

Tania Wrobel Folescu

Fibrose cística em adolescentes: um diagnóstico possível

Cystic fibrosis in adolescents: a possible diagnosis

> RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que acomete vários sistemas orgânicos de forma progressiva. Com o progresso na abordagem diagnóstica e terapêutica a FC não é mais uma doença terminal da infância. Além da melhora na sobrevida, mais diagnósticos têm sido feitos tanto em adolescentes quanto em adultos, possibilitando a instituição de medidas terapêuticas que favorecem o prognóstico da doença. Esta revisão tem por objetivo ressaltar a importância da suspeita clínica de FC em várias faixas etárias e os recursos disponíveis para o diagnóstico.

> UNITERMOS

Fibrose cística; mucoviscidose

> ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with progressive involvement of different systems. CF is no longer a terminal illness of childhood due to improvement on diagnosis and therapeutical management. Besides improvement on mean survival, adult and adolescent patients are increasingly being diagnosed. This has been making possible to establish therapeutic measures that would improve prognosis of CF. This review aims to emphasize the importance of clinical suspicion of CF on different ages and the available resources for diagnosis.

> KEY WORDS

Cystic fibrosis; mucoviscidosis

> INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética, autossômica recessiva, crônica, com manifestações multissistêmicas que comprometem basicamente os aparelhos respiratório, digestivo e reprodutor devido à disfunção de glândulas exócrinas. Considerada a enfermidade congênita letal mais freqüente em caucasianos (Europa, EUA, Austrália), pode acometer qualquer grupo étnico ou racial^(4, 7).

A síndrome clínica de pâncreas com fibrose e bronquiectasias foi primeiramente descrita

na literatura médica em 1938, pela Dra. Dorothy Andersen⁽⁷⁾. Nos anos 1960, quando os programas de tratamento começaram a modificar o prognóstico da FC de uma condição de expectativa de vida inferior a um ano para uma doença crônica de crianças, adolescentes e adultos, assumiu-se que essa patologia era uma disfunção da produção de muco que obstruía bronquíolos e brônquios, levando a doença pulmonar obstrutiva, infecção, inflamação e, subseqüentemente, formação de fibrose e cistos pulmonares. Da mesma forma, o muco espesso levaria a síndromes obstrutivas intestinais e cirrose biliar, bem como de vasos deferentes e esterilidade em 98% dos homens⁽⁹⁾ (**Figura**). Em 1989, geneticistas moleculares localizaram e clonaram o gene da FC (braço longo do cromossomo 7). A

Pneumologista infantil do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ).

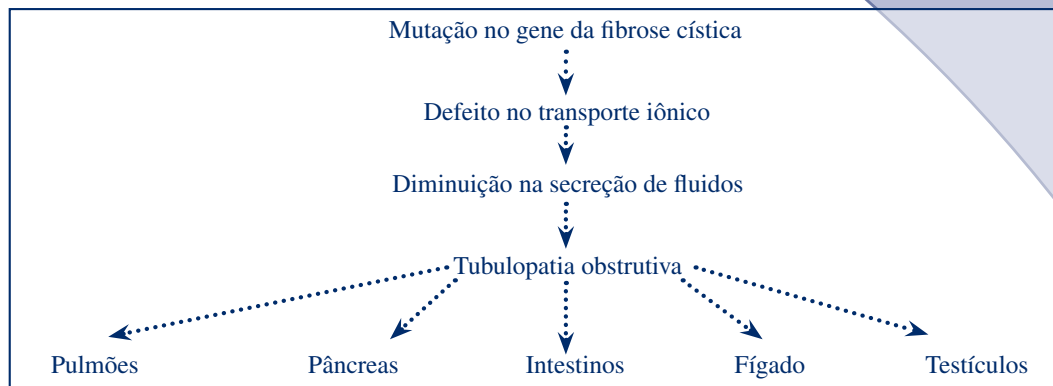


Figura – Fisiopatogenia da fibrose cística

partir desses estudos foi descoberto que o gene da FC codifica uma proteína que regula o transporte transmembrana de células epiteliais, a reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), cuja disfunção leva ao desencadeamento da seqüência fisiopatológica da FC⁽⁷⁾.

> INCIDÊNCIA E MUTAÇÕES

A incidência da FC varia entre os países e grupos étnicos, sendo bastante comum na população caucasiana e chegando a atingir 30 mil pessoas nos EUA (1:2.000 nascidos vivos)⁽⁴⁾. Um estudo de Raskin⁽⁸⁾ com 2.683 nascidos vivos em cinco estados brasileiros das regiões Sul e Sudeste estima a incidência de 1:7.576 nascidos vivos.

