

Fibrose quística - variabilidade fenotípica, avanços na patogenia

JOÃO ALMEIDA FONSECA*, JOSEFINA RODRIGUES CERNADAS**

A Fibrose Quística (F.Q.) tem sido alvo de intensa investigação. As descobertas do gene mutante e da possibilidade da correcção do defeito básico que provoca esta patologia fatal, despoletaram um extenso conjunto de avanços, que contribuíram para a alteração dos conceitos sobre a patogénese e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

A F.Q. com os seus efeitos complexos nas membranas celulares, envolvimento de múltiplos órgãos e o comportamento clínico imprevisível, provou ser um desafio para a moderna medicina molecular.

Após nos referirmos a aspectos gerais e de diagnóstico, são abordados em maior pormenor conceitos da patogenia. É indispensável focar também a diversidade cada vez mais patente desta patologia. Este é por certo um dado novo que os clínicos devem ter em conta, pelo que é feito um alerta para o diagnóstico de formas menos típicas de apresentação. A doença pulmonar da F.Q. é a que coloca mais desafios, sendo a principal responsável pela morbilidade e mortalidade e apresenta maior variabilidade, sendo por isso principalmente focada neste artigo.

Palavras Chave: Fibrose Quística, CFTR, genética, diversidade fenotípica, patogénese, diagnóstico, adulto, criança.

CYSTIC FIBROSIS - PHENOTYPIC VARIABILITY, ADVANCES IN PATHOGENESIS

Since the discovery of the Cystic Fibrosis (CF) gene and the possibility of correction of its basic defect, extensive research achievements changed concepts and aid in the development of new therapeutic alternatives for this disease.

This paper reports the pathogenic concepts and new therapeutics of CF and also the general aspects of the diagnosis. An important aspect of current knowledge of CF is its diversity, the authors describe atypical forms of CF. Special attention is given to CF pulmonary disease since it is the main responsible for morbidity and mortality.

Key-Words: Cystic Fibrosis, CFTR, genetics, phenotypic diversity, pathogenesis, diagnose, adult, child.

MODIFICAÇÃO DO CONCEITO DE DOENÇA MORTAL DA INFÂNCIA

“Má sorte da criança que quando beijada na testa sabe a sal. Está enfeitada e cedo morrerá”

Ditado do norte da Europa.

Ao contrário de há meio século atrás em que apenas 30% dos doentes sobreviviam até ao ano de idade e 5% até aos 10 anos, actualmente não é rara a sobrevivência até à quarta e quinta décadas sendo a sobrevida média actual nos EUA de 31,1 anos para os homens e 28,3 anos para as mulheres.^{1,2} A criança com paragem de crescimento, tosse produtiva crónica, tórax em barril e abdómen distendido, descrição clássica de F.Q., é actualmente rara.

A doença é hoje caracterizada por extensas variações na expressão clínica, apresentando considerável diversidade na gravidade e velocidade de progressão da doença nos vários órgãos envolvidos.³ Esta variabilidade é especialmente acentuada na doença pulmonar. Embora a maioria dos doentes sejam diagnosticados no primeiro ano de vida, tendo doença pulmonar e/ou insuficiência pancreática, cada vez mais doentes têm sido diagnosticados na idade adulta, mesmo na meia-idade e com doença atípica.

GENERALIDADES

Definição

Em 1938 Dorothy H. Andersen descreveu pela primeira vez a síndrome a que chamou Fibrose Quística do Pâncreas devido às alterações microscópicas precoces do tecido pancreático.

* Interno Complementar do 4.º ano de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João, Porto

** Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João, Porto

Hoje a F.Q. é melhor definida como uma alteração monogenética autossômica recessiva que se apresenta como uma doença multissistêmica.⁴ É causada por defeitos no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Este defeito leva a concentrações anormais de cloro nas membranas apicais das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes. Ocorre doença pulmonar progressiva (caracterizada por infecção crônica das vias aéreas e bronquiectasias), insuficiência pancreática exócrina com malnutrição, função anormal das glândulas sudoríparas com aumento dos electrólitos do suor e infertilidade masculina, por disfunção urogenital.

Epidemiologia

É a mais comum das doenças autossômicas recessivas que diminui a esperança de vida na raça branca, sendo uma causa importante de morte na criança, adolescente e adulto jovem nessa população.^{5,6,3} A F.Q. ocorre em cerca de 1 em cada 2500 nascimentos nos EUA, onde surgem cerca de 1000 novos casos por ano.^{4,1} A frequência de portadores de um gene mutado na população Europeia é de um em cada 25 a 30 pessoas.² É rara noutras raças e não tem predominância de sexo.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais característicos na criança são, a tosse persistente, pieira ou pneumonia, o apetite excessivo com mau desenvolvimento ponderal, as fezes pastosas e malcheirosas e a pele de sabor salgado.

Quase todos os doentes têm doença sinopulmonar e a maioria dos homens pós-adolescência têm azoospermia, 85 a 90% têm insuficiência pancreática exócrina.⁶

As primeiras manifestações podem ocorrer logo após o nascimento com o Íleo Meconal (em 7-15%) seguido de insuficiência pancreática com aumento inadequado de peso. Além da malabsorção de gorduras podem ocorrer déficits de proteínas, vitaminas ADEK, zinco, ácido linoleico e potássio,⁷ sinais que devem alertar para a possibilidade do diagnóstico. No primeiro ano de vida, podem ainda surgir as primeiras infecções respiratórias e prolapso rectal (em 20%). O apetite voraz é considerado uma característica do lactente com F.Q. embora deixe de estar presente no doente mais velho, que ingere poucos alimentos.²

A insuficiência pancreática está geralmente presente no início da vida mas pode ser progressiva ao longo da vida. Praticamente todas as outras glândulas exócrinas

Tabela 1 - Envolvimento de órgãos na Fibrose Quística

Órgão	Patogénese	Manifestações Clínicas (Frequência)	Idade habitual de Início
Pulmão	Inflamação/infecção/obstrução	Bronquiectasias (~100%) Bronquite (~100%) Pneumonia (~100%) Pneumotorax (ocasional) Hemoptises (ocasional)	Em todas as idades Em todas as idades Em todas as idades 2ª infância 2ª infância
Vias aéreas superiores	Inflamação/infecção/obstrução	Sinusite (~50%) Pólipos Nasais (~15%)	Em todas as idades Em todas as idades
Intestino	Obstrução	Íleo meconial (10-25%) Equivalente a Íleo meconial (comum) Invaginação (ocasional) Edema hipalbuminemia (ocasional) Prolapso rectal (ocasional)	Nascimento 2ª infância Em todas as idades Em todas as idades 1ª infância
Pâncreas	Obstrução/Fibrose	Malabsorção (80-90%) Diabetes (1-5%)	geralmente lactente > adolescência
Fígado	Obstrução/Fibrose	"Cirrose subclínica" (25-50%) Icterícia neonatal (ocasional)	Em todas as idades Lactente
Vesícula e Vias biliares	Obstrução	Microvesícula Biliar (20%) Obstrução do Cístico (20%) Colestase extrahepática (desconhecida)	Em todas as idades Em todas as idades Em todas as idades
Órgãos reprodutivos	Obliteração do canal deferente Secreções vaginais espessas Hidrocelo / Hérnia	Esterilidade / azoospermia (98%) Diminuição da fertilidade (comum) (ocasional)	Ao nascimento 2ª infância Em todas as idades
Glândulas sudoríparas	Alterações dos electrólitos	Perda de Sal (~100%) Prastração pelo calor (~100%)	Em todas as idades Em todas as idades
Glândulas salivares	Alterações dos electrólitos	(~100%)	Em todas as idades
Retina	Hipóxia/Retinopatia exudativa	distúrbio visuais	Em todas as idades
Ouvidos	Obstrução ouvido médio-farínge	Perda auditiva de condução	Em todas as idades
Coração	Hipóxia, anastomose broncopulmonar	Cor Pulmonale Fibrose	Em todas as idades Em todas as idades
Ossos e Extremidades		Osteoartropatia hipertrófica Clubbing	Em todas as idades Em todas as idades

