

FIBROSIS QUÍSTICA DEL ADULTO: RASGOS DIFERENCIALES CON LA ENFERMEDAD PEDIÁTRICA

Rosa M^a Girón, Dulce San Juan De Diego, Zaid Al Nakeeb, Julio Ancochea
Unidad de Fibrosis Quística de Adultos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) fue descrita por primera vez hace más de 60 años cuando Fanconi definió en 1936 la "fibromatosis congénita familiar del páncreas con bronquiectasias"¹ Desde entonces, algunos avances han sido decisivos en el mejor conocimiento de la enfermedad, como la descripción por Gibson y Cooke del método para la determinación de la concentración de electrolitos en el sudor en 1959; el descubrimiento por Quiton del defecto específico (reabsorción defectuosa del cloro) a nivel de las células epiteliales del epitelio glandular en 1983 y dos años más tarde, la localización en el brazo largo del cromosoma 7 del gen defectuoso de la FQ por Collins, Tsui y Riordan²⁻⁵.

La FQ es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva que afecta aproximadamente a 1/2.000-4.000 neonatos. El portador de la enfermedad presenta una sola mutación y es asintomático. En una pareja de portadores el riesgo de FQ en la descendencia es del 25%, un 50% de ser portadores y el 25% restante no tendrá ninguna mutación. Un afectado de FQ presenta dos mutaciones, una de cada progenitor⁵. La proteína codificada por el gen FQ, la CFTR (proteína de la fibrosis quística reguladora de la conductancia transmembrana) es, en esencia, un canal del cloro y su malfunción o inactividad va a generar alteraciones hidroelectrolíticas en las secreciones de las glándulas exocrinas repartidas por gran parte del organismo; la CFTR es además un regulador de la conductancia transmembrana actuando sobre otros canales de iones cloruro e iones sodio⁶. Las anomalías en el pH de las organelas intracelulares van a originar, a su vez, alteraciones de las mucoproteínas y disfunción en el metabolismo del calcio. Todas estas

modificaciones, unidas a otros posibles defectos actualmente en fases de investigación, van a dar lugar en última instancia a un espesamiento de las secreciones bronquiales produciendo obstrucción e inflamación con tendencia a la infección crónica y aumento de neutrófilos, cuya lisis produce DNA y actina que incrementan aún más la viscosidad de las secreciones perpetuando ese "círculo vicioso" obstrucción-inflamación-infección con las consiguientes manifestaciones clínicas.

Se han sugerido cinco mecanismos moleculares por los que una mutación podría producir a una disfunción del canal CFTR. En general, las mutaciones de clase I y II impiden la maduración de la proteína y se asocian a un fenotipo de FQ grave, mientras que las mutaciones de clase III-V están asociadas con una amplia variabilidad fenotípica. Las mutaciones de la clase I (G542X) conducen a la ausencia de producción de proteína y las mutaciones de clase II (como F508del) no permiten que la proteína alcance la membrana apical. Las mutaciones de clase III (G551D) son las que afectan a los dominios reguladores o de unión ATP y producen un defecto de la regulación del canal de cloro. Las mutaciones de clase IV son mutaciones en los dominios transmembrana y dan lugar a una conducción anómala de la corriente de cloro regulada por AMPc. Por último, las mutaciones de clase V incluyen aquellos cambios que originan una reducción de la síntesis de ARNm y de proteína CFTR que son necesarias para el funcionamiento normal del canal de cloro⁷ (Tabla 1). El porcentaje funcional de proteína CFTR determinará, en general, un determinado fenotipo clínico aunque, en mayor o menor grado, también influirá en ello la presencia de otros genes modificadores y de los factores ambientales (Tabla 2). Habitualmente, si existe alrededor de un 10% de CFTR funcional, no se originarán síntomas respiratorios ni insuficiencia pancreática y la prueba del sudor será negativa, presentando los enfermos azoospermia obstructiva y alteración del potencial transnasal. Si la funcionalidad baja hasta un 5% se ocasionará, además, alteración pulmonar con una prueba del sudor positiva. Si la

