

## GENÉTICA

## ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA (CONCEPTO GLOBAL)

María Jesús Solís Durán\*

### SUMMARY

**Cystic fibrosis (CF) is a multisystemic and hereditary disorder caused by mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gen. CF leads to pathological changes in different organs that include secretory cells, lungs, pancreas, liver and reproductive tract. These modifications produce a diverse spectrum of clinical presentations and complications that require an aggressive and multidisciplinary intervention. Life expectative of patients with this disease has been greatly increased over past decades because of better notions of symptomatic treatment strategies.**

### INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) representa el trastorno autosómico recesivo más común dentro de la población de origen caucásico, siendo más frecuente en las zonas del norte de Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda.<sup>(12)</sup> La incidencia varía según las publicaciones, pero se estima en aproximadamente 1 por 3500 nacidos vivos.<sup>(4,17)</sup> Esta enfermedad se caracteriza, principalmente, por la obstrucción e infección de vías respiratorias y procesos de maldigestión. Representa la principal causa de neumopatía crónica grave en niños y de la mayor parte de las insuficiencias pancreáticas exocrinas durante

los primeros años de vida. Es causada por la mutación en un gen de 230 kb localizado en el brazo largo del cromosoma 7; que codifica por una proteína de 1480 aminoácidos denominado Regulador transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR).<sup>(12)</sup> Es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMP cíclico, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en células epiteliales, además de controlar otras proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y canales de sodio. Se expresa sobre todo en las células de la vía respiratoria, vía digestiva (incluyendo vía biliar y páncreas), glándulas sudoríparas y aparato genitourinario.

\* Médico General, Universidad de Costa Rica

Se han identificado más de 1500 mutaciones para este gen, las cuales se han agrupado en 6 categorías: Clase 1: Ausencia de síntesis de CFTR, Clase 2: Maduración defectuosa y degradación prematura de la proteína, Clase 3: Alteración de la regulación, Clase 4: Defectos en la conductancia o apertura defectuosa de estos canales, Clase 5: Defecto parcial en la producción y procesamiento y Clase 6: Recambio acelerado en la superficie celular.<sup>(3,14)</sup> Las mutaciones pertenecientes a las categorías 1, 2 y 3 están asociadas con el desarrollo de una enfermedad más severa, que incluye la presencia de insuficiencia pancreática y una progresión más rápida de la enfermedad pulmonar; así como una menor supervivencia a diferencia de los denominados como genotipos leves (incluidos en las Clases 4, 5 y 6). El genotipo del CFTR no permite predecir la presencia de trastornos hepáticos, lo cual sugiere la existencia de un importante componente adquirido en la disfunción orgánica o presencia de otros genes involucrados.<sup>(12)</sup> La mutación más frecuente pertenece a la Clase 2 y es causada por la delección de un residuo de alanina en la posición 508 ( $\Delta F508$ ), la cual representa aproximadamente el 70% de los defectos del CFTR en la población europea de origen caucásico.<sup>(14)</sup>

## ETIOPATOGENIA

La alteración de esta proteína impide que se realice la acción de transporte de cloruro y la consecuente incapacidad para la secreción de sal y agua. Esto conlleva a una cantidad insuficiente de agua en las superficies de las vías respiratorias, necesarias para hidratar las secreciones, lo que origina un espesamiento de éstas, alteración del transporte mucociliar y disminución de las defensas locales; facilitándose así la colonización bacteriana y propiciándose la liberación de mediadores proinflamatorios; como interleucina 8 y 6, TNF  $\alpha$  y productos de neutrófilos; en la vía aérea.<sup>(5)</sup> Al producirse un cambio en la consistencia de las secreciones éstas son retenidas y obstruyen la vía respiratoria empezando por las de menor calibre, como lo son los bronquiolos; lo que representa la primera alteración fisiopatológica observable a nivel pulmonar. De igual manera en los conductos pancreáticos y biliares se producen alteraciones similares, con la consiguiente desecación de las secreciones proteináceas y obstrucción de los mismos.<sup>(7)</sup> Si bien tanto la infección como la inflamación de la vía aérea son las causas principales que determinan la evolución de la enfermedad a nivel del aparato respiratorio aún existe una controversia en cuanto al orden de aparición de éstos procesos. Los trabajos más antiguos apoyaban la idea de que

