

La clasificación TNM fue diseñada de tal manera que los tumores en estadios I, II y IIIA son susceptibles de ser extirpados quirúrgicamente y el IIIB y IV aunque lo fuesen, se acompañan de una morbilidad tan alta que no justifica la cirugía, sólo que se trate de una condición muy especial.

En algunos tumores que clínicamente se han clasificado como IIIA, pero hay sospecha que sean técnicamente difíciles de reseccionar por su posición o cercanía con las estructuras del hilio pulmonar, la aplicación de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante ha demostrado mejorar el porcentaje de resecciones y la supervivencia.

La supervivencia global a 5 años a pesar de todos los esfuerzos por realizar detección temprana y los avances en el estudio y tratamiento no sobrepasa el 14%. El American Joint Committee on Cancer informa que la supervivencia para todos los tipos histológicos, excluyendo el de células pequeñas, en estadio I, es menor del 50%, y que la supervivencia general a 10 años es de 7%.

S11 Diagnóstico de Fibrosis Quística

Reina González-Pineda

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica-recesiva letal más frecuente. En 1989 se identificó el gen FQ en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína reguladora de conductancia de transmembrana (CFTR) que en condiciones normales regula y participa en el transporte de electrolitos en el epitelio de las glándulas de secreción exócrina. Un defecto de la proteína CFTR bloquea el canal de cloro alterando la viscosidad del moco con episodios recurrentes de obstrucción, inflamación y destrucción progresiva de los órganos afectados que determina las alteraciones fenotípicas gastrointestinales, respiratorias y genitourinarias (Tabla 1). Es más frecuente en poblaciones de ascendencia europea. En Latinoamérica, y Costa Rica estudios epidemiológicos han demostrado que es frecuente.^{1,2} La implementación de estudios de tamizaje neonatal determinarán la prevalencia. La mayoría de los pacientes inician sus síntomas en la infancia, un 10% en la etapa neonatal con obstrucción intestinal en las primeras 24 horas (ileo meconial). El diagnóstico se puede realizar a cualquier edad, siendo mayor (71%) en el primer año y un 10% después de 10 años.³ En el Hospital Nacional de Niños el 51% se diagnosticó en el 1er año y el 16% después de los 5 años. En la mayoría de los casos el diagnóstico no ofrece dificultad y se sugiere por la presencia de una o más características fenotípicas, en las diferentes etapas de la vida, historia familiar positiva, o un test positivo por tamizaje neonatal, y se confirma por dos determinaciones de cloruros en el sudor mayor de 60 mmol/L. En ocasiones para confirmar el diagnóstico es necesario demostrar la disfunción del gen CFTR: por identificación de dos mutaciones anormales del gen, o demostración in vivo de anomalía del transporte iónico a través del epitelio nasal e insuficiencia pancreática (Tabla 4). En un 2% se presenta un fenotipo atípico con enfermedad sinopulmonar crónica, suficiencia pancreática, y test de sudor normal o dudoso lo que dificulta el diagnóstico, por lo

que se sugiere realizar estudios de laboratorio (Tabla 5). Hay una minoría de pacientes en los cuales no es posible excluir el diagnóstico.

Confirmación del diagnóstico de fibrosis quística

El diagnóstico temprano es muy importante para poder instituir un tratamiento efectivo y mejorar el pronóstico.

I Tamizaje Neonatal: Mide el Tripsinógeno inmunoreactivo (IRT) que es 5-10 veces más alto en neonatos con FQ que un grupo control. Un 10% puede dar falsos positivos o negativos.

El diagnóstico se realiza en el período prenatal por detección de dos mutaciones FQ en las vellosidades coriónicas del feto a las 10-12 semanas, o por medio del líquido amniótico a las 14-16 semanas.