Correspondencia:

Rosa M^a Girón Moreno

Servicio de Neumología. Hospital de la Princesa

Diego de León nº 62. Madrid 28006

Fax: 915202487

Tabla 1. Clases de Mutaciones CFTR

Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V
G542X W1282X	F508del I507del	G551D	R117H R347P R334W	3849+10kB C→T
3905ins T	N1303K			
R553X	S549R G480C			

CFTR Cystic Fibrosis Transmembrana Conductance Regulador

funcionalidad es próxima a un 1%, se producirá asimismo afectación pancreática (FQ clásica)⁸.

Rasgos diferenciales de la fibrosis quística del adulto con la enfermedad pediátrica

1 Diferencias en los síntomas clínicos

Desde las primeras publicaciones sobre enfermos afectados de FQ en 1938, época en la que menos del 50% de los pacientes superaba el año de vida, la expectativa de vida ha ido mejorando claramente, siendo la mediana de la supervivencia de 28.3 años en varones y 31.8 en mujeres en 1996⁹ Para los pacientes nacidos en 1990 se estima que la esperanza media de vida será de unos 40 años (Figura1). La principal causa de morbilidad y mortalidad continúa siendo la afectación pulmonar que origina un 95% de los fallecimientos. Asimismo, con el aumento de la expectativa de vida, la FQ ha dejado de ser una enfermedad exclusivamente pediátrica. La FQ debe incluirse en el diagnóstico diferencial en enfermos con problemas respiratorios compatibles (Tabla 3) e incluir la prueba del sudor como examen rutinario para confirmar o descartar el diagnóstico. Asimismo, el mejor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad ha permitido conocer otras formas fenotípicas más leves de la FQ con escasa traducción clínica durante la infancia y que van a ser diagnosticadas en la edad adulta (Tabla 4).

Tabla 2. Expresión del ARN mensajero de CFTR y expresividad clínica

% ARNm de CFTR	Manifestaciones clínicas
<1	Insuficiencia pancreática
<4,5	Enfermedad respiratoria progresiva
<5	Prueba del sudor anormal
<10	Ausencia congénita de conductos deferentes
>10	Ninguna anomalía

CFTR Cystic Fibrosis Transmembrana Conductance Regulador

La mayoría de los enfermos son diagnosticados en la edad pediátrica (alrededor del 71% se detectan antes del primer año de vida según datos de la Cystic Fibrosis Foundation¹⁰). De los 20.096 pacientes registrados en EEUU hasta el año 1995, el 16.8% se diagnosticaron por historia familiar, el 0.8% mediante diagnóstico prenatal, el 2.3% por screening neonatal y el resto por presentar algún síntoma relacionado con FQ, siendo las infecciones respiratorias agudas o persistentes (50.5%), la malnutrición o el retraso del crecimiento (42.9%) y la esteatorrea (35%) los más frecuentes.

Alrededor del 8% de los enfermos son diagnosticados en la adolescencia y edad adulta. Muchos de ellos presentan los síntomas clásicos de la enfermedad pero en forma más atenuada. En un subgrupo de pacientes, las manifestaciones pulmonares no empiezan a ser evidentes hasta la adolescencia con sinusitis, tos crónica o neumonías recurrentes. En algunos casos la presentación es más inusual, en forma de aspergilosis broncopulmonar alérgica, asma atípica de difícil control, hemoptisis recurrentes o el hallazgo de Pseudomonas aeruginosa en una muestra respiratoria¹¹⁻¹⁴. Otro subgrupo de enfermos presenta, en ausencia de afectación pulmonar, procesos aislados como cirrosis hepática, pancreatitis¹⁵ o agenesia bilateral de los conductos deferentes (ABCD)¹⁶. Por último algunos pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados al existir algún familiar afecto de FQ.

