

DETERMINAREA CONDUCTIVITĂȚII SUDORII ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI CHISTICE – EXPERIENȚA CENTRULUI REGIONAL SCUC „GRIGORE ALEXANDRESCU“

Asist. Univ. Dr. Elena Roxana Smădeanu^{1,2}, Dr. Simona Elena Moșescu¹,
Șef Lucr. Dr. Carmen Zăpucioiu^{1,2}, Prof. Dr. Dumitru Orășeanu^{1,2}
¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București
²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Introducere. Testul sudorii este metoda standard pentru diagnosticul fibrozei chistice (FC). Metoda conductivității reprezintă o alternativă ce nu este încă acceptată ca metodă de diagnostic, în ciuda corelării sale bune cu titrarea clorului (Cl⁻). Scopul lucrării este de a evidenția valorile de referință ale acestei metode, diferită față de cele utilizate pentru metoda Gibson-Cooke și de a aprecia capacitatea metodei conductivității de a discrimina pacienții cu și fără FC.

Metode. Conductivitatea sudorii a fost determinată pentru 2.180 de pacienți în cadrul Secției de Pneumologie a Spitalului clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“ din București în perioada ianuarie 2000 – iunie 2015. Diagnosticul de FC a fost stabilit pe baza manifestărilor clinice sugestive asociate cu două teste ale sudorii (TS) pozitive și/sau cu testarea genetică. Testul a fost considerat pozitiv la o valoare ≥ 75 mmol/L, conform recomandărilor producătorului aparatului utilizate (Wescor). Pacienții au fost împărțiți în trei loturi: primul lot a cuprins pacienții la care s-au obținut valori ≤ 45 mmol/L NaCl, al doilea lot, cei cu valori între 46 și 65 mmol/L, iar cel de-al treilea lot a cuprins pacienții la care s-au obținut valori > 65 mmol/L. Curba ROC a fost utilizată pentru a determina valoarea prag ce discriminează pacienții cu și fără FC.

Rezultate. Nici un pacient cu FC nu a fost identificat în primul lot. În cel de-al doilea lot a fost diagnosticat un pacient cu FC forma atipică. 80 de pacienți cu FC au avut valori ale testului sudorii mai mari de 65 mmol/L, dintre aceștia, la 79 s-au obținut valori mai mari ca 75 mmol/L. Valoarea prag pentru o predicție optimă a diagnosticului de FC a fost stabilită ca fiind de 76 mmol/L, cu o arie de sub curbă de 0,999, $p < 0,000$, ceea ce încadrează metoda ca fiind excelentă în a depista pacienții cu FC, cu o sensibilitate și specificitate de 97%.

Concluzie. Valorile conductivității sudorii sunt mai mari față de cele obținute prin titrarea Cl⁻, aceasta fiind necesară și obligatorie în cazurile echivoce.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, testul sudorii, metoda conductivității

INTRODUCERE

Criteriile pentru diagnosticul fibrozei chistice (FC) se bazează pe prezența trăsăturilor clinice caracteristice bolii (Tabelul 1) și evidențierea disfuncției regulatorului transmembranar al fibrozei chistice (CFTR). Disfuncția CFTR se poate demonstra prin identificarea mutațiilor ambelor alele ale genei pentru FC, diferența de potențial nazal (DPN) crescută sau concentrații crescute ale clorului (Cl⁻) în sudoare (1).

De Boeck et al. recomandă următoarea terminologie în FC:

– Forma clasică sau tipică de FC. Pacienții sunt diagnosticați cu această formă dacă prezintă una

sau mai multe trăsături fenotipice caracteristice și un test al sudorii (TS) pozitiv (cu valori > 60 mmol/l NaCl). Trăsăturile fenotipice caracteristice includ: boală pulmonară cronică, manifestări gastrointestinale specifice sau deficite nutriționale, sindrom de pierdere de sare și anomalii genitale la bărbați ce duc la azoospermie obstructivă (2).

