

Íleo meconial y falsos negativos del resultado de tripsina inmunorreactiva en una niña portadora de fibrosis quística

Meconium Ileus and false negative immunoreactive trypsin results in a cystic fibrosis carrier infant

Íleo meconial e resultados falso-negativos de tripsina imunorreactiva em uma menina com fibrose cística

Andrea Martínez¹, Lucía Maurente², Cecilia Rebellato³, Catalina Pinchak⁴, Loreley García⁵

Resumen

Introducción: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, multisistémica, caracterizada por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina secundaria a la mutación de una proteína transmembrana que actúa como canal de cloro. La inclusión de su búsqueda en el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN) determinó un gran impacto sobre la morbimortalidad de esta enfermedad, permitiendo un diagnóstico y tratamiento precoz. El íleo meconial (IM) es la manifestación más precoz de la enfermedad, ocurriendo en un 10% a 18% de los pacientes.

Objetivo: describir una forma de presentación precoz de FQ con resultado de pesquisa neonatal normal.

Caso clínico: 18 meses. Sexo femenino; 33 semanas de edad gestacional. Retraso en la expulsión del meconio. Al tercer día de vida íleo meconial con oclusión intestinal, vólvulo de intestino medio y necrosis intestinal. Se realiza resección quirúrgica. Tripsina inmunorreactiva (TIR) normal a los 7 y 23 días de vida. No se solicita proteína asociada a la pancreatitis (PAP).

Desnutrición crónica, bronquiolitis grave a los 3 meses, neumonías virales a los 7 y 11 meses. Ingreso con diagnóstico de neumonía aguda comunitaria con insuficiencia respiratoria. Test del sudor alterado en dos oportunidades. Elastasa pancreática insuficiente. Se aísla *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en exudado nasal y de secreciones respiratorias. Estudio genético: mutación Delta F508. Con diagnóstico de FQ se inició abordaje multidisciplinario, tratamiento y derivación al centro especializado.

Conclusiones: la existencia de IM puede dar falsos negativos en el valor de la TIR, siendo necesaria la dosificación de la PAP. El pronóstico de estos pacientes va a depender de un diagnóstico precoz y el manejo terapéutico oportuno en centros especializados.

Palabras clave: Íleo Meconial
Fibrosis Quística
Tripsina

1. Pediatra. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Pediatra. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Pediatra. Asist. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Neumóloga Pediatra. Prof. Agda. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Pediatría. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 13 setiembre 2022.

Fecha aprobado: 15 marzo 2023.

Summary

Introduction: cystic fibrosis (CF) is a genetic, multisystemic disease, characterized by dysfunction of the exocrine secretion glands secondary to the mutation of a transmembrane protein that acts as a chloride channel. Including its research by the National Neonatal Screening System (SNPN) caused a great impact on the morbidity and mortality of this disease, enabling early diagnosis and treatment. Meconium ileus (MI) is the earliest manifestation of the disease, occurring in 10% to 18% of patients.

Objective: to describe a form of early presentation of CF with normal neonatal screening results.

Clinical case: 18 months. Female, 33 weeks gestational age. Delay in the expulsion of meconium. On the third day of life, meconium ileus with intestinal obstruction, midgut volvulus and intestinal necrosis. Surgical resection is performed. Trypsin immunoreactive (TIR) normal at 7 and 23 days of age. Pancreatitis-associated protein (PAP) is not requested.

Chronic malnutrition, severe bronchiolitis at 3 months, viral pneumonia at 7 and 11 months. Admission with a diagnosis of acute community pneumonia with respiratory failure. Sweat test altered on two occasions. Insufficient pancreatic elastase. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa were isolated in nasal exudate and respiratory secretions. Genetic study: Delta F508 mutation. With the CF diagnosis, a multidisciplinary approach, treatment and referral to a specialized center began.

Conclusions: the existence of MI can provide false negatives in the IRR value, making PAP dosage necessary. The prognosis of these patients will depend on early diagnosis and timely therapeutic management at specialized centers.

