

RELATO DE CASO



Fibrose Cística em Paciente Adulta: Relato de Caso

Cystic Fibrosis in an Adult Patient: Case Report

Almerio de Souza Machado Júnior¹⁻³, Tainá Guimarães Cardoso¹, Gabriela Magalhães Lima Barreto¹, Antônio Bruno Castro Magalhães Valverde¹, Fernanda de Souza Silva Dantas¹, Juliane Penalva Costa Serra¹, Jorge Humberto Ardila Serra¹, Ceila Beatriz Oliveira Menezes¹, Bruno Dantas Santana², Jamocyr Moura Marinho^{1*}

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel; ²Serviço de Radiologia do Hospital Santa Izabel; ³Centro de Referência em Fibrose Cística da Bahia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Jamocyr Moura Marinho
jamocyr@hotmail.com

Received: June 20, 2024

Revised: July 27, 2024

Accepted: August 14, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de alta morbidade e mortalidade e tem como causa básica a alteração do gene da proteína chamada de Regulador de Condutância Transmembrana da FC (CFTR), esta proteína provoca um aumento da viscosidade das secreções pulmonares, o que favorece a obstrução das vias respiratórias e infecções pulmonares graves. Até 2012 o tratamento era baseado na expressão fenotípica dos pacientes, quando surgiram medicamentos moduladores da CFTR, com melhoras importantes nos sintomas e na sobrevida dos pacientes com esta doença. Este relato descreve um caso avançado de FC e enfatiza que a exacerbação tratada adequadamente traz benefícios rápidos. Além disso, a instituição do modulador CFTR melhora a doença pulmonar muito rapidamente. **Palavras-chave:** Fibrose Cística; CFTR; Regulador de Condutância Transmembrana da Fibrose Cística.

Cystic Fibrosis (CF) is a disease with high morbidity and mortality. It is caused by pathogenic variants of the CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. This gene encodes the CFTR membrane protein. The abnormally encoded molecule results in thick lung secretions, favoring airway obstruction followed by inflammation and severe lung infections. Until 2012, treatment was based on the phenotypic expression of patients, when CFTR modulating drugs appeared, with improvements in symptoms and survival of patients with this disease. This report describes an advanced case of CF and emphasizes that an appropriately treated exacerbation brings rapid benefits. Furthermore, the institution of the CFTR modulator improves lung disease very quickly. **Keywords:** Cystic Fibrosis; CFTR; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

A fibrose cística (FC) é uma doença sistêmica, de transmissão autossômico-recessiva causada por mutações patogênicas do gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - Regulador de Condutância Transmembrana da FC). Levando a infecções pulmonares frequentes. Essas, representam 90% da morbimortalidade na fibrose cística.¹ O presente relato descreve um caso acompanhado em um hospital de Salvador, Bahia, em junho de 2024, com alterações pulmonares bastante avançadas.

Relato de Caso

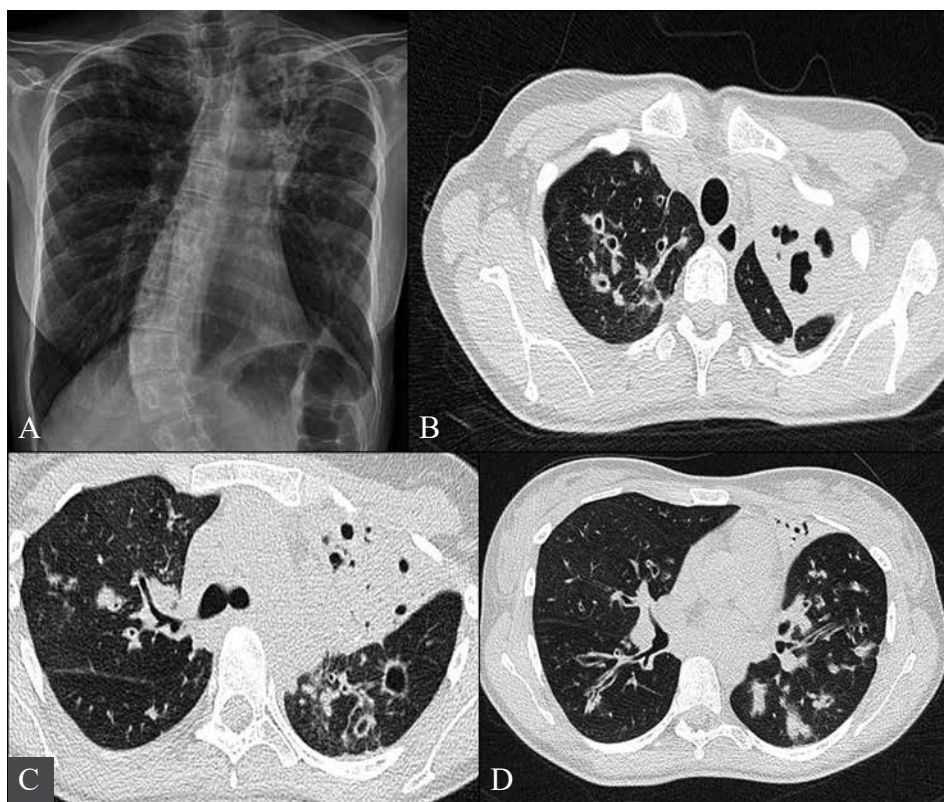
Paciente do sexo feminino, 31 anos, internada no mês de junho, com história de tosse, secreção purulenta, escarros sanguíneos e dispneia aos mínimos esforços há cerca de 30 dias, apesar de uso de antibióticos domiciliar.