Evidencia de Anormalidad de CFTR

II Test de Sudor: Es el test standard para el diagnóstico, debe ser realizado por personal entrenado. El único test aceptado es el cuantitativo por iontoforesis con pilocarpina (Gibson y Cooke) con un peso de 75 mg. de sudor coleccionado durante 30 minutos, o con un volumen de 15 ul por el método Wescor Macroduct. Otros tests alternativos de medición de conductividad o sistemas de indicadores de parche son asociados con falsos positivos o negativos y no se recomiendan. La gran mayoría de falsos positivos o negativos son técnicos,⁴ pero diferentes causas pueden dar falsos positivos, (Tabla 6), lactantes con edema hipoalbuminémico y la administración de corticosteroides pueden dar falsos negativos. El diagnóstico se realiza al tener dos determinaciones de cloruros en el sudor de 60 o > mmol/L, intermedios entre 40-60 y normales < 40 mmol/L. Existen situaciones que dificultan la interpretación del test como es el hecho de que la concentración de cloruro puede ser elevada los primeros días de vida, y lactantes menores de tres meses con valores > 40 mmol/L son sugestivos de padecer FQ. Valores entre 40-60 mmol/L se presentan en ciertos tipos de mutaciones (3849+10kbC-T), o en casos donde la función pancreática exócrina está conservada (R117H). Los valores tienden a aumentar con la edad, por lo que en el adulto se acepta como positivo valores > 70 mmol/L. Finalmente concentraciones de cloro mayores de 160 mmol/L es fisiológicamente imposibles y sugiere error en la colección o análisis.

III Genotipo. Análisis de Mutaciones: El genotipo aunque puede ser una importante evidencia, por si solo no puede establecer o excluir el diagnóstico. Es útil en casos de pacientes con clínica sugestiva pero con concentraciones de cloro normal o dudoso. Se han identificado 800 mutaciones de CFTR asociadas a FQ, siendo la más frecuente la delta F508 que se encuentra en el 70% de los cromosomas de FQ, comercialmente se investigan 70 mutaciones que diagnostican el 90% de los genes FQ. Otras 20 mutaciones causan el 15% de los alelos FQ en población blanca. En el 18 % solo un gen anormal se ha identificado y en 1% de los pacientes con FQ no se ha encontrado el gen anormal. La presencia de dos genes anormales es diagnóstico de FQ. Si solo un gen es anormal el paciente es portador, si dos genes son normales no excluye la enfermedad.

Correlación del Genotipo y Fenotipo: La relación genotipo/fenotipo en Fibrosis quística es compleja a pesar de ser un desorden monogénico.⁸ Factores genéticos y ambientales contribuyen a la variabilidad entre los individuos con el mismo genotipo. Existe una correlación entre el porcentaje de función normal de CFTR y la presencia de enfermedad en diferentes órganos. Esto ayuda en evaluar a un paciente cuyos síntomas sugieren FQ, pero con determinaciones de cloruros negativos (Tabla 7). Las mutaciones en ambos alelos CFTR causan el fenotipo FQ. Las mutaciones más frecuentes pueden verse en Tabla 8. Existe evidencia de correlación entre genotipo/fenotipo y la función pancreática, pero no en relación con las manifestaciones respiratorias. La severidad de la enfermedad pulmonar no se puede predecir por el genotipo, algunos pacientes con suficiencia pancreática tienen manifestaciones pulmonares severas, mientras que muchos pacientes con insuficiencia pancreática tienen función pulmonar normal. La mutación homocigota para delta F508 o heterocigota compuesta para la delta F508 y otras mutaciones severas causan la FQ clásica de: Enfermedad pulmonar obstructiva, deficiencia exocrina pancreática, infertilidad masculina y elevadas concentraciones de cloruros en el sudor. Las mutaciones que permiten una función parcial del CFTR a menudo están asociadas con suficiencia pancreática y tienen concentraciones de cloruros en el sudor normal y esporádicamente se correlaciona con enfermedad pulmonar leve.

IV Medición de Diferencia de Potencial Nasal: Los pacientes con FQ tiene una gran carga eléctrica en el epitelio nasal a diferencia de controles sanos. Este test mide la carga eléctrica en el interior de la nariz se correlaciona con el movimiento del sodio y cloro a través de la membrana celular que es una función fisiológica, pero es anormal para la mutación CFTR. Para ser positiva esta prueba debe reunir las siguientes características: 1. Diferencia de potencial nasal alto. Esto es dado por la salida de sodio y en mucho menor cantidad de cloro; 2. Pérdida de la diferencia al aplicar un inhibidor de los canales de cloro (Amiloride); y 3. Poco o ningún cambio en la DP al aplicar un agonista B adrenérgico (Isoproterenol) con el fin de estimular la salida de cloro. Esta técnica se puede usar desde recién nacidos así como en niños mayores. La presencia de pólipos o mucosa inflamada puede dar falsos negativos. El problema es que este es un método complejo que requiere de personal calificado para que sea confiable. En casos de difícil diagnóstico es un test que demuestra la disfunción del CFTR, y es más confiable que el test de sudor.⁹