Revisando las distintas series publicadas que se recogen población adulta, nos encontramos con dos tipos de pacientes, según la edad del diagnóstico: enfermos diagnosticados en la infancia con clínica multisistémica y, en general, con afectación pulmonar progresiva y grave (FQ clásica), y pacientes diagnosticados en la edad adulta que suelen mostrar síntomas más leves.

Santágnese et al¹⁷ en 1979, describieron 75 enfermos adultos con FQ y los compararon con otros 232 casos recogidos en la literatura; en esta serie, sólo 16 pacientes fueron diagnosticados en la edad adulta. Casi 20 años más tarde, Gan et al¹⁸ analizaron 143 adultos con FQ de los que únicamente 25 fueron diagnosticados

Tabla 3. Características fenotípicas de los pacientes con Fibrosis Quística

1 Enfermedad respiratoria crónica

- a) Colonización persistente o infección por patógenos típicos de FQ (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*)
- b) Tos y expectoración crónica.
- c) Alteraciones persistentes radiográficas (bronquiectasias, atelectasias, hiperinsuflación e infiltrados)
- d) Alteración ventilatoria obstructiva
- e) Poliposis nasal
- f) Acropaquias

2 Anormalidades gastrointestinales y nutricionales

- a) Intestinales: ileo meconial, obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
- b) Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
- c) Hepáticas: evidencia clínica e histológica de cirrosis biliar focal y multilobular
- d) Nutricional: hipoproteinemia, deficiencias de vitaminas liposolubles, malnutrición proteica y retraso en el crecimiento

3 Síndromes pierde sal: depleción aguda de sal o alcalosis metabólica crónica.

4 Alteraciones urogenitales que llevan a azoospermia obstructiva

después de los 16 años (con una edad media de diagnóstico de 27,7 años) y los compararon con 118 pacientes diagnosticados precozmente. Observaron que los enfermos de diagnóstico tardío presentaron una afecta-

Tabla 4. Criterios clínicos de sospecha de Fibrosis Quística en pacientes adultos

- Bronquiectasias de etiología desconocida con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*
- Bronquiectasias de etiología desconocida con colonización crónica diferente a *Pseudomonas aeruginosa*
- Neumonías de repetición
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Pancreatitis recidivante
- Azoospermia
- Familiar afectado de fibrosis quística

ción pulmonar más leve, menos proporción de insuficiencia pancreática y mutaciones diferentes. En este trabajo se apuntan como posibles causas del diagnóstico tardío la presencia de síntomas más leves, a que el médico no reconoció bien los síntomas y al hallazgo de resultados no concluyentes en las pruebas utilizadas. Sin embargo, publicaciones más recientes recogen cada vez una mayor proporción de enfermos con diagnóstico tardío. Así, De Gracia et al¹⁹ describieron 111 adultos con FQ, 61 diagnosticados antes de los 16 años y 60 después. Estos dos grupos de enfermos con FQ se diferenciaron en que el grupo de diagnóstico tardío presentó una edad media superior, menor incidencia de insuficiencia pancreática, de malnutrición, de afectación hepática, de colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, de ingresos hospitalarios, de indicación de trasplante pulmonar y de fallecimientos por la enfermedad; por el contrario, en este grupo, se registró una mayor incidencia de pancreatitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica y una mejor función pulmonar. Gilljam et al²⁰ en 2004 describieron 73 pacientes diagnosticados en la edad adulta de un total de 1051 enfer-

Figura 1. Mediana de supervivencia de los pacientes con Fibrosis Quística, 1985-2001. Datos del Registro de pacientes de la Fundación Americana de FQ