Foi diagnosticada com fibrose cística quando tinha 21 anos, pelo teste do cloro no suor, que mostrou uma dosagem de 80mmol/L e por teste genético da CFTR, revelando alterações no gene CFTR F508Del e p.Arg334Trp. A paciente apresentava, além das importantes alterações pulmonares, sintomas de insuficiência pancreática, osteopenia, sinais de colelitíase e baixo peso corporal, com IMC de 16 kg/m². A tomografia de tórax realizada em junho de 2024 mostrou alterações importantes do parênquima pulmonar (Figura 1).

A paciente apresentava exacerbações infecciosas pulmonares recorrentes (três ou mais por ano), causadas por bactérias de alta patogenicidade, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e, neste caso, por *Burkholderia cepacia*, conforme cultura de escarro.

A última avaliação de função pulmonar evidenciou grave redução do VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro 1 segundo) de 860 mL, representando apenas 28% do previsto. Comparativos de exames anteriores mostravam uma rápida e progressiva diminuição da função pulmonar ao longo dos últimos oito anos, com perda de mais da metade do VEF1 nesse período. Neste internamento, além de antibióticos, foi iniciado tratamento específico para as mutações genéticas da paciente, visando à regulação da CFTR, com o medicamento Trikafta®, (elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor). Após 15 dias houve

Figura 1. Radiografia e tomografia de tórax de junho de 2024.



(A) Radiografia com fibroatelectasia e destruição do lobo superior direito, além de escoliose, (B e C) tomografia com Fibroatelectasia do LSD e lesões escavadas contralateral, (D) comprometimento das bases pulmonares.

melhora clínica significativa, com redução da tosse, melhora da dispneia e ganho de peso de 2,5 kg.

Discussão

A fibrose cística é uma doença sistêmica, causada por mutações patogênicas do gene da CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7, com herança autossômica recessiva. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas.² Globalmente, estima-se 70.000 a 90.000 pacientes com FC.³ No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo, sugere-se ser em torno de 1: 7.000 nascidos vivos.⁴

Esse gene codifica a Proteína Reguladora de Condução Transmembrana da FC (CFTR). Esta proteína é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo. A CFTR funciona como um canal de cloro na superfície das membranas celulares e sua atuação deficiente ou ausente desencadeia o aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e água para dentro das células, com consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas e concentrações elevadas de cloreto no suor.⁵

Essa sequência favorece a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos (no sexo masculino) e vias biliares; que, no decorrer de anos, danifica irreversivelmente o aparelho respiratório. As mutações da CFTR têm relação direta com a gravidade da doença e são divididas em 6 classes (Tabela 1).⁶

Diagnóstico

A triagem neonatal, estabelecida no Brasil, baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Em casos positivos, em decorrência do índice de falsos positivos, realiza-se o teste do suor em duas amostras, para confirmar o diagnóstico da FC.⁷ O teste é considerado positivo quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e negativo quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados inconclusivos. Pacientes com resultados positivos e inconclusivos devem ser encaminhados para o Centro de Referência e realizar a pesquisa de mutações da CFTR.

A paciente, atualmente com 31 anos de idade, apesar de apresentar quadro clínico e evolução sugestivos de FC, foi diagnosticada tardiamente,

Tabela 1. Classes de mutações da CFTR e relação com a gravidade da doença.

Classe I (Produção)	Ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína. Gravidade alta.
Classe II (Processamento)	Síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Gravidade alta.
Classe III (Regulação)	A regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR.
Classe IV(Condução)	A condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR. Fenótipo de menor gravidade.
Classe V (Síntese reduzida)	Síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Fenótipo de menor gravidade.
Classe VI (degradação acelerada)	Proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz.

aos 21 anos, através do teste do suor, pois não existia, à época da sua natividade, a triagem neonatal pelo SUS. Outra razão para o atraso no diagnóstico foi, provavelmente, a baixa suspeição clínica relacionada à FC. Como complemento ao diagnóstico, foi realizado o teste genético, por meio do sequenciamento de nova geração (NGS), sendo identificadas as mutações patogênicas no gene da CFTR: R334W e F508del. Estas variantes são caracterizadas por terem função mínima e produzirem doença grave.

Tratamento

Até 2012 os pacientes eram tratados conforme a sua expressão fenotípica, ou seja, através da fluidificação das secreções respiratórias, tratamento das frequentes e graves infecções pulmonares, reposição de enzimas pancreáticas, suplementação nutricional, fisioterapia respiratória e reabilitação física, oxigênio e transplante pulmonar. Mesmo com estes tratamentos, que melhoram a morbidade, os pacientes ainda apresentam uma alta taxa de mortalidade.