la infección de las secreciones respiratorias propiciaba la aparición de la inflamación; sin embargo, es posible que la inflamación esté presente en estadios muy precoces y se deba a la existencia de la propia alteración de CFTR.<sup>(12, 5)</sup> Estos cambios generan un entorno favorable para la colonización de ciertos patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* y *Haemophilus influenzae*.<sup>(2)</sup> En los estados iniciales es frecuente la presencia de *S. aureus* y *H. influenzae*; mientras que en los pacientes con enfermedad crónica el patógeno predominante es *P. aeruginosa*, infectando aproximadamente al 80% de esta población. Esta elevada prevalencia se debe a la formación de macrocolonias y producción de un complejo polisacárido que proporciona un ambiente anaeróbico que inhibe la acción antimicrobiana. Otros agentes relacionados con esta patología son los micóticos dentro de los cuales los más frecuentes son *Candida sp* y *Aspergillus*; presente en el 50%-70% y 25% de los casos, respectivamente.<sup>(17)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ se manifiesta en forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, síndromes perdedores

de sal e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. La diversidad mutacional y factores ambientales justifican la gran variabilidad en la afección de pulmón, páncreas y otros órganos.<sup>(7)</sup>

## APARATO RESPIRATORIO

Los principales síntomas y signos respiratorios guardan estrecha relación con la viscosidad de las secreciones, dificultad para su eliminación y las infecciones recurrentes. Dentro de éstos los más importantes son la tos seca o productiva; según la fase de la enfermedad; la dificultad respiratoria, los diferentes signos objetivados en la auscultación e incremento del diámetro anteroposterior del tórax. Las exacerbaciones pulmonares secundarias a la colonización de patógenos multirresistentes conducen a un deterioro de la función pulmonar; desarrollando una neumopatía crónica que da lugar finalmente a la presencia de complicaciones como bronquiectasias, atelectasias, neumotórax, cor pulmonale e insuficiencia respiratoria.<sup>(15)</sup> Es por esto que constituye la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes.<sup>(9)</sup>

## APARATO DIGESTIVO

Como ya se ha mencionado, la

proteína CFTR se expresa en las células epiteliales de las criptas intestinales, conductos biliares y conductos pancreáticos; por ello puede haber manifestaciones clínicas dependientes de cualquiera de estos órganos. A nivel intestinal, el íleo meconial representa una de las manifestaciones más precoces y afecta a un 15-20% de los recién nacidos con esta enfermedad.<sup>(16)</sup> Su cuadro clínico se caracteriza por la presencia de distensión abdominal, vómitos e incapacidad de expulsión de meconio en las primeras 24-48 horas de vida. La disfunción de CFTR genera niveles de cloro luminales insuficientes para el intercambio con bicarbonato, por lo que se produce una disminución en la secreción de jugo pancreático. Como consecuencia se produce la obstrucción de los conductos pancreáticos y finalmente la destrucción del órgano. La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se presenta en aproximadamente 90% de los pacientes y refleja una pérdida del 98% de los acinos glandulares. Se manifiesta con deposiciones abundantes y frecuentes, esteatorrea, distensión abdominal, retardo en el crecimiento y malnutrición, aunque la ingesta sea abundante. En aquellos pacientes con función pancreática conservada (5% de la actividad de CFTR) la pancreatitis es una complicación relativamente frecuente; por lo que debe descartarse en todos

