



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TERESA TORRES TEIXEIRA

***Fibrose Quística em idade pediátrica na região centro de
Portugal***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE JULIANA RODA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

ABRIL/2020

Fibrose Quística em idade pediátrica na região centro de Portugal

Artigo Científico Original

Teresa Torres Teixeira¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(teteixeira_2@hotmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Pediatria

Orientador: Mestre Juliana Loureiro Fidalgo Roda^{1,2}, assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Co-orientador: Professora Doutora Guiomar Oliveira^{1,2}, Professora associada com agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Lista de Siglas e Abreviaturas	4
Lista de Tabelas e Figuras	5
Resumo	6
Abstract	8
Introdução	10
Métodos e Doentes	13
Resultados	15
Discussão	20
Agradecimentos	22
Referências bibliográficas	23

Lista de Siglas e Abreviaturas

FQ: Fibrose Quística

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

FEV1: Volume Expiratório Forçado num segundo

HPC: Hospital Pediátrico de Coimbra

IMC: Índice de Massa Corporal

DEXA: absorciometria radiológica de dupla energia

DMO: densidade mineral óssea

Lista de Tabelas e Figuras

Figura 1. Distribuição geográfica das mutações.....	15
Figura 2. Frequência das mutações.....	16
Tabela I. Caracterização demográfica, do estado nutricional e sintomas adicionais dos doentes com FQ de acordo com as suas classes funcionais.....	18
Tabela II. Caracterização da função pulmonar e colonizações dos doentes com FQ de acordo com as suas classes funcionais.....	19

Resumo

Introdução: A fibrose quística (FQ) é uma doença autossômica recessiva grave que resulta da mutação de um gene localizado no cromossoma 7, que codifica a *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR). A doença afeta múltiplos processos no organismo humano, incluindo os sistemas respiratório, gastrointestinal, reprodutor e glândulas exócrinas. Nos últimos anos, novos fármacos moduladores do canal CFTR foram descobertos. *Ivacaftor* em associação com *lumacaftor* ou *tezacaftor* estão aprovados para os doentes com a mutação *F508del* em homozigotia. A terapia tripla *tezacaftor*, *ivacaftor* e *ellexacaftor*, ainda não aprovada na Europa, está indicada em doentes com a mutação *F508del* em pelo menos um dos alelos.

O objetivo deste estudo é caracterizar em termos clínicos e genéticos os doentes em idade pediátrica com FQ na região centro de Portugal e determinar quais os candidatos às novas terapêuticas.

Métodos: Realizou-se a revisão dos processos clínicos dos doentes com FQ em seguimento no Hospital Pediátrico de Coimbra no ano de 2018 através de uma base de dados anonimizada. Foram analisadas as seguintes variáveis: género, idade atual, idade do diagnóstico, genótipo e as manifestações clínicas da doença, incluindo, o estado nutricional e o compromisso ósseo, a função e microbiologia pulmonar e as funções pancreática e hepática.

Resultados: No ano de 2018 foram acompanhados na consulta do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra 23 doentes com o diagnóstico de FQ, 12 do sexo masculino, com idade mediana de 12 anos. A mutação *F508del* está presente em pelo menos um alelo dos doentes incluídos, em homozigotia em 57% seguida das mutações 711+1G-T (7%), R334W (7%), 2184insA (2%), P5L (2%), 6542X (2%) e c.3321dup (2%).

As manifestações iniciais mais frequentes que levaram ao diagnóstico da doença foram: íleo meconial (26%), um teste de rastreio positivo (22%) e clínica respiratória (22%). Atualmente, 22% dos doentes apresenta desnutrição grave a ligeira, 18% tem comprometimento grave da função pulmonar, 82% estão colonizados com uma ou mais bactérias, 78 % têm insuficiência pancreática exócrina e 21 % apresentam baixa densidade mineral óssea para a idade cronológica.