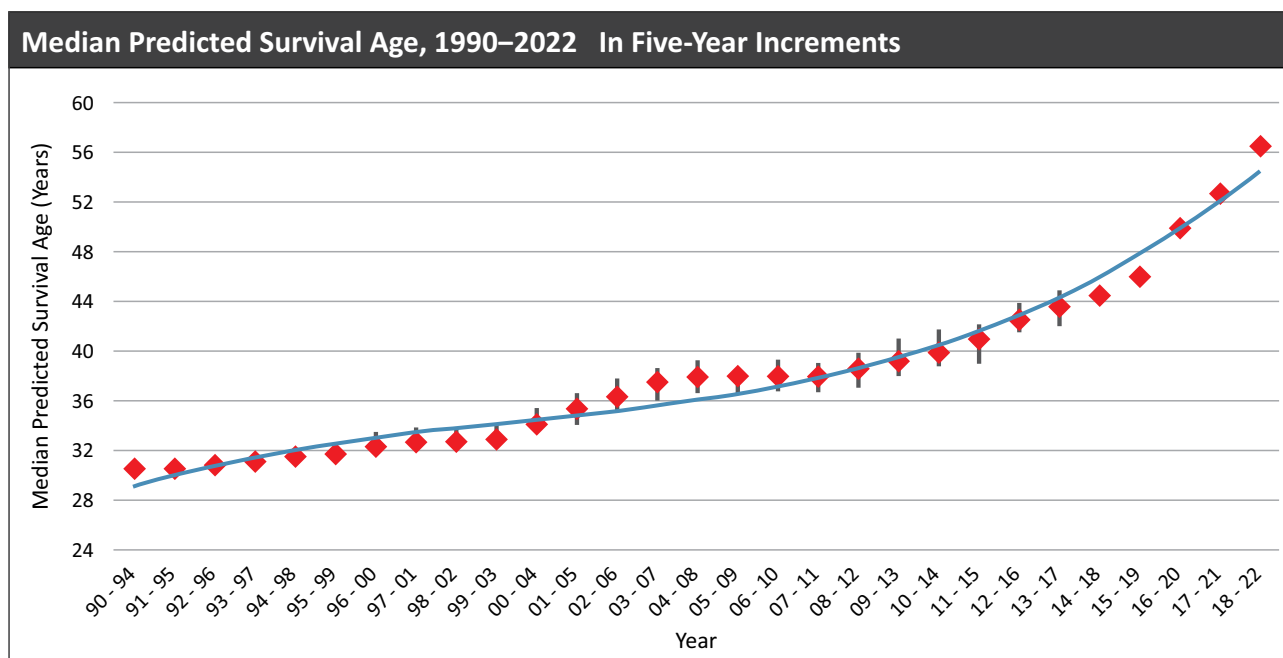
Felizmente, em 2012, surgiram medicamentos moduladores da CFTR, que atuam diretamente na causa da fibrose cística e corrigem sua função de forma total ou parcial.⁸ Esses moduladores (ivacaftor, lumacaftor-ivacaftor, ivacaftor-tezacaftor e elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor – ETI), proporcionaram mudanças fundamentais no tratamento da FC, com aumento muito significativo na sobrevida dos pacientes,⁹ (Gráfico 1) como também tem proporcionado uma diminuição dos transplantes de pulmão.¹⁰

As indicações e eficácia dessas terapêuticas dependem das mutações da CFTR. Portanto, todos os pacientes com FC devem ser submetidos à genotipagem da CFTR para determinar se eles carregam uma mutação que os tornem elegíveis para terapia com um ou mais dos moduladores da CFTR.

Conclusão

A paciente apresentava-se com doença muito avançada e com indicação de encaminhamento para fila de transplante pulmonar. Entretanto, após

Gráfico 1. Sobrevida de pacientes com fibrose cística no período de 1990 a 2022.



Fonte: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2022 Annual Data Report.⁹

a terapia com os moduladores da CFTR, vem com melhora significativa e provavelmente não mais necessitará do transplante.

Os moduladores da CFTR representam um avanço extraordinário no tratamento da FC, pois têm como alvo a produção ou função da proteína CFTR mutante e não as suas consequências fisiopatológicas. Representam uma classe de medicamentos que atua modulando a produção, o processamento intracelular e/ou a função da proteína CFTR defeituosa. Melhoram rapidamente a qualidade de vida e função pulmonar dos pacientes, com aumento significativo na sobrevida desses pacientes.

Referências

1. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279-88
2. Farrell, Philip M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics* 2017;181:S4 - S15.e1.
3. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21:456–462.
4. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245.
5. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CFTR. <https://www.omim.org/entry/60242>
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):58–65.
7. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
8. Pettit RS, Fellner C. CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *PT* 2014; 39: 500–511.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2022 Annual Data Report, Bethesda, Maryland. ©2023 Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
10. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21:489-496.