Key words: Meconium Ileus
Cystic Fibrosis
Trypsin

Resumo

Introdução: a fibrose cística (FC) é uma doença genética, multissistêmica, caracterizada pela disfunção das glândulas secretoras exócrinas secundária à mutação de uma proteína transmembrana que age como canal de cloreto. A inclusão da sua pesquisa no Sistema Nacional de Triagem Neonatal (SNPN) determinou grande impacto na morbimortalidade desta doença, permitindo diagnóstico e tratamento precoces. O íleo meconial (IM) é a manifestação mais precoce da doença, ocorrendo em 10 a 18% dos pacientes.

Objetivo: descrever uma forma de apresentação precoce da FC com resultados normais de triagem neonatal.

Caso clínico: 18 meses. Sexo feminino. 33 semanas de idade gestacional. Atraso na expulsão do mecônio. No terceiro dia de vida, íleo meconial com obstrução intestinal, vólvulo de intestino médio e necrose intestinal. A ressecção cirúrgica é realizada. Imunorreativo à tripsina (TIR) normal aos 7 e 23 dias de vida. A proteína associada à pancreatite (PAP) não é solicitada. Desnutrição crônica, bronquiolite grave aos 3 meses, pneumonia viral aos 7 e 11 meses. Internação com diagnóstico de pneumonia comunitária aguda com insuficiência respiratória. Teste do suor alterado em duas ocasiões. Elastase pancreática insuficiente. Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa foram isolados em exsudato nasal e secreções respiratórias. Estudo genético: mutação Delta F508. Com o diagnóstico de FC iniciou-se abordagem multidisciplinar, tratamento e encaminhamento para centro especializado.

Conclusões: a existência de IM pode dar falsos negativos no valor da TIR, tornando necessária a dosagem de PAP. O prognóstico destes pacientes dependerá do diagnóstico precoce e do manejo terapêutico oportuno em centros especializados.

Palavras chave: Íleo Meconial
Fibrose Cística
Tripsina

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, multisistémica, caracterizada por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina secundaria a la mutación de una proteína transmembrana que actúa como canal de cloro^(1,2).

Se trata de la enfermedad hereditaria con alta morbilidad más frecuente en población de raza blanca, diagnosticándose el 70% antes del año de vida⁽³⁾. La incidencia de FQ en Uruguay es de 1:8500 recién nacidos^(4,5).

La infección endobronquial con microorganismos específicos como *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia respiratoria y muerte⁽⁴⁾.

Este fenómeno inflamatorio crónico de la vía aérea, está presente desde las primeras semanas de vida, incluso en ausencia de infección bronquial demostrable en los cultivos de secreción bronquial, hecho que remarca la importancia de realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento adecuado.

Si bien las patologías pulmonares son la principal causa de morbilidad, las complicaciones gastrointestinales son muy frecuentes y de gran impacto en la vida de los pacientes, habiéndose descrito una estrecha relación entre el estado nutricional, función pulmonar y sobrevida⁽¹⁻⁶⁾.

En Uruguay, en el año 2010, se incluye la búsqueda de FQ dentro del Sistema Nacional de Pesquisas Neonatales (SNPN)^(4,7). Su inclusión determinó un gran impacto sobre la morbilidad de esta enfermedad, permitiendo un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

El método de screening utilizado consiste en la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR), enzima que aumenta precozmente producto de fibrosis pancreática. Sin embargo, debido a la limitada especificidad que presenta, en los últimos años se incorpora la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) como marcador bioquímico adicional, cuyo valor aumenta en los procesos inflamatorios del páncreas. La estrategia TIR/PAP es la opción con mejor relación costo-efectividad para la pesquisa de FQ, reportándose una sensibilidad de 95% y una especificidad de 99%^(4,8,9).

Sin embargo, un resultado de tamizaje positivo no diagnostica la enfermedad. El test del sudor es el examen *gold standard* para el diagnóstico de la FQ, cuya

técnica consiste en la medición de concentración de cloro en el sudor mediante iontoforesis de pilocarpina cuantitativa⁽¹⁻⁴⁾. La confirmación diagnóstica de la FQ se basa en un fenotipo clínico consistente más la evidencia de una disfunción en el canal CFTR (test del sudor) en dos oportunidades y/o en la identificación de dos mutaciones causantes de FQ por estudio genético. Se debe tener presente que la ausencia de mutaciones en el gen CFTR no descarta el diagnóstico⁽⁴⁾.

