

MUCOVISCIDOSE COM SINTOMATOLOGIA RESPIRATÓRIA NO PERÍODO NEONATAL

SÉRGIO LAMY, LUIS PEREIRA DA SILVA, BEATRIZ LOPES, PAULA PACHECO,
JOÃO LAVINHA, JOÃO M VIDEIRA AMARAL, JOSÉ MATEUS MARQUES
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Serviço 1 do Hospital de Dona Estefânia. Unidade de Pneumologia Infantil,
Serviço 2 do Hospital de Dona Estefânia. Departamento de Genética Humana, INSA

RESUMO

Descreve-se um caso de mucoviscidose com sintomatologia respiratória iniciada no período neonatal, associada a insuficiência pancreática invulgarmente precoce. O estudo da genética molecular revelou que, ao nível do gene CFTR, foi identificado na doente um composto genético das mutações $\Delta F508$ e G542X. Realça-se a raridade desta forma de apresentação sendo no entanto lícito admitir-se esta entidade nosológica no diagnóstico diferencial da síndrome de dificuldade respiratória no recém-nascido. Discute-se a patogénese e alguns aspectos particulares da terapêutica instituída, os quais têm sido importantes para a melhoria da expectativa de vida de doentes com esta patologia.

SUMMARY

Cystic Fibrosis with Respiratory Symptomatology in the Neonatal Period

A case of cystic fibrosis presented in the neonatal period with respiratory symptomatology associated with early pancreatic insufficiency is reported. The CFTR gene molecular analysis was found to be a compound heterozygotes for $\Delta F508$ and G542X. The rarity of this mode of presentation and the inclusion of this entity in the differential diagnosis for neonatal respiratory distress syndrome is emphasised. The pathogenesis and some therapeutic aspects carried out in our patient, which might have improved the life expectancy of patients with this disease, are discussed.

INTRODUÇÃO

Há grandes variações étnicas e geográficas na incidência da mucoviscidose (M) ou fibrose quística¹. Em Portugal estima-se que atinja 1:4000 recém-nascidos (RN)², valor próximo de 1:2500 observado na população caucasiana em geral¹.

Cerca de 80-90% dos RN com M são assintomáticos³. O modo mais vulgar de apresentação desta doença no período neonatal é o ileus meconial associado a uma função pulmonar normal^{4,5}, pelo que, o RN com M raramente

evidencia sintomatologia respiratória⁶. Nos casos excepcionais descritos⁶⁻⁸ não tem sido possível esclarecer a origem da precocidade do envolvimento pulmonar. Admite-se que para tal facto concorram a má-nutrição e a infecção como factores desencadeantes⁹; a insuficiência pancreática, por si só, pode ter um papel relevante na patogénese da malnutrição¹⁰.

Os autores descrevem um caso de M com sintomatologia respiratória iniciada no período neonatal, associada a insuficiência pancreática precoce, quadro raro de apresentação. Realçam o facto de se dever considerar esta

entidade no diagnóstico diferencial das situações decorrentes com dificuldade respiratória do RN. Discutem aspectos particulares relacionados com a terapêutica instituída, os quais têm sido importantes para a melhoria da expectativa de vida de doentes com esta patologia, e com a estratégia de prevenção da doença.

CASO CLÍNICO

JMN, caucasiana, do sexo feminino, tem actualmente cerca de 2 anos (DN 9/10/93). Os pais não são consanguíneos, tem um irmão saudável de 6 anos e desconhece-se doenças hereditárias relevantes. A gestação foi de 40 semanas, vigiada e sem complicações e o parto, eutócico, ocorrido na Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Teve um índice de Apgar 1'=9 e 5'=10. Pesava 3420 g e media 49,5 cm (percentis 75). Esteve internada até ao 5º dia de vida em cuidados intermédios por marcada obstrução nasal com cianose. Foi medicada com ampicilina e netilmicina endovenosas, que suspendeu por não haver evidência laboratorial de infecção. Teve alta clinicamente bem.

Aos 11 dias de vida, num contexto familiar de síndrome gripal, surgiu tosse seca acompanhada de obstrução nasal. Não melhorou com terapêutica sintomática e, aos 26 dias de vida, a tosse agravou-se, tornando-se acessual, emetizante e acompanhada de abundantes secreções viscosas nasais e orais. Foi-lhe prescrita a associação amoxicilina/ácido clavulânico por via oral, sem melhoria significativa. De notar que a criança se encontrava desde o nascimento alimentada com leite materno exclusivo, evidenciando bom apetite e cerca de 5 dejectões diárias, líquidas, amarelo-esverdeadas.

