

Fibrosis quística diagnosticada en la adultez: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

FELIPE GALLARDO F.^{1,5}, LUIS SOTO G.², RODRIGO ARAYA A.¹, ALBERTO CUEVAS V.⁴, MARCELA MAUREIRA L.^{1,5}, PAULA IRAZOQUI G.³

Cystic fibrosis diagnosed in adulthood: a clinical case report and literature review

We present the case of a 40-year-old woman with a history of diabetes mellitus treated with insulin and chronic cough, in whom apical bronchiectasis and multiple hospitalizations due to respiratory exacerbations were identified. Given the clinical suspicion of cystic fibrosis, two sweat tests with borderline values were performed, along with confirmatory genetic testing that revealed two heterozygous CFTR gene mutations, establishing the diagnosis. Cystic fibrosis in adults may present with atypical phenotypes, especially in carriers of compound heterozygous variants, with chronic respiratory symptoms and pancreatic involvement. This case highlights the importance of considering cystic fibrosis in the evaluation of adult bronchiectasis, particularly in the presence of suggestive history and chloride concentrations in sweat with borderline values, emphasizing the need for early diagnosis to improve prognosis.

Keywords: Adult; Bronchiectasis; Cystic Fibrosis; Diabetes Mellitus; Genetic testing; Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator.

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 40 años con antecedentes de diabetes mellitus tratada con insulina y tos crónica, en quien se identificaron bronquiectasias apicales y múltiples hospitalizaciones por exacerbaciones respiratorias. Ante la sospecha clínica de fibrosis quística, se realizaron dos pruebas de sudor con valores límites y estudio genético confirmatorio con dos mutaciones del gen CFTR heterocigotos, estableciendo el diagnóstico. La fibrosis quística en adultos puede presentarse con fenotipos atípicos, especialmente en portadores de variantes heterocigotas compuestas, con síntomas respiratorios crónicos y compromiso pancreático. Este caso destaca la importancia de considerar a la fibrosis quística en el estudio de bronquiectasias del adulto, especialmente ante antecedentes sugestivos y concentraciones de cloruro en el sudor con valores limítrofes, enfatizando la necesidad de un diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Adulto; Bronquiectasias; Fibrosis Quística; Diabetes Mellitus; Pruebas genéticas; Regulador transmembrana de Fibrosis Quística.

¹ Médico Internista, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile

² Médico broncopulmonar, Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile

³ Médico broncopulmonar, Instituto Nacional del Tórax, Chile

⁴ Residente Medicina Interna, Universidad Católica del Norte, Chile

⁵ Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Chile

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética infrecuente, se caracteriza por la mutación del gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), lo que produce un compromiso multisistémico con afectación frecuente del sistema respiratorio y digestivo, con compromiso pancreático y hepático¹.

A nivel respiratorio el compromiso suele ser heterogéneo, dentro de ellos destacan infecciones recurrentes, bronquiectasias y complicaciones como hemoptisis o neumotórax. Suele ser progresivo. En una serie que incluyó a 111 pacientes con FQ, se reportó un 39% de enfermedad pulmonar avanzada².

A nivel pancreático se produce una insuficiencia pancreática exocrina por alteración en la composición del jugo pancreático y obstrucción ductal por precipitados proteicos, conllevando a autólisis de las células acinares y reemplazo por fibrosis³. También se puede producir una insuficiencia pancreática endocrina con fisiopatología poco clara, habría una disfunción y disminución de las células β , con reemplazo por tejido fibroso. Se requiere la pérdida de un 80% de la función de las células β para desarrollarla⁴.

La edad promedio de diagnóstico de FQ varía según el país y la implementación de programas de tamizaje neonatal. En países con tamizaje neonatal universal de Europa o en América del Norte, se diagnostica antes de los 3 meses, con sobrevida de 47 años promedio. En Chile no existe tamizaje neonatal universal, datos nacionales han reportado una mediana de edad diagnóstico cercana a 2-3 años y una sobrevida aproximada de 27 años. Sin embargo, registros más recientes muestran una mejoría en la mortalidad, favorecida por una mayor pesquisa y por la introducción de terapias moduladoras como elexacaftor / teza-caftor / ivacaftor (Trikafta)⁵.

El estándar de oro en el diagnóstico de la FQ es la realización del test de sudor, que incluye iontoforesis (corriente eléctrica y estimulación con pilocarpina) y medición de cloruro. Si se obtienen 2 muestras con concentración de cloruro en sudor > 60 mmol/L es confirmatorio, si se obtiene una concentración entre 30-60 mmol/L se puede repetir el test o realizar estudio genético, un valor ≤ 29 mmol/L descarta el diagnóstico⁶.