El ileo meconial (IM) es la manifestación más precoz de la enfermedad, ocurriendo en un 10% a 18% de los pacientes^(4,6). Dentro de los pacientes que se presentan con IM hay un porcentaje que puede tener TIR normal, por lo tanto cobra valor la PAP para complementar el screening^(4,6,10).

Objetivo

Describir una forma de presentación precoz de FQ con resultado de pesquisa neonatal normal.

Caso clínico

Lactante de 18 meses, 16 meses de edad gestacional corregida, sexo femenino. Antecedentes perinatales: embarazo complicado con patología materna (madre portadora de ventrículo único con hipoxemia crónica) y polihidramnios. Pretérmino obstétrico de 33 semanas, cesárea coordinada por causa materna. Bajo peso al nacer (2.036 g). Retraso en la expulsión del meconio. A los 3 días de vida presenta IM complicado con oclusión intestinal, vólvulo de intestino medio y necrosis intestinal. Se realiza apertura y evacuación del intestino, se observa hacia intestino distal meconio espeso que se evacúa. Se realiza resección quirúrgica. TIR en rango normal a los 7 y 23 días de vida. No se solicita PAP ni otros estudios. Antecedentes personales: desnutrición crónica, peso 7.600 g (z-2,5), talla 71 cm (z-3,3), perímetro cefálico 43 cm (z-2,4), Peso/talla menor a percentil 3. Bronquiolitis grave a los 3 meses que requiere ventilación no invasiva. Posteriormente presenta neumonías virales a los 7 y 11 meses. Enfermedad actual: ingresa a los 18 meses a cuidados moderados por neumonía aguda comunitaria derecha con insuficiencia respiratoria. Moviliza en forma diaria materias pastosas escasas sin elementos anormales. Al examen físico: regular estado general. Reactiva. FC 116 lpm, FR 44 rpm, Sat O₂ 99% VEA, en apirexia. Panículo adiposo disminuido e hipoturgente, masas musculares conservadas. Cabello seco y quebradizo. Pleuropulmonar: aumento de diámetro anteroposterior del tronco, tiraje subcostal. Crepitantes en lóbulo superior derecho cara anterior y posterior. Exámenes complementarios: se solicita test del sudor patológico

en dos oportunidades: 117 mEq/L y 116 mEq/L por técnica de Macroduct. Elastasa pancreática en materia fecal de 5 ug/G compatible con insuficiencia severa. Exudados nasales y de secreciones respiratorias aíslan *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* respectivamente. Estudio genético: mutación Delta F508. Con diagnóstico de FQ se inició abordaje multidisciplinario, tratamiento y derivación a centro especializado.

Conclusiones y comentarios

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la FQ han logrado mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes afectados, si bien aún se carece de tratamiento curativo definitivo⁽¹¹⁾.

Los neonatos con IM tienen una mayor tasa de resultados falsos negativos en la prueba de TIR de la pesquisa neonatal^(4,6,10,12). Es de gran importancia que tanto neonatólogos, pediatras y cirujanos pediátricos conozcan esta forma de presentación y soliciten la dosificación de la PAP como estudio de screening complementario en el momento oportuno^(4,6).

El IM es la manifestación más precoz de la enfermedad y obliga a la realización de estudios complementarios para su confirmación⁽¹³⁾. Según algunos autores la presencia de IM es por sí misma un indicador de diagnóstico presuntivo de FQ, independientemente del resultado de la pesquisa neonatal^(7,8,12). Se presenta con síntomas de obstrucción intestinal intraluminal y representa el 20-30% de las obstrucciones intestinales del recién nacido^(9,14,15). Se produce por la impactación de meconio viscoso en íleon distal. Si bien su ocurrencia no es exclusiva de la FQ, la misma se confirma en más del 95% de los recién nacidos de término. El defecto genético y la alteración de los procesos de secreción exocrina son las bases patogénicas de la enfermedad. Se desarrolla en el segundo trimestre de la gestación, siendo frecuente que se acompañe del hallazgo de polihidramnios y en algunas ocasiones pueda ser detectada por ecografía, como en este caso clínico⁽¹³⁾. La bibliografía describe que los casos de FQ que inician con IM durante el período neonatal se asocian a más complicaciones y peor pronóstico a largo plazo⁽⁴⁾.