adaptado de ²

estão afectadas embora em diversos graus de gravidade, assim como todo o sistema gastro-intestinal (tabela 1).

Tratando-se de uma doença que pode afectar a maioria dos sistemas orgânicos, tem ainda particular relevância a elevada frequência de esterilidade masculina por deformidades urogenitais, nomeadamente ausência congénita bilateral do canal deferente (CBAVD).

MANIFESTAÇÕES DE F.Q. NAS VIAS AÉREAS

A doença pulmonar é a maior causa de morbidade e mortalidade. A tosse persistente com melhorias e agravamentos tornando-se progressivamente crónica e produtiva é o principal sintoma das vias aéreas inferiores. As exacerbações vão se tornando cada vez mais frequentes e com menor recuperação da função pulmonar levando à falência respiratória progressiva.

A evolução da doença pulmonar é variável, desconhecendo-se as causas das diferenças desta progressão. Muitos doentes não desenvolvem sintomas respiratórios persistentes durante anos e alguns só têm tosse a partir da adolescência ou adulto jovem. Esta variabilidade da doença respiratória da F.Q. será abordada adiante.

Algumas formas de F.Q. podem ser confundidas por muito tempo com outras patologias das vias aéreas, particularmente asma. Esta questão é importante na prática clínica não só nas crianças como também nos adultos. Nos doentes com F.Q. são relativamente frequentes as crises de pieira e dispneia, que traduzem hiperreactividade brônquica. Muitas crianças com F.Q. têm também evidência de atopia que é de difícil interpretação podendo não estar relacionada com a hiperreactividade brônquica que é frequentemente observada.^{5,4,2} Calcula-se que entre 21% e 56% dos doentes têm uma resposta de broncoconstrição após estímulo com metacolina ou histamina.⁸ A presença de hiperreactividade brônquica em doentes com F.Q. parece estar associada a mais rápida deterioração pulmonar.⁸ É por isso importante identificar os doentes com hiperreactividade das vias aéreas.

As primeiras alterações nas provas de função pulmonar, mesmo com doença mínima, ocorrem nas pequenas vias aéreas com limitações no fluxo expiratório e hiperinsuflação com aumento da relação RV/TLC.^{4, 2} A progressão da doença leva a alterações da FVC e FEV1 que podem ser reversíveis ou não com broncodilatadores.

Os testes mais úteis para acompanhar a evolução da doença são a medição dos volumes pulmonares (que mostra um precoce aumento do volume residual) e a espirometria (especialmente a expiração forçada e o FEF25-75%).²

A doença das vias aéreas superiores é uma constante na F.Q.^{4,2} A rinite é comum, os pólipos nasais surgem em 15-20% sendo na criança um sinal de alerta para o diagnóstico de F.Q. A sinusite é quase universal como

achado radiográfico e é também muito frequente a colonização crónica com patógenos.

Os microorganismos implicados nas infecções respiratórias são um das principais características da F.Q., com enorme importância não apenas no acompanhamento destes doentes ou no seu prognóstico, mas mesmo na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos implicados. Inicialmente o mais importante é o *Staphylococcus aureus* (S. aureus) e também o *Haemophilus influenzae* (H.i.), depois ocorre a típica colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) que é um marcador da progressão da doença. Mais tarde surgem estirpes mucosas, principalmente de P.a., raras noutras doenças.

Outros microorganismos importantes e pouco comuns fora da F.Q. incluem a *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*, *B. gladioli*, *Aspergillus fumigatus* (A.f.) e micobactérias atípicas.⁶

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos o diagnóstico F.Q. é suspeitado quando uma ou mais das manifestações típicas estão presentes e é confirmada por um teste de suor positivo. Dadas as consequências que este diagnóstico acarreta o diagnóstico de certeza deve basear-se: na presença de uma ou mais manifestações clínicas; história familiar de F.Q.; rastreio neonatal positivo e adicionalmente de evidência laboratorial de alteração do CFTR documentada por mais de um teste de suor, identificação de duas mutações ou demonstração “*in vivo*” de alterações de transporte iónico no epitélio nasal.^{6,3}

Teste do Suor

O teste do suor é desde a sua introdução em 1959 o teste “*gold standard*” no diagnóstico da F.Q.. Apesar de existirem vários métodos qualitativos e quantitativos de aferição do sódio e cloro do suor, a quantificação do cloro pela iontoforese quantitativa com pilocarpina (método de Gibson e Cook) será o mais aconselhável.²

São testes relativamente complexos e demorados e pelas suas implicações deverão ser realizados em centros em que sejam feitos frequentemente e com bom controlo de qualidade.^{5,2} O limite superior do normal é de 60 mmol/litro (ou mEq/L), mas valores acima de 50 são já suspeitos e devem ser repetidos. A inversão da normal relação sódio/cloro pode ser útil nos casos duvidosos.

Outras doenças podem estar também associadas a electrólitos elevados no suor.^{5,2} Podem ocorrer falsos positivos em situações de doença de Addison, displasia ectodérmica, diabetes insipidus nefrogénico, deficiência de glucose-6-fosfatase, hipotiroidismo, mucopolisacarídeos e malnutrição.

Em algumas crianças com formas mais frustradas nos primeiros anos de vida podem ter valores inferiores a 60 que posteriormente poderão atingir valores diagnósticos.²

Têm sido bem descritos casos de doentes apenas com manifestações de doença pulmonar desenvolvendo bronquiectasias, doença obstrutiva progressiva e colonização por P.a., que apresentam valores normais da prova de suor.⁹ 1-2% dos doentes apesar deste quadro típico têm provas de suor persistentemente normais.

