric Puerto Rican population. *Children* 2023;10(2):280. Doi: 10.3390/children10020280
14. Arkansas Cystic Fibrosis Care Center (ACFCC). [Internet]. [Consultado 9 ene 2024]. Disponible en: <https://arkansascf.com/care-giver/handouts-crms>