V Exámenes Complementarios para el Diagnóstico FQ

i. Evaluación de la Función Pancreática Exocrina: La disfunción pancreática exocrina es evidente en más del 85% de los pacientes con FQ, debe perderse más del 98% de la capacidad del páncreas para secretar enzimas para que se presenten signos y síntomas de maldigestión. La respuesta a tratamiento con enzimas pancreáticas es una evidencia suficiente de insuficiencia exocrina. Existen tests directos e indirectos que evalúan la función pancreática. La medición de tripsinógeno en el suero es útil después de los 7-8 años de edad. Entre los estudios indirectos el análisis de grasa fecal de 72 hs. es el más informativo. Estudios directos de la secreción enzimática por sondeo duodenal y estimulación directa con

CCK-PZ son métodos fiables pero complicados e invasivos. Después de los 10 años se puede presentar disfunción pancreática endócrina por lo que se recomienda medir los niveles de hemoglobina glicosilada a partir de esta edad.

ii. Radiografía de Senos Paranasales: Pansinusitis es casi universal en pacientes con FQ, su presencia sugiere fuertemente el diagnóstico de FQ u otra anomalía inmunológica. Senos normales en Rx es una evidencia fuerte, pero no absoluta de que la FQ no está presente.

iii. Lavado Broncoalveolar: Microbiología del Tracto Respiratorio: La inflamación de la vía aérea es universal en lactantes y pacientes de mayor edad con FQ, aún en ausencia de evidencia de infección. El lavado broncoalveolar usualmente muestra un alto porcentaje de neutrófilos > 50% en pacientes con FQ, comparados con 3% de sujetos normales, y una cuenta alta absoluta de neutrófilos. Este método es útil en pacientes con presentación atípica, sin evidencia de enfermedad pulmonar ej. pacientes con azoospermia o pancreatitis, en donde el aumento del número de neutrófilos en el lavado broncoalveolar aún en ausencia de patógenos es una evidencia fuerte de FQ. La recuperación de *Pseudomonas aeruginosa*, y/o cepa mucóide persistente en las secreciones del lavado broncoalveolar también sugiere el diagnóstico en aquellos pacientes con hallazgos atípicos de la FQ. La colonización persistente con otros organismos como *Stafilococcus aureus*, *H. influenzae* y *Burkholderia cepacia* sugieren también el diagnóstico aunque muchos de estos patógenos se encuentran en otras condiciones. No existen tests indirectos que traduzcan inflamación de la vía aérea, pero los niveles altos de anticuerpos en el suero en el suero de anticuerpos IgG contra *Pseudomonas* y otros complejos pueden documentar una infección por este microorganismo a pesar de cultivos negativos.

iv. Evaluación Urogenital Análisis del Semen: Uno de los hallazgos fenotípicos más consistentes en el 99% de los hombres pospuberales con FQ es la azoospermia obstructiva. Los adultos con ausencia congénita bilateral de conductos deferentes (CBAVD) u otra forma de azoospermia obstructiva que no tienen evidencia de enfermedad del tracto respiratorio o anomalía pancreática y tienen test de sudor normal, intermedio o elevado se les diagnostica como FQ, si existe evidencia de disfunción de CFTR documentada por a.- concentración elevada de cloro en el sudor, b.- identificación de dos mutaciones de FQ, o c.- demostración in vivo de transporte anormal iónico a través del epitelio nasal.

Referencias

1. Vásquez C. Diagnóstico de la fibrosis quística. *Ann Esp Pediatr* 1999; 50:431-438.
2. Macri CN, et al. Epidemiology of Cystic Fibrosis in Latin America: Preliminary Communication. *Pediatric Pulmonology* 1991. Vol 10: 249-253.
3. Alton EW, et al. Nasal potential difference: A clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990, 3(8): 922-6.
4. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *The Journal of Pediatrics* 1998; 32(4): 589-595.
5. Biezen P, van, et al. Cystic fibrosis in a 70 year old woman. *Thorax* 1992; 47: 202-203.