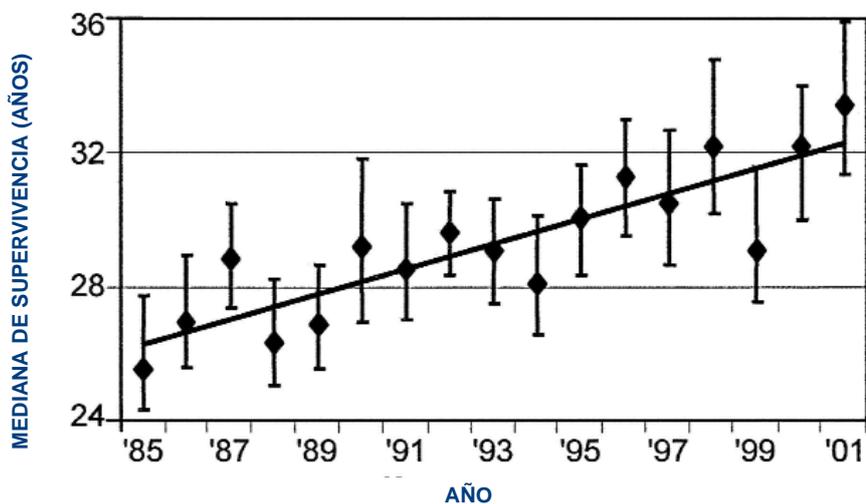


Tabla 5. Criterios diagnósticos de la Fibrosis Quística

Existencia de una o más de las características fenotípicas
o antecedente de Fibrosis Quística en un hermano o cribado neonatal positivo

MÁS:

Cloruro en sudor elevado en dos o más ocasiones (> 60mEq/L)

o identificación de dos mutaciones causantes de Fibrosis Quística

o demostración de transporte iónico anómalo en epitelio nasal

mos controlados en la Unidad de FQ de Toronto; 27 de los 73 enfermos fueron diagnosticados antes de 1990 (3%) y 46 después (18%). En esta serie, los diagnosticados de forma tardía presentaron con frecuencia insuficiencia pancreática, grado variable en la afectación pulmonar y, a veces, manifestación de un solo órgano como pancreatitis recurrente o ausencia bilateral de conductos deferentes. Por último, Rodman et al²¹ en el 2005, compararon entre sí 55 pacientes con FQ con más de 40 años de edad, 28 diagnosticados precozmente y 27 de forma tardía, confrontando su serie con la del Registro Americano en el que 1160 pacientes son mayores de 40 años de un total de 23.105 enfermos registrados. Rodman et al²¹ concluyen que los enfermos con un diagnóstico tardío presentan menos síntomas digestivos, mejor situación pulmonar y estado nutricional, menor proporción de colonizaciones por *Pseudomonas* y mayor por micobacterias ambientales, observando también que en este grupo predomina sexo femenino.

En definitiva, los enfermos que son diagnosticados en la infancia son los que mostrarán manifestaciones pulmonares y digestivas más graves de la enfermedad, así como de sus complicaciones y consecuencias (hemoptisis, neumotórax, diabetes, desnutrición y afectación pulmonar terminal), por lo que su expectativa de vida con menos frecuencia superará los 40 años. En general, este grupo de pacientes son los que demandarán una mayor asistencia sanitaria y precisarán de un control exhaustivo por parte del grupo multidisciplinar de la Unidad de FQ.

2 Diferencias en el diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de FQ comienzan con la sospecha clínica y posterior confirmación con la prueba del sudor, estudio genético y en casos especiales realización de potencial transnasal²²⁻²⁴ (Tabla 5)