– Forma non-clasică sau atipică descrie indivizii cu fenotip de FC la nivelul a cel puțin unui organ și un TS cu valori normale (< 30 mmol/l Cl⁻) sau cu valori borderline (30-60 mmol/L Cl⁻) la care confirmarea diagnosticului necesită detecția unei mutații cauzatoare de FC pe fiecare alelă sau cuantificarea disfuncției CFTR prin determinarea diferenței de potențial nazal (2).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Elena Roxana Smădeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bulevardul Iancu de Hunedoara 30-32, sector 1, București
E-mail: rsmadeanu@yahoo.com

– Afeecțiuni asociate CFTR (*CFTR related disorders*, CFTR-RD) descriu pacienții simptomatici, dincolo de perioada de sugar, ce au valori ale TS < 60 mmol/L Cl⁻ și până la două mutații CFTR dintre care cel puțin una nu este încadrată ca și mutație cauzatoare de FC. Astfel, CFTR-RD este o entitate clinică asociată cu disfuncția CFTR ce nu îndeplinește criteriile pentru diagnosticul de FC dar este acompaniată de semne/simptome ce pot include absența congenitală a vasului deferent, pancreatită acută recurentă sau cronică sau bronșiectazii diseminat (3).

În 1959 Gibson și Cooke au efectuat pentru prima dată determinarea Cl⁻ din sudoare după stimularea acesteia prin metoda iontoforezei pilocarpinice (IPC), testând 25 de pacienți cu FC și 64 subiecți de control. Pacienții cu FC au avut valori mai mari de 80 mmol/l și niciunul dintre subiecții de control nu a avut valori mai mari de 60 mmol/l (5).

În prezent, în urma introducerii screeningului neonatal pentru FC (SNFC) și conform noului Consens al *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), sunt raportate elemente noi. Data efectuării primului TS pozitiv trebuie raportată ca moment al diagnosticului. Un al doilea TS confirmator după un test pozitiv nu este necesar. Aceasta este o modificare față de recomandările anterioare ce constau în efectuarea unui al doilea test de confirmare. Valorile ≥ 60 mmol/L Cl⁻ la pacienții cu SNFC, istoric pozitiv familial de FC sau manifestări clinice caracteristice pentru FC sunt diagnostice. Valorile < 30 mmol/L Cl⁻ sunt considerate a fi improbabile pentru FC, pentru toate grupele de vârstă. Valorile de graniță sunt în prezent considerate 30-59 mmol/L Cl⁻.

Aceasta este o modificare față de ghidurile anterioare în care peste vârsta de 6 luni, valorile de graniță erau 40-59 mmol/L Cl⁻. Elementul de noutate se bazează pe identificarea a 746 indivizi cu FC din cadrul proiectului *The Clinical and Functional Translation of CFTR* (CFTR2) cu valori ale testului sudorii între 30 și 40 mmol/L, lucru ce a determinat comitetul consensului pentru FC să modifice limitele intervalului „de graniță”. La indivizii la care se obțin rezultatele cuprinse între 30 și 59 mmol/L în două ocazii separate ce asociază SNFC pozitiv, istoric familial pozitiv pentru FC sau manifestări clinice caracteristice FC ar trebui luate în considerare fie analiza extinsă a genei CFTR (și utilizarea clasificării CFTR2) sau testele funcționale CFTR. Absența identificării a două mutații cauzatoare de FC prin testarea obișnuită a unui panel ce cuprinde de rutină 32-36 din cele mai frecvente mutații nu exclude diagnosticul de FC. Pentru a explora mai departe diagnosticul de FC la pacienții cu SNFC pozitiv, istoric familial pozitiv pentru FC sau manifestări specifice FC la care s-au obținut valori de graniță la TS (30-59mmol/L) și s-au identificat mai puțin de două mutații cauzatoare de FC, se recomandă teste adiționale fiziologice pentru măsurarea directă a funcției CFTR, precum diferența de potențial nazal (DPN) și măsurarea curentului intestinal – diferența de potențial rectal (MCI) (4) (6).