Por outro lado crianças com testes de suor positivos e sem evidência clínica nem laboratorial de infecção pulmonar e insuficiência pancreática devem ser considerados como portadores de uma variante ligeira de F.Q..²

Análise Genética e Condutividade Eléctrica Transepitelial

A capacidade de detecção de mutações do gene CFTR e de medir as propriedades bioeléctricas através dos epitélios aumentou muito a identificação de variações clínicas na F.Q., nomeadamente nos casos de provas de suor inconclusivas.⁶

A análise do DNA por fenotipagem é actualmente utilizada para o diagnóstico de F.Q., no entanto, devido ao elevado número de mutações nem todas as mutações são detectadas. Assim é um teste muito específico mas poderão ocorrer falsos negativos. A análise genética pré-natal, pode ser útil e conclusiva se a família estiver geneticamente estudada e os resultados forem conclusivos em cada caso.¹⁴

O diagnóstico de F.Q. poderá ser suportado pela medição de voltagem transepitelial nasal e genotipagem. No entanto os métodos de condutividade eléctrica são ainda considerados pouco fidedignos como teste único de diagnóstico definitivo.⁵

Despiste neonatal

Em alguns países o diagnóstico pode ser feito no período neonatal devido a programas de despiste que utilizam a medição de tripsina imunorreactiva em gotas de sangue secas.^{6,10} O diagnóstico precoce tem sido recentemente associado a melhoria do estado de nutrição, menor morbidade e deterioração pulmonar (mais lento declínio do FEV1). Em Portugal já foi efectuado mas foi abandonada pela sua baixa rentabilidade.

Outros Meios Auxiliares de Diagnóstico

Outros exames auxiliares podem estar envolvidos na clarificação inicial do diagnóstico nomeadamente o estudo da função pancreática (doseamento de elastase e quimotripsina fecais) e a análise do sémen no adolescente ou adulto. A detecção de azoospermia é por vezes, o dado que faz levantar a hipótese de F.Q. em casos com formas ligeiras de doença.²

Crítérios de diagnóstico

Apesar do aumento do número de casos atípicos e de condições clínicas associadas a mutações do CFTR, o diagnóstico continua a basear-se em critérios clínicos.

Para que o diagnóstico seja aceite Kerem³ propõe que pelo menos um critério de cada uma de duas classes esteja presente:

Classe A -1) Manifestações pulmonares típicas;

2) Manifestações gastro-intestinais típicas;

3) História de F.Q. na família imediata;

Classe B -1) Concentração de Cloro no suor maior que 60 meq/L, 2) Identificação de duas mutações no par de alelos do gene CFTR.

Aqueles autores sugerem que doentes sem manifestações típicas da doença, mas que sejam portadores de uma ou duas mutações de CFTR sejam diagnosticados como tendo *doença associada a CFTR*.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é variável, mas são de salientar o aumento de sobrevivência conseguido nas últimas décadas parecendo estar relacionada com a criação de centros de referência de F.Q., como foi referido anteriormente. A doença pulmonar é responsável pela maior parte da morbidade e mais de 90% da mortalidade na F.Q..

Os três indicadores mais importantes de progressão da doença são provavelmente os testes de função pulmonar, a persistência de tosse e a velocidade de crescimento.² O FEV1 é o melhor marcador preditivo de mortalidade. Também os "scores" de forma física, o estado nutricional e a microbiologia pulmonar são, para cada idade, fortes preditivos de mortalidade.^{10,2}

Os factores associados com maior longevidade não são totalmente conhecidos, mas vários factores parecem estar associados a melhor prognóstico. Assim terão benefícios na sobrevivência:² os doentes do sexo masculino, com suficiência pancreática, sem colonização com P.a. mucóide, cuja apresentação surja com sintomas gastrointestinais, com bom apoio familiar e que cumpram o tratamento. O prognóstico parece melhorar com frequentes consultas em ambulatório e tratamento agressivo.

Em mais 95% a morte surge por complicações resultantes da infecção pulmonar com uma combinação de falência respiratória e Cor Pulmonale.^{11,4}

DIVERSIDADE FENOTÍPICA

Genética

A F.Q. é uma doença autossómica recessiva resultante de mutações no braço longo do cromossoma 7. O CFTR (Regulador transmembrana da F.Q.) é o gene atingido, tem aproximadamente 230 kb de DNA e 27 exons, codifica uma proteína do mesmo nome com 1480 aminoácidos que funciona como um canal de cloro regulado por AMPc na membrana apical das células epiteliais. Estão detectadas mais de 750 mutações deste gene. A mutação mais frequente, que representará 66% dos cromossomas

afectados em todo o mundo, é a deleção de 3 bases que resulta na ausência de fenilalanina na posição 508 (DF508).⁴ As restantes mutações são raras, a segunda mutação mais comum (G542X) tem uma frequência relativa de 2,4%.³ As mutações variam com a etnia, assim a principal mutação (DF508) está presente em 75% dos americanos e ingleses, 50% em Espanha; 34% em Itália.⁵

CFTR: estrutura e funções

O CFTR é uma proteína de cadeia única com 1480 aminoácidos, formada por 5 partes principais ou domínios. Funciona como um canal iónico regulado por AMPc, e é também uma proteína reguladora dos canais de sódio.¹²

Como veremos o modo como este canal actua “*in vivo*” no epitélio respiratório, alterando o fluído à superfície das vias aéreas, não é ainda bem conhecido, existindo mesmo hipóteses contraditórias. Para além do papel no fluxo iónico têm sido propostas outras funções para o CFTR que explicariam melhor as características clínicas da F.Q.: a) acção na fagocitose da *Pseudomonas aeruginosa* (P.a) sendo mesmo o receptor celular que medeia a ingestão desta bactéria;^{4,13}; b) alteração dos glicídeos da superfície epitelial (nomeadamente aumento de asialoglicoproteína) favorecendo a adesão bacteriana (P.a.) ao epitélio.^{14,13,15}

Classes de defeitos do CFTR

As mutações no gene do CFTR, podem ser agrupadas em 5 classes (fig 1) de acordo com as alterações que provocam na proteína CFTR.^{6,3} As estratégias terapêuticas a utilizar com vista a compensar estes defeitos terão de estar adaptadas a cada uma destas classes. Nas mutações de classe I ocorrem defeitos na síntese de proteínas; na classe II há paragem no processamento das proteínas que são degradadas antes de atingirem a membrana; na classe III a regulação do CFTR é defeituosa e apesar de estar na membrana o CFTR não é estimulado total ou parcialmente

pelo ATP; na classe IV há má condução do cloro pelo canal apesar da ligação do AMPc e a classe V recentemente proposta está relacionada com a quantidade insuficiente de RNAm, da sua transcrição ou de proteína levando a síntese reduzida de CFTR.

A deleção de DF508, presente na maioria dos casos de F.Q., resulta num defeito do tráfego intracelular,¹⁴ ou seja um defeito de classe II: a proteína alterada não consegue sair do retículo endoplasmático, porque fica dobrada de forma incorrecta, com estrutura tridimensional imperfeita, pelo que é marcada para ser degradada.