A pesar de los años, la prueba del sudor sigue siendo la técnica fundamental en el diagnóstico. Con esta técnica

medimos la concentración de cloro en el sudor, tras estimular la glándula sudorípara por iontoforesis con pilocarpina. Se considera positiva si se encuentra una concentración de cloro superior a 60mmol/l en dos muestras separadas. En los niños, una concentración superior a 40 mmol/l es muy sugestiva de FQ²⁵. En caso de duda se puede realizar la determinación de la concentración de sodio y el cociente Cl/Na, que es mayor de 1 en pacientes con FQ, estando ambos iones proporcionalmente elevados. La prueba puede presentar falsos positivos en entidades como el hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, malnutrición severa o anorexia nerviosa, entre otras. Debe repetirse la prueba del sudor siempre que resulte positiva, si está cercana al límite (40-60 mmol/l en adultos) y en aquellos pacientes supuestamente diagnosticados de FQ que no siguen la evolución clínica esperada^{26,27}. Por otra parte, desde 1975 se describen cada vez más pacientes con alta sospecha diagnóstica de FQ pero con prueba del sudor negativa; estos casos han ido proliferando en la literatura paralelamente al mayor conocimiento del gen de la CFTR y de los efectos que sus mutaciones tienen sobre el individuo²⁸⁻³⁰.

El único método directo existente para el diagnóstico de la enfermedad es el hallazgo de mutaciones en los dos alelos del gen de la CFTR. Toda mutación implicada en el gen CFTR debe causar cambios en la secuencia de aminoácidos que afecten a la síntesis o a la función del CFTR. En la actualidad están descritas 1200 mutaciones (pueden consultarse en internet en la página del CF Genetic Analysis Consortium, www.genet.sickkids.on.ca/cftr/, ordenadas por su localización dentro del gen). En España, la población es genéticamente muy heterogénea, Casals et al señalan que 75 mutaciones serían responsables del 90.3% de las alteraciones. De todas ellas, sólo 3 presentan una frecuencia superior al 2%: F508 del (53.2%), G542X (8.4%) y N1303K (2,6%). La distribución de estas mutaciones es bastante desigual en las distintas áreas de la península. Así, por ejemplo, en el norte es mucho más frecuente la F508del (80% en Asturias y 73% en el País Vasco), mientras que la mutación G542X se manifiesta más en la cuenca mediterránea (11.8%)³¹.

El problema diagnóstico puede surgir cuando nos encontramos ante un paciente con al menos una mutación leve. En estos casos, el espectro clínico de la enfermedad puede variar ampliamente, con ausencia de clínica digestiva, fertilidad e, incluso, una prueba del sudor normal, con el consiguiente problema diagnóstico³². En esta última situación nos encontraríamos en el caso de la mutación IVS8-6(5T) (localizada en el intrón 8, mutación de "splicing"), también conocido como alelo 5T^{16,33}, cuya presencia en varones, aunque parecen implicados otros factores genéticos no conocidos, está fuertemente asociada a agenesia congénita de vasos deferentes

Figura 2. Nueva propuesta para el diagnóstico de Fibrosis Quística. Modificado de Bush y Wallis⁴².



(CBAVD), sin ninguna o poca manifestación pulmonar o digestiva. La presencia de esta mutación en ambos cromosomas no se considera diagnóstica de FQ, pero la asociación de un alelo 5T con una mutación reconocida como causante de enfermedad sí es diagnóstico. Un caso similar ocurre con la mutación R117H (mutación leve relacionada con edad tardía de inicio de los síntomas, suficiencia pancreática y niveles de cloro en el sudor bajos) que, acompañada de la mutación 5T en el mismo cromosoma, se asocia a enfermedad, aunque ninguna de los dos de manera aislada puede considerarse mutación de FQ. Otro caso de mutación del gen de la CFTR que presenta variaciones de expresión según los órganos es la mutación 3849 + 10 Kb C→T, también de localización intrónica, que en homocigosis o heterocigosis con F508del produce una enfermedad pulmonar sugestiva de FQ, pero con suficiencia pancreática, fertilidad masculina y la prueba del sudor normal, lo que frecuentemente conduce a errores diagnósticos³⁴⁻³⁶.