Ao 50º dia de vida foi internada numa enfermaria de primeira infância (Sala 1 do Serviço 2) do Hospital de Dona Estefânia, pelo arrastamento da tosse e pelo aparecimento de dificuldade respiratória associada a imagem radiológica sugestiva de atelectasia do lobo superior direito. Na data do internamento eram notórios: má progressão ponderal (peso=2980 g), palidez, obstrução nasal, dificuldade em alimentar-se pelos acessos de tosse, tiragem inter e infracostal, aumento do tempo expiratório e diminuição do murmúrio vesicular no 1/3 superior do hemitórax direito. Estes dados clínicos eram acompanhados de leucocitose com neutrofilia e normalidade da natrémia e caliémia. Ao fim de 3 dias de internamento, por não haver melhoria clínica nem radiológica, foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (Sala 3 do Serviço 1) para eventual suporte ventilatório e realização de broncoscopia. Este exame mostrou uma árvore brônquica estruturalmente normal, mucosa muito hiperemiada ao nível do orifício do brânquio do lobo superior direito que continha secreções espessas com aspecto purulento, nas quais se isolou *Stahylococcus aureus*. A par do quadro respiratório observava-se uma desnutrição importante, nomeadamente um perímetro braquial = 78 mm (< perc 5) e uma prega cutânea tricípital = 1,9 mm (< perc 5). Mantinha cerca de 6 dejectões diárias com as características anteriormente descritas. Os aspectos do quadro respiratório e a má evolução ponderal conduziram à suspeita de M, o que levou a optar pela

associação amicacina e vancomicina por via endovenosa, instituir alimentação de tipo semi-elementar (Pepti-Júnior®) por sonda nasogástrica, enzimas pancreáticas (Kreon®) e manter as medidas anteriormente iniciadas - salbutamol em aerossol, aminofilina IV e oxigenioterapia suplementar. Foram negativos os resultados dos seguintes exames: pesquisa de marcadores serológicos para os vírus *Influenza A e B*, *Parainfluenza 1 e 3*, Sincicial Respiratório e Adenovirus e pesquisa de antígenos da *Chlamydia* por imunofluorescência no lavado bronco-alveolar. A hipótese de diagnóstico veio a confirmar-se pelos valores aumentados dos electrólitos do suor ($Cl^- > 100$ mEq/L), aumento da tripsina imunoreactiva sérica (161,4 ng/ml) e das gorduras fecais e valor diminuído da quimi tripsina fecal (0,41 UI/g). O estudo da genética molecular revelou que, ao nível do gene CFTR, a doente é um composto genético das mutações $\Delta F508$ e G542X (genótipo F508/G542X). Com base nestes achados, e tendo em vista a prevenção de novos casos, foi possível disponibilizar diagnóstico prénatal (DPN) ao casal em risco e diagnóstico de portadores aos familiares (Figura 1).

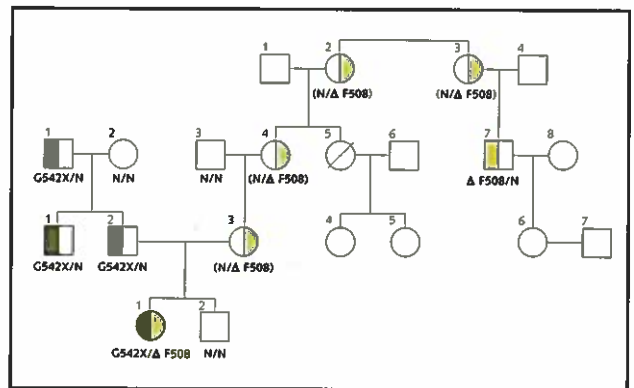


Fig. 1 - Árvore genealógica da família da doente JMN (→). A pesquisa de mutações no gene CFTR foi feita por ARMS (Amplification Refractory Mutation System). Em 9 familiares da doente estudados, foram detectados 6 portadores de M - genótipos inferidos.

Por já não ser pertinente a sua permanência em cuidados intensivos, regressou à enfermaria de primeira infância onde esteve internada durante mais 3 meses. Neste período manteve dificuldade respiratória de tipo obstrutivo, com exacerbações e necessidade de dois ciclos de antibioticoterapia I.V., que incluíram a ceftazidima e a tobramicina. De entre as intercorrências há a referir duas otites a *Pseudomonas aeruginosa*. Apesar da administração de alimentação de tipo semi-elementar e suplementação com enzimas pancreáticas na dose diária de 16.000 UI de lipase, observava-se perda de peso associada a diarreia difícil de controlar, o que levou a optar pela alimentação parentérica total durante 3 semanas. A passagem à alimentação mista só foi possível quando se aumentou sobremaneira a dose das enzimas pancreáticas (Figura 2). Aos 5 meses teve alta com o peso de 3900 g, com prescrição do suporte nutricional referido, apoio intensivo de cinesiterapia respiratória, salbutamol, DNase em aerossol e profilaxia diária com flucloxacilina oral.

