

# FIBROSE CÍSTICA: abordagem diagnóstica



Imagem: Google

Dra. Luciana de Freitas Velloso Monte

Coordenadora da Pneumologia Pediátrica

Centro de Referência Pediátrico em FC-DF

Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Hospital de Base-DF

Professora de Pediatria – Universidade Católica de Brasília

Maio de 2018



A principal causa de deixar  
passar um diagnóstico é...

... não pensar nele !

Graber M. Improving diagnosis in health care.

<http://raciocinioclinico.com.br/blog/revisoes/10-dicas-para-prevenir-erros-diagnosticos/>



# Fibrose Cística

- ✓ O que é ?
- ✓ Quando suspeitar ?
- ✓ O que fazer diante de um teste de TNN positivo para FC ?
- ✓ Como fazer o diagnóstico ?
- ✓ O que fazer depois ?

# Fibrose Cística ou Mucoviscidose

- ▶ Doença genética que atinge as glândulas exócrinas do organismo
- ▶ É a doença genética letal mais frequente na etnia caucasiana
- ▶ Evolui de forma crônica e progressiva
- ▶ É uma das principais causas de broncopneumopatia crônica na infância
- ▶ Incidência média no Brasil: 1 : 7576 nascidos-vivos
- ▶ Doença ainda sub-diagnosticada em nosso meio

**2015:**

**EUA:** 29.057 pacientes

**Reino Unido:** 10.810

**Brasil:** 3.857 pacientes  
registrados

**DF:** 108 pacientes  
registrados

**Atualmente** ~ 120



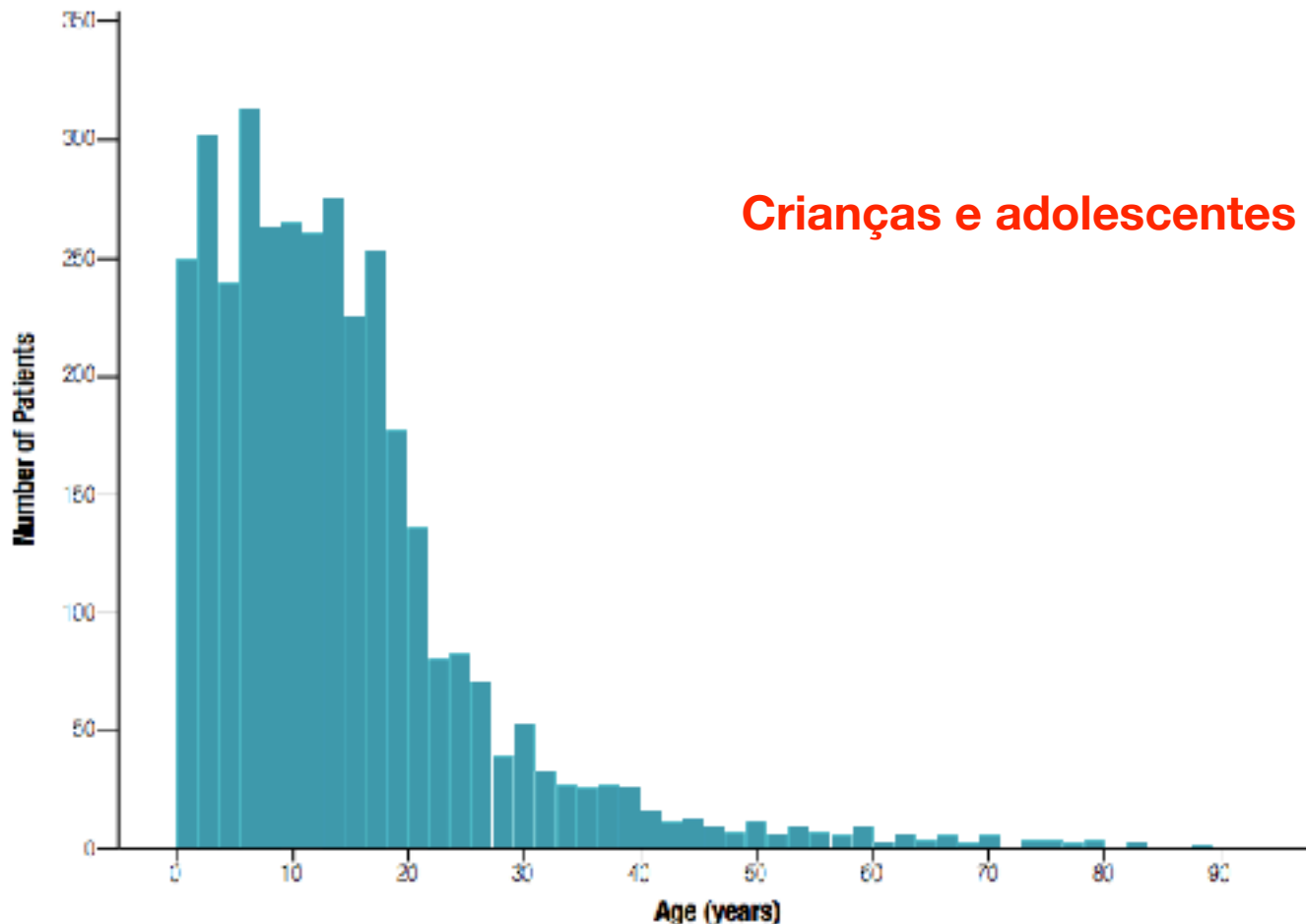
Imagem: gentilmente cedida pela Roche

<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Registro2015.pdf>

[www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf](http://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf)



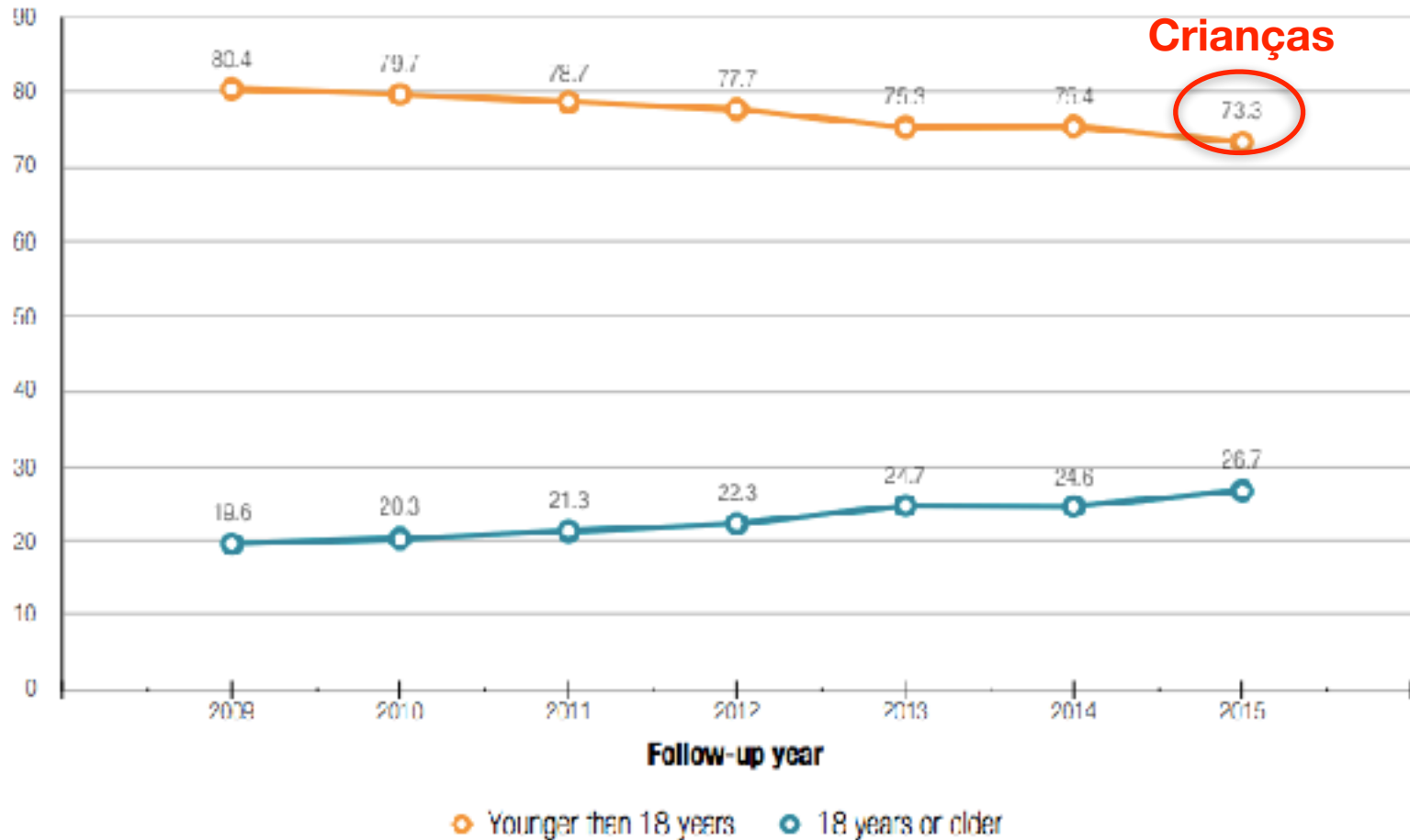
*Distribution of patients according to current age (last spirometry/anthropometry), 2015.*