Para aquellos casos en los que la prueba del sudor no es concluyente, se ha demostrado como una herramienta muy útil la constatación de la alteración del transporte activo de iones (sodio y cloro) que se produce en el epitelio respiratorio, a través de la medida del diferencial del potencial transnasal (PD)³⁷⁻³⁹. La técnica para medir el PD fue descrita en 1981 por Knowles⁴⁰. En 1994 fue modificada por Middleton, realizándose no sólo la determinación de PD basal sino también tras la perfusión con amiloride, solución libre de cloro con isoprenalina. Ello permitió una mayor discriminación entre pacientes FQ y no FQ⁴¹. Tres fenómenos ocurren en el paciente con FQ: mayor diferencia de PD debido al aumento de absorción de sodio y a la impermeabilidad al cloro, mayor inhibición de PD tras la perfusión con un inhibidor de los canales de sodio como el amiloride, y poco o ningún cambio tras la perfusión con soluciones bajas o libres de cloro junto a isoproterenol (estimulador de AMPc)¹⁰. En España, en pocas Unidades de FQ se dispone de la misma, ya que no existen aparatos validados en el mer-

cado y, en la mayoría de los casos, se ha de realizar un montaje manual de un voltímetro de alta impedancia con electrodos que se localizan uno, el de medida, bajo la turbina inferior de la fosa nasal y, otro, el de referencia, en el antebrazo. Es importante, al poner en marcha la técnica, validarla rigurosamente, estableciendo valores de referencia con un grupo control, instaurar un protocolo bien definido y siempre realizar varias mediciones, teniendo en cuenta la importancia del lugar de colocación de los electrodos, y recordar que la presencia de pólipos nasales o edema de la mucosa puede alterar los resultados.

Como se ha señalado en el apartado anterior, la variabilidad clínica nos orienta a pensar en la enfermedad y a diagnosticar a los enfermos con FQ en la infancia o en la edad adulta. De la revisión de la literatura se deduce que, en el grupo diagnosticado en la edad adulta, la prueba del sudor va a ser negativa con mayor frecuencia o mostrar valores intermedios y el estudio genético que se realiza habitualmente va a ser con menos frecuencia

Tabla 6. Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística

Coordinador – Diplomado en enfermería	
Director – Neumólogo	
Gastroenterólogo	
Experto en Nutrición y Dietética	
Rehabilitador-Fisioterapeuta	
Trabajador Social	
Psicólogo	
GRUPO COOPERADOR	
Psiquiatra	Reumatólogo
Obstetra	Otorrinolaringólogo
Urólogo	Genetista
Endocrinólogo	Radiólogo
Cirujano	

informativo para FQ. De manera que, para la confirmación del diagnóstico, se va a requerir a menudo el rastreo del gen o el análisis del potencial transnasal. Concretamente, Gilljam et al²⁰ encuentran que de los 46 adultos que fueron diagnosticados tardíamente, el 65% presentó una prueba del sudor positiva, en un 33% se detectaron las dos mutaciones, en el 67% ambas técnicas fueron positivas y se precisó de la determinación del potencial transnasal para la confirmación diagnóstica en el 33% restante.

Dada la versatilidad de los fenotipos de la enfermedad, Bush y Wallis propusieron definir 4 categorías de FQ: pre FQ genética que englobaría aquellos sujetos asintomático con una genética compatible con la enfermedad, FQ clásica que incluiría enfermos con síntomas típicos, pre FQ eléctrica o química que incluiría aquellos sujetos con cierta disfunción orgánica subclínica puesta sólo en evidencia con pruebas funcionales específicas y FQ subclínica que englobaría aquellos sujetos asintomáticos pero con datos bioquímicos o eléctricos de FQ^{42, 43} (Figura 2).