Para el diagnóstico genético de la FQ, es necesario identificar dos mutaciones con patogenicidad conocida en el gen que codifica la proteína CFTR. La caracterización de estas mutaciones permite no solo confirmar el diagnóstico, sino también orientar la consejería genética e identi-

car distintos fenotipos clínicos, como la presencia de insuficiencia pancreática precoz o de aparición tardía.⁷

En este artículo se presenta el caso clínico de una paciente de 40 años con tos crónica de larga data, bronquiectasias apicales y diabetes mellitus de 10 años de evolución, a quien se realizó el diagnóstico de FQ con estudio genético, tras la obtención de 2 test de sudor con concentraciones de cloruro en valores límites.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 40 años, de nacionalidad chilena, con antecedente de diabetes mellitus de 10 años de evolución, desde hace 8 en terapia con insulina, con regular control metabólico. Desde hace 2 años se encontraba en seguimiento por tos crónica.

Primera hospitalización en septiembre de 2024 en un hospital de baja complejidad, tras ser derivada desde un centro de atención ambulatoria por un cuadro de dos semanas de evolución, caracterizado por exacerbación de su tos crónica (con aumento en intensidad y frecuencia), acompañada de expectoración mucopurulenta y disnea de esfuerzos moderados. Previo a la derivación, se realizó una tomografía computada de tórax que evidenció bronquiectasias biapicales (Figura 1) y un foco de condensación en el lóbulo inferior derecho, estudio de tuberculosis con PCR de expectoración negativa. Se interpretó como neumonía adquirida en la comunidad, se indicó tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona y posterior traslape a vía oral con amoxicilina/ácido clavulánico, con buena respuesta clínica y alivio sintomático.

La paciente continuó con controles periódicos, persistiendo con disnea a medianos esfuerzos y tos crónica. En noviembre de 2024 se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, cuyo cultivo identificó *Klebsiella pneumoniae* multi-sensible con una concentración de 10^5 unidades formadoras de colonias. Se inició tratamiento con levofloxacino por 10 días, sin mejoría clínica significativa, manteniendo tos y disnea. Se continuó con tratamiento sintomático y seguimiento clínico.

Finalmente, en marzo del año 2025 consulta a urgencias tras exacerbación de los síntomas, requiriendo hospitalización debido a insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Destacaba foco de condensación basal y las bronquiectasias biapicales ya conocidas. No refería sintomatología gastrointestinal. IMC 32 kg/m². Se decidió realizar estudio etiológico de bronquiectasias (Tabla 1)

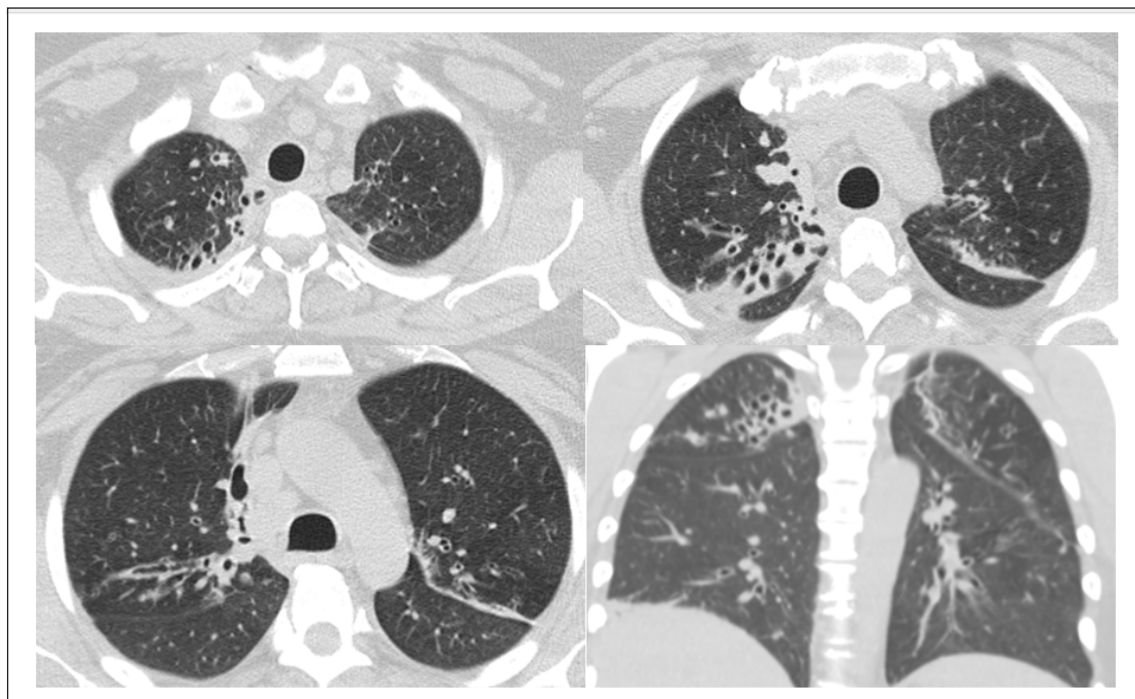


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax sin contraste: Presencia de múltiples bronquiectasias cilíndricas en ambos campos pulmonares, de predominio en lóbulo superior derecho.