Já foram descritas mais de 1.500 mutações responsáveis pela transmissão da doença. A mutação $\Delta F508$ é a mais freqüente na população mundial. Nas populações originárias do norte da Europa, a $\Delta F508$ é responsável por 70% a 75% das mutações de FC. Um estudo de mutações no Rio de Janeiro⁽¹⁾ revelou freqüência reduzida de $\Delta F508$ (30,68%) em relação às taxas mundiais e também a outros estados brasileiros, como São Paulo (50%) e Rio Grande do Sul (47%).

É essencial confirmar ou excluir o diagnóstico preciso da FC para evitar testes desnecessários, implementar terapêutica apropriada, aconselhamento genético e avaliar prognóstico⁽¹²⁾.

< DISFUNÇÃO DA CFTR

O ponto-chave do diagnóstico da FC é a disfunção da CFTR. Essa proteína funciona como um canal de cloro localizado na membrana apical das células epiteliais. Na presença de mutações da CFTR, o transporte alterado de íons e água através do epitélio leva às manifestações clínicas encontradas nos pacientes com FC^(4,7).

Estudos *in vitro* demonstraram que mutações de FC podem alterar a função da CFTR nas células epiteliais de diferentes formas, desde a completa ausência de proteína até sua expressão superficial, com baixa condutância de cloro⁽¹³⁾. Os tipos de defeito são agrupados em seis classes, dependendo de como ou onde exista interferência na produção ou função da CFTR⁽⁶⁾ (Tabela 1).

Na forma clássica da FC (doença sinopulmonar, insuficiência pancreática, infertilidade masculina e dosagem elevada de cloro no suor) os indivíduos apresentam maior disfunção na CFTR. O entendimento do gradiente de disfunção da CFTR tem sido importante para os pacientes com fenótipos mais leves da doença, o que permite avanços diagnósticos. Em geral, mutações que preservam atividade funcional de CFTR estão associadas a fenótipos mais leves ou de início de sintomatologia mais tardio⁽⁶⁾.

< DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

O diagnóstico da forma clássica da FC envolve a presença de uma ou mais características fenotípicas

da doença⁽¹⁾ (**Tabela 2**) e concentração de cloro no suor > 60 mmol/l. As características fenotípicas são doença pulmonar crônica, anormalidades gastrointestinais ou nutricionais específicas, síndromes perdedoras de sal e anormalidades genitais masculinas que resultem em azoospermia obstrutiva.

Apesar da tecnologia molecular sofisticada para diagnóstico de FC, a suspeição clínica é fundamental. A FC clássica⁽²⁾, que se apresenta em 98% dos pacientes registrados na Cystic Fibrosis Foundation (CFF), é caracterizada por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, altera-

ção de eletrólitos no suor e infertilidade masculina. Embora a doença pulmonar progressiva seja a causa mais comum de morte por FC, existe grande variabilidade no início e severidade dos sintomas respiratórios em diferentes grupos etários, podendo o acometimento digestivo resultar em insuficiência pancreática ou não⁽²⁾.

A forma não-clássica ou atípica da FC envolve indivíduos com características fenotípicas em apenas um sistema orgânico e dosagem de cloro no suor normal (< 30mmol/l) ou limítrofe (30-60 mmol/l). Nesse caso o diagnóstico da FC

Tabela 1
MUTAÇÕES E EFEITOS NA PRODUÇÃO E NA FUNÇÃO DA CFTR

Mutação	Efeito funcional	Exemplo de mutação
Classe I	CFTR não é sintetizada	G542X
Classe II	CFTR malformada precocemente degradada	DF508
Classe III	CFTR alcança o ápice celular, mas o canal de cloro não é ativado	G551D
Classe IV	CFTR alcança o ápice celular, o canal é ativado, mas há baixa condutância de cloro	R347P
Classe V	Parte da CFTR produzida é funcionante	3849 + 10 kb
Classe VI	Regulação dos canais de cloro alterada	G551D

Tabela 2
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS CONSISTENTES COM O DIAGNÓSTICO DE FC

• Doença sinopulmonar crônica manifestada por:

- colonização/infecção persistente por patógenos típicos da FC, incluindo *S. aureus*, *H. influenzae*, *P.aeruginosa* mucóide e não-mucóide e bactérias do complexo *B. cepacia*
- tosse crônica e produção de muco
- anormalidades radiográficas persistentes (bronquiectasias, atelectasias, espessamento peribrônquico, infiltrados, hiperinsuflação)
- obstrução de vias aéreas manifestada por sibilância e aprisionamento de ar
- pólipos nasais; alterações radiográficas ou de tomografia computadorizada dos seios paranasais
- baqueteamento digital

• Alterações gastrointestinais e nutricionais, incluindo:

- intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal
- pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente
- hepática: doença hepática crônica manifestada por evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou multilobular
- nutricional: baixo ganho pômbero-estatural, hipoalbuminemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis

• Síndromes perdedoras de sal

- depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica

• Anormalidades urogenitais masculinas

- azoospermia obstrutiva

requer a presença de uma mutação relacionada com a FC em cada gene para CFTR ou a quantificação direta da disfunção da CFTR por meio da diferença de potencial nasal. Esses pacientes podem apresentar envolvimento multiorgânico ou não, e geralmente exibem suficiência do pâncreas exócrino, bem como doença pulmonar mais branda⁽²⁾.

O grupo de pacientes com FC atípica tem sido um grande desafio diagnóstico para os clínicos. Os dados de registro da CFF evidenciam que aproximadamente 2% dos pacientes fibrocísticos apresentam critérios de FC atípica⁽¹²⁾. Quando há presença de doença pulmonar, infecção por *P. aeruginosa*, doença pancreática e infertilidade masculina, o diagnóstico de FC atípica geralmente é considerado, mesmo com resultados de testes do suor normais ou limítrofes⁽²⁾.

Segundo a CFF, a confirmação do diagnóstico de FC deve ser baseada na presença de uma ou mais características clínicas fenotípicas, história familiar de FC ou teste de triagem neonatal (tripsina imunorreativa [IRT]) positivo associado a evidência laboratorial de disfunção da CFTR, documentada por níveis elevados de cloro no suor ou identificação de mutações causadoras de FC em cada gene da CFTR, ou, ainda, demonstração *in vivo* de anormalidades no transporte iônico no epitélio nasal (teste da diferença de potencial nasal)^(10, 11) (**Tabela 3**).

Em relação à história familiar para FC, deve ser lembrado que um indivíduo com irmão fibrocístico tem 25% de chance de ter a doença. O alto risco justifica a realização de testes em irmãos ou meio-irmãos de pacientes com FC⁽⁷⁾.

Os objetivos do teste de triagem neonatal com tripsina imunorreativa incluem identificação de pacientes pré-sintomáticos, abordagem terapêutica precoce e aconselhamento genético para as famílias envolvidas. Vários países como EUA, Áustria, Polônia, França e Inglaterra têm um programa nacional de triagem neonatal, que nem sempre é uniforme em todo o território. No Brasil, a triagem neonatal para FC foi implantada com a publicação, no Diário Oficial da União, em 7 de junho 2001, da Portaria nº 622, que rege as normas para realização da triagem neonatal no país. Essa portaria estabelece que, além da detecção de casos suspeitos, devem ser feitos

Tabela 3
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSE CÍSTICA SEGUNDO A CFF

Ia. Manifestações clínicas de FC	Ila. Dois testes de suor
Ib. História familiar de FC	Ilb. Medida da diferença de potencial nasal
Ic. Teste <i>screening</i> da FC (IRT)	Ilc. Identificação de mutação da FC em dois alelos

Adaptado de Rosenstein, 1998.

CFF: Cystic Fibrosis Foundation; FC: fibrose cística; IRT: tripsina imunorreativa.

confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento desses pacientes⁽⁴⁾.

O teste do suor é padrão-ouro para a confirmação ou a exclusão do diagnóstico de FC^(4, 10, 11). O teste exige condições ideais para sua realização: estabilidade clínica, boas condições de hidratação, ausência de doença aguda, além de o paciente não estar recebendo corticosteróides. Resultados da dosagem de cloro no suor acima de 60 mmol/l são consistentes com FC. Testes limítrofes (40-60 mmol/l) representam 4% a 5% dos testes, e a repetição do teste muitas vezes exclui o diagnóstico. O diagnóstico deve ser feito somente se houver eletrólitos aumentados no suor em duas ocasiões distintas⁽¹¹⁾.

A identificação de mutação relacionada com a FC em cada gene da CFTR leva a alto índice de suspeição do diagnóstico da FC (há necessidade de identificar mutação associada a FC em dois alelos). No Brasil, por causa de alto índice de miscigenação, com presença de somente 30% dos pacientes portadores de $\Delta F508$, existe necessidade de ampliação do painel de mutações, levando a subseqüentes implicações financeiras⁽⁴⁾.