VARIABILIDADE FENÓTIPICA

As formas de apresentação de F.Q. são muito variáveis: desde o lactente com infecção respiratória que rapidamente progride para insuficiência respiratória, até ao adulto jovem sem doença pulmonar ou doença mínima que, num estudo por infertilidade, apresenta azoospermia obstrutiva. A idade do diagnóstico estende-se do primeiro dia de vida até à meia idade.²

Analisando-se os doentes de um único grande centro de acompanhamento de F.Q. (com a consequente estabilidade de factores como o tratamento) encontrou-se uma grande variação na rapidez do declínio da função pulmonar, sugerindo a existência de subgrupos que deverão ser identificados, pois têm diferentes prognósticos.¹⁰

O envolvimento dos outros órgãos também varia, embora menos que a doença pulmonar. É o caso da doença pancreática, em que apenas 15% dos doentes têm suficiente função pancreática exócrina que permite uma digestão normal.³ Mesmo na fertilidade masculina encontram-se diferenças, pois embora a maioria não sejam férteis devido à ausência congénita bilateral do canal deferente (CBAVD), têm sido descritos diversos casos de doentes férteis.

RELAÇÃO GENÓTIPO/FENÓTIPO

A concordância intrafamiliar da doença pancreática, sugeriu forte influência genética, por isso a relação genótipo/fenótipo tem sido muito estudada.³ Estas relações são complicadas pelo elevado número de mutações e as possíveis interações entre essas mutações, o ambiente e outros modificadores genéticos.

Alguns autores propõem três grupos de fenótipos - grave, ligeiro e variável (tabela 2).^{3,16} Parece já claro que a maioria das mutações estão associadas a doença grave (tabela 3). A grande parte dos doentes apresentam duas mutações graves, que resultam num fenótipo de insuficiência pancreática. Praticamente só nestes casos é que se observam o íleo meconial, diabetes ou doença hepática secundários a F.Q., no entanto não há associações específicas de mutações graves a cada uma destas complicações. Doentes homozigóticos para a mutação F508 têm um fenótipo grave, associando-se fortemente a

Figura 1 - Classes de defeitos. CFTR, Adaptado de ⁶

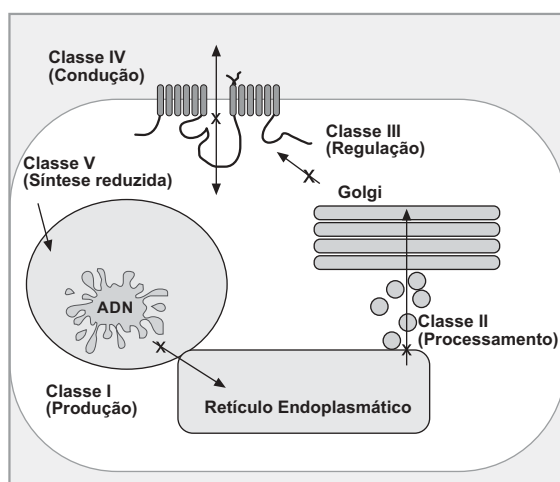


Tabela 2 - Características clínicas dos fenótipos grave e ligeiro

	Fenótipo Grave	Fenótipo Ligeiro
Tipo de Mutação	Duas mutações graves	Pelo menos uma mutação ligeira
Idade de diagnóstico	Precoce (geralmente < 1 ano)	Tardio (geralmente > 10 anos)
Função pancreática	Insuficiente mais de 95% dos casos	Suficiente 70-80% dos casos
Estado nutricional	mau	bom
Íleo meconial	Incidência elevada	Ausente
Níveis de Cloro no suor	Altos (> 80 meq/L)	Geralmente 40-80 meq/L
Função Pulmonar	variável	Variável
Fertilidade masculina	Nenhuma	Possível

adaptado de ³

Tabela 3 - Classificação das mutações segundo a gravidade dos fenótipos

Grave	Ligeira	Muito variável
1078delT	R117H	G85E
F508	A455E	R334W
1717-1G > A	3849 + 10kb C > T	5T
G542X	R347H	R347Prof.
G551D	R352Q	
R553X	2789 + 5G > A	
621 + 1G > A		
W1282X		
N1303K		
1811 + 1,6kb A > G		
1677delTA		

adaptado de ³

insuficiência pancreática, embora a doença pulmonar possa variar consideravelmente.^{6, 3, 16}

A doença ligeira está associada a poucas mutações que, geralmente resultam em defeitos do CFTR das classes IV e V. Os doentes com pelo menos uma mutação não grave são mais velhos quando se faz o diagnóstico, têm níveis de cloro no suor mais baixos, melhor estado nutricional; destes 60 a 70% têm suficiência pancreática, contrariamente ao conjunto dos doentes com F.Q. (10 a 15%).

Cerca de 50% dos casos com provas de suor normais têm uma mutação CFTR 3789+ 10kb G->t³.

Embora seja a função pancreática a mais concordante manifestação entre doentes da mesma família, a classificação não deve ser feita apenas pela função pancreática, pois nem todos os doentes portadores de mutações ligeiras têm suficiência pancreática.^{6, 3, 16}

A relação entre o genótipo e o aparelho respiratório é menos evidente pois na maioria dos genótipos há variabilidade significativa, sendo imprevisível a evolução da doença pulmonar^{6, 3, 16}. É importante salientar que existe, em algumas mutações quer graves quer ligeiras, uma ainda maior variação na extensão do envolvimento pulmonar. Estas mutações podem ser consideradas num terceiro fenótipo com apresentação clínica extremamente variável, de que é exemplo a mutação G85E em que todos os parâmetros estudados podem ser muito diversos.

Outra influência genética associada a elevada variabilidade fenotípica é a expressão do alelo 5T.³ Esta

variação ocorre numa região não codificada do CFTR, o intrão 8, conhecido como politracto T (pois pode ter 5, 7 ou 9 timidinas) e relaciona-se com o "splicing" (clivagem) do CFTR. O alelo 5T permitirá um maior número de erros nesse processamento, resultando em CFTR não funcionais. Esta mutação ocorre quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes associados a outras mutações, recentemente foi também associado a doentes com F.Q. (tanto atípica como típica), sem outras mutações detectáveis. A análise da apresentação clínica indica que estes doentes têm doença respiratória que se apresenta como asma, polipose nasal, sinusite crónica, bronquite crónica, ou bronquiectasias. Assim o alelo 5T pode ser considerada uma variante ou uma mutação associada com uma variabilidade extrema na apresentação clínica: desde o indivíduo normal e fértil, doentes com CBAVD, até um fenótipo clínico atípico ou mesmo típico de F.Q..

É de notar que os mecanismos moleculares subjacentes às variações clínicas não são bem compreendidos.^{3,16} A variabilidade da doença pulmonar poderá estar relacionada em alguns casos com diferenças em alelos envolvidos no transporte do CFTR mutante até à superfície celular. Também os efeitos das mutações sobre a regulação de outros canais iónicos epiteliais pode resultar em fenótipos mais ou menos graves.⁶ Assim para além das mutações CFTR implicadas o envolvimento dos órgãos alvo será devido a outras diferenças quer genéticas, quer ambientais mal conhecidas.