Tem sido seguida na consulta de Pneumologia do Hospital. De referir três internamentos por infecção respiratória, respectivamente aos 9 meses por *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*, aos 14 meses por *Staphylococcus aureus* e aos 21 meses por *Pseudomonas aeruginosa*.

Em regime ambulatorio tem havido a preocupação de manter uma dieta hipercalórica. A transição para uma alimentação sem restrições foi conseguida por tentativa-erro, com o aumento progressivo da dose das enzimas pancreáticas até ao controlo da esteatorreia. Actualmente tem evidenciado uma recuperação ponderal satisfatória ($10 < \text{percentil} < 25$), estando medicada com 46.300 UI/Kg/d de lipase associada a ranitidina, e cisapride pela presença de pequeno refluxo gastro-esofágico.

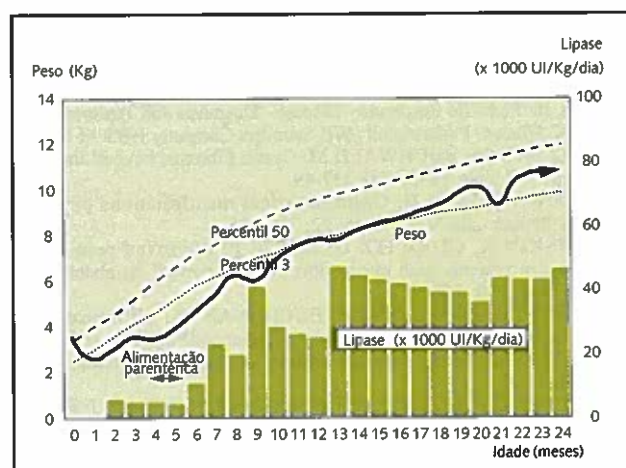


Fig. 2 – Relação entre a dose de lipase (UI) e a evolução ponderal.

DISCUSSÃO

A etiopatogénese do quadro respiratório da M durante o período neonatal tem sido questionada, nomeadamente no sentido de esclarecer qual o factor desencadeante – se são as alterações das glândulas mucosas brônquicas que precedem e predisõem à infecção, ou se são aquelas alterações consequentes de uma agressão infecciosa⁴. Um extenso estudo necrótico retrospectivo levou a concluir que na M as alterações brônquicas são generalizadas em adultos e crianças mais velhas, mas excepcionais no grupo etário inferior aos 4 meses¹¹. Noutras séries necróticas verificou-se a inexistência de alterações histológicas pulmonares em RN com M, designadamente a ausência de hipertrofia ou hiperplasia das glândulas mucosas brônquicas^{4,12}. Estes achados coadunam-se com a normalidade ou praticamente a normalidade da função pulmonar de crianças com M nas primeiras semanas de vida^{4,13}. Tudo parece sugerir que a sequência de eventos responsáveis pelas lesões pulmonares iniciais seja uma anomalia hereditária primária ou uma infecção pulmonar predisponente, que originassem a referida hipertrofia e/ou hiperplasia glandular as quais, por sua vez, agravariam aquela infecção¹². Aproveitando as vantagens do rastreio neonatal da M, outros autores

avaliaram prospectivamente crianças ainda assintomáticas¹⁴, procurando esclarecer os mecanismos relacionados com a morbilidade respiratória precoce; observaram uma elevada incidência de infecção viral em crianças internadas durante as primeiras semanas de vida, parecendo ser aquela um importante factor desencadeante. No caso apresentado, a hipercremia e a discrinia surgiram logo no período neonatal, na sequência de uma infecção respiratória provavelmente viral, num contexto epidemiológico familiar, apesar de o estudo virológico posterior ter-se revelado negativo para os agentes pesquisados.

A par da infecção viral, a malnutrição tem sido assinalada como potencial mecanismo fisiopatológico de morbilidade respiratória precoce⁹. A melhoria do estado nutricional da doente apresentada, aparentemente relacionada com a administração de enzimas pancreáticas em altas doses, indicia uma insuficiência pancreática involuntariamente precoce que teria provavelmente participado na desnutrição observada.