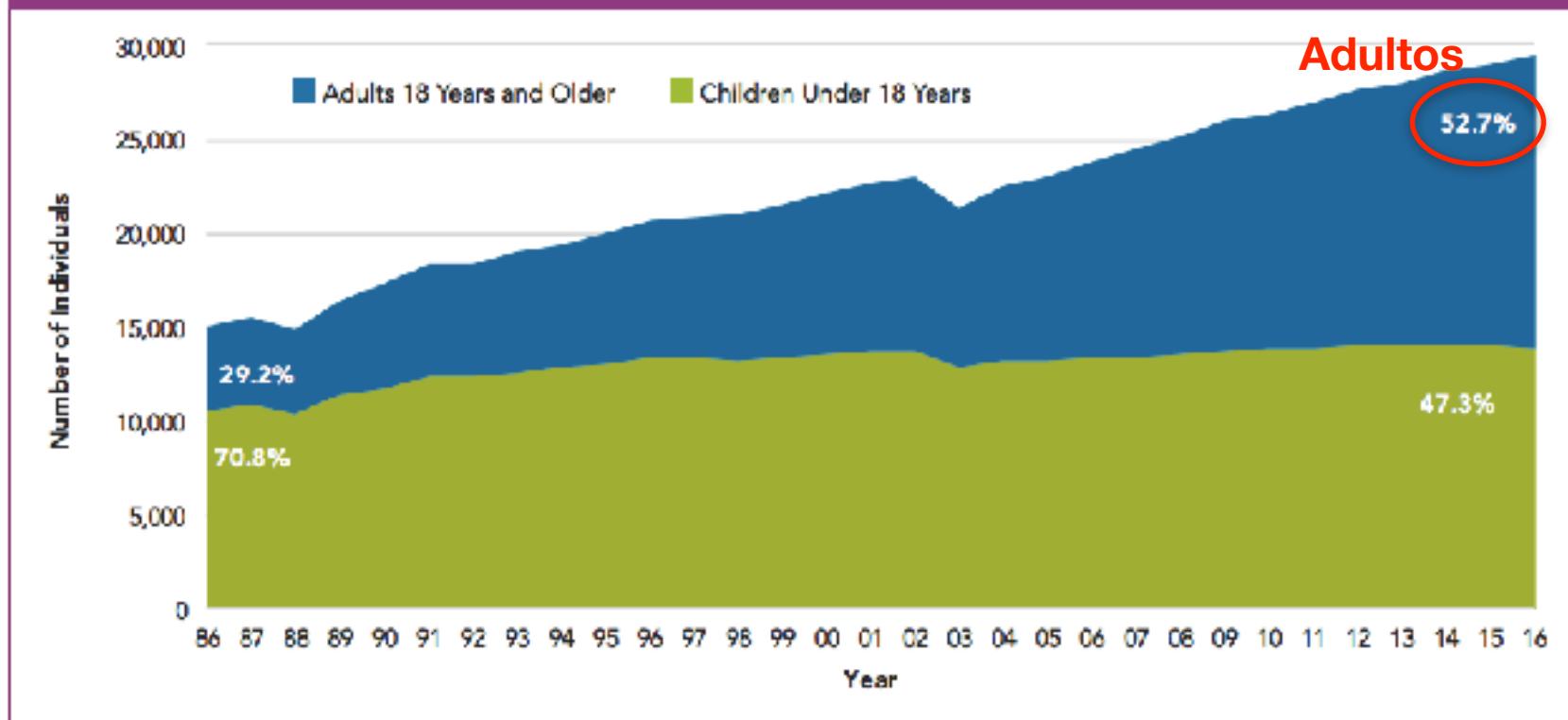
# Brasil



*Distribution of patients according to pediatric age group from 2009 to 2015.*



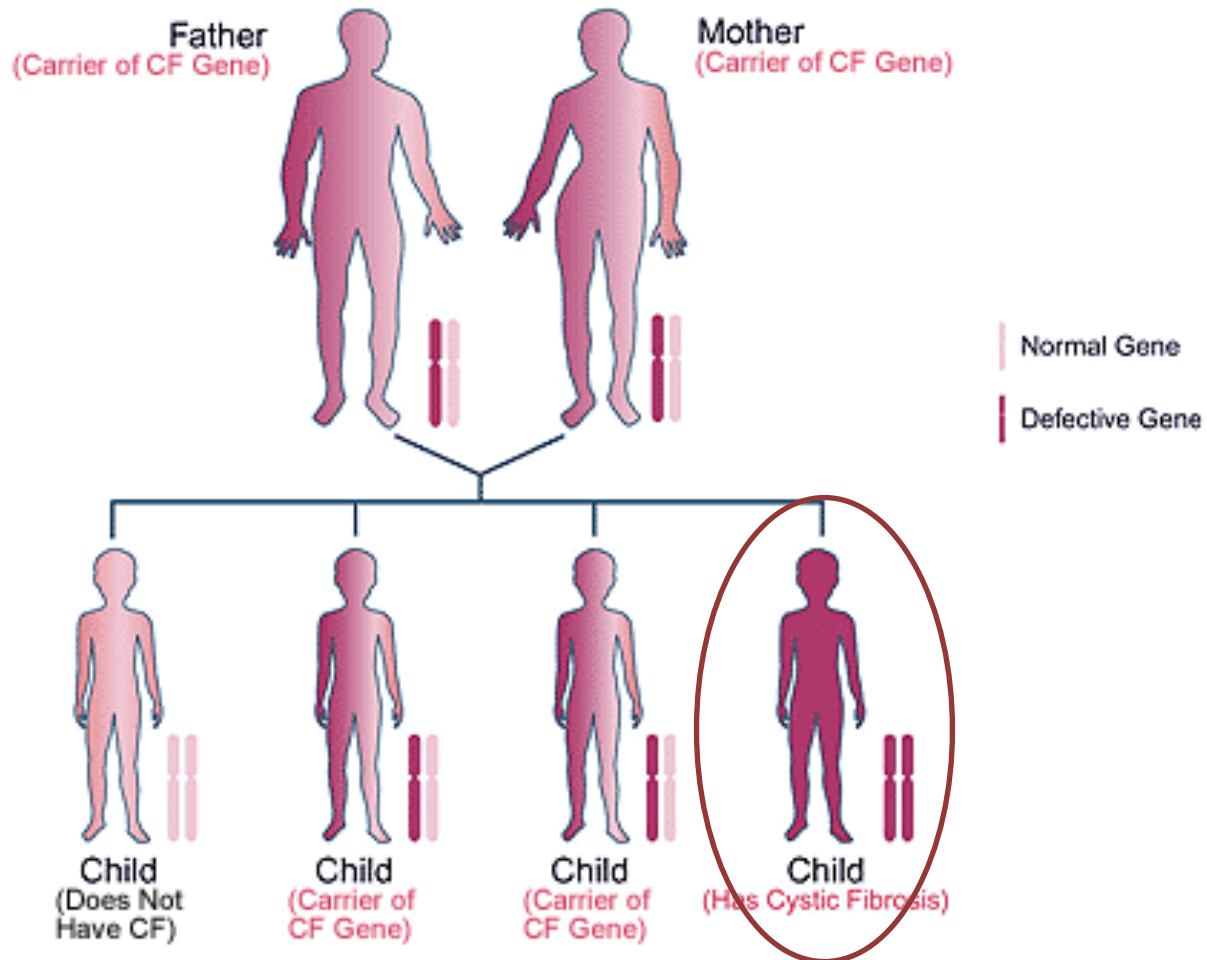
## Number of Children and Adults with CF, 1986–2016