aquellos pacientes con distensión abdominal acompañado de vómitos y aumento de amilasa y lipasa séricas.<sup>(7)</sup> Debido a los avances en el tratamiento de esta enfermedad y el aumento en la expectativa de vida el diagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa se hace más frecuente. Este trastorno se debe a la progresiva fibrosis y sustitución del tejido normal por tejido graso, lo que lleva a una disminución en el número de células  $\beta$ . Esta alteración ocurre exclusivamente en los pacientes con IPE asociada y representa la causa más frecuente de diabetes no autoinmune. Por otra parte, la enfermedad hepática es silente en la mayoría de los pacientes y se evidencia al presentarse sus complicaciones. Después de las complicaciones a nivel pulmonar constituye la segunda causa de muerte. Uno de los hallazgos característicos en los pacientes con FQ es la esteatosis hepática; detectada entre el 20-60% de los casos.<sup>(17)</sup> La lesión patognomónica es la cirrosis biliar producto de la obstrucción de los canalículos biliares por material amorfo eosinófilo, acompañado de grados variables de proliferación canalicular, infiltrado inflamatorio y fibrosis localizada en los espacios periportales. Es sintomática solo en 2-3% de los pacientes y puede causar ictericia, ascitis y hematemesis por várices esofágicas. Es importante la monitorización de los parámetros

bioquímicos como transaminasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa; aunque valores normales no descartan la existencia de hepatopatía avanzada.<sup>(3)</sup> Otras manifestaciones digestivas que pueden presentarse son la invaginación, prolapso rectal, síndrome de obstrucción del intestino distal y el reflujo gastroesofágico. El control de las manifestaciones digestivas es esencial para evitar que la malnutrición favorezca la colonización bacteriana y el consecuente deterioro de la función pulmonar.

## APARATO GENITOURINARIO

Cerca del 98% de los varones son infértiles debido a una azoospermia obstructiva, aunque su función sexual no se ve alterada y presentan una incidencia de hernia inguinal, hidrocele y criptorquidia mayor a la esperada. En el caso de las mujeres pueden presentar amenorreas secundarias principalmente durante los períodos de exacerbaciones pulmonares.

<sup>(12)</sup>

## GLÁNDULAS SUDORIPARAS

La excesiva pérdida de sal en el sudor predispone a los pacientes a sufrir episodios de depleción de sal; sobretodo en relación con cuadros de gastroenteritis o durante los días calurosos; desarrollando

alcalosis hiperclorémicas.

## DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente el diagnóstico de FQ se basaba en la presencia de signos y síntomas clásicos de la enfermedad y la evaluación de pruebas de laboratorio; sin embargo alrededor de 5-10% de los casos el diagnóstico no era claro. Por lo tanto, en 1996 la Fundación Americana de Fibrosis Quística planteó los criterios diagnósticos para esta enfermedad; los cuales incluyen la presencia de 1 o más características clínicas típicas, historia de FQ en un hermano o pruebas de detección selectiva positiva en un recién nacido (basado en el determinación de tripsina inmunorreactiva) más evidencia de disfunción del CFTR; demostrada por dos concentraciones elevadas de cloro en sudor en días distintos, identificación de dos mutaciones causantes de FQ o determinación de una diferencia de potencial anormal a nivel nasal.

<sup>(4)</sup> La prueba del sudor, también conocida como el método Gibson-Cooke, fue establecida en 1959 y representa el gold standard para el diagnóstico de esta enfermedad. Esta prueba se realiza por medio de la administración transdérmica de pilocarpina a través de una corriente de 3 mA en la piel del antebrazo; para así estimular localmente a las glándulas sudoríparas. Posteriormente se recoge el sudor con un papel de filtro o

gasa o tubo capilar que se coloca sobre la piel estimulada, para evitar la evaporación. Luego de 30 minutos se retira el papel de filtro, se pesa y se diluye en agua destilada. Para que los resultados sean confiables se requiere obtener un peso mínimo de sudor de 75 mg, preferentemente, 100 mg. Los resultados obtenidos se agrupan en 3 categorías: negativo (<40mmol/l), dudoso (40-60mmol/l) y positivo (> 60mmol/l). <sup>(10)</sup> Aunque resulta difícil realizar esta prueba en las primeras dos semanas de vida por la escasa producción de sudor; se recomienda en cualquier momento tras las primeras 48 horas de vida. Los resultados positivos deben ser confirmados y aquellos resultados negativos deben repetirse si existe un alto grado de sospecha clínica. (ver figura 1) Existen otras pruebas complementarias a considerar en esta etapa como la determinación de enzimas pancreáticas, estudios radiológicos, pruebas de función pulmonar y cultivos de secreciones de vías respiratorias.