FORMAS ATÍPICAS / COM EXPRESSÃO INCOMPLETA

A identificação dos genes de CFTR permitiu confirmar o diagnóstico de F.Q. em muitos doentes que apresentam envolvimento típico de F.Q. num órgão alvo mas com provas de suor normais. Alguns autores descreveram as características clínicas da F.Q. atípica:³ 1) os sintomas podem começar na infância mas a doença só é clinicamente significativa após os 10 anos de idade, 2) há sobrevida até à idade adulta, 3) presença de doença sinopulmonar, 4) suficiência pancreática, 5) valores normais de cloro no suor. A F.Q. atípica ocorrerá em cerca de 2% dos doentes e algumas características são comuns ao fenótipo ligeiro da F.Q..⁶ Outros doentes podem apresentar doença de um só órgão como cirrose biliar, polipose nasal gigante, etc. Estes doentes devem ser referenciados para estudo genético do CFTR.

OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS A MUTAÇÕES DO CFTR

Vários estudos têm observado frequências desproporcionadas de mutações no gene CFTR em algumas patologias (tabela 4). São exemplo a ausência congénita bilateral de vasos deferentes, a ABPA e mais recentemente a pancreatite crónica.¹⁷

Tabela 4 - Doenças relacionadas com o gene CFTR

Doença	Manifestações comuns a F.Q.	% de doentes com pelo menos uma mutação CFTR
CBAVD	ausência bilateral vas deferens	73% _a ; 75% _a
CUAVD	ausência unilateral vas deferens	43% _b
Bronquiectasias difusas	dilatação anormal dos brônquios	60% _c ; 12.5% _d ; 32% _a
Bronquiectasias com Cl ⁻ aumentado no suor	dilatação anormal dos brônquios e níveis aumentados de Cloro no suor	31% _e
Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)	asma alérgica; esputo viscoso; rolhões mucosos	54% _a
Bronquite crónica por Pseudomonas	sinusite crónica	
polipose nasal	20% _a	
Hipersecreção bronquica crónica	secreção anormal de muco	9.2% _e
Polipose nasal	pólipos nasais	6.2% _f
Hypertripsinemia neonatal transitória	Níveis elevados de tripsina imunoreactiva (IRT)	6% _e

a- números baseados no despiste completo de mutações CFTR (incluindo IVS8:5T) por vários métodos; b- Teste de 3 mutações (ΔF508, R117H e R75Q); c- sequenciação directa de exões NBF1; d- as mais comuns mutações CFTR (não especificadas); e- só [Delta]F508; f- 8 mutações (ΔF508, ΔI507, ΔI10H, R117H, 621+1G->T, N1303K, G551D e R553X). Adaptada de³

Um grupo de doentes que apresenta unicamente ausência congénita bilateral dos vas deferens (Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens- CBAVD) ou outras formas de azoospermia obstrutiva, têm, na sua maioria, mutações num ou nos dois genes CFTR ou uma mutação 5T no intrão 8 do CFTR.⁶ Geralmente não têm evidência de outras manifestações e o teste de suor pode ser normal, intermédio ou aumentado.

Na CBAVD 10-20% de todos os doentes têm duas mutações do CFTR (pelo menos uma delas ligeira), 40-60% têm uma mutação e em 30-50% não se encontraram mutações. Outros estudos verificaram que 30-40% dos doentes com CBAVD têm a variante de “*splicing*” 5T enquanto na população geral a variante 5T está presente em apenas 3-5%.³ Nestes doentes com CBAVD e variante 5T, observaram-se frequências aumentadas de doença respiratória.

Friedman³ verificou também que a presença do alelo 5T é cerca de 3 vezes menos frequente na população em geral do que no conjunto dos doentes que apresentam doenças pulmonares e dos seios perinasais mal definidas. Para este autor esta associação do alelo 5T a sinusite poderá mesmo ser um dos factores implicados em alguns casos desta patologia.

Síndrome de Aspergilose Bronco Pulmonar Alérgica (ABPA)

Desde 1965 que se observa a susceptibilidade dos doentes com F.Q. desenvolverem Aspergilose Bronco Pulmonar Alérgica (ABPA).^{4, 18} O diagnóstico atempado e a rápida instituição de corticoesteróides sistémicos é fundamental, mas é difícil pela semelhança de muitos sinais clínicos e laboratoriais não só entre a ABPA e a F.Q. como também entre doentes com F.Q. com ou sem ABPA. Em comum, além das manifestações respiratórias (dispneia, pieira, pequenos pontos negros de Aspergillus na expectoração, bem como sangue e por vezes eosinófilos), os doentes com F.Q. podem ter atopia, positividade dos testes cutâneos (até 66%) para Aspergillus

fumigatus (Af), precipitinas positivas para Af (até 33%), IgE total elevada, anticorpos específicos IgE e IgG para Af, infiltrados pulmonares e bronquiectasias. A positividade destes sinais em doentes com F.Q. sem ABPA pode ir dos 42% aos 68%. Na tentativa de distinguir entre a presença de alergia a A.f. e ABPA em doentes com F.Q., Nikolaizik¹⁹ propõe a avaliação da serologia para o alergénio recombinante I/a do A.f. (rAsp f I/a), tendo encontrado uma elevada sensibilidade e especificidade na detecção de ABPA. A resposta aos corticoesteróides orais pode também dar indicações com à presença de ABPA.

Sabe-se que o Af coloniza o tracto respiratório dos doentes com F.Q. (até 50%), mas a sua contribuição para a doença pulmonar é desconhecida.^{4,18} Alguns dados parecem indicar que a simples presença de Af nas secreções respiratórias na F.Q. não será um factor de risco independente para a doença pulmonar avançada,^{20,18} enquanto trabalhos de Wojnarowski e colaboradores²¹ sobre a relação da sensibilização a Af e a função pulmonar sugerem, que em crianças com F.Q., a sensibilização a Af, na presença de valores aumentados de IgE total está associado a piores funções pulmonares.

Há divergências importantes quanto à prevalência de ABPA na F.Q. (de 0,9 a 11%) o que traduz, por um lado a dificuldade diagnóstica e a importância da correcta avaliação clínica e por outro, a importância de não diagnosticar ABPA só por evidências serológicas. De salientar que em estudos longitudinais se observou a normalização espontânea (sem tratamento) dos vários parâmetros imunológicos de sensibilização a Af em 11 a 64% dos doentes consoante o parâmetro avaliado.^{4,20,18}

DIAGNÓSTICO NO ADULTO

Tem sido observado um número crescente de casos diagnosticados na idade adulta. Num inquérito qualitativo em 76 doentes com idades entre 20 e 69 anos recém diagnosticados com F.Q.,²² constatou a impressão clínica de vários autores: as características dos doentes

diagnosticados na idade adulta são consideravelmente diferentes em das dos diagnosticados na infância. Dos doentes estudados 69% não tinham qualquer parente com diagnóstico de F.Q.; cerca de metade foi diagnosticada após queixas respiratórias (pneumonia, asma, bronquite, hemoptises) e outro quarto com queixas respiratórias e gastro-intestinais associadas. 50% classificava a sua doença ligeira, 39% moderada e 11% grave. Estes doentes tiveram por vezes o diagnóstico significativamente atrasado porque os médicos duvidavam da possibilidade diagnóstica naqueles doentes “saudáveis” até uma idade tão tardia. Alguns tinham sintomas ligeiros e vagos como fadiga, “gripe todos os anos” ou “colite”, até que um evento levou ao estudo mais aprofundado. O maior grupo de doentes tinham sintomas importantes como dispneia, tosse crónica, infecções respiratórias, ou obstrução intestinal, tendo sido diagnosticado como tendo asma, bronquite, colite ou alergias. Destes doentes só cerca de 16% eram homozigotos para a mutação F508 (classe II de defeito do CFTR) em contraste com os 67,5% dos doentes com F.Q. registados nos EUA.