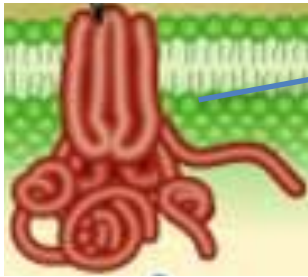
*The decrease in the number of individuals in 2003 is due to a delay in obtaining informed consent forms before the close of the calendar year at some CF care centers.*

# Herança autossômica recessiva

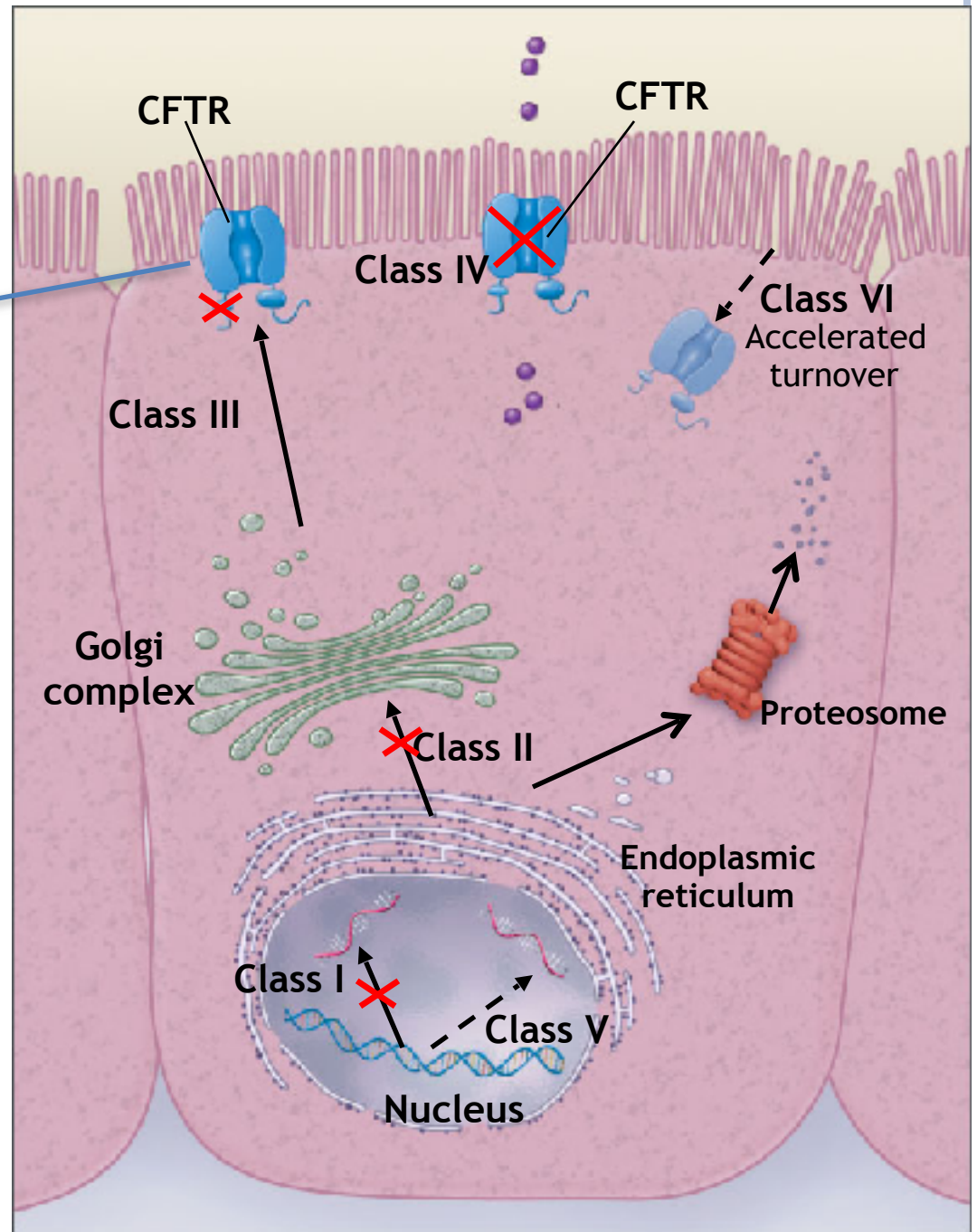
## Inheritance of Cystic Fibrosis (CF)