Discussão: Existe grande variabilidade clínica entre estes doentes. O genótipo tem um papel fundamental, mas não explica a variabilidade existente entre doentes com as mesmas mutações. Não existe grande diferença quanto ao estado nutricional, função pulmonar e taxa de colonização das vias aéreas pelas diferentes bactérias quando comparados com os dados referidos na literatura.

Conclui-se, que treze doentes são elegíveis para a terapia dupla *Ivacaftor* e *lumacaftor* / *tezacaftor* e todos serão elegíveis para iniciar futuramente a terapêutica tripla *tezacaftor*, *ivacaftor* e *elexacaftor*.

Palavras chave: Fibrose quística, região centro de Portugal, idade pediátrica, mutações, manifestações

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a severe autosomal recessive disease that results from the mutation of a gene located on chromosome 7, which encodes the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. The disease affects multiple processes in the human body, including the respiratory, gastrointestinal, reproductive, and exocrine glands. In recent years, new drugs modulating the CFTR channel have been discovered. *Ivacaftor* in combination with *lumacaftor* or *tezacaftor* have been approved for patients with the homozygous *F508del* mutation. The triple therapy with *tezacaftor*, *ivacaftor* and *elexacaftor*, not yet approved in Europe, has been indicated for patients with the *F508del* mutation in at least one of the alleles.

The aim of this study is to characterize, in clinical and genetic terms, paediatric patients with CF in the central region of Portugal and to determine which ones are candidates for new therapies.

Methods: A review of the clinical processes of CF patients undergoing follow-up at the Paediatric Hospital of Coimbra in 2018 was carried out. The following variables were analysed: gender, current age, age at diagnosis, genotype, and clinical manifestations of the disease, including, nutritional status and bone compromise, pulmonary function and microbiology, and pancreatic and liver functions.

Results: In 2018, 23 patients diagnosed with CF, 12 male, with a median age of 12 years, were followed up at the Paediatric Hospital of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. The *F508del* mutation is present in at least one allele of the included patients, in 57% homozygosity, followed by 711 + 1G-T (7%), R334W (7%), 2184insA (2%), P5L (2%), 6542X (2%) and c.3321dup (2%). The most frequent initial manifestations that led to the diagnosis of the disease were in 22% of patients on a positive screening test; 22% respiratory symptoms only and 26% meconium ileus. Currently, 22% of patients have severe to mild malnutrition, 18% have severe impairment of lung function, 82% are colonized with one or more bacteria, 78% have exocrine pancreatic insufficiency and 21% have low bone mineral density for chronological age.

Discussion: There is great clinical variability among these patients. The genotype has a fundamental role, but it does not explain the variability that exists between patients with the same mutations. There is no great difference regarding nutritional status, lung function, and rate of airway colonization by different bacteria when compared with data reported in the literature.

In conclusion, thirteen patients are eligible for dual therapy with *Ivacaftor* and *lumacaftor* / *tezacaftor* and all will be eligible to start future triple with *tezacaftor*, *ivacaftor* and *elexacaftor* therapy.

Keywords: Cystic fibrosis, central region of Portugal, Paediatric age, mutations, manifestations.

Introdução

A fibrose quística (FQ) é a doença hereditária autossómica recessiva grave com maior incidência na raça caucasiana.[1] A doença resulta da mutação de um gene localizado no cromossoma 7, que codifica a *Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator* (CFTR), uma proteína presente na membrana apical das células epiteliais com funções de canal cloreto.[1] Em Portugal, estima-se uma prevalência de 0,271 por 10000 habitantes e uma incidência de 1 para 7500 recém-nascidos.[2-4]

Foram identificadas mais de 2000 mutações, nem todas comprovadamente causadoras de doença, no entanto uma mutação específica (*F508del*) continua a ser a mais comum.[5, 6]

As mutações no gene CFTR estão agrupadas em seis classes funcionais nas quais a mesma estratégia terapêutica possa ser eficaz: classe I (erros de transcrição, resultando em proteínas instáveis, truncadas ou ausentes); classe II (defeitos na maturação proteica e no seu transporte até à membrana); classe III (defeitos na regulação de abertura do canal na membrana apical (*gating*)); classe IV (defeitos na condutância de iões através do canal); classe V (anomalias do *splicing* originando pouca quantidade de proteína funcional) e classe VI (*turnover* acelerado).[5, 6]