AVANÇOS PATOGENIA DA F.Q. NO APARELHO RESPIRATÓRIO

Em 1998 Racker terá afirmado¹⁵ “qualquer um que reveja actualmente a literatura sobre F.Q. e não fique confuso, está confuso”. Esta afirmação adequa-se particularmente bem às questões relacionadas com a patogenia do envolvimento do aparelho respiratório. Esta patogenia envolverá principalmente 3 componentes (fig 2): 1) alterações hidroelectrolíticas, depuração e aparelho mucociliar, 2) infecção e colonização selectiva, 3) inflamação e resposta imunológica. Estes elementos têm ainda de ser relacionados com o defeito básico do CFTR.

Figura 2 - Patogénese da doença pulmonar na F.Q.



Os mecanismos que causam a doença respiratória na F.Q. são pouco compreendidos e as relações entre a inflamação, a infecção e as alterações do CFTR continuam por esclarecer.

O conhecimento que os epitélios com F.Q. têm um transporte de electrólitos alterado explica as anormalidades em vários órgãos como as glândulas sudoríparas, o pâncreas, o canal deferente, e o intestino.¹⁵

A hipótese central na patogenia da F.Q. nas vias aéreas tem sido que o transporte anormal de Cloro e Sódio produz secreções desidratadas de difícil depuração. No entanto, ao contrário de outros órgãos, nos pulmões não têm sido demonstradas alterações qualitativas no muco brônquico antes de infecção.¹⁵ As infecções das vias aéreas e a inflamação levam à excessiva secreção de muco, que associando-se à má depuração mucociliar e aos rolhões de muco causam progressivas bronquiectasias levando no final a insuficiência respiratória.

Acredita-se hoje que a lesão tecidual resultante da inflamação das vias aéreas tem um papel major na patogénese da F.Q..²³ A inflamação neutrofílica crónica, exagerada mas ineficaz poderá resultar tanto de uma alteração imunológica directamente dependente do CFTR anormal como ser consequência do estímulo infeccioso. A actividade das enzimas dos neutrófilos, presentes em quantidades que não são antagonizáveis pelas anti-proteases pulmonares, interferem com os mecanismos imunológicos locais, impedem a remoção das bactérias e lesam directamente o epitélio brônquico e parênquima pulmonar, contribuindo para as características bronquiectasias.²³

O declínio progressivo da função pulmonar dever-se-á assim a um círculo vicioso de obstrução das vias aéreas, infecção e inflamação.

Recentemente têm surgido dados que suportam novas hipóteses sobre o papel do CFTR na patogénese da doença pulmonar da F.Q.. Começa a ser compreendido porque é que as alterações do CFTR levam a infecção crónica das vias aéreas e não provocam infecção em qualquer dos outros órgãos atingidos. A alteração da função do CFTR levará a um defeito das defesas inatas pulmonares.

Existem actualmente 3 modelos que tentam explicar a interacção entre a P.a., o principal patógeno e o epitélio respiratório na F.Q..^{24,25} 1) aumento dos receptores asialo GM1 com aumento da ligação de P.a 2) perda do CFTR que actua como receptor para a P.a., levando à falha de fagocitose da bactéria e 3) disfunção do sistema de defensas resultante do conteúdo alterado de Cloro no fluido das vias aéreas.²⁶

A colonização das vias aéreas pelos microorganismos característicos da F.Q. será um processo com vários passos. A selecção inicial ocorrerá provavelmente por ligação directa entre o defeito do CFTR e os mecanismos de defesa inatos (o transporte mucociliar, a fagocitose macrofágica, as defensas, citocinas, proteínas do surfactante, e outros factores bacteriostáticos/cidas).

A simples insuficiência da depuração mucociliar não explica o restrito e peculiar número de patogéneos na F.Q. nem as marcadas diferenças com outras patologias com

depuração inadequada como os síndromes de discinesia ciliar.

Composição do líquido da superfície das vias aéreas, defensas e infecção.

As mutações no gene CFTR alteram o canal de cloro regulado por AMPc formado pela CFTR e interferem com a regulação de outros canais iónicos.⁶ Parte da patogénese da doença pulmonar na F.Q. resultará de alterações de volume/composição do líquido superficial das vias aéreas (LSVA) que predispõe à infecção.

A composição do LSVA reflecte a actividade funcional das glândulas de superfície e submucosas, o transporte iónico epitelial e a permeabilidade à água. Esta composição do LSVA tem um papel chave na depuração mucociliar e nas defesas das vias aéreas,²⁷ mas não está ainda clara a forma como as propriedades de transporte iónico das células das vias aéreas contribuem para essas defesas.²⁸

Vários modelos tentam explicar a ligação entre a composição do LSVA e a infecção.²⁹ 1) a retenção de secreções devido à sua desidratação por absorção isotónica acelerada de sal e água - para alguns autores o transporte iónico modifica a eficácia da depuração mucociliar regulando quer o volume quer a composição iónica do LSVA. A absorção acelerada de volume de líquido isotónico diminui a depuração mucociliar comprometendo as defesas pulmonares, sendo este mecanismo provavelmente importante numa fase posterior da doença. Outra hipótese com origem neste modelo realça o papel da força iónica do LSVA - o epitélio regularia a composição iónica mas não o volume do LSVA ocorrendo absorção acelerada de sal mas não de água pelo que a composição do líquido será hipotónica, o que diminui ou impede a função neutrofílica. 2) Um modelo alternativo,^{30,15} considera fundamental o efeito inibidor de elevadas concentrações de Cloro (líquido hipertónico) sobre factores antimicrobianos das vias aéreas - a perda dos canais de cloro CFTR diminuiria o transporte transepitelial de cloro provocando aumento da concentração de sal no líquido de superfície das vias aéreas que interferiria com as actividades protectoras de moléculas antimicrobianas (como a inactivação da defensiva beta 1 humana - HBD-1).³¹

Boucher demonstrou que na presença de concentrações elevadas (120 mM) de NaCl, o epitélio normal comporta-se como o epitélio com F.Q., não matando as bactérias.³⁰ Por outro lado na presença de concentrações baixas de NaCl o epitélio com F.Q. comporta-se como o normal eliminando-as.

Assim embora a diferença entre o LSVA normal e da F.Q., pareça ser a concentração de sal, não é ainda claro se o epitélio das vias aéreas regula o volume e a composição iónica do LSVA ou apenas a composição iónica.¹⁵ Os diferentes modelos que relacionam a composição do LSVA com a infecção são profundamente diferentes o

que tem implicações directas nas estratégias terapêuticas que pretendem normalizar o líquido da superfície das vias aéreas.