# Fisiopatologia



**CFTR:** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator = **canal de cloro**



# Fisiopatologia

Células epiteliais das glândulas mucosas

Muco espesso e desidratado

Obstrução

Inflamação

Infeção

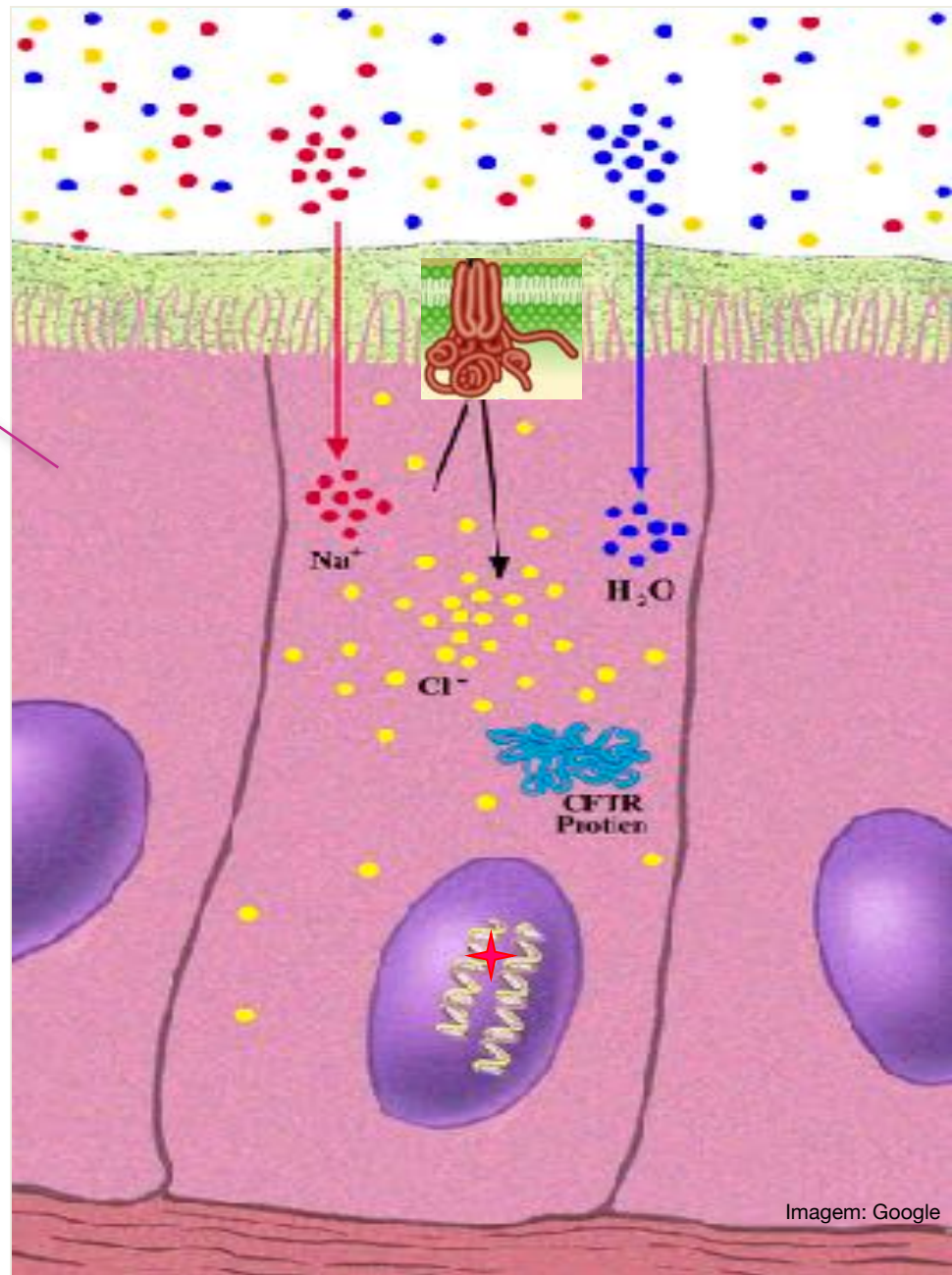
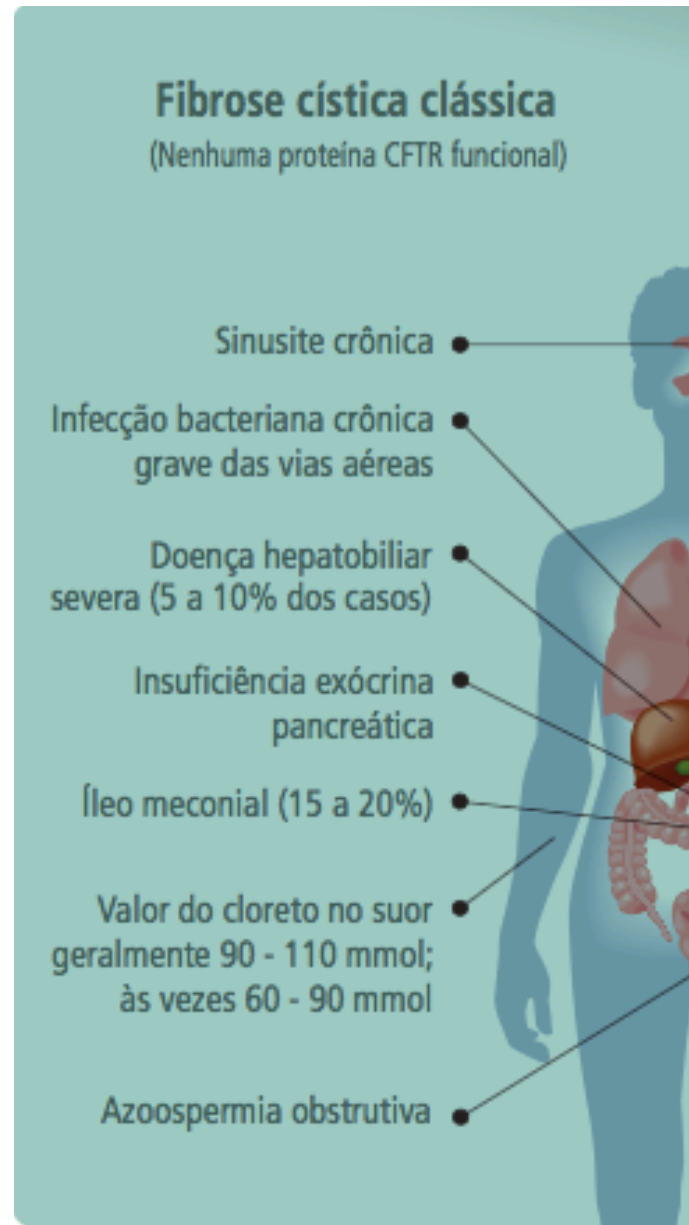


