

# Historia de la fibrosis quística

Dr. Pedro Astudillo  
Neumólogo Pediatra  
Clínica INDISA

*“Ay, de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto debe morir”.*

(Esta frase del folklore irlandés del siglo XV, atribuía el sabor salado del sudor a una brujería).

En 1595, el famoso profesor de anatomía y botánica de Leiden, Holanda, Peter Pauw (1564-1617), realizó la autopsia de una niña de 11 años que estaba muy delgada debido a una fiebre hética y tenía pericarditis. En el informe, el doctor anotó: "... se suponía que la niña estaba hechizada ... la niña estaba muy flaca ... el páncreas estaba abultado, cirroso y color blanco brillante...".

En un libro de medicina editado en 1606, escrito por el profesor español Alonso, se puede leer el siguiente párrafo: "...una señora honorable dice que conoce a la gente embrujada, si al rascarles la frente, uno nota después un sabor salado en los dedos...".

Otras antiguas historias, similares a las anteriores, donde el exceso de sal en la frente de los niños, era irremediamente síntoma de hechizo, encantos, magia, posesión demoníaca, etc, se encontraron en otros tantos pueblos de Europa como por ejemplo: Rusia, Polonia, Checoslovaquia, Hungría, Rumania, Italia, Suiza, Austria, etc.

Es en 1905 cuando Karl Landsteiner describe la asociación entre meconio espeso en un recién nacido y fibrosis del páncreas, especulando que ambos fenómenos se producen debido a la deficiencia de una enzima<sup>(1)</sup>. En 1912, Sir Archibald Garrod describió familias, algunos de cuyos niños tenían esteatorrea y morían por bronconeumonía, sugiriendo un posible modo recesivo de herencia<sup>(2)</sup>.

En 1936, el pediatra suizo Guido Fanconi fue el primero en usar el término fibrosis quística (FQ) para describir la combinación de insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar crónica en niños<sup>(3)</sup>, pero su reporte se difundió poco por estar escrito en alemán. En 1938, Dorothy Andersen asoció íleo meconial con FQ, notando que las lesiones histológicas en el páncreas eran idénticas en ambas condiciones, y describe este trastorno separado de la enfermedad celíaca<sup>(4)</sup>. El mismo año, Blackfan & May describen 35 niños con atrofia y fibrosis del páncreas debido a espesamiento de secreciones y dilatación de ductos y acinos<sup>(5)</sup>.

En 1943, Sydney Farber reconoce a la FQ como una enfermedad sistémica, y acuña el término "mucoviscidosis"<sup>(6)</sup>. En 1945, Andersen & Hodges estudian 46 familias de sus pacientes y 56 familias más de la literatura y concluyen que la FQ se hereda en forma autosómica recesiva<sup>(7)</sup>. En 1953:

Paul Di Sant'Agnese asigna valor diagnóstico a los electrolitos del sudor<sup>(8)</sup>. En 1958 Shwachman y Kulczycki publican su clásica revisión de experiencia con 105 pacientes, el reporte más grande hasta esa fecha. Este paper incluyó una descripción de su score clínico, el que, con algunas actualizaciones, se sigue usando hasta hoy<sup>(9)</sup>. En 1959, L. Gibson & R. Cooke describieron el método de iontoforesis con pilocarpina para estimulación y recolección del sudor, que sigue siendo el estándar hasta la fecha<sup>(10)</sup>.

La década de los 1950s se caracterizó por el desarrollo de centros dedicados al estudio y manejo de la FQ, en Europa y Norteamérica. En 1955 se crea la US National CF Research Foundation (posteriormente CF Foundation) y en 1959 la Fundación Canadiense de FQ, y en 1965 se forma en París la CF International Association.

En los 60, aún la perspectiva para los niños afectados continuaba siendo terrible pues la mayoría moría durante la niñez, después de años de sufrimiento. Recién en 1976, Mitchell-Heggs reporta los primeros 45 pacientes mayores de 12 años, procedentes de 3 hospitales de Londres<sup>(11)</sup>. Sólo en 1979 se pudo disponer de *screening* neonatal mediante la utilización de tripsina inmunorreactiva (IRT)<sup>(12)</sup>. En 1983 Paul Quinton, portador de FQ, publica que la impermeabilidad al cloro que él había demostrado en las glándulas de sudor, era la base para la elevación de los electrolitos en el sudor de los pacientes con FQ. Esto se consideró un paso decisivo en la comprensión del defecto básico<sup>(13)</sup>.

En 1989, el grupo de Lap-Chee Tsui identifica y clona el gen de la FQ, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, y a la proteína para la cual codifica, la denomina proteína de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR, por su sigla en inglés), publicando los hallazgos en un memorable número de la revista Science<sup>(14-16)</sup>. Desde entonces se han identificado más de 1.600 mutaciones, siendo la más frecuente la llamada DF508, tanto en Chile como en el resto del mundo. En ese momento, se pensó que rápidamente podría disponerse de terapia génica para la enfermedad, lo que hasta la fecha sigue siendo experimental.

En los últimos 70 años, la FQ ha "mutado" de un trastorno genético poco conocido, usualmente fatal en lactantes y niños, a un complejo trastorno multisistémico, que afecta a muchos

niños y adultos. La sobrevivencia, ha permitido el incremento de condiciones asociadas: osteoporosis, diabetes mellitus, enfermedad hepática, embarazo, infertilidad, entre otros.

La demostración que el tratamiento precoz y agresivo mejora el pronóstico obliga a mejorar la precocidad del diagnóstico (tamizaje neonatal) y hacer los mayores esfuerzos en el desarrollo de avances, tanto en las terapias convencionales (farmacológico, nutricional, etc.), como en las más innovadoras (trasplante pulmonar, terapia génica).

#### REFERENCIAS

1. Landsteiner K. *Zentrabl Allg Pathol* 1905; 16: 903-7.
2. Garrod A. *Q J Med* 1912; 6: 242-58.
3. Fanconi G. *Wien Med Wschr* 1936; 86: 753-56.
4. Andersen D. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
5. Blackfan & May. *Pediatrics* 1938; 13: 627-624.
6. Farber S. *N Engl J Med* 1943; 229: 653-82.
7. Andersen D & Hodges R. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62-80.
8. DI SANTAGNESE PA, DARLING RC, PERERA GA, SHEA E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953; 12: 549-63.
9. SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
10. GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-9.
11. Mitchell-Heggs P, Mearns M, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Q J Med* 1976; 45: 479-504.
12. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1: 472-4.
13. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-2.
14. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
15. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
16. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.