A diversidade e a heterogeneidade na forma de apresentação da doença e na sua evolução, refletem-se na existência de formas de FQ clássicas e não clássicas, com diferentes graus de gravidade clínica.[5] Esta variabilidade deve-se essencialmente às diferentes mutações no gene CFTR que correspondem a diferentes graus de disfunção do CFTR, nomeadamente, nos epitélios do sistema respiratório, pancreático, intestinal, hepatobiliar, aparelho genital masculino e glândulas sudoríparas. No entanto, existe também variabilidade fenotípica em doentes com o mesmo genótipo, colocando-se a questão de que outros mecanismos e fatores poderão influenciar a evolução da doença.[5]

A doença é multissistémica e apesar da grande variabilidade clínica no envolvimento de órgãos, a FQ afeta predominantemente os pulmões e o trato gastrointestinal, levando a doença pulmonar progressiva, insuficiência pancreática e desnutrição.[1, 5]

Existem manifestações clínicas típicas de FQ, porém são necessários exames complementares para confirmar o diagnóstico. O teste de suor com um valor elevado do ião cloreto (concentração no suor de Cl⁻ > 60 mEq / L) faz um diagnóstico definitivo de FQ.[3, 7] Em Portugal, a partir de Outubro de 2013 foi implementado o rastreio neonatal de FQ através do doseamento do tripsinogénio imunorreativo e da proteína associada à pancreatite.[7] O estudo genético está indicado, sempre que a prova de suor é positiva, através da identificação de duas mutações no gene CFTR previamente conhecidas como causadoras de doença da FQ.[7] Nos casos em que a prova de suor e o estudo genético

não são conclusivos poderão ser aplicados exames adicionais: determinação da diferença de potencial nasal e determinação da secreção de cloreto a nível da mucosa intestinal. [7]

Os tratamentos clássicos para a FQ focam-se nos sintomas para deter a progressão da doença. No entanto, novas terapêuticas moduladoras que vieram pela primeira vez tratar a causa molecular da FQ já chegaram à prática clínica, mas ainda não estão universalmente disponíveis.[6, 8]

Atualmente, três medicamentos orais moduladores de CFTR foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos para doentes com FQ: *ivacaftor* (Kalydeco®), *lumacaftor* mais *ivacaftor* (Orkambi®) e *tezacaftor* mais *ivacaftor* (Symkevi®).[6]

O *ivacaftor* é um potenciador, que aumenta a probabilidade de abertura do canal CFTR (*gating*) e, com isso, também a sua atividade.[6, 9] Assim, fármacos deste grupo têm benefício em doentes que possuem mutações das classes III, nas quais o canal CFTR está presente na membrana celular, mas possui defeitos no *gating* ou na condutância, respectivamente.[8, 9] Os ensaios clínicos de *ivacaftor* mostraram uma melhoria de FEV1 de aproximadamente 10% nos doentes com mutações de *gating*. O *tezacaftor* e *lumacaftor* são correctores, que estabilizam a conformação natural das proteínas e auxiliam não só o enrolamento (*foldin*g) correto, mas também o transporte até à membrana celular.[6, 8, 9] Doentes com mutações da classe II, como a *F508del*, são candidatos típicos para este tipo de fármacos, pois são essas as mutações que interferem principalmente com o *foldin*g e transporte normal das proteínas, sendo marcadas para destruição precoce pelos complexos de proteossomas.[9] No entanto, o tratamento com fármaco corrector em monoterapia não é eficaz, carecendo de associação com um potenciador. Em doentes homozigóticos *F508del*, os resultados de ensaios clínicos da associação de *ivacaftor* com *lumacaftor* mostraram um aumento modesto do FEV1 de 2.6-3%, com uma redução de 40% da frequência de exacerbações; a associação *ivacaftor* com *tezacaftor* revelou um aumento do FEV1 em 4% e uma redução de 35% das exacerbações. [9]

Doentes homozigóticos para a mutação *F508del*, podem iniciar terapêutica com Orkambi® a partir dos dois anos de idade ou terapêutica com Symkevi® depois dos doze anos.