Imagem: Google

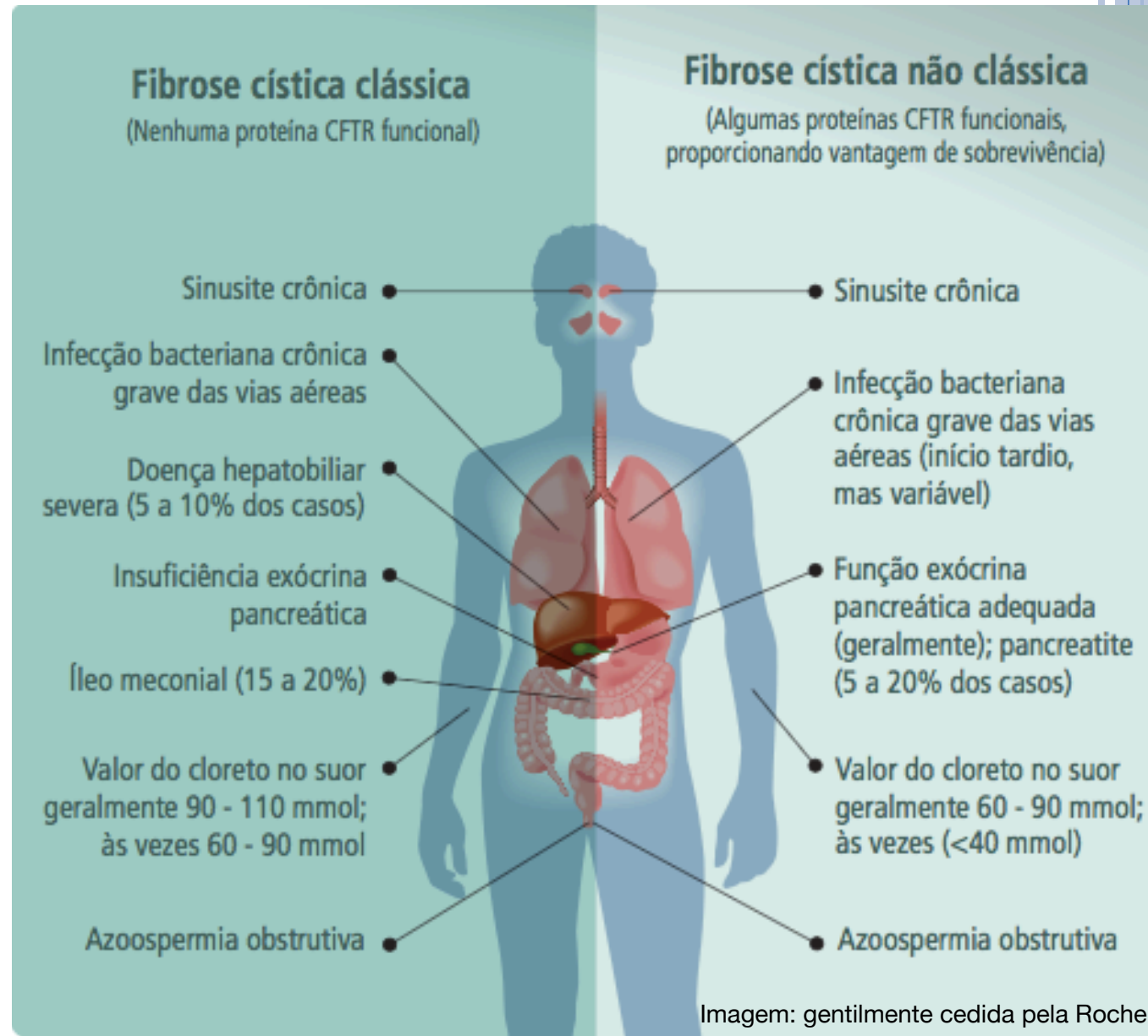
# Quadro Clínico

- ▶ Doença sinubroncopulmonar
- ▶ Insuficiência pancreática exógena
- ▶ Desnutrição
- ▶ Suor salgado
- ▶ Desidratação
- ▶ Hepatopatia
- ▶ Esterilidade



# Quadro Clínico

- ▶ Doença sinubroncopulmonar
- ▶ Insuficiência pancreática exógena
- ▶ Desnutrição
- ▶ Suor salgado
- ▶ Desidratação
- ▶ Hepatopatia
- ▶ Esterilidade



# FC: quando suspeitar?



Imagem: Google



## Vários fenótipos



## Theo\*, 15 dias de vida



Imagem: Google

- ▶ Saudável, consulta de rotina com o pediatra.
- ▶ Sem intercorrências.
- ▶ Alteração na “IRT” do teste do pezinho:
  - ▶ Aos 2 dias de vida: IRT = 90 ng/L

## O que fazer?

\* nome fictício

# A triagem neonatal para FC



Imagem: Google

- ▶ Tripsina imunorreativa (IRT)
- ▶ Positivo se  $\geq 70$  ng/l
- ▶ Coleta antes dos 30 dias de vida

TNN para FC positiva **não é diagnóstico** de FC, e sim uma suspeita.  
Apenas cerca de 2% dos casos são FC.

# O que fazer diante de um caso com IRT positivo ?

Repetir teste do pezinho (IRT) **antes** dos 30 dias de vida



Se permanecer alterado ( $\geq 70$  ng/l)



**Teste do suor**



Imagem: Google

# Davi, 4 dias de vida



Imagem: Google

- ▶ RN a termo, evoluiu com íleo meconial, sendo necessário abordagem cirúrgica



Íleo meconial

Imagens: Google

# Período neonatal



Pneumonia,  
cianose, **tosse**



Colestase



Edema,  
hipoproteïnemia,  
anemia, desnutrição



Íleo meconial (10-15%); retardo na eliminação de mecônio com sinais de obstrução intestinal



Imagem: Google

## Amanda, 6 meses de idade

- ▶ Desde o 1o. mês de vida: tosse seca progressivamente mais frequente
- ▶ Em aleitamento materno, dificuldade de ganho de peso
- ▶ Desconforto, distensão abdominal frequente
- ▶ No PS pela 2a. crise de sibilância; período intercrítico: tosse.
- ▶ Sódio sérico baixo, albumina levemente baixa
- ▶ Tripsina imunorreativa (IRT) normal na triagem neonatal

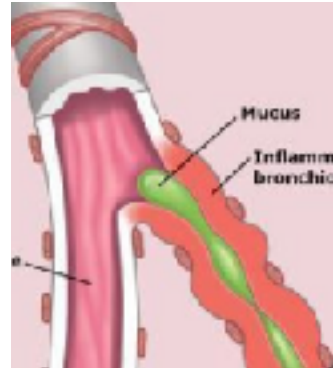
# IRT normal exclui o diagnóstico de FC ?

**Não**

- ▶ Isso pode ocorrer (raramente)
- ▶ Tem sido mais observado nos casos de íleo meconial

# Lactentes

- ▶ Tosse crônica
- ▶ Sibilância / hiperinsuflação pulmonar
- ▶ Bronquiolite recorrente
- ▶ Pneumonia de repetição
- ▶ Hipodesenvolvimento, baixo ganho ponderal, edema
- ▶ Esteatorréia
- ▶ Sangramentos (deficiência da Vit K)
- ▶ Prostração ao calor / hiponatremia
- ▶ Suor salgado