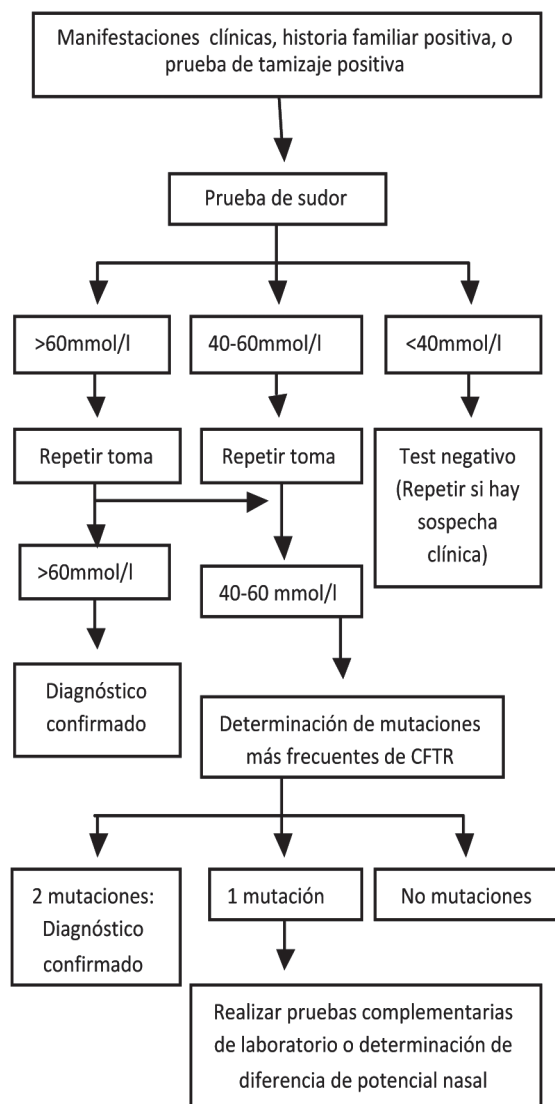
## TRATAMIENTO

El manejo de esta patología se basa en un abordaje integral y multidisciplinario; con el objetivo de mejorar la evolución de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes a través de una estrecha monitorización. <sup>(8, 11)</sup>

Para el control de las manifestaciones pulmonares se reco-

mienda el uso racional y agresivo de antibióticos, ya sea vía oral, intravenoso o inhalado y fisioterapia de tórax; que ayuda al aclaramiento de las secreciones, reduce la obstrucción de la vía aérea y la severidad de las infecciones. También se aprueba el uso de corticoesteroides orales o inhalados, broncodilatadores, mucolíticos y oxígeno suplementario; en los casos que lo amerite. <sup>(17,2)</sup>

**Figura 1.** Esquema de diagnóstico de FQ <sup>(12)</sup>



Debido a que el estado nutricional normal se asocia a mayor supervivencia y mejor función pulmonar en pacientes con FQ; a la vez que la desnutrición se asocia a mayor mortalidad; es esencial un adecuado aporte nutricional y calórico, enzimas pancreáticas suplementarias y suministro de vitaminas liposolubles. <sup>(1, 6)</sup> En algunas ocasiones es necesaria la administración de suplementos dietéticos o realización de intervenciones más agresivas como alimentación por sonda nasogástrica o a través de gastrostomía. Estos pacientes deben recibir el esquema completo de inmunizaciones, incluyendo la vacuna anual antigripal; evitar el fumado pasivo y activo, el contacto con personas que cursen con cuadros gripales, con lugares donde se críen animales de granja y ingreso a guarderías a muy temprana edad. <sup>(16)</sup>

## PRONÓSTICO

Las intervenciones orientadas a la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación durante las últimas décadas han mejorado la calidad y supervivencia de éstos

pacientes; aumentando la media de supervivencia a 35 años en países desarrollados.