3 Diferencias en el tratamiento

La puesta en marcha de unidades de FQ especializadas, compuestas por un amplio abanico de expertos en las diferentes patologías que pueden afectar a estos pacientes, ha sido uno de los principales factores favorecedores de la buena evolución de estos enfermos y del espectacular incremento de la expectativa de vida experimentado en las últimas décadas⁴⁴. (Tabla 6)

El tratamiento habitual se basa, fundamentalmente, en el manejo de las complicaciones pulmonares, con diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, antiinflamatorios, mucolíticos y antibioterapia (vía oral, intravenosa o por aerosol), de las complicaciones digestivas, con enzimas pancreáticos, hepatoprotectores, y de las nutricionales con medidas dietéticas y suplementos^{23,45}. Los enfermos adultos diagnosticados en la infancia, precisarán de todas estas terapias, de forma más intensa y controlada, dada la gravedad de su enfermedad. En general, el grupo diagnosticado en la edad adulta, la enfermedad es más leve y precisarán un tratamiento menos intensivo y a menudo, no necesitarán enzimas digestivos ni suplementos nutricionales. A los pacientes que presentan formas subclínicas de la enfermedad se les recomienda también un seguimiento con el fin de detectar una posible progresión de la enfermedad.

4 Diferencias Psicosociales

Existen evidentes problemas psicosociales asociados a una enfermedad crónica grave como es la FQ. El paciente y su familia se enfrentan a graves trastornos emocio-

nales e implicaciones psicosociales, que variarán en cada etapa de la vida y a lo largo del proceso de la enfermedad. Los momentos claves son el del diagnóstico, la entrada en el colegio, la adolescencia, las reagudizaciones, el agravamiento de la enfermedad, el trasplante y la problemática relacionada con la etapa adulta (independencia de la familia, relación de pareja, estudio, trabajo, agravamiento de la enfermedad, trasplante, situación terminal)⁴⁶.

La patología crónica y recurrente sujeta a múltiples ingresos y consultas reiterativas, tratamientos prolongados consumidores de tiempo y la visión del deterioro inexorable crean una intensa dependencia del entorno y sobre todo de la familia, que origina una alta incidencia de psicopatología en los pacientes y en sus familias, principalmente ansiedad, depresión y deficiente funcionamiento social. Los problemas psicológicos se presentan en mayor proporción en aquellos pacientes con formas más graves de la enfermedad⁴⁷.

La actuación específica del psicólogo en la Unidad multidisciplinar va a ir encaminada a ayudar a las familias ante las reacciones de adaptación que producen los momentos críticos de la enfermedad, bien de forma individual o a través de grupos de autoayuda. Además, este especialista asesorará a la familia en el desarrollo de habilidades que permitan controlar la situación y evitar conductas sobreprotectoras. También será el responsable de la detección de grupos de riesgo por falta de estrategias de afrontamiento o por presencia adicional de psicopatología, con el fin de implantar orientaciones o intervenciones especializadas. Por otra parte, será el encargado de evaluar el bienestar emocional de los padres y pacientes con el fin de detectar potenciales dificultades de adaptación y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. *Das coeliakiersyndrom be: Angeborener zystischer páncreas fibromatose und bronkiektasien. Wien Med Wochenschr 1936;86:753.*
2. 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.*
3. Collins F, Drumm M, Cole J, Lockwood W, Vander-woude G, Lannuzzi M. *Construction of a general human chromosome jumping library, with application to cystic fibrosis. Science 1987; 235: 1046-9.*
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. *Identification of the cystic fibrosis gene:*

cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-72.

5. Pérez J, Pérez E. Antecedentes históricos de la fibrosis quística. En: Dapena FJ, ed. *Fibrosis Quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Alhulia, Granada, 1998;23-9.

6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, 245: 1066-1073.

7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168:918-51.

8. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 36:681-9

9. Cystic fibrosis Foundation. *Patient Registry 2001 Annual Report*. Bethesda, Maryland.

10. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of Cystic Fibrosis: a consensus statement. *J. Pediatr*. 1998; 132:589-95.

11. Stern RC. The diagnosis of Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:487-91.

12. Wallis C. Atypical cystic fibrosis-diagnostic and management dilemmas. *J R Soc Med* 2003;96:43:2-10.

13. Groman J, Karczeski B, Sheridan M, Robinson T, Fallin D, Cutting G. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of nonclassic forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;146:675-80.