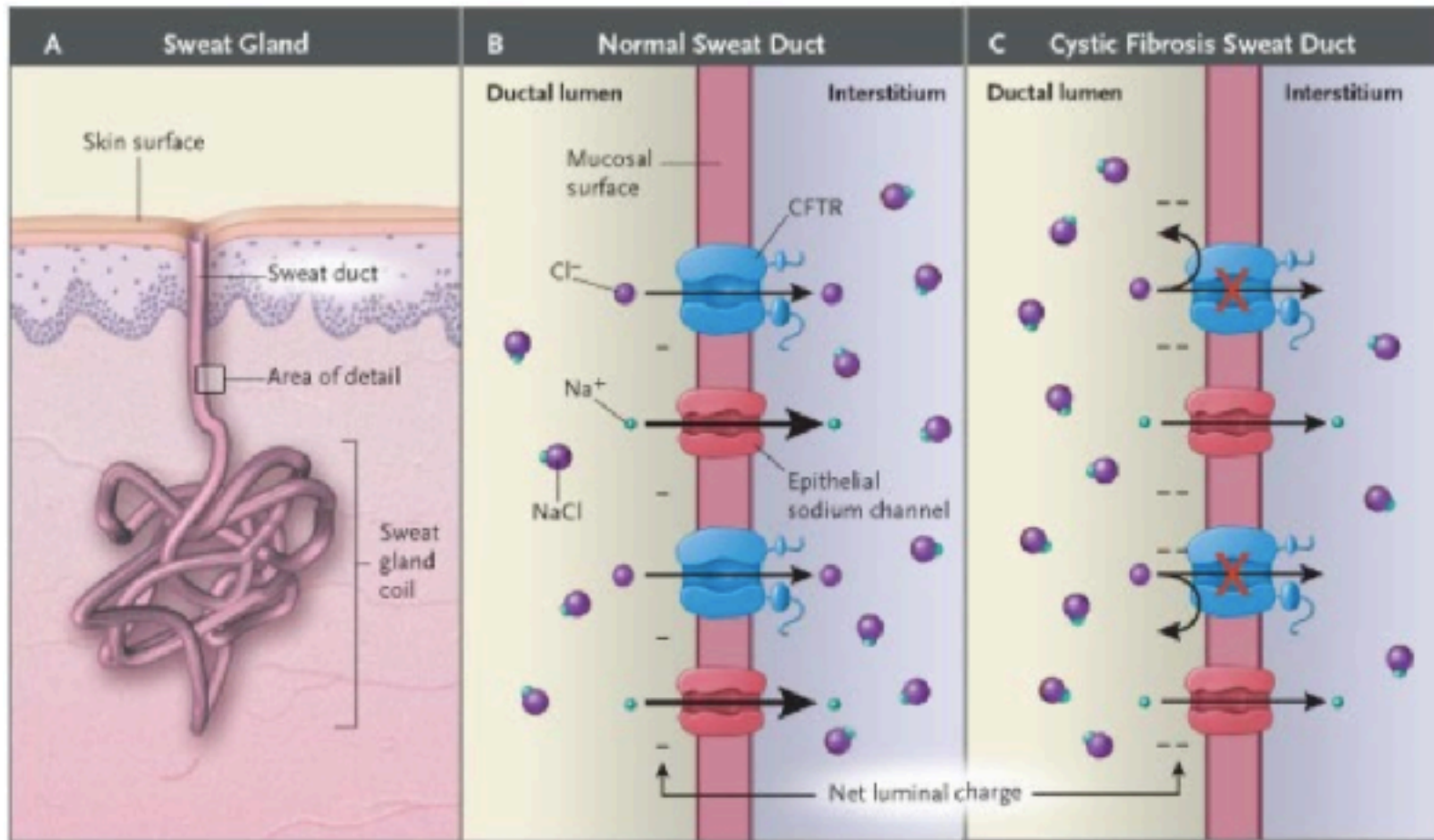


## Cristais de sal na pele



Imagem: arquivo pessoal

# Glândula sudorípara



Glândula serosa

# Laura, 6 anos de idade

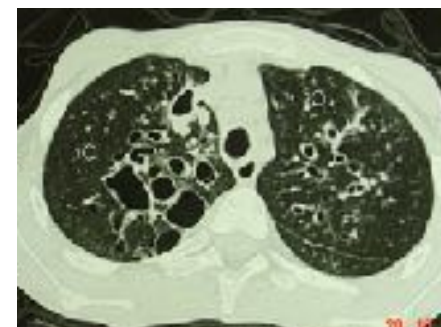


Imagem: Google

- ▶ Tosse frequente durante a vida (seca -> cheia), atribuído ao consumo de leite e derivados ou a asma
- ▶ Sempre foi “pequena e magrinha”
- ▶ Abdome distendido com frequência, fezes volumosas, atribuídas a alergia alimentar / intolerância (?)
- ▶ Sangramento dentário intenso após a extração de incisivo inferior (troca dentária)
- ▶ Durante a investigação: TP alargado, hipovitaminose K, alterações em parênquima hepático
- ▶ Deformidades torácicas leves e bronquiectasias incipientes (TC tx)

# Escolares, adolescentes e adultos

- ▶ Tosse crônica, bronquiectasias, sinais de pneumopatia crônica
- ▶ Infecção por Pseudomonas
- ▶ Polipose nasal, sinusite crônica
- ▶ Síndromes disabsortivas
- ▶ Deficiência de vitaminas
- ▶ Obstrução intestinal (DIOS) aguda ou crônica
- ▶ Colelitíase
- ▶ Pancreatite recorrente
- ▶ Intolerância à glicose / diabetes
- ▶ Hipertensão porta / HDA / cirrose
- ▶ Esterilidade
- ▶ Suor salgado / cristais de sal na pele

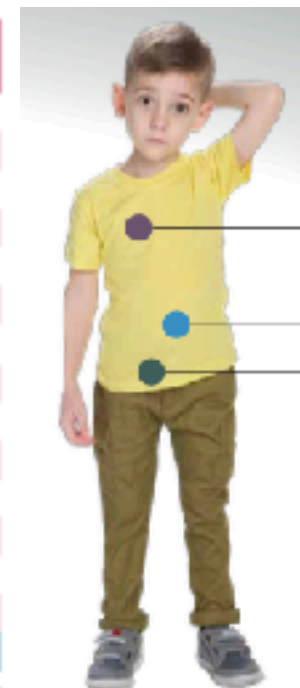


# Sintomas mais frequentes - Brasil

*Distribution of patients according to conditions for diagnosis, 2015.*

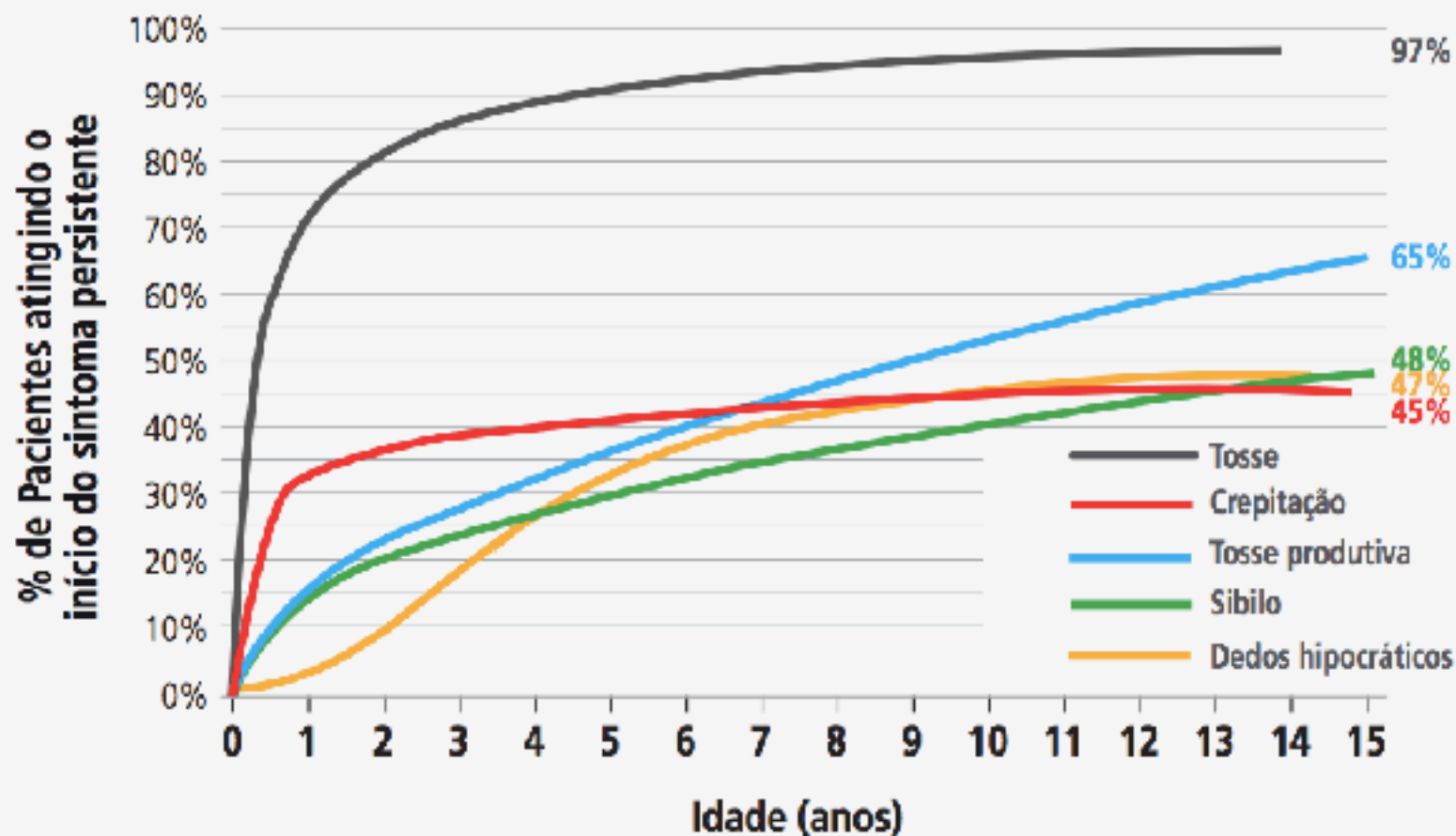
Conditions for diagnosis	n	(%)
Persistent respiratory symptoms	2,294	59.5%
Growth deficit/malnutrition	1,448	37.5%
Steatorrhea or malabsorption	1,313	34.0%
Neonatal screening (RT)	1,159	30.0%
Family history	312	8.1%
Clinical or surgical meconium ileus	292	7.6%
Sinusal disease and/or nasal polyp	222	5.8%
Metabolic disorder	213	5.5%
Edema/anemia	144	3.7%
Rectal prolapse	33	0.9%
Prolonged jaundice	35	0.9%
Infertility	15	0.4%
Other	199	5.2%
Unknown condition	143	3.7%
<b>Total number of patients</b>	<b>3,857</b>	<b>100%</b>