Uma nova combinação tripla: *elexacaftor* + *ivacaftor* + *tezacaftor* (Trikafta®) foi recentemente aprovada pela US Food and Drug Administration para tratamento de doentes com pelo menos uma mutação *F508del*. Os ensaios clínicos desta nova terapêutica obtiveram os melhores resultados, com um aumento do FEV1 de 14,3%. Este novo fármaco não está ainda aprovado na Europa.[6]

Estas estratégias de tratamento contribuíram para o aumento da esperança média de vida destes doentes, que se encontra atualmente na década dos 40.[10]

Torna-se então oportuno estudar os doentes com FQ seguidos no Hospital Pediátrico – CHUC, de modo a que se classifiquem nas diferentes classes funcionais de acordo com

as mutações encontradas, estabelecer a relação genótipo / fenótipo e selecionar os possíveis candidatos às novas terapêuticas.

Sendo o Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra centro de referência de FQ juntamente com o polo de adultos na região centro de Portugal, concentra os doentes conhecidos desta região.

O objetivo deste estudo é caracterizar em termos clínicos e genéticos os doentes com FQ na região centro de Portugal e determinar quais são os candidatos às novas terapêuticas.

Métodos e Doentes

Realizou-se um levantamento dos doentes com FQ seguidos no HP, no ano de 2018 e procedeu-se à revisão dos processos clínicos através de uma base de dados anonimizada. Foram analisadas as seguintes variáveis: género, idade atual, idade do diagnóstico, genótipo, estado nutricional e compromisso ósseo, função e microbiologia pulmonar e função pancreática e hepática.

O teste de suor de condutividade foi considerado positivo se valor ≥ 85 mmol/L. [7] Atualmente, o teste de suor recomendado é o de doseamento da concentração de cloreto, no entanto, o diagnóstico da maioria dos doentes foi realizado antes deste método estar disponível.

A identificação das mutações foi realizada a todos os doentes como parte da abordagem diagnóstica no Instituto Nacional da Saúde Dr. Ricardo Jorge. Numa primeira fase, a mutação *F508del* é testada por análise de *Amplification-Refractory Mutation System* (ARMS). Se o resultado não for homocigoto para a mutação *F508del*, o estudo genético continuará usando o kit *Elucigene® CF-EU2v1* (pesquisa das 50 mutações mais frequentes na Europa) e o kit *Elucigene® CF Iberian Panel* (pesquisa das 12 mutações mais frequentes na Península Ibérica). Nos casos de teste de doseamento da concentração de cloreto positivo e apenas uma ou nenhuma mutação de FQ é identificada, está sugerida a sequenciação completa do gene CFTR por sequenciamento de nova geração (NGS).[2]

Nos doentes com idades entre os dois e os dezoito anos o estado nutricional foi avaliado segundo o z-score do peso, estatura e índice de massa corporal (IMC). O estado de nutrição seguiu a seguinte classificação: i) desnutrição grave z-score IMC < -3 , ii) desnutrição ligeira z-score -3 a -2 , iii) normal z-score de -2 a 2 e, iv) obesidade z-score ≥ 2 . [11, 12] A densidade óssea na coluna lombar foi avaliada através da osteodensitometria por DEXA (absorciometria radiológica de dupla energia). A primeira avaliação da densidade óssea é realizada entre os oito e os dez anos de idade. Consideram-se valores significativamente diminuídos o Z-score da osteodensitometria inferior a -2 . [3]

A função pulmonar foi definida com base na percentagem do valor previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) considerando-se normal um valor $\geq 80\%$. Os testes espirométrico são aplicados a doentes a partir dos seis anos. [3, 13] Foi considerado colonização crónica das vias aéreas a deteção, num período de seis meses, de três ou mais culturas de expectoração positivas pela mesma bactéria. [14]

A função pancreática exócrina foi avaliada através dos valores de elastase fecal considerando-se insuficiência exócrina: ligeira (entre 100 e 200 $\mu\text{g/g}$) e grave (< 100 $\mu\text{g/g}$). [7]

A doença hepática associada a FQ é definida com a presença de pelo menos dois dos seguintes: hepatomegália, alteração das transaminases ou alterações ecográficas sugestivas.[7]

Considerou-se o diagnóstico de Diabetes associada a FQ os doentes que necessitam de insulino-terapia.