Aparelho Mucociliar

A importância da função do aparelho mucociliar na doença pulmonar estabelecida é evidenciada pela eficácia da redução da viscoelasticidade do muco nas manifestações da doença,³² como demonstrou a dornase alfa (DNase) - a desoxirribonuclease recombinante humana que digere o DNA dos restos celulares presentes na expectoração. O DNA dos neutrófilos senescentes altera a viscoelasticidade do muco, comprometendo a depuração mucociliar e promovendo a obstrução das vias aéreas.³⁰ A infecção crónica por si só causa deterioração persistente do aparelho mucociliar, tornando-o eventualmente ineficaz.³³ Os produtos bacterianos são demonstravelmente secretagogos de muco e inibidores do batimento ciliar levando à redução da depuração mucociliar. Também a tosse nas exacerbações agudas é comprovadamente um mecanismo compensatório eficaz, enquanto o aparelho mucociliar recupera. A tosse crónica pode por si só lesar este aparelho mucociliar.

Inflamação ou Infecção como evento primário?

Na F.Q. existe um estado de inflamação neutrofílica crónica que é a grande responsável pela destruição pulmonar. A resposta imunológica pulmonar está alterada. Esta alteração imunológica poderá ser secundária à infecção ou depender directa ou indirectamente do próprio defeito do CFTR. Os lavados bronco-alveolares (LBA) têm sido utilizados na tentativa de saber qual o primeiro evento.

Trabalhos de Armstrong²³ observaram que lactentes com F.Q. (diagnóstico por rastreio neonatal) sem história de infecção têm lavados broncoalveolares com as mesmas características que os controlos. Em crianças mais velhas a presença de marcadores de inflamação relacionava-se com a persistência de infecção estando estes diminuídos na ausência ou após infecção. Os mesmos autores tinham demonstrado previamente que logo nos primeiros meses ocorre infecção pulmonar. Assim alguns estudos em LBA de lactentes indicam a relação próxima entre a presença de patogéneos nos brônquios e o influxo de células inflamatórias. Outros trabalhos, mostraram inflamação sem infecção aparente. Balough³⁴ encontrou concentrações elevadas de IL1, IL8, TNF-alfa, no lavado de 14 crianças seguidas com F.Q. sem doença pulmonar demonstrável. Khan corroborou estes achados com evidências de inflamação sem infecção (culturas negativas). No entanto, níveis indetectáveis de bactérias poderão ser suficientes para provocar uma profunda resposta inflamatória, começando o ciclo vicioso de infecção, inflamação, muco viscoso e lesão pulmonar.

Estes trabalhos indicam que a inflamação e a infecção ocorrem muito cedo na F.Q.. Três situações podem ocorrer:

1) a inflamação precede a infecção; 2) as bactérias estão presentes abaixo dos limites de detecção; 3) a inflamação foi iniciada pela infecção mas erradicou o microorganismo.

Foram formuladas 2 hipóteses²⁴ que poderão co-existir e mesmo interagir. A) Via exógena: o evento inicial seria a colonização bacteriana (com normal função inflamatória anterior). O hospedeiro permite a anormal colonização ou falha na eliminação dos microorganismos de forma selectiva, correspondendo às alterações do CFTR que foram descritas. A colonização por P.a., uma vez presente mantém a inflamação neutrofílica crónica, levando a uma imunomodulação em que a IL8 tem um papel principal, de que resulta o influxo intenso de neutrófilos e a formação de imunocomplexos. Os neutrófilos acumulados nas secreções purulentas são activados e desgranulam de forma ineficaz na presença das formas mucóides de P.a. A elastase e outros produtos dos neutrófilos estão presentes em quantidades aumentadas que ultrapassam a actividade dos mecanismos anti-proteolíticos levando à destruição do parênquima. Por outro lado os elementos das estruturas dos neutrófilos, como o DNA e a actina aumentam a viscoelasticidade da expectoração. Esta hipótese não explica o porquê deste aparecimento precoce e persistência irreductível de inflamação neutrofílica pois a inflamação neutrofílica ocorre noutras patologias observando-se mesmo níveis idênticos de neutrófilos e IL8 em crises agudas de asma. B) Via endógena: O aparecimento precoce e a má correlação entre índices de infecção e estado clínico levam a considerar outras interpretações da origem da inflamação. Esta hipótese considera que primariamente o estímulo infeccioso não é necessário. É de salientar que o CFTR tem também funções nos linfócitos T, que caracteristicamente estão cronicamente activados na F.Q., mas produzem menos de metade de IL10, (citoquina com funções anti-inflamatórias). As células epiteliais, mononucleares e granulocíticas têm uma resposta pro-inflamatória excessiva quando activadas, que poderão estar relacionadas com uma as baixas quantidades de IL10 nas secreções e células epiteliais das vias aéreas com F.Q.. O mecanismo dependente do CFTR que apoiaria a hipótese (da via endógena) está ainda mal definido.

Além dos linfócitos T observam-se respostas alteradas dos neutrófilos na inflamação incluindo desgranulação facilitada (o mesmo se passa com os eosinófilos) e redução da produção de L-selectina após estimulação.³⁵

O pulmão é o único órgão que sofre infecções recorrentes e inflamação na F.Q., o que aponta para um defeito local das defesas pulmonares.^{36,35} Os mecanismos imunológicos sistémicos não parecem intrinsecamente alterados, mas são incapazes de funcionar adequadamente no ambiente pulmonar alterado.

Descrição da Inflamação e imunologia na F.Q.

Além das características da inflamação da F.Q. já focadas anteriormente como o aumento de múltiplas

citoquinas nas vias aéreas (IL1beta, TNF alfa, IL6),^{37,34,38} os seus antagonistas naturais (antagonista do receptor de IL1, fragmentos solúveis de receptor de TNF) estão muito menos aumentados. Assim a relação agonistas/antagonistas está muito aumentada.

Existem dados que sugerem que os macrófagos na F.Q. permanecem reactivos aos produtos bacterianos, podendo ser importantes na sustentação da inflamação no pulmão da F.Q. Assim, expressam níveis aumentados de RNAm de IL8 e mais tarde, nos processos de fibrose, regulam a secreção de factores de crescimento.³⁹ As células epiteliais terão também um papel importante em especial por produzirem menos IL10.³⁷ A “*down regulation*” da secreção de IL10 poderá ser tão importante na determinação da inflamação, como o aumento da produção de IL6 e IL8.

Trabalhos de Salva^{34,40} observaram que os níveis de sICAM-1 na expectoração estavam diminuídos nas infecções pulmonares agudas. Poucos estudos encontraram correlações entre as concentrações de citoquinas e os estado clínico na F.Q.. Assim os dados quanto a sICAM-1 dão esperança quanto à sua possível utilização no seguimento do estado clínico dos doentes com F.Q..