*n = number of patients*



No geral: sintomas respiratórios crônicos > 95% dos pacientes

## Idade no início de sintomas persistentes



# Como fazer o diagnóstico diante de um caso suspeito ?



Imagem: Google

# Teste do suor (dosagem de cloro no suor): padrão-ouro

## Técnica: iontoforese por pilocarpina



Estímulo



Coleta



Análise

RN: pelo menos 2Kg e 2 semanas de vida

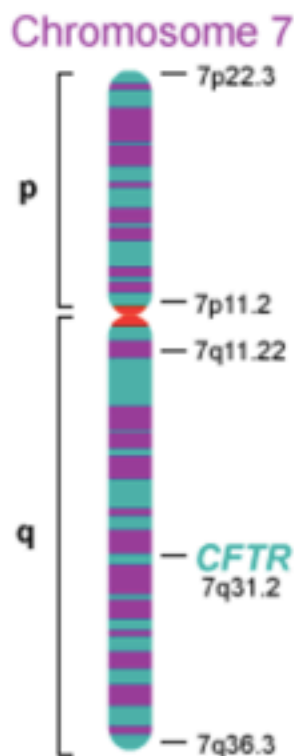
**Tabela 1.** Valores de referência do teste do suor.

	Cloreto, mmol/l	Condutividade, mmol/l
Normal	< 30	< 60*
Intermediário	30-59	60-90
Positivo <sup>a</sup>	≥ 60	> 90

<sup>a</sup>Deve ser repetido com dosagem quantitativa de cloretos no suor para confirmação em um dia diferente.

- ▶ Coulometria (cloridrômetro)
- ▶ Titulometria
- ▶ Condutividade

# Pesquisa das mutações genéticas para FC



- ▶ Mais de 2.000 mutações já descritas
- ▶ [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)
- ▶ **Cuidado** com a interpretação dos resultados
- ▶ A não-detecção das mutações patogênicas **não** afasta FC.



Imagens: Google

# Critérios diagnósticos:

Características fenotípicas (pelo menos uma):

- Doença sinu-broncopulmonar crônica
- Alterações gastrointestinais e nutricionais; insuficiência pancreática exócrina
- Síndrome da perda salina
- Azoospermia obstrutiva
- História familiar de fibrose cística
- Triagem neonatal positiva



Dosagem de cloro no suor  $\geq 60$  mmol/L (por pilocarpina) ou 2 mutações genéticas positivas para FC



**Valores de referência do teste do suor (2017) por coulometria ou titulometria:**

Normal:  $< 30$  mmol/L

Intermediário: 30 a 59 mmol/L

Alterado:  $\geq 60$  mmol/L

O teste do suor pode ser normal numa pessoa com FC (falso-negativo) ?

Pode haver falso-positivo do teste suor ?

**Examples of Noncystic Fibrosis Causes of a Positive Sweat Test**

Adrenal insufficiency or stress  
Anorexia nervosa  
Ectodermal dysplasia  
Erythra  
Fucosidosis  
G6PD deficiency  
Glycogen storage disease type 1  
Human immunodeficiency virus infection  
Hypoparathyroidism  
Hypothyroidism  
Malnutrition from various causes  
Nephrogenic diabetes insipidus  
Pseudohypoparathyroidism  
Chronic arsenic exposure

**Isso é raro !**

# Tratamento

Ainda não há cura definitiva.





✓ A doença pulmonar é a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com fibrose cística.

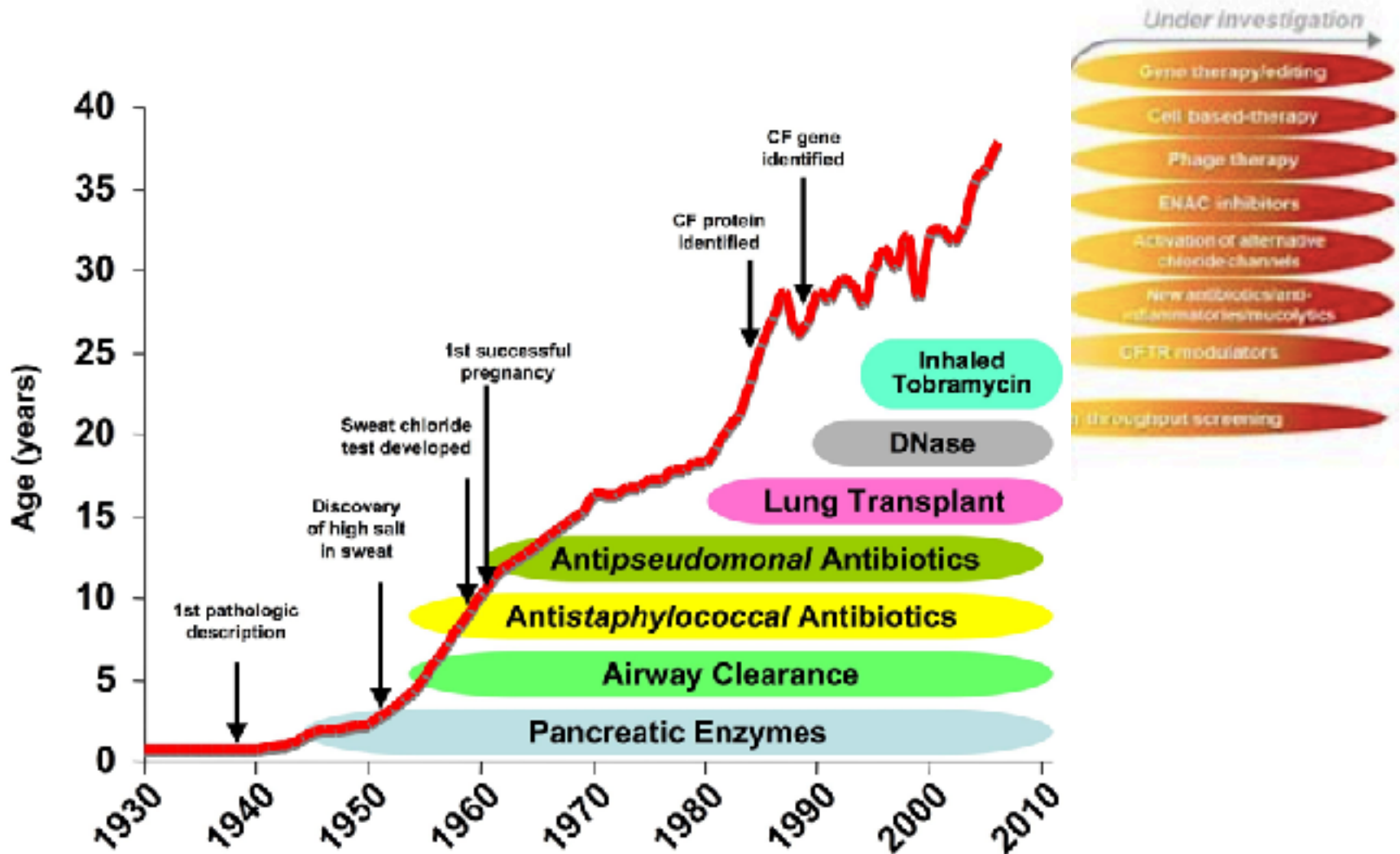
✓ O controle das infecções respiratórias, assim como a nutrição adequada, interferem positivamente no prognóstico.

✓ Diagnóstico precoce e seguimento adequado: retardam a progressão das lesões, melhoram a qualidade de vida e a sobrevida.