## RESUMEN

La Fibrosis Quística es un trastorno hereditario y multisistémico producto de mutaciones en el gen Regulador transmembrana de la fibrosis quística; cuya principal alteración es una disfunción en las superficies epitelizadas de glándulas sudoríparas, páncreas, hígado, pulmones y aparato reproductivo. Esto genera una amplia gama de presentaciones y complicaciones que requieren una intervención multidisciplinaria y agresiva. La expectativa de vida de los pacientes con esta enfermedad ha mejorado notablemente debido a los avances en las estrategias de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barja S and Rebollo M. Manejo Nutricional en Niños y Adolescentes con Fibrosis Quística. *Revista Chilena de Pediatría* 2009; 80 (3): 274-284
2. Chmiel J, Konstan M. Inflammation and Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28: 331-346
3. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría*. 2005: 99-110
4. Farrell P et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *The Journal of Pediatrics* 2008; 153: S4-S14
5. Girón R, Salcedo A. Fibrosis Quística. *Monografías de la Sociedad Madrileña*



- de Neumología y Cirugía Torácica 2005; 8: 1-192
6. Gordon C et al. Nutrient Status of Adults with Cystic Fibrosis. *Journal of American Dietetic Association* 2007; 107: 2114-2119
  7. Kliegman et al. *Nelson: Tratado de Pediatría*, edición 18ª, Vol II. Elsevier Saunders 2009: 1803-1816
  8. Mahadeva R et al. Clinical outcome in relation to care in centres specializing in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771-1775
  9. Milla C. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28: 319-330
  10. Mishra et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis by Sweat Testing: Age-Specific Reference Intervals. *The Journal of Pediatrics* 2008; 153: 758-63
  11. Quinton H and O'Connor G. Current Issues in Quality Improvement in Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28: 459-472
  12. Ratjen F and Döring G. Cystic Fibrosis. *The Lancet* 2003; 361: 681-689
  13. Rock M. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28: 297-305
  14. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine* 2005;352:1992-2001
  15. Sagel et al. Impact of Pseudomonas and Staphylococcus Infection on Inflammation and Clinical Status in Young Children with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 2009;154:183-188
  16. Solís A, Gutiérrez JP. Fibrosis Quística. *Acta Médica Costarricense* 2003; 45: 42-48
  17. Strausbaugh S and Davis P. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28: 279-288

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN REVISTA MÉDICA DE COSTA RICA

- 1.- Los trabajos deben ser originales e inéditos.
- 2.- Los trabajos se reciben siempre y cuando sean escritos a máquina o en computadora, a doble espacio con el respectivo CD, debidamente corregidos, indicando el puesto académico y el número telefónico del autor. Si el artículo tiene más de 7 páginas, se publicará en dos ediciones.
3. Si el trabajo es presentado sin el CD, el autor debe sufragar los costos del levantado de texto, diagramación y los negativos para la impresión.
4. Todo trabajo debe ser ordenado en la forma que internacionalmente se reconoce, con la bibliografía en orden alfabético que coincida con las citas del texto como se hace en el INDEX MEDICO.
5. Los negativos y las separaciones de color que se confeccionen, grabados y fotografías a color deben ser sufragados por el autor.
6. Se exige en todo trabajo un resumen en español y otro en inglés.
7. Una vez publicado el trabajo en *Revista Médica de Costa Rica*, se puede reproducir en otra revista, siempre y cuando se solicite la autorización para la reproducción y se cite el nombre de nuestra revista, como primicia de publicación.
8. La Dirección, Redacción, Consejo Editorial y el Comité Científico se reservan el derecho de corregir, o rechazar los trabajos que no se ajusten a las normas de publicación científica.