A elastase neutrofílica está presente em quantidades que ultrapassam todas as defesas anti-proteolíticas,²⁴ levando à destruição do parênquima e às características bronquiectasias. Também induz a produção de IL8 pelas células epiteliais, estimula a produção de muco, altera a actividade ciliar e leva à lesão epitelial. As metaloproteases e os oxidantes dos neutrófilos também contribuem para a destruição. Os neutrófilos produzem ainda citoquinas (IL1,IL8,TNF-alfa) que contribuem para a manutenção da inflamação.

A presença continua do antigénio e do anticorpo de P. a. poderá levar a doença por imunocomplexos com libertação de peptídeos inflamatórios que lesem as células.² A possível importância deste fenómeno é apoiada pelos elevados níveis de imunocomplexos e complemento activado nas secreções respiratórias, sangue e outros tecidos. Verificou-se maior mortalidade em doentes com maiores níveis de imunocomplexos circulantes ou consumo de complemento. É no entanto necessário confirmar se estes imunocomplexos contribuem directamente para a lesão pulmonar.

RESUMO

Novos conceitos

Estamos num tempo de avanços sem precedentes no mecanismo de patogénese, resultando em novos conceitos, em que o jogo das interrelações entre a infecção, a disfunção inflamatória/imunológica e a características do fluído sobre o epitélio brônquico estão ainda por definir. A mudança de conceitos ocorreu também na perspectiva de já não ser considerada apenas uma doença da criança.

Diversidade clínica e formas atípicas

Quando a habitual mistura de sintomas respiratórios e gastro-intestinais não está presente o diagnóstico é frequentemente atrasado. A diversidade clínica da F.Q. é hoje um dado seguro e a ter em atenção. Na prática clínica devemos pensar num caso não típico de F.Q. quando observamos doentes com manifestações respiratórias (ou gastro-intestinais, ou outras) com características suspeitas, com diagnóstico difícil ou com evolução/resposta ao tratamento diferente do previsto.

É necessário manter um elevado índice de suspeição de F.Q. em casos atípicos e investigar testes diagnósticos alternativos para confirmar o diagnóstico em casos de suspeita clínica de F.Q., apesar de valores normais de testes de suor.

Correspondência:

E-mail: jafonseca@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. **Cystic Fibrosis Foundation:** Facts about cystic Fibrosis. www.cff.org/facts, Fevereiro 1998
2. **Phelan PD, Landau LI, Olinsky A,** eds: Cystic Fibrosis. In *Respiratory illness in children*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1990:210-29
3. **Kerem E, Kerem B.** Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996 Dec;22(6):387-95
4. **Collen HR:** Cystic Fibrosis. In Wilson JD et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1991: 1072-1074
5. **Larsen GL, Abman SH, Fan LL, White CW, Accurso FJ:** Respiratory tract & Mediastinum. In: Hathaway WE, et al, eds. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment* Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1993:487-489
6. **Rosenstein BJ, Zeitlin P.** Cystic Fibrosis. *Lancet* 1998, 351: 277-82
7. **Wagener JS; Erskine JM; Krebs NF; Sokol RJ; Accurso FJ.** Airway Inflammation and Nutrition in young Children With Cystic Fibrosis[abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:161-2
8. **Rodwell LT, Anderson SD.** Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 1996 May;21(5):282-9
9. **Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr.** Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Mar;151(3 Pt 1):899-903
10. **Davis PB.** The decline and fall of pulmonary function in Cystic Fibrosis: New models, new lessons. *J. Pediatr.* 1997; 131:789-90.
11. **Berkow R, Fletcher A,** et al eds, Cystic Fibrosis in *The Merck Manual* Ch.196, Merck Publications Rahway, N.J. 1992:2206-2211
12. **Aitken, ML:** Cystic Fibrosis. In **Bone RC, Petty TL** eds *Year book of pulmonary medicine* Ch.4, Mosby, Chicago, IL. 1996:155-178.
13. **Pier GB.** Role of CFTR in Innate defense of mucosal surfaces [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:186-7
14. **Welsh MJ, Smith AE:** Cystic Fibrosis. *Scientific American*, Dezembro 1995:125-31
15. **Welsh MJ, Ramsey BW;** Research on cystic fibrosis: a journey from the Heart House. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 2):S148-54
16. **Kerem E, Nissim-Rafinia M, Argaman Z, Augarten A, Bentur L, Klar A,** et al; A missense cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation with variable phenotype. *Pediatrics* 1997 Sep;100(3):E5
17. **Durie PR.** Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *NEJM* 1998;339 (10):687
18. **Slavin RG.** ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol* 1996 Jan;21(1):1-2
19. **Nikolaizik WH, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, Schoni MH.** Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):634-9
20. **Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE.** Clinical Significance of the recovery of *Aspergillus* Species from respiratory secretions of Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 6-10
21. **Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, Gotz M, Renner S, Koller DY, Frischer T.** Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jun;155(6):1902-7
22. **Widerman, E;** **Adult Diagnosis in CF:** Common Experiences and their Implications for Patient Care; *IACFA Newsletter* 1997 Oct
23. **Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J,** et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Oct;156(4 Pt 1):1197-204
24. **Moss R.** Pathways of Inflammation in Cystic Fibrosis [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:158-9
25. **Davies J, Bush A.** Infection in patients with Cystic Fibrosis and congenital immune deficiencies. *Current Opinion in Infectious Diseases* 10: 268-274
26. **Gerard C.** The balance of host defense and inflammation in CF airways [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:185
27. **Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Gatz J, Boucher RC.** Composition of nasal and bronchial surface liquid. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:76-7
28. **Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Mentz WM, Wager GC,** et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997 Nov 15;100(10):2588-95
29. **Boucher RC.** Novel Small Molecular Therapies for CF Lung Disease [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:86
30. **Smith JJ.** How defective ion transport may lead to lung disease in Cystic Fibrosis [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:183-4
31. **Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM.** Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997 Feb 21;88(4):553-60
32. **Saiman L.** Treatment of infections in patients with Cystic Fibrosis. *Infect Med* 1993; 10(7):37-43,
33. **Bennet WD.** Effects of Infection/Inflammation on mucociliary clearance in human subjects [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:106-7
34. **Richeman-Eisenstein J.** Cytokine Soup: Making Sense of Inflammation in Cystic Fibrosis. *Pediatr pulmonol* 1996; 21:3-5
35. **Russell KJ, McRedmond J, Mukherji N, Costello C, Keatings V, Linnane S,** et al, Neutrophil adhesion molecule surface expression and responsiveness in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):756-61
36. **Wilson CB.** The Immune System: the devil within or the good guy. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:75
37. **Berger M, Bonfield T, Konstan MW.** Cytokines in the Lung with Cystic Fibrosis. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:185-6
38. **Koller DY, Nething I, Otto J, Urbanek R, Eichler I.** Cytokine concentrations in sputum from patients with cystic fibrosis and their relation to eosinophil activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar;155(3):1050-4
39. **Riches DWH.** Cytokine and Macrophage control of Lung Fibrosis. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:191-2
40. **Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuck CM.** TNF alfa, IL8, Soluble ICAM-1 and neutrophils in sputum of Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:11-19