Resultados

No ano de 2018 foram acompanhados na consulta do Hospital Pediátrico de Coimbra 23 doentes da região Centro de Portugal (Figura 1) com o diagnóstico de FQ, 12 do sexo masculino com idade mediana de 12 anos (variando entre os 2 e os 18 anos), tendo sido agrupados de acordo com as classes funcionais a que pertencem.

Os critérios usados no diagnóstico foram: características clínicas compatíveis com FQ, um teste de suor positivo e estudo genético com identificação de duas mutações causadoras de doença.

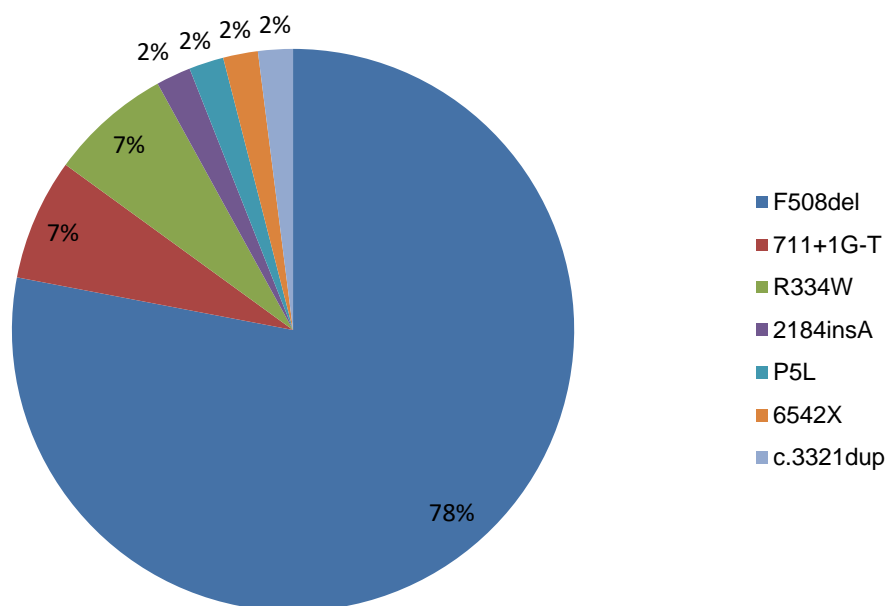
A confirmação genética foi possível em todos doentes, tendo-se identificado uma nova mutação (c.3321dup), que até à data não se encontra descrita. Este doente de dois anos tem clínica muito sugestiva (íleos meconial, insuficiência pancreática, infeções pulmonares crónicas e insuficiência respiratória) e, apesar do teste de rastreio ter sido negativo, tem dois testes de suor positivos.

O estudo molecular identificou sete mutações diferentes. A mais frequente foi a F508del (78%) seguida das mutações 711+1G-T (7%), R334W (7%), 2184insA (2%), P5L (2%), 6542X (2%) e c.3321dup (2%). (figura 2)



Figura 1. Distribuição Geográfica das Mutações; **Legenda:** Classe II-II; Classe II-I; Classe II-IV; Classe II-outra

Figura 2. Frequência das mutações



A manifestação inicial da doença que levou ao diagnóstico foi em 5/23 (22%) um teste de rastreio positivo; 4/23 (18%) sintomas respiratórios e má progressão ponderal, 5/23 (22%) apenas clínica respiratória e 1/23 (4%) apenas má progressão ponderal; (26%) íleos meconial; 1/23 (4%) polipose nasal e 1/23 (4%) desidratação hiponatrêmica e hipoclorêmica.

