



RELATO DE CASO

Kwashiorkor como manifestação precoce em lactente com fibrose cística

Kwashiorkor as early clinical manifestation in a baby with cystic fibrosis

Neiva Damaceno¹, Lucia H. Muramatu², Fernando H. Alonso²

Resumo

Os autores relatam um caso de Fibrose Cística com manifestações de Kwashiorkor (edema, hipoalbuminemia e anemia) em lactente, uma apresentação pouco freqüente e facilmente atribuída às condições sócio-econômicas da população.

Este quadro clínico tem sido classicamente considerado como marcador para um curso severo da doença pulmonar durante o primeiro ano de vida.

A presença de insuficiência pancreática severa está correlacionada ao genótipo $\Delta F508$ homozigótico, porém a colonização e infecção precoces por patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* evidenciados neste lactente requerem maiores estudos para elucidação.

A Fibrose Cística é a doença genética mais comum na população caucasiana, e o diagnóstico precoce tem implicações no prognóstico.

J. pediatr. (Rio). 1994; 70(4):243-246: fibrose cística, Kwashiorkor, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.

Summary

A case of Cystic Fibrosis in a baby presenting Kwashiorkor (edema, hypoalbuminemia and anemia) is described. This is a very unusual presentation, easily attributed to unfavourable socio-economic conditions of the population, and classically considered a marker for severe pulmonary disease during the first year of life.

Presence of severe pancreatic insufficiency is related to genotype $\Delta F508$ (homozygote) but colonization and early infection with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in this baby requires further study.

Cystic Fibrosis is the most frequent genetic disease among Caucasians, and early diagnosis has prognostic implications, agreed upon by all.

J. pediatr. (Rio). 1994; 70(4):243-246: cystic fibrosis, Kwashiorkor, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.

Introdução

Fibrose Cística (FC) é a doença genética autossômica recessiva mais comum na população de origem caucasiana, afetando 1 em 2000 e 1 em 4500 RN de acordo com diferentes áreas geográficas.¹

A incidência da doença é muito menor nas populações não caucasianas.

No Brasil, país de heterogeneidade racial, a incidência real da doença ainda é desconhecida, devido à inexistência

de amplos estudos epidemiológicos e screening neonatal.

As principais características da FC são malabsorção devido à insuficiência pancreática exócrina, infecções recorrentes do trato respiratório inferior, perda aumentada de sal no suor e infertilidade masculina devido à agenesia ou atresia dos vasos deferentes.

O diagnóstico é baseado em sintomas compatíveis e em 2 testes de suor com resultados maiores que 60 mEq de Cloro por litro. A maioria dos pacientes manifestam a doença na infância, mas 8% manifestam na adolescência ou na vida adulta.

O diagnóstico diferencial depende da idade e da forma de apresentação. Os mais comuns incluem falência do desenvolvimento, bronquite, asma e sinusite.²

1. Assistente do Setor de Pneumologia Infantil da Santa Casa de São Paulo
Coordenadora do Grupo multidisciplinar de Fibrose Cística da Santa Casa de São Paulo

2. Residentes do 4º ano de Pneumologia Infantil da Santa Casa de São Paulo

A sobrevida dos pacientes com FC tem aumentado significativamente nas duas últimas décadas. A média de sobrevida nos países desenvolvidos em 1990 foi de 27,6 anos, sendo de 30 anos no sexo masculino e 25 anos no sexo feminino. Se a tendência atual persistir, metade dos pacientes com FC terá mais que 18 anos em 1996.²

O diagnóstico precoce, indiscutivelmente, tem implicações favoráveis no prognóstico.

Desde a identificação do gene CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), no braço longo do cromossoma 7, em 1989, foi possível identificar a mutação mais freqüente na FC: uma deleção de 3 pares de bases que acarreta a perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da estrutura da proteína.³

Essa mutação, denominada $\Delta F508$, acontece para 70% da população com FC, variando de 30% entre judeus israelenses Ashkenazi, a 88% em dinamarqueses.¹

No Brasil, os estudos realizados até o momento detectaram a mutação F508 em 47% dos cromossomas de pacientes afetados por FC.

A cada dia amplia-se o número de mutações no gene CFTR, sendo que, até o momento, 230 das 300 mutações descritas estão associadas com a doença.

Com a descrição de grande número de mutações, a atenção tem sido