Metode alternative metodei Gibson-Cooke au fost introduse pentru a colecta și analiza probele de sudoare. Metoda conductivității este o metodă mai simplă ce elimină etapele cântăririi și diluției, reducând riscul evaporării. Trebuie scos în evidență faptul că valorile de referință obținute prin metoda

TABELUL 1. Manifestări clinice sugestive pentru FC (4)

Manifestările la prezentare	Obișnuite la prima prezentare	Neobișnuite la prima prezentare
Istoric familial	Frate cu FC, screening neonatal pozitiv	Părintele unui copil cu FC
Sinusuri	Sinuzită cronică, polipi nazali	
Tractul respirator inferior	Bronșiectazii, infecții cronice sau recurente (în special cu <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	ABPA*, infecții cu micobacterii non-tuberculoase, astm, boală pulmonară cronică obstructivă
Tractul gastro-intestinal	Ileus meconial, sindromul obstrucției distale intestinale, falimentul creșterii, diaree cronică	Prolaps rectal
Hepatobiliar	Insuficiență pancreatică, pancreatite recurente	Valori crescute ale transaminazelor hepatice, ciroză, icter neonatal prelungit, sindrom de colestază, deficiență al vitaminelor liposolubile (manifestate prin echimoze, anemie, afectarea vederii nocturne), hipoproteinemie (edeme)
Tractul reproductiv	Infertilitate masculină prin azoospermie obstructivă	Infertilitate feminină
Altele	Deshidratare hiponatremică, hipocloremică, hipokalemică	Sindrom pseudo-Bartter, hipocratism digital

*ABPA – aspergiloza bronhopulmonară alergică

conductivității sunt diferite de cele obținute prin titrarea Cl⁻ datorită prezenței anionilor nemăsurați precum lactatul, bicarbonatul, calciul, magneziul, sulfatul și fosfatul, deși testul reflectă în principal concentrația NaCl, aceasta fiind componenta principală a sudorii (7). Drept urmare, valorile obținute prin această tehnică sunt mai mari cu aproximativ 15 mmol/L, sau chiar 24 mmol/L, după cum indică Mense (8), decât cele obținute prin titrarea Cl⁻; valorile > 90 mmol/L confirmă diagnosticul de FC, deși producătorul aparatului specifice utilizate indică valori mai mari de 80mmol/L ca fiind diagnostice (7). Deși câteva studii indică faptul că această metodă se corelează bine cu titrarea Cl⁻, aceasta nu este acceptată de *National Committee for Clinical Laboratory Standards* ca instrument de diagnostic, iar CFF îi stabilește utilitatea ca test de screening. Conform recomandărilor acestora, pacienții la care se obțin valori mai mari de 50 mmol/L ar trebui îndrumați într-o unitate în care se efectuează titrarea Cl⁻ (9).

Metoda conductivității a fost descrisă pentru prima dată de Licht și Shwachman în urmă cu peste 50 ani (10), fiind apreciată ca o metodă de diagnostic simplă și practică la copil, necesitând o cantitate mai mică a probei de sudoare, astfel încât a devenit din ce în ce mai folosită. Studiul SW-A condus de LeGrys în peste 800 institutii din America de Nord relatează că în peste 45% dintre acestea se efectuează TS prin metoda conductivității pentru diagnosticul de FC. (11) În ciuda utilizării frecvente, această metodă nu este acceptată de CFF ca metodă de diagnostic. Conductivitatea sudorii este exprimată în mmol/L și reprezintă concentrația molară a soluției de NaCl care are aceeași conductivitate ca a probei de sudoare la aceeași temperatură (9).

Scopul acestui studiu este de a evalua rolul TS prin metoda conductivității în stabilirea diagnosticului de FC precum și de a defini valorile obținute, acestea fiind diferite față de cele obținute prin titrarea Cl⁻, încadrând astfel pacientul în diagnosticul de FC. Necesitatea evidențierii diferenței dintre valorile obținute prin titrarea Cl⁻ și cele obținute prin metoda conductivității a reieșit din faptul că, frecvent în clinica noastră, sunt îndrumați copii diagnosticați cu FC pe baza TS efectuat prin metoda conductivității, valorile obținute fiind interpretate conform valorilor obținute prin metoda Gibson-Cooke. Drept urmare, interesul studiului nostru deservește încadrarea corectă a pacienților cu diagnosticul de FC, precum și evitarea încadrării în mod eronat a unui pacient în acest diagnostic, boală severă ce necesită un tratament complex și are un prognostic rezervat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față este un studiu retrospectiv și a fost efectuat pe pacienții care s-au prezentat în Secția de Pneumologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București în vederea efectuării TS. Au fost efectuate 2261 TS în perioada ianuarie 2000 – iunie 2015 (147 teste/an). Protocolul studiului a fost aprobat de către Comitetul pentru Etică al aceleiași instituții. Pacienții au fost îndrumați pentru efectuarea TS pe baza suspiciunii clinice de FC ce a inclus în principal manifestări respiratorii cronice, falimentul creșterii, sindrom de malabsorbție, ileus meconial (Tabelul 2). Diagnosticul de FC s-a stabilit pe baza a două TS pozitive și/ sau analiza genetică (panel ce cuprinde 32 din cele mai frecvente mutații). Valorile diagnostice ale TS pentru FC au fost stabilite la 75 mmol/L NaCl.