Tabla 1. Exámenes complementarios

● ANA: Negativo
● Anti-DNA: Negativo
● Perfil anticuerpos ENA negativo
● Anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (IgG) negativo
● IgE 33UI/mL (hasta 87 UI/mL)
● IgG 1355mg/dL (700-1600 mg/dL)
● IgM 58mg/dL (40-230 mg/dL)
● IgA 491mg/dL (70-400 mg/dL)
● Panel inmunológico de diabetes negativo (Ac antiGAD, Ac anti IA2, Ac Anti IAA, Ac anti ICA, Ac anti ZnT8)
● VIH: No reactivo
● HbA1c (06.09.25): 13,8%
● [Cloruro] en sudor: 59 mmol/L (1ª toma) ; 60 mmol/L (2ª toma)
● Espirometría basal y post broncodilatador dentro de límites normales. VEF ₁ : 2,56L (84% predicho, Z score -1,61), CVF 2,99L (80% predicho, Z score 1,28) VEF ₁ /CVF:0,85.
● Ecografía abdominal: Sin signos sugerentes de daño hepático crónico
Fibrobroncoscopia + Lavado Broncoalveolar (LBA):
● Macroscópicamente secreciones mucopurulentas escasas en lumen.
● Citológico LBA: 62% macrófagos, 24% linfocitos, 9% eosinófilos, 5% segmentados.
● Antígeno galactomanano de <i>Aspergillus</i> 0,26 (Negativo), PCR <i>Aspergillus</i> no detectado.
● <i>Film Array</i> neumonía: <i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 ⁵ UFC, sin genes de resistencia.
● PCR CMTB no detectado, cultivo en medio líquido negativo a los 42 días.

ANA: Anticuerpo antinuclear, ENA: Antígenos extractables del núcleo, GAD: Glutamato descarboxilasa, IA2: Tirosin fosfatasa IA2, IAA: Anti- insulina, ICA: Células de los islotes, ZnT8: cotransportador 8 del zinc, HbA1c: Hemoglobina glicada, VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF: Capacidad vital forzada, LSD: Lóbulo superior derecho, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, UFC: Unidades formadoras de colonias, CMTB: Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

que incluyó estudio inmunológico negativo, estudio de tuberculosis negativo y recuento de inmunoglobulinas dentro de rangos normales (IgA, IgG, IgM), estudio de FQ inicialmente con test de sudor (iontoforesis), con una concentración de cloruro de 59 mmol/L en una primera toma y de 60 mmol/L en una segunda toma. Se decidió realizar estudio genético de FQ al persistir la sospecha clínica considerando además el antecedente de diabetes mellitus de larga data con uso de insulino terapia. En el estudio genético se obtuvo un resultado positivo, evidenciando la presencia de 2 mutaciones del gen CFTR heterocigotos (Tabla 2), se realizó diagnóstico de FQ con compromiso pulmonar y pancreático. Se mantenía sintomática con grado 3 de disnea mMRC y tos con expectoración persistente, se derivó a centro de referencia nacional para continuar manejo interdisciplinario.

Discusión

Los adultos con FQ diagnosticados en la edad adulta suelen presentar combinaciones de variantes heterocigotas compuestas, donde una de las variantes puede ser de función residual o de significado incierto. Estos pacientes tienden a mostrar fenotipos más leves, con preservación de la función pancreática, menor afectación nutricional y concentraciones de cloruro en sudor más bajas en comparación con los homocigotos para mutaciones severas como F508del; sin embargo, pueden desarrollar enfermedad pulmonar significativa, incluyendo bronquiectasias e infecciones recurrentes, y en algunos casos, infecciones por *Mycobacterium abscessus*^{8,9}. Es por ello, que frente a un adulto con bronquiectasias asociadas a infecciones recurrente, es menester considerar dentro de los diagnósticos diferenciales la posibilidad de una FQ variante heterocigotas compuestas como una posibilidad, sobre todo con test de sudor con concentraciones de cloruro en valores limítrofes, como otro indicador sugerente.

La variabilidad fenotípica en adultos con variantes heterocigotas compuestas se explica por la naturaleza de las mutaciones presentes. Las mutaciones de función residual, como c.3140-16T > A, permiten cierta actividad del canal CFTR, lo que se traduce en un fenotipo más leve y una mayor edad al diagnóstico. Estudios funcionales han demostrado que estas variantes pueden responder a moduladores de CFTR, como ivacaftor o combinaciones con tezacaftor y elexacaftor, lo que ha ampliado las opciones terapéuticas para este subgrupo de pacientes^{10,11}.