A M é uma doença genética autossómica recessiva, provocada por mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), que se expressa principalmente ao nível dos epitélios pulmonar e intestinal, do pâncreas, das glândulas sudoríparas e do aparelho genital¹. O referido gene codifica uma proteína canal que faz o transporte de cloreto através da membrana plasmática apical e é regulada pelo AMP cíclico. Mutações neste gene provocam anomalias de síntese, processamento ou função da proteína CFTR, que estão associadas a um funcionamento deficiente ou inexistente daquele canal de cloreto¹. Na mutação $\Delta F508$, há uma anomalia na maturação da proteína, o que leva à ausência da glicosilação e subsequente impedimento de migração para a membrana celular¹⁵. Ao ficar retida no retículo endoplasmático ou no aparelho de Golgi, a proteína CFTR alterada é posteriormente degradada¹⁶, jamais chegando ao seu local de funcionamento. Não está esclarecido se a exagerada absorção de sódio, assim como de água, ao nível do epitélio respiratório, é resultado directo da alteração de regulação pela CFTR, ou uma consequência indirecta da redução da permeabilidade ao cloreto¹⁷.

Desde que foram descritas as mutações no gene CFTR, localizado no braço longo do cromossoma 7 (7q31), responsáveis pela M, tem havido tentativas de estabelecer associações genótipo-fenótipo em diversas expressões da doença. Na insuficiência pancreática grave parece haver uma associação com a mutação F508^{1,18}. Os casos com a função pancreática preservada (cerca de 15%¹⁹), que geralmente evidenciam uma menor expressão da doença pulmonar²⁰, são portadores de mutações que não a $\Delta F508$ ^{1,18,21}. Este tipo de associações nem sempre ocorre, sendo considerável a variabilidade clínica entre doentes com homozigotia para a mutação $\Delta F508$, estando mesmo descritos casos com esta anomalia e a função pancreática conservada²². De entre as mais de 500 mutações conhecidas é de salientar que a $\Delta F508$ é a mais frequente nos alelos CFTR associados à M – em Portugal 45,5%²³, comparativamente com 46%, 75%, 84% e 67,5%, respectivamente, na Europa do Sul, Europa do Norte, E.U.A. (caucasianos não judeus) e a nível mundial²⁴. A

mutação *nonsense* G542X, também encontrada na nossa doente, tem uma prevalência de 3,5% em Portugal²³ e de 2,4% a nível mundial²⁴ e, tal como a $\Delta F508$, está frequentemente associada a insuficiência pancreática²⁵. Até à data não foram encontradas mutações que se relacionem inequivocamente com a gravidade da função pulmonar, a qual se especula que dependa de factores ambientais e/ou genes moduladores ligados ou não ao locus da M^{25,26}.

O tratamento é dirigido essencialmente para a disfunção gastro-intestinal e para a doença pulmonar. Está recomendado, como no caso descrito, uma adequada provisão de nutrientes e enzimas pancreáticas, associados a antagonistas dos receptores de tipo 2 da histamina²⁷. Para além das convencionais indicações de cinesioterapia regular, antibioticoterapia dirigida e broncodilatadores, tem sido proposto para o melhor controlo da infecção respiratória, o uso profilático contínuo de flucloxacilina²⁸, DNase em aerossol²⁷ e, eventualmente terapêutica anti-refluxo gastro-esofágico²⁹. Com a optimização destas estratégias alguns autores estimam uma sobrevivência até à quarta década. Esta perspectiva de melhoria de vida abre a possibilidade de os actuais doentes poderem ainda vir a beneficiar de uma terapêutica génica^{30, 31}. Entre outras terapêuticas prometedoras refira-se os mediadores de inflamação³²: IL-6, anti-IL-8, anti-IL-1, anti-TNF-, anti-elastase e anti-protease dos neutrófilos³³ e a substituição da proteína CFTR alterada³⁴.

Dado que o sucesso da terapia génica na M ainda está longe, torna-se pertinente a prevenção da doença conjugando o diagnóstico prénatal com o rastreio de portadores, no quadro de um aconselhamento genético especializado. Tendo em conta que, na população portuguesa, só é possível a detecção de cerca de 60% das mutações responsáveis pela M, apenas é viável um diagnóstico de portadores retrospectivo ou em cascata, isto é, a partir do caso índice², como sucedeu na família aqui apresentada.