Pentru stimularea glandelor sudoripare s-a folosit metoda iontoforezei pilocarpinice; pentru colectarea probelor am folosit sistemul Macroduct Sweat Collection System Model 3700-SYS (Wescor), iar pentru analiza conductivității analizorul Sweat Check 3100 (Wescor). Inițial, pielea este curățată folosind alcool sanitar și apă distilată, apoi este ștersă cu tifon. Ulterior, se stimulează transpirația folosind electrozi la care se atașează discurile cu pilocarpină (Pilogel) și un curent cu intensitatea de 1,5 mA pentru 5 minute. După iontoforeză, pielea este curățată și ștersă, apoi sistemul Macroduct este atașat de piele folosind curelușe, în locul electrodului pozitiv. Colectorul constă dintr-un disc de plastic concav cu un orificiu central de dimensiuni reduse ce este conectat la un tub din plastic dispus în interiorul discului de plastic sub formă de cercuri concentrice. Sudoarea produsă se colectează prin capilaritate și se acumulează în interiorul tubului. O cantitate mică de colorant există pe suprafața de colectare, permițând vizualizarea sudorii acumulate. Ulterior tubul de plastic este separat de disc, la un capăt al acestuia se montează o seringă, iar cu celălalt capăt se atașează la analizorul Sweat-Check, care va măsura conductivitatea probei și o va converti în echivalentul molar de NaCl. (12) Valorile de referință recomandate de producător sunt: 0-60 mmol/L valori normale, 60-74 mmol/L valori de graniță, valorile \geq 75 mmol/L fiind diagnostice pentru FC (13).

ANALIZA DATELOR

Prelucrarea datelor s-a efectuat cu ajutorul *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versiunea 20. Datele au fost sumarizate folosind statistica descriptivă. Curba *Receiver Operating Curve*

(ROC) s-a folosit pentru a testa acuratețea metodei conductivității în stabilirea diagnosticului de FC.