Tabla 2. Test genético

Gen CFTR, Variante c.1521_1523del (p. Phe508del), heterocigoto, variante patogénica
Gen CFTR, Variante c.3454G>C (p. Asp1152His), heterocigoto, variante patogénica

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

En Chile no se cuenta con estudios que reporten el diagnóstico de esta enfermedad en adultos, en registros estadounidenses se describe que entre el 7 y 9% de los casos nuevos de FQ se diagnostica en adultos. En relación al tamizaje neonatal es de destacar que en Chile desde el año 2007 la FQ está incorporada al sistema de Garantías Explícitas en Salud (GES). Sin embargo, el tamizaje no está incluido, pero se encuentran en planes de convertirse en una prestación gratuita y obligatoria para todos los recién nacidos, así se implementó un plan piloto entre los años 2015 y 2021 en dos regiones del país, R. Metropolitana y R. de Valparaíso, con resultados prometedores, pudiendo llegar a un diagnóstico temprano, con un oportuno inicio de tratamiento, evitando gran parte de la morbilidad conocida y una mejoría significativa en la calidad de vida en este grupo de pacientes¹².

Conclusión

Este caso evidencia que la presencia de bronquiectasias en adultos precisa dentro de su estudio diferencial la búsqueda de fibrosis quística, entendiendo que las variantes heterocigóticas de la enfermedad no presentarán la clínica clásica generalmente conocida. El diagnóstico genético es una herramienta fundamental para confirmar la FQ en casos dudosos, orientando también la consejería genética y potencialmente la terapéutica personalizada con moduladores del CFTR. En países sin tamizaje neonatal universal, como Chile, es fundamental aumentar la sospecha clínica de FQ en adultos con cuadros respiratorios crónicos y multisistémicos, para evitar retrasos diagnósticos que puedan impactar negativamente en el pronóstico y la calidad de vida.

Finalmente, este caso subraya la necesidad de fortalecer programas de diagnóstico temprano e interdisciplinarios para pacientes con FQ, con un enfoque integral que incluya atención pulmonar, metabólica y genética.

Referencias bibliográficas

1. DIAB CÁCERES L, ZAMARRÓN DE LUCAS E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 2023; 160(5):239-47.
2. GUTIÉRREZ MJ, PINOCHET FV, IRAZOQUI GP, BENAVIDES GG, ANDRADE HC, ORELLANA FM, et al. Características clínicas y resultados de pacientes con fibrosis quística con enfermedad pulmonar avanzada. Experiencia en 10 años del Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil Enferm Respir* 2022;38(1):12-21.
3. GUARNER L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28 Suppl 1:29-32.
4. CONTRERAS VERA C, MIRANDA OCARA V, NOVIK V, CONCHA L. Diabetes relacionada con la fibrosis quística. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2021;14(4):298-304.
5. BOZA COSTAGLIOLA M, LOBO SOTOMAYOR G, VALDEBENITO ALCAINO S, NAVARRO TAPIA S, BARRIENTOS IBÁÑEZ H, JOHNSON GARCÍA N, et al. Tamizaje de Fibrosis Quística en la población chilena. Proyecto piloto de pesquisa en recién nacidos. *Andes Pediatr* 2024;95(1):42-9.
6. GRUPO TÉCNICO, PROGRAMA DE FIBROSIS QUÍSTICA. Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones técnicas: fibrosis quística. Santiago: MINSAL; 2019.
7. ANTON-PĂDURARU DT, AZOICĂ IAN, TROFIN F, MÎNDRU DE, MURGU AM, BOCEC AS, et al. Diagnosing Cystic Fibrosis in the 21st Century – A Complex and Challenging Task. *Diagnostics (Basel)* 2024;14(3): 325.
8. LEMSON A, BOSTEELS C, VAN INGEN J, REIJERS M, WESTRA D, HOEFSLOOT W. A unique combination of heterozygous CFTR gene variants in a person with cystic fibrosis and Mycobacterium abscessus infection. *Respiration* 2025; 104(2):147-52.
9. POLGREEN PM, COMELLAS AP. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu Rev Med* 2022;73:239-50.
10. BARRY PJ, MALL MA, ÁLVAREZ A, COLOMBO C, DE WINTER-DE GROOT KM, FAJAC I, et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del gating and residual function genotypes. *N Engl J Med* 2021; 385(9):815-25.
11. ROWE SM, DAINES C, RINGSHAUSEN FC, KEREM E, WILSON J, TULLIS E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2024-35.
12. JAIN R. Diagnosing cystic fibrosis in adults: Better late than never. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(9):1101-3.