A idade de aparecimento das manifestações clínicas da doença variou entre os primeiros dias de vida e os quinze anos, com uma mediana de 3 meses.

Atualmente, 22% dos doentes apresenta desnutrição grave a ligeira (Tabela I), 18% tem comprometimento severo da função pulmonar (Tabela II), 82% estão colonizados com uma ou mais bactérias (Tabela II), 78 % têm insuficiência pancreática exócrina (Tabela I) e 21 % apresentam baixa densidade mineral óssea para a idade cronológica (Tabela I).

Analisando os dados por classes funcionais, verificamos que os 13 doentes que apresentam a mutação F508del em homozigotia (Classe II) têm uma idade mediana de oito anos (4 anos - 17 anos); a idade do diagnóstico tem uma mediana de dois meses (variando de 1 mês a 5 anos); apresentam um z-score de IMC mediano de -0,13, variando entre -4,17 e +1,42; todos sofrem de insuficiência pancreática. O valor mediano de teste de suor foi de 112 mmol/L (78 mmol/L a 124 mmol/L). O valor de FEV1 mediano foi 78,10 % (34,70% a 110%). Estavam colonizados com uma bactéria 3/13 (23,0%) destes doentes, sendo a mais

frequente a *Pseudomonas aeruginosa*. Dois apresentam doença hepática e dois têm baixa densidade óssea. (Tabela 1)

Os doentes heterozigóticos apresentam todos num alelo a mutação F508del e no outro, uma outra mutação: Classe I: 711+1G-T (n=3); 2184insA (n=1) e G542X (n=1); Classe IV: R334W (n=3); não classificada: P5L (n=1). A nova mutação c.3321dup por levar à produção de uma proteína truncada e, portanto, destruída antes de atingir a membrana, foi considerada Classe I (n=1).

Os doentes com mutação de Classe I têm uma idade mediana de 14,5 anos (2 anos e os 18 anos); a idade mediana na data do diagnóstico foi 1 mês (variando entre 1 mês e 2 anos); apresentam um z-score de IMC mediano de -1,365, variando entre -4,95 e um +0,49; têm insuficiência pancreática 5/6 (83%). O valor mediano do teste de suor foi de 114 mmol/L (106 mmol/L a 123 mmol/L). O valor de FEV1 mediano foi 67,75% (22,30% a 107%). Estavam colonizados com uma bactéria 2/6 (33,3%), sendo a mais frequente *Staphylococcus aureus resistente à meticilina*. Três apresentam doença hepática, dois têm diabetes relacionados com FQ e dois sofrem de baixa densidade óssea.

Os doentes com Classe IV têm uma idade mediana de 14 anos (8 anos e os 18 anos); a idade mediana na data do diagnóstico foi 13 anos (variando entre os 9 meses e os 15 anos); apresentam z-score de IMC mediano de +0,94, variando entre -0,42 e +1,18. Nenhum tem insuficiência pancreática. O valor mediano do teste de suor foi de 102 mmol/L (90 mmol/L a 112 mmol/L). O valor de FEV1 mediano foi 90% (85,7% a 109,7%). As bactérias mais frequentes colonizadas são a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus resistente à meticilina*, presentes em todos os doentes desta classe.

A criança com a mutação não classificada P5L tem 2 anos e está assintomática.

Tabela I. Caracterização demográfica, do estado nutricional e sintomas adicionais dos doentes com FQ de acordo com as suas classes funcionais