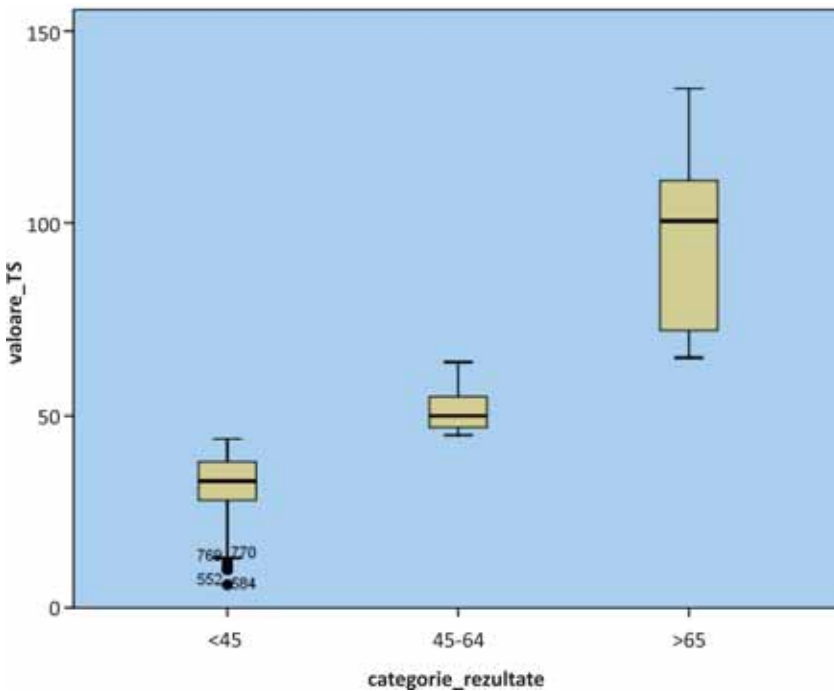
REZULTATE

S-au efectuat 2261 TS. Dintre acestea, 81 de teste nu au fost supuse analizei statistice deoarece nu s-au obținut cantități suficiente de sudoare. Au fost incluși în studiu 54% fete (N=1177) și 46% băieți (N=1003). Dintre cele mai frecvente indicații pentru efectuarea TS au fost falimentul creșterii, diareea cronică și manifestările respiratorii (Tabelul 2).

TABELUL 2. Indicațiile TS

Indicația	Număr (%)*
Hipotrof e ponderală	1242 (57%)
Wheezing recurent	1047 (8%)
Tuse cronică	872 (40%)
Diaree cronică	589 (27%)
Astm bronșic	218 (10%)
Icter prelungit	131 (6%)
Deshidratare cu alcaloză metabolică	153 (7%)
Ileus meconial	109 (5%)
Sinuzită cronică	65 (2,9%)
Bronșiectazii	37 (1,7%)

*suma nu trebuie să fie 100%, unele situații putând coexista



Distribuția frecvențelor valorilor sudorii prin metoda conductivității la pacienții cu FC (dreapta) și la pacienții fără FC (stânga)

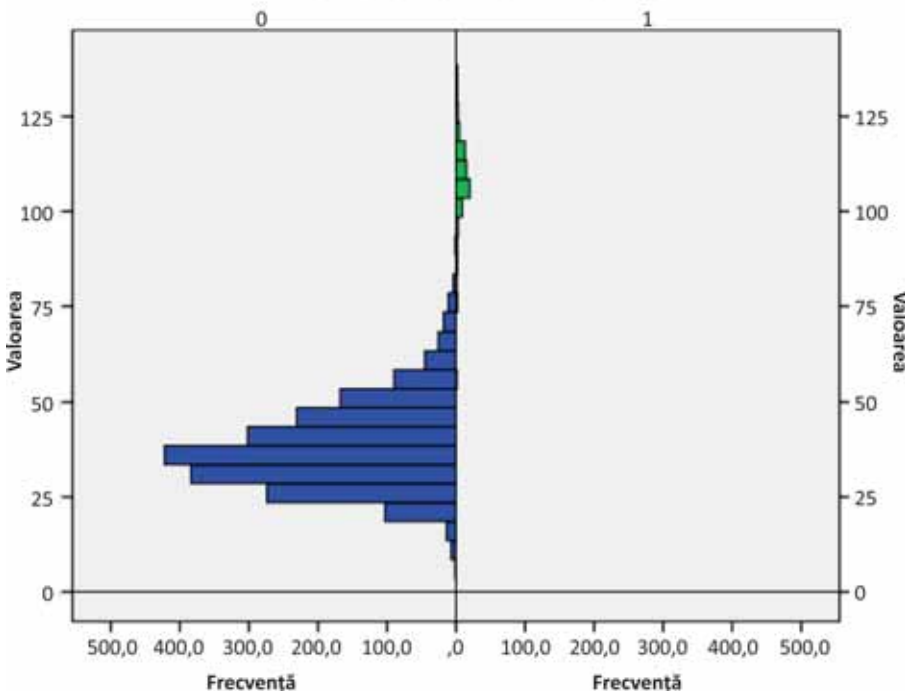


FIGURA 1. Distribuția valorilor TS pentru cele trei categorii

Rezultatele celor 2.180 de testări rămase au fost împărțite în trei categorii: în prima categorie rezultatele < 45 mmol/L, în a doua categorie testele între 45 și 65 mmol/L, iar în a treia categorie testele cu valori ≥ 65 mmol/L. Valoarea prag pentru confirmarea diagnosticului de FC a fost stabilită conform recomandărilor aparatului utilizate și anume 75 mmol/L NaCl.