ADOLESCENTES/ADULTOS E FIBROSE CÍSTICA

A FC não é mais uma doença terminal da infância. No passado, uma criança portadora de FC não tinha sonhos para o futuro. Atualmente, como resultado do diagnóstico precoce e da terapia agressiva por equipe multidisciplinar, muitos pacientes têm chegado à idade adulta. Nos países desenvolvidos, a sobrevida média chega aos 30 anos⁽⁵⁾. No Brasil, o

último estudo de sobrevivência estimada foi de 19 anos.

Em 50% dos pacientes com FC o diagnóstico é inicialmente suspeitado devido aos sintomas respiratórios. A FC deve ser considerada em qualquer paciente com comprometimento respiratório crônico ou recorrente, como pneumonia recorrente ou de resolução lenta, bronquite, bronquiectasia, atelectasia e asma refratária⁽⁷⁾.

Em aproximadamente 8% a 10% dos pacientes com FC o diagnóstico é feito na adolescência ou na idade adulta⁽⁵⁾. Muitos apresentam história típica, embora leve, de manifestações respiratórias ou gastrointestinais de FC, quase sempre associadas a baixo ganho pondero-estatural. Em alguns pacientes, no entanto, as manifestações respiratórias podem não acontecer antes da adolescência, e as mais comuns são tosse ou sinusopatia crônica, sibilância e pneumonia recorrente. O diagnóstico de FC deve ser considerado também em pacientes com hemoptise, aspergilose broncopulmonar alérgica, asma de difícil controle, além de nos pacientes com isolamento de *P. aeruginosa* no escarro. Todos os adolescentes e adultos com doença pulmonar crônica não explicada, síndrome disabsortiva ou ambos devem ser submetidos ao teste do suor em sua avaliação⁽⁷⁾.

A FC deve ser considerada também em pacientes com doença hepática obscura. Outras for-

mas menos comuns de apresentação são pancreatite, intussuscepção e obstrução intestinal.

Uma das características mais consistentes de apresentação na adolescência ou na idade adulta no sexo masculino é a azoospermia obstrutiva com infertilidade em 98% dos casos. A avaliação de adultos do sexo masculino com apresentação atípica de FC deve incluir análise urogenital rigorosa. Nas adolescentes, o muco cervical espesso pode contribuir para fertilidade reduzida. Em ambos os sexos a sexualidade é preservada.

CONCLUSÃO

Uma grande variedade de apresentações clinicolaboratoriais em diferentes faixas etárias pode levar à suspeita diagnóstica de FC. O uso e a interpretação criteriosa dos testes laboratoriais permitem a confirmação do diagnóstico.

A importância de se fazer o diagnóstico de FC envolve não só a instituição de monitoramento e tratamento adequados, visando a redução da progressão da doença e a subsequente melhora na qualidade de vida, mas também a possibilidade de encaminhamento para aconselhamento genético.

REFERÊNCIAS

1. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, et al. Cystic fibrosis: low frequency of $\Delta F508$ mutation in 2 population samples of Rio de Janeiro, Brazil. *Human Biol.* 1999; 71: 189-96.
2. De Boeck K, Wilchanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006; 61: 627-35.
3. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med.* 2002; 6: 439-42.
4. Ludwig Neto N. Fibrose cística: enfoque multidisciplinar. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde. 2008.
5. MBBS HB, Livine M, Mussafi H. Cystic fibrosis in adults: a changing scene. *IMAJ* 2003; 5: 1-5.
6. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med.* 1998; 19: 442-58.
7. Orenstein DM, Rosenstein BJ, Stern RC. Cystic fibrosis medical care. Philadelphia: Lippincott, Williams&Williams. 2000.
8. Raskin S, Phillips JA, Kishnamani MR, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. *Am J Med Genetics.* 1993; 46: 665-9.
9. Ribeiro JD, Ribeiro MAG, Ribeiro AF. Controvérsias em fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatría.* 2002; 78(supl. 2): S171-86.
10. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin in Chest Med.* 1998; 19: 423-41.
11. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Ped.* 1998; 132: 589-96.
12. Wallis C. Atypical cystic fibrosis: diagnostic and management dilemmas. *J R Soc Med.* 2003; 96(suppl. 43): 2-10.
13. Zielinski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67: 117-33.