

Diagnóstico Diferencial entre Fibrose Cística e Discinesia Ciliar Primária

Ximena Fonseca e Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho

Quando uma criança apresenta infecções rinossinusais de repetição, elaboramos uma lista de prováveis causas desta situação. Entre elas, podemos citar causas como alergia, hiperplasia adenoideana, infecção aguda ou crônica, imunodeficiências, problemas anatômicos, o debatido refluxo gastroesofágico e dois outros diagnósticos infrequentes, a fibrose cística (FC) e a discinesia ciliar primária (DCP). Estes dois últimos diagnósticos serão aqui apresentados.

A FC é uma doença autossômica recessiva, transmitida geneticamente. Trata-se de uma doença multissistêmica, progressiva e letal, com manifestações clínicas altamente heterogêneas. Por este motivo, o diagnóstico ocorre tardiamente, durante a vida adulta, em 10-15 % dos casos. Cerca de 5 % dos indivíduos caucasianos são portadores do gene da FC, e estima-se que 1:2000 a 1:4000 nascidos vivos serão afetados pela doença (nesta população). O gene da FC foi identificado e está localizado no cromossomo 7, codificando uma proteína denominada CFTR cuja função é o transporte ativo de cloro através de membranas. Existem mais de 900 mutações descritas no gene da FC, sendo a mais freqüente a perda de resíduo de fenilalanina na posição 508 da proteína (deleção Phe508 ou DF508).

Existem várias doenças que simulam FC. O diagnóstico de FC é definido quando alterações clínicas compatíveis estão presentes junto com a demonstração de disfunção do gene CFTR, como dosagem de cloro no suor anormal ou identificação de mutações em ambos os alelos. Existem ainda formas atípicas de FC, quando há função variável do gene CFTR, com apresentações clínicas diversas.

Com relação às manifestações clínicas da FC, observa-se a quase totalidade dos pacientes com alterações de graus variados no sistema respiratório, incluindo sintomas de obstrução brônquica, pneumonias recorrentes, bronquiectasias e atelectasias. A prevalência de sinusite entre as crianças com FC é alta, e estima-se que 100% delas tem alterações radiológicas nas cavidades paranasais. É preciso lembrar que o muco é um dos fatores que podem influenciar a patologia rinossinusal e brônquica e que é cerca de 30-60 vezes mais espesso que o normal em pacientes com FC. Pólipos nasossinusais são encontrados freqüentemente (32-50% dos pacientes com FC), de tal modo que diante de uma criança com pólipos deve-se considerar inicialmente o diagnóstico de FC.

Existem ainda manifestações gastrointestinais na FC, fundamentalmente relacionadas à esteatorréia e outros sintomas resultantes da falta de enzimas

pancreáticas. Outro aspecto importante é a colonização precoce das vias aéreas de crianças com FC por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, os microrganismos mais freqüentes nos pólipos nasais destes pacientes. Observa-se ainda altas concentrações de eletrólitos no suor.

A confirmação diagnóstica é obtida por meio do exame de dosagem de cloro no suor, considerando-se normais os valores abaixo de 40 mEq/L, limítrofes entre 40 e 60 mEq/L e alterados quando >60 mEq/L. Dois exames de suor alterados ou a identificação de mutações no teste genético são necessários para o diagnóstico. Outra maneira de confirmar o diagnóstico é a medida da diferença de potencial nasal transepitelial, importante para os casos atípicos de FC. Quanto ao óxido nítrico, habitualmente encontra-se diminuído, o que pode ser devido à dificuldade de passagem e difusão do óxido nítrico pelo muco espesso.

A DCP também é uma doença hereditária autossômica recessiva com alterações na ultraestrutura ciliar que resultam em alterações na motilidade ciliar. Esta patologia é encontrada em 1:15.000 a 1:20.000 recém-nascidos. A alteração genética também já foi identificada (locus 5p15-p14 para o gene que codifica os braços de dineína). Não existe consenso sobre os critérios diagnósticos.