În prima categorie s-au încadrat 1.563 (71,69%) testări, cu o valoare medie a testelor de 32,91 mmol/L (SD = 6,5) și o mediană de 33 mmol/L; din aceasta nu s-a identificat nici un caz de FC. În a doua categorie au fost incluse 486 de testări (22,29%), valoarea medie fiind de 51,25 mmol/L (SD = 4,9) cu o mediană de 50 mmol/l. În această categorie s-a identificat un singur rezultat fals negativ. Este vorba de un sugar în vârstă de 11 luni (la momentul diagnosticului), la care s-au obținut valori ale TS de 56 respectiv 58 mmol/L și care prezenta alcaloze metabolice repetate; elastaza fecală a fost în limite normale. S-au exclus alte cauze de alcaloză metabolică și a rămas în discuție FC, motiv pentru care s-a efectuat testarea genetică extinsă (secvențierea genei CFTR), identificându-se două mutații ale CFTR (delF508/R1070W), stabilindu-se astfel diagnosticul de FC forma atipică. Acesta se prezintă la controale periodice și primește tratament specific.

La 131 de testări (5,96%) s-au obținut valori > 65 mmol/l NaCl, valoarea medie fiind 93,85 mmol/L (SD 20,72), cu o mediană de 100 mmol/l. În cadrul acestei categorii, rezultatele s-au împărțit în două loturi pentru a putea evidenția mai ușor intervalul valorilor diagnostice ale metodei conductivității Wescor în diagnosticul de FC. Astfel, lotul A constă în pacienții la care s-au obținut valori între 65 și 75 mmol/L și lotul B, ce conține valorile > 75 mmol/L. Printre cele 40 de teste efectuate la pacienții din lotul A s-a identificat un rezultat fals negativ, rezultatul la prima testare fiind de 74 mmol/L, ulterior 75 mmol/L. Este vorba de o adolescentă care prezenta pneumonii repetate din primii ani de viață și hipocratism digital, la care testarea genetică standard a identificat o mutație CFTR și anume 1717-IG>A (7T/7T). În evoluție, examenul computer-tomograf evidențiază bronșiectazii extinse. În restul cazurilor nu s-a putut confirma diagnosticul de FC (la repetarea testului sudorii nu s-au obținut valori diagnostice pentru FC). Lotul B cuprinde 91 pacienți, dintre aceștia diagnosticul pozitiv de FC putând fi stabilit în 79 din cazuri (85,86%) – s-a efectuat o a doua determinare și s-au obținut valori diagnostice pentru FC. Cele 12 rezultate fals pozitive au fost infirmate de o a doua testare, ce a decelat valori ce nu susțin diagnosticul de FC.

Valoarea prag pentru o predicție optimă a diagnosticului de FC a fost stabilită cu ajutorul curbei ROC utilizând intersecția optimă dintre specificitate și sensibilitate, aceasta fiind de 76 mmol/l, cu o arie de sub curbă cu o valoare de 0,999, $p < 0,000$, sensibilitatea și specificitatea fiind de 97%. Pentru valoarea prag ce stabilește diagnosticul de FC, conform metodei clasice (titrarea Cl⁻) și anume 60 mmol/L NaCl, obținem o sensibilitate de 99% și o specificitate de doar 54%.

Pozitiv dacă este mai mare sau egal decât	Sensibilitate	1 - Specificitate
69,50	,988	,046
60,50	,988	,035
61,50	,988	,034
62,50	,988	,032
63,50	,988	,029
64,50	,988	,025
65,50	,988	,021
66,50	,988	,020
67,50	,988	,017
68,50	,988	,016
69,50	,988	,015
70,50	,988	,011
71,50	,988	,010
72,50	,988	,008
73,50	,988	,008
74,50	,975	,007
75,50	,975	,006
76,50	,975	,003