Características dos doentes	CFTR mutações			
	Homozigóticos	Heterozigóticos		
	Classe II-II	Classe II-I	Classe II-IV	Classe II-outra
Mutação	F508del/F508del	F508del/ 711+1G-T F508del/c.3321dup F508del/ G542X F508del / 2184insA	F508del/ R334W	F508del/ P5L
Número de doentes	13	6	3	1
Género (F:M)	6:7	3:3	1:2	0:1
Idade de diagnóstico	2 Meses	1 Mês	13 Anos	2 Meses
Idade atual	8 Anos	14,5 Anos	14 Anos	2 Anos
Íleos Meconial	3	3		-
Teste de rastreio				
Positivo	5	-		1
Negativo	-	1		-
Não Aplicável	8	5	3	-
Teste de suor (med)	112	114	102	87
Status nutricional				
Desnutrição grave	1	2		-
Desnutrição Ligeira	1	1		-
Normal	11	3	3	1
Obesidade				-
Z-Score (med)				
IMC	-0,13	-1,365	0,94	-0,3
Altura	-0,76	-2,38	-1,02	1,89
Peso	-0,66	-2,94	0,65	1,26
Sintomas adicionais				
Insuficiência pancreática exócrina	13	5		-
Diabetes relacionados com FQ	-	2		-
Doença hepática associada a FQ	2	3	1	-
DMO normal	5	3	2	-
DMO Baixa	2	2		-

DMO-densidade mineral óssea (avaliada através de absorciometria radiológica de dupla energia da coluna lombar); med-mediana; † Excluídos 9 doentes com menos de 8 anos

Tabela II. Caracterização da função pulmonar e colonizações dos doentes com FQ de acordo com as suas classes funcionais

Características dos doentes	CFTR mutações			
	Homozigóticos	Heterozigóticos		
	Classe II-II	Classe II-I	Classe II-IV	Classe II-outra
Mutação	F508del/F508del	F508del/ 711+1G-T F508del/c.3321dup F508del/ G542X F508del / 2184insA	F508del/ R334W	F508del/ P5L
Insuficiência Pulmonar *				
Normal	4	2	3	-
Alterada	5	3	-	-
FEV1 (med)	78,10%	67,75%	90%	-
Colonizações				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	4	3	-
<i>Staphylococcus aureus resistente à meticilina</i>	6	5	3	-
<i>Burkolholderia cepacia</i>	1	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	1	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	-	-	-
<i>Burkholderia gladioli</i>	-	1	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	1	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2	2	1
Sem colonização	4	-	-	-

*Excluídos 6 doentes com menos de 6 anos; med-mediana

Dois doentes homocigóticos para a mutação F508del com 13 e 12 anos já iniciaram terapêutica combinada com *lumacaftor* mais *ivacaftor*.

Em janeiro de 2018, uma doente com 10 anos faleceu após transplante hepático e outra com 18 anos faleceu por complicações de infeção respiratória.

Discussão

O Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra é centro de referência de FQ na região centro de Portugal juntamente com o polo de adultos. Desta forma, concentra os doentes conhecidos desta região, permitindo a caracterização da população com FQ em idade pediátrica nesta região.

As manifestações iniciais mais frequentes não se afastaram do classicamente referido na literatura, porém o diagnóstico foi evocado em algumas manifestações iniciais menos comuns como a polipose nasal e a desidratação hiponatrémica. [15]

Relativamente ao grupo de doentes atualmente em seguimento, não se verificam diferenças significativas quanto ao estado nutricional, função pulmonar e taxa de colonização das vias aéreas pelas diferentes bactérias quando comparados com os dados referidos na literatura.[16]

A frequência da mutação F508del (78%) foi aproximadamente igual aos 80% reportados para Portugal, bem como para os países da Europa do norte e central.[17]

Verificou-se grande variabilidade fenotípica entre doentes com o mesmo genótipo, particularmente nos doentes homocigóticos F508del que parece ser independente da idade / duração da doença. Há doentes com desnutrição e função pulmonar comprometida e outros com estado nutricional adequado e função pulmonar normal, o que levanta a questão de que fatores celulares ou ambientais poderão também influenciar a gravidade da doença, desta forma poderíamos ter analisado outros fatores, nomeadamente o nível socioeconómico de cada doente.

Analisando os dados por classes funcionais verificamos que os doentes com mutações Classe IV apresentam um fenótipo menos grave. A idade mediana de diagnóstico foi aos 13 anos, o teste de suor tem valor mais baixo, apresentam um estado nutricional adequado, função pulmonar preservada e todos têm função pancreática normal.