As manifestações clínicas da DCP caracterizam-se por rinite e congestão nasal perene desde o nascimento, e pode variar de formas leves a graves. Geralmente os pais referem que a criança tem um resfriado desde que nasceu. Também é possível identificar a doença entre os recém-nascidos com manifestações respiratórias precoces, sem uma causa evidente. *Situs inversus* pode ser observado em até 50% dos casos de DCP. Um dos principais sintomas da DCP é a tosse produtiva persistente, freqüentemente acompanhada por pneumonias e bronquiectasias. Rinossinusites são extremamente freqüentes nestes pacientes. A otite média com efusão é uma situação clínica encontrada habitualmente em pacientes com DCP, mas incomum em pacientes com FC.

Quando tubos de ventilação são colocados, freqüentemente existe preocupação com a otorréia persistente. Infertilidade é outro problema para os pacientes, e prenhez ectópica é comum entre as mulheres com DCP. A tríade de sinusopatia crônica, bronquiectasias e *situs inversus totalis* caracteriza a síndrome de Kartagener. O diagnóstico de DCP não é fácil, já que o teste da sacarina (teste de triagem para DCP) é de difícil realização em crianças e a medida do óxido nítrico nasal é inespecífica, pois valores baixos como os observados na DCP são encontrados em outras patologias respiratórias. O achado de valores altos de óxido nítrico nasal, entretanto, afasta o diagnóstico de DCP. A avaliação do movimento ciliar pode auxiliar no diagnóstico, mas 10% dos pacientes podem apresentar freqüência de movimento ciliar normal, porém com padrão discinético. O padrão ouro para o diagnóstico da DCP é a microscopia eletrônica dos cílios por meio de material obtido de biópsia de mucosa respiratória (nasal ou brônquica). Se houver dúvida quanto à diferenciação entre DCP primária e secundária, pode-se realizar uma cultura celular e reavaliar o paciente posteriormente.

Com relação à ultra-estrutura, o aspecto normal é a presença de um par central de microtúbulos e 9 pares de microtúbulos periféricos, com braços internos e externos de dineína. A alteração estrutural mais freqüente na DCP é nos braços

internos de dineína (ausência ou encurtamento). Em um estudo no Chile, 20% dos braços internos de dineína estavam ausentes dos cílios.

No estudo em andamento na Universidade Católica do Chile, estudamos 30 pacientes com diagnóstico de DCP (entre 1990 e 2002). Com relação à condição clínica, apenas 21 pacientes eram acompanhados por otorrinolaringologistas ou pneumologistas; 52% tinham sinusite recorrente, 61% tinham otite média recorrente ou otite com efusão, e 61% tinham pneumonia. Com relação à ultra-estrutura, os braços internos de dineína estavam ausentes em 100% dos casos (>50% dos cílios em 93%, 20-40% dos cílios em 7 casos). Os braços externos de dineína estavam ausentes em 46% e encurtados em 13% dos cílios.

Comparando as duas patologias, observam-se muitas similaridades porém algumas diferenças fundamentais, como a presença de otites médias recorrentes e de efusão, ausentes na FC e presentes na DCP. A esteatorréia é tipicamente encontrada na FC, mas não na DCP. O achado de polipose nasal também é mais freqüente na FC, mas pode também ser encontrado em casos de DCP; *situs inversus* não é encontrado na FC e os níveis de óxido nítrico nasal são baixos na DCP e menores ainda na FC.

Em resumo, são doenças pouco freqüentes, mas é preciso ressaltar a necessidade de investigá-las sempre que manifestações clínicas como as descritas acima sejam encontradas.

Leitura recomendada

1. Prescott WA Jr, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25(4):555-73.
2. Sliker MG, Schilder AG, Uiterwaal CS, van der Ent CK. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Nov;128(11):1245-8.
3. Elborn JS. Managing cystic fibrosis. *Practitioner*. 2005 March;249(1668):151, 153-4, 157-8.