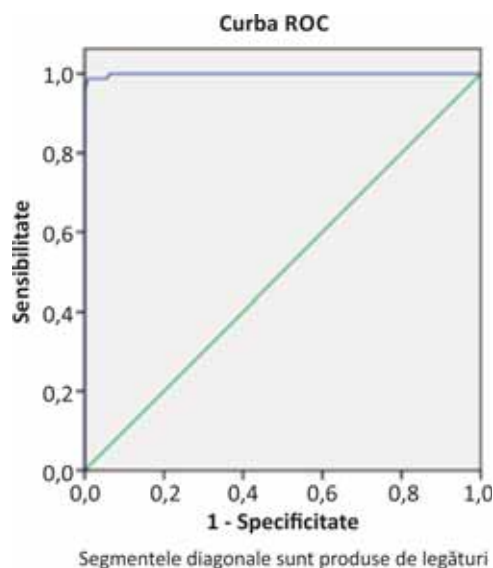


FIGURA 2. Curba receiver operating curve (ROC) obținută pentru cei 2.180 de copii pentru aprecierea capacității metodei conductivității de a prezice diagnosticul de FC

Din totalul de 81 de pacienți diagnosticați cu FC pe baza manifestărilor clinice și a TS efectuat prin metoda conductivității (2 teste cu valori diagnostice pentru FC), doar 50 se află în dispensarizarea

clinicii noastre, restul fiind în grija clinicilor teritoriale. Testarea genetică s-a realizat pentru toți cei 50 de pacienți aflați în evidența centrului nostru regional. Mutațiile identificate au fost: delF508, G542X, N1303K, 1717-16>A, C276X, R1070W, G21+1G>T, Q220X, 3272-261->G, E822X (Tabelul 3).

TABELUL 3. Mutațiile genetice identificate în lotul studiat (N = 50)

Mutația	Frecvența
delF508 – homozigot – heterozigot	23 (46%) 15 (30%)
1717-1G > A (7T/7T)	1 (2%)
N1303K	2 (4%)
G542X	3 (6%)
R1070W	1 (2%)
3272-26A > G	1 (2%)
C276X	2 (4%)
Q220X	1 (2%)
G21+1G > T	1 (2%)
E822X	1 (2%)
Neidentif cate	9 (18%)

DISCUȚII

Scopul principal al studiului de față a fost demonstrarea faptului că metoda conductivității posedă o capacitate înaltă de a identifica pacienții cu și fără FC. Cea mai bună valoare limită capabilă să prezică un diagnostic pozitiv de FC a fost 76 mmol/L NaCl. Considerând valoarea prag de referință – 60 mmol/L – pentru metoda Gibson-Cooke reducem specificitatea testării la doar 54%.

Deși titrarea Cl⁻ este încă metoda clasică de confirmare a diagnosticului de FC, determinarea conductivității ar trebui luată în considerare ca metodă alternativă de diagnostic, având în vedere că aceasta a fost deja comparată cu titrarea Cl⁻ la mai mult de 6.000 de pacienți, demonstrându-se o corelație bună cu aceasta. Personalul responsabil de efectuarea testului sudorii ar trebui să câștige suficientă experiență și să fie suficient de familiarizat cu testarea astfel încât să își mențină expertiza efectuând acest test cu regularitate. Precizia în colectarea sudorii, calibrarea instrumentelor de determinare, curățarea celulei optice și uscarea acesteia, evitarea infiltrării acesteia cu bule de aer și alți pași delicai necesită personal experimentat și responsabil pentru a asigura acuratețea rezultatelor obținute prin această metodă. Stabilirea valorii-prag de 80 mmol/L, conform recomandărilor producătorului Wescor, încadrarea ca valori de graniță pe cele cuprinse în-

tre 50 și 79 mmol/L, pentru care se recomandă titrarea ulterioară a Cl⁻, reprezintă indicațiile majore pentru a stabili un diagnostic precis de FC prin această metodă (7).

Cel mai mare studiu în care s-a evaluat utilitatea metodei conductivității în diagnosticul de FC a fost efectuat de Lezana et al. în Mexic pe 3.834 de subiecți; cea mai bună valoare-limită capabilă să prezică un diagnostic pozitiv de FC a fost de 90 mmol/l sau mai mare cu o sensibilitate de 99,66% și o specificitate de 100%. De asemenea, valoarea-limită capabilă să infirme diagnosticul de FC a fost 75 mmol/l, cu o sensibilitate de 99,25%, o specificitate de 93,37%. Autorii recomandă ca valorile mai mari de 90 mmol/L NaCl să fie considerate diagnostice pentru FC, o valoare mai mică de 75 mmol/L NaCl să infirme diagnosticul, iar valorile între 75 și 89 mmol/L NaCl să corespundă intervalului de valori echivoce (9).