Imagens: arquivo pessoal

# MEDIANA DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NOS ESTADOS UNIDOS



Cystic Fibrosis Foundation Data Registry - [www.cff.org](http://www.cff.org)

<https://www.frontiersin.org/research-topics/7696/emerging-therapeutic-approaches-for-cystic-fibrosis>

# Abordagem

Encaminhar para o acompanhamento com **equipe interdisciplinar especializada em FC** (casos duvidosos e confirmados)



**Parceria** com o pediatra da criança



SISREG ou Pedido de parecer - Relatório médico de encaminhamento  
**[agendamento@hcb.org.br](mailto:agendamento@hcb.org.br)** ou no HCB

# Controle de infecção



Imagem: Google - Manual da Unicamp

- ▶ Os pacientes com FC não devem ficar juntos !
- ▶ Não misturar os pacientes FC na enfermaria ou ambulatório !

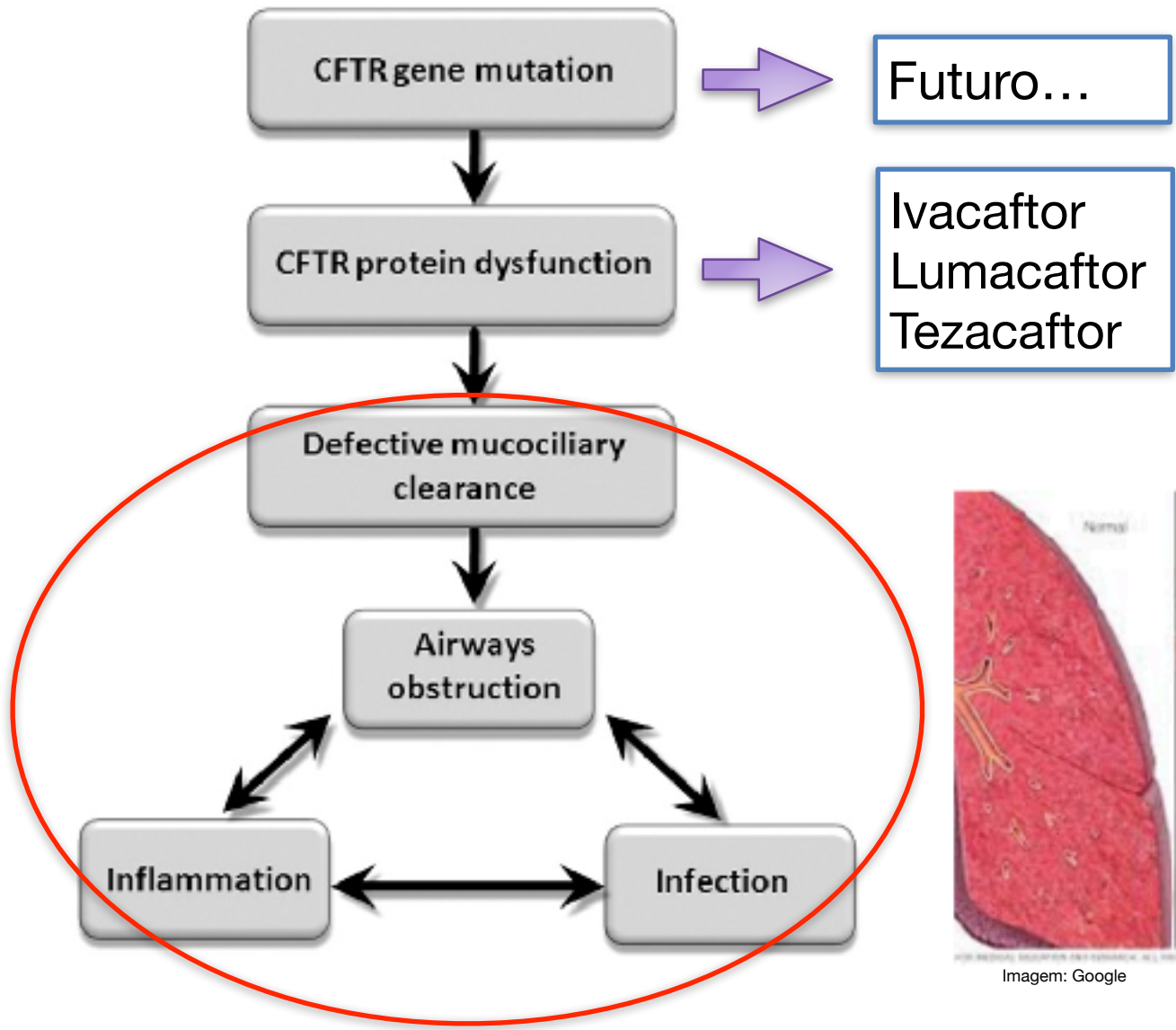
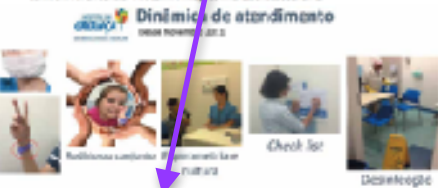


Imagem: Google

# Emergências mais comuns em FC

## DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE

- Apresentar o plano de atendimento, considerando o plano de atendimento com a criança ou adolescente e o plano de atendimento do responsável, com o objetivo de garantir o melhor cuidado à criança e ao adolescente.
- Até 17 anos é indicado o **TRATAMENTO** pelo(a) médico(a) do Centro Clínico de Adolescentes - HCB (Hospital de Base do Centro Clínico), com encaminhamento para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.
- Na ausência de atendimento orientado, o acesso em situações de emergência de FC.
- O Hospital FC-HCB é responsável pelo atendimento de urgência/emergência de todas as crianças. Não sendo, justificadamente, encaminhadas, as crianças com FC deverão, quando necessário, serem encaminhadas para o Hospital de Base do Centro Clínico de Adolescentes (HCB) ou para o Hospital de Base do Centro Clínico (HCB) somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.



### Facilidade de acesso de emergência na FC e o que fazer

**RESPIRATÓRIA DE URGÊNCIA:**  
 Utilizar o plano de atendimento de emergência, com o objetivo de garantir o melhor cuidado à criança e ao adolescente. O plano de atendimento de emergência de urgência respiratória deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**RESPIRATÓRIA:**  
 Em caso de emergência de urgência respiratória, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**URTI-CARDIOPULMONAR:**  
 Em caso de emergência de urgência urti-cardiopulmonar, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**HEMÁTICA:**  
 Em caso de emergência de urgência hemática, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**URTI-CARDIOPULMONAR:**  
 Em caso de emergência de urgência urti-cardiopulmonar, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**OUTROS PROBLEMAS DE URGÊNCIA:**  
 Em caso de emergência de urgência de outros problemas, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**URTI-CARDIOPULMONAR:**  
 Em caso de emergência de urgência urti-cardiopulmonar, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

**HEMÁTICA:**  
 Em caso de emergência de urgência hemática, o atendimento deve ser encaminhado para o HCB somente em casos excepcionais, com exceção dos casos de câncer ou doenças sistêmicas em que o suporte pediátrico pode ser necessário até 17 anos.

Telefone para contato de emergência com a equipe FC-HCB: 99914-9455



*\*Take  
home message*

# Conclusões:



Imagem: Roche

- ▶ A fibrose cística é uma das principais causas de broncopneumopatia crônica na infância
- ▶ Ainda sub-diagnosticada no Brasil
- ▶ Doença genética ainda sem cura
- ▶ Teste do suor: padrão-ouro para o diagnóstico
- ▶ Acompanhamento em equipe interdisciplinar: extrema relevância
- ▶ Diagnóstico precoce e seguimento adequado: retardam a progressão das lesões, melhoram a qualidade de vida e a sobrevida
- ▶ **Vamos pensar nesse diagnóstico**



**Obrigada !**