BIBLIOGRAFIA

1. COLLINS FC: Cystic Fibrosis - molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9
2. PACHECO P, DUARTE A, LOUREIRO P, LAVINHA J: Rastreio de portadores de fibrose quística. XXX Jornadas Luso-Espanholas de Genética. 1995, Lisboa. (comunicação pessoal)
3. ROBERTS G, STANFIELD M, BLACK A, REDMOND A: Screening for cystic fibrosis: a four year regional experience. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1438-43
4. BEARDSMORE CS: Respiratory Physiological Measurements in Infants With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; Suppl 7: 38-41
5. TEPPER RS, HIATT P, EIGEN H, SCOTT P, GROSFELD J, COHEN M: Infants with cystic fibrosis: Pulmonary functions at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 15-8
6. HIRTHLER MA, GOLDTHORN JF: Neonatal presentation cystic fibrosis requiring ECMO. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 94-5
7. SHARPLES PM, COLDITZ PB, WILKINSON AR: Lethal respiratory failure in preterm infants due to cystic fibrosis - the first case reports. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 641-643
8. ACCURSO F, HAMMOND K, HELTON J, ABMAN S: Respiratory morbidity in neonates and infants with CF identified through newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 1989; Suppl 1: 139-40
9. ACCURSO FJ, SOKOL RJ, HAMMOND KB, ABMAN SH: Early Respiratory Course in Infants With Cystic Fibrosis: Relevance to Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol* 1991; Supplement 7: 42-5
10. NAVARRO J, FOUCAUD P, LENAERTS C: Résultats de la diététique et de l'assistance nutritionnelle dans la mucoviscidose. *Rev Prat (Paris)* 1990; 40: 1567-70
11. BEDROSSIAN CWM, GREENBERG SD, SINGER DB, HANSEN JJ, ROSENBERG HS: The lung in cystic fibrosis: a quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Human Pathol* 1976; 7: 195-204
12. CHOW CW, LANDAU LI, TAUSSIG LM: Bronchial Mucous Glands in the Newborn with Cystic Fibrosis. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 240-3
13. BEARDSMORE CS, BAR-YISHAY E, MAAYAN C, YAHAV Y, KATZNELSON D, GODFREY S: Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax* 1988; 43: 545-551
14. ABMAN SH, OGLE JW, BUTLER-SIMON N, RUMACK CM, ACCURSO FJ: Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 826-30
15. CHENG SH, GREGORY RJ, MARSHALL J, et al: Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990; 63: 827-34
16. BEAR CE, LI CH, KARTNER N: Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 62: 809-18
17. HILMAN BC, LEWISTON NJ: Clinical manifestations of Cystic Fibrosis. In: *Pediatric Respiratory Disease - Diagnosis and Treatment*. Ed: Bettina C Hilman. Philadelphia, WB Saunders Company 1993: 661-73
18. TIZZANO EF, BUCHWALD M: Cystic Fibrosis: beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992; 120: 337-49
19. SCHWACHMAN H: Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Clin N Am* 1975; 22: 787-805
20. GASKIN K, GURWITZ D, DURIE P: Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100: 857-62
21. KEREM B, ROMMENS JM, BUCHANAN JA: Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80
22. DAVIES K: Complementary endeavors (Editorial). *Nature* 1990; 348: 110-1
23. PACHECO P, DUARTE A, LOUREIRO P, LAVINHA J: Fibrose quística na população portuguesa: epidemiologia molecular e prevenção. XXX Jornadas Luso-Espanholas de Genética. 1995, Lisboa. (comunicação pessoal)
24. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation* 1994; 4: 167-77
25. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13
26. JOHANSEN HK, NIR M, HOIBY N: Lack of correlation between clinical parameters and genotypes as defined by the F508 in Danish cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 1990; Suppl 5: 201-3
27. FIEL SB: Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1070-4
28. WEAVER LT, GREEN MR, NICHOLSON K, MILLS J, HEELEY ME, KUZEMKO JA, AUSTIN S, GREGORY GA, DUX AEW, DAVIS JA: Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994; 70: 84-9
29. MALFROOT A, DAB I: New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1339-1345
30. COLLEDGE WH, EVANS MJ: Cystic Fibrosis gene therapy. *Br Med Bull* 1995; 51: 82-90
31. ALTON EW, GEDDES DM: Gene therapy for cystic fibrosis: a clinical perspective. *Gene Ther* 1995; 2: 88-95
32. RUEF C, JEFFERSON DM, SCHLEGEL-HAUETER SE, SUTER S: Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 1993; 6: 1429-36
33. SCHUSTER A, FAHY JV, VEKI I, NADEL JA: Cystic fibrosis sputum induces a secretory response from airway gland serous cells that can be prevented by neutrophil protease inhibitors. *Eur Respir J* 1995; 8: 10-4
34. DRUMM ML, POPE HA, CLIFFWH, et al: Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell* 1990; 62: 1227-33