14. Boyle M. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:498-503.

15. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:653-8

16. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332:1475-80.

17. Di Santágnese P, Davis P. Cystic fibrosis in adults: 75 cases a Review of 232 cases in the literature. *Am J Med* 1979;66:121-32.

18. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CBHW, Heijerman GM. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50:1301-4.

19. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, et al. *Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes*. *Med Clin (Barc)* 2002;119:605-9.

20. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis E. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126:1215:24.

21. Rodman D, Polis J, Heltshe S, Sontag M, Chacon C, Rodman R, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:621-6.

22. Salcedo A, García G, Antelo C, Barrio I, Girón R, Máiz L, et al. *Diagnóstico de la fibrosis quística*. *Neumomadrid-par* 1999; 2: 25-33.

23. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. *Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística*. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-24.

24. Girón R, Ancochea J. *El diagnóstico de la fibrosis quística en el adulto*. *Arch Bronconeumol* 2000;36:3-6.

25. Farrell PM and Kosciak R. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97:524-8.

26. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129:892-7.

27. Rosenstein BJ. What is a Cystic Fibrosis diagnosis?. *Clin Chest Med* 1998; 19(3):433-41.

28. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:899-903.

29. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A et al. A novel mutation in the Cystic Fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331:974-80.

30. Strong TV, Smit LS, Turpin SV, Cole JL, Hon CT, Markiewicz D et al. Cystic Fibrosis gene mutation in two sisters with mild disease and normal sweat electrolyte levels. *N Engl J Med* 1991; 325:1630-34.

31. Casals T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nones V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet* 1997; 101:365-70.

32. The Cystic Fibrosis genotype-phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329:1308-13.

33. Kerem E, Rave-Harel N, Augarten A, Magdar I, Nissim-Rafinia M, Yahav Y, et al. A cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variant with partial penetrance associated with variable cystic fibrosis presentations. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1914-20.
34. Augarten A, Kerem BS, Yahav Y, Noiman S, Rivlin Y, Tal A, et al. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849 + 10 Kb CT mutation. *Lancet* 1993; 342:25-26.
35. Stern R, Doershuk CF, Drumm M. 3849 + 10 Kb CT mutation and disease severity in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346:274-76.
36. Dreyfus DH, Bethel R, Gelfand EW. Cystic fibrosis 3849 + 10 Kb C→T mutation associated with severe pulmonary disease and male fertility. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:858-60.
37. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui LC, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr* 1998; 132:596-9.
38. Ho LP, Samways JM, Porteous DJ, Dorin JR, Carothers A, Greening AP, et al. Correlation between nasal potential difference measurements genotype and clinical conditions in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2018-22.
39. Hofmann T, Böhmer O, Hüls G, Terbrack HG, Bittner P, Klingmüller V, et al. Conventional and modified nasal potential-difference measurement in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1908-13.
40. Knowles MR, Gatzky J, Boucher RC. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305:1489-95.
41. Middleton PG, Geddes DM, Alton EFWF. Protocols for in vivo measurements of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J* 1994; 7:2050-6.
42. Bush A, Wallis C. Time to think again: cystic fibrosis is not an all or none disease. *Pediatr Pulmonol* 200;30: 139-44.
43. Cabrera G, Fernández-Burriel M, Cabrera P. Fibrosis quística en la edad adulta: nuevas formas clínicas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:584-8.
44. Salcedo A, Neira A, Sequeiros A, Girón R. La importancia de la creación de Unidades de Fibrosis Quística de adultos. *Arch Bronconeumol* 1997;33:247-50.
45. Yankaskas J, Marshall B, Sufian B, Simon R, Rodean D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125:1S-39S.
46. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *J Cyst Fibros* 2003;2:61-8.
47. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel s. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000; 118:427-33.