El test del sudor es el *gold standard* para el diagnóstico de FQ, pudiéndose solicitar también otros estudios confirmatorios como la dosificación de elastasa pancreática y el estudio genético de las 50 mutaciones más frecuentes, que fueron solicitadas, aunque de forma tardía en el caso clínico presentado. En este caso se evidenció la mutación Delta F508, una de las más frecuentemente asociadas a FQ con IM, según la bibliografía⁽⁶⁾. Los pacientes con FQ que cursan con IM

pueden relacionarse con un curso clínico más severo de la enfermedad desde la infancia temprana. A menudo cursan con insuficiencia pancreática, hepática y ganancia ponderal deficiente, entre otros. Por lo tanto, es probable que los niños con antecedentes de IM requieran un control más estrecho y cuidados específicos, así como un tratamiento y seguimiento multidisciplinario^(3,4). Se ha descrito además tendencia a la recurrencia familiar⁽¹⁵⁾, por lo que se deberá considerar la necesidad de realizar asesoramiento genético a la familia.

El pronóstico de estos pacientes va a depender de un diagnóstico precoz y el manejo terapéutico oportuno en centros especializados^(2,14).

La presentación de este caso clínico tiene como objetivo sensibilizar al equipo asistencial de la importancia de la sospecha de FQ frente a todo recién nacido con IM.

Agradecimiento

A la Dra. Valentina Cantirán, pediatra y posgrado de Neumología pediátrica del CHPR.

Referencias bibliográficas

1. Kliegman R, St Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K. Nelson Tratado de pediatría. 21 ed. Barcelona: Elsevier, 2020.
2. Zuloaga N, Vivallos N, Faúndez R, González M, Navarro E, Chávez E, et al. Manifestaciones gastrointestinales en fibrosis quística en una población pediátrica. *Andes Pediatr* 2021; 92(4):526-33. doi: 10.32641/andespediatr.v92i4.2693.
3. Tinajero M, Lamshing P, Casaubon P, Hernández E. Íleo meconial como primera manifestación de fibrosis quística. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2016; 61(4):305-9.
4. Altez S, Bargas C, Bellini I, Casavieja A, Castro G, Chans M, et al. Pautas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la fibrosis quística en el Uruguay. Actualización 2018. Montevideo: BPS-CRENADECER, 2019.
5. Cantirán V, Zabala C, Garafoni F, Speranza N, Pinchak C. Fibrosis quística. En: Sociedad Uruguaya de Pediatría. Abordaje diagnóstico y terapéutico del niño menor de 5 años con síbilancias recurrentes. Montevideo: Impresos DIB, 2021:73-88.
6. Altez S, Caballero G, González O, Gueiçamburu M, Guillén S, Fernández M, et al. Guía clínica diagnóstico y tratamiento en niños. Montevideo: BPS-Crenadecer, 2014.
7. Sociedad Argentina de Pediatría. Comités Nacionales de Neumología, Nutrición, Gastroenterología e Infectología. Consenso nacional de fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(5):e01-52.
8. Boza M, Melo J, Barja S, Codner E, Gomolan P, Hernández R, et al. Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumol Pediatr* 2020; 15(4):429-83. doi: 10.51451/np.v15i4.123.
9. Toledo M, González R. Pesquisa neonatal de fibrosis quística. *Rev Posgrado VIa Cátedra Med* 2006; 163:12-5.
10. Royal Brompton Hospital Pediatric Cystic Fibrosis Team.

Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis. 7 ed. London: Royal Brompton Hospital, 2017.

11. Vázquez C. Pruebas diagnósticas en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2001; 54(Supl 2):14-7.

12. Castellani C, Duff A, Bell S, Heijerman H, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2):153-78. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

13. Fielbaum O. Manejo actual de la fibrosis quística. *Rev Méd Clín Condes* 2017; 28(1):60-71.

14. Barrio M, García G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(3):250-64. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.06.020.

15. Rentería F, Segal E. Íleo meconial como manifestación inicial de fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(6):562-4.

Correspondencia: Dra. Lucía Maurente.

Correo electrónico: luciamaurente82@gmail.com.

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Andrea Martínez, ORCID 0009-0002-6393-8445.

Lucía Maurente, ORCID 0000-0002-7298-2010.

Cecilia Rebellato, ORCID 0009-0002-4436-3463.

Catalina Pinchak, ORCID 0000-0001-7957-6341.

Loreley García, ORCID 0000-0003-2151-7554.