Já nos doentes pertencentes à Classe I verifica-se um fenótipo mais grave. O teste de suor tem um valor mais elevado, foi mais frequente o íleo meconial como manifestação inicial, 83% têm insuficiência pancreática, o estado nutricional é claramente inferior com a mediana de z-score de peso e estatura <-2, em relação com baixo peso e baixa estatura respetivamente. Existe também maior prevalência de diabetes e doença hepática relacionados com a FQ nestes doentes. De realçar o facto de um doente deste grupo, com fenótipo grave e íleo meconial com manifestação inicial, ter tido rastreio neonatal falsamente negativo. Este facto está descrito na literatura e é justificado pela destruição mais precoce do pâncreas e conseqüente menor concentração de tripsinogénio imunorreativo e da proteína associada à pancreatite na altura do nascimento.[6]

Encontrando-se os fármacos Orkambi® e Symkevi® aprovados para os doentes homocigóticos para a mutação F508del, estes treze doentes têm indicação e beneficiariam

de iniciar tratamento. No entanto, dentro do grupo de doentes em estudo, apenas duas doentes estão atualmente sob terapêutica com Orkambi®.

Na Europa decorrem negociações entre governos e a indústria farmacêutica, para iniciar este tratamento a todos os doentes que têm indicação, mas ainda não se encontra universalmente disponível, por um lado porque os resultados de eficácia são modestos face ao elevado custo e por outro porque se aguarda a aprovação da terapia tripla, claramente com resultado promissores.

Atualmente, grande esperança está a ser depositada na terapia tripla com *tezacaftor*, *ivacaftor* e *elxacaftor* (Trikafta®), que pode ser prescrita a partir dos 12 anos de idade, em doentes que apresentem pelo menos uma mutação F508del e cuja eficácia é superior à terapia dupla já existente. [6]

Prevê-se que esta terapêutica seja aprovada ainda este ano pela Agência Europeia do Medicamento de forma a poder ser administrada a todos os doentes que tem indicação para o realizar. [6]

Conclui-se assim que os doentes deste estudo, uma vez que têm a mutação F508del em pelo menos um dos alelos, futuramente serão elegíveis para iniciar esta terapêutica tripla, no entanto, para já apenas 10 doentes terão indicação para iniciar o tratamento por terem mais de 12 anos de idade.

Agradecimentos

À Dr.^a Juliana Roda, pela sua disponibilidade, ajuda na orientação deste trabalho e pela correção científica.

Aos meus pais, irmã e toda a minha família por todo o apoio ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, que comigo partilharam estes 6 anos de curso.

Referências bibliográficas

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
2. Marcão A, Barreto C, Pereira L, Vaz L, Cavaco J, Casimiro A, et al. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *International Journal of Neonatal Screening*. 2018;4(3).
3. Direção Geral de Saúde de Portugal. Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística. Norma de Orientação Clínica n.º 032/2012, DGS; 2015. Portuguese.
4. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450-3.
5. Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J Intern Med*. 2015;277(2):155-66.
6. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020.
7. Direção Geral de Saúde de Portugal. Diagnóstico da fibrose quística em idade pediátrica e no adulto. Lisboa: Norma de Orientação Clínica n.º 031/2012, DGS; 2015. Portuguese.
8. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1117-28.
9. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(6):313-26.
10. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient registry Annual data report 2018. Acessível em: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
11. The Children's Hospital of Philadelphia. Research Institute. Pediatric Z-Score Calculator. Acessível em: <https://zscore.research.chop.edu/result.php>
12. World Health Organization. Global Database on Child Growth and Malnutrition. Acessível em: <https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4>.
13. Williams EM, Madgwick RG, Morris MJ. Tidal expired airflow patterns in adults with airway obstruction. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1118-23.
14. Sónia Lemos FG, José António Pinheiro. Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Paediatr*. 2010;41(1):11-5.
15. Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154-e61.
16. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233-51.
17. ECFSPR Annual Report 2017, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2019.