În Brazilia, Mattar et al. au efectuat un studiu pe 738 de pacienți cu suspiciunea de FC. Aceștia au utilizat valoarea prag indicată de către Lezana et al. în studiul mai sus menționat, și anume 90 mmol/l, obținând o sensibilitate și specificitate mai mari de 80%. Mai important, pentru valori mai mici de 75 mmol/l, diagnosticul a putut fi infirmat (s-a obținut o valoare predictivă negativă de 99,7%). Când aceștia au scăzut valoarea prag la 80 mmol/l, s-a produs o creștere a sensibilității (la 92%). Pacienții la care s-au obținut valori între 50 și 89 mmol/l s-au suspus protocolului CFF, aceștia fiind retestați prin metoda clasică Gibson-Cooke. Adoptând această strategie, Centrul de Cercetare din Sao Paolo a fost scutit de efectuarea a 674 de teste ale sudorii prin metoda Gibson-Cooke. În cadrul studiului s-au identificat trei rezultate fals negative, două dintre acestea fiind cazuri de FC forma atipică, în cel de-al treilea caz fiind vorba de un pacient fără manifestări respiratorii până la momentul includerii în studiu, pancreatico-suficient, la care s-a identificat o mutație delF508. Rezultatele fals pozitive s-au obținut la un pacient cu dishidroza, un altul cu pseudohipoaldosteronism și într-un caz de sinuzită cronică (7).

În Italia, în cadrul unui Centru Regional de FC din Verona, Mastella et al. au aplicat valori prag cuprinse între 88 și 60 mmol/l pentru interpretarea testului sudorii prin metoda conductivității, acestea având valori ale sensibilității și specificității similare cu cele ale tehnicii Gibson-Cooke. Toți pacienții detectați prin metoda clasică Gibson-Cooke au fost încadrați ca FC prin metoda conductivității (14).

Similar, Cinel et al. în Ankara, Turcia, au efectuat un studiu pe 138 pacienți împărțiți în trei loturi: 59 pacienți diagnosticați cu FC, 10 pacienți cu valori crescute ale testului sudorii, dar fără manifestări clinice, și 69 pacienți control. Aceștia au identificat valoarea de 70 mmol/L NaCl ca fiind cea mai bună valoare prag a conductivității de la care se poate exclude FC, cu o sensibilitate de 93,7% și o specificitate de 92,1%, valorile între 71 și 89 mmol/l fiind încadrate ca borderline, iar cele mai mari de 90 mmol/L NaCl fiind diagnostice pentru FC (12).

În Anglia, Heeley et al. au studiat 54 pacienți cu FC și 154 de pacienți fără FC, sugerând că valorile cuprinse între 67 și 71 mmol/L NaCl reprezintă intervalul de valori echivoce (15). Similar, în Plymouth, Katherisan et al. au utilizat o valoare prag de 90 mmol/l (după cum recomandă Lezana et al.), obținând o sensibilitate de 94% și o specificitate de 100% în diagnosticul de FC (16).

CONCLUZII

Acesta este primul studiu efectuat la nivel național în populația pediatrică care evaluează utilitatea testului sudorii prin metoda conductivității Wescor pentru diagnosticul FC. Concluzia noastră este că aceasta este o metodă la fel de corectă în diagnosticul FC ca și metoda clasică Gibson-Cooke. Este extrem de important ca medicii să cunoască valorile de referință ale acestei tehnici când analizează un rezultat al TS, acestea fiind diferite de cele obținute prin titrarea Cl⁻. Testarea prin titrarea Cl⁻ este necesară și obligatorie în cazurile echivoce. Determinările genetice complexe (secvențierea genei CFTR), testarea funcției CFTR sunt utile în cazurile extrem de rare, în care datele clinice patognomonice, valorile mari sau de graniță ale TS nu asociază și mutații genetice obținute prin testarea obișnuită a 32-36 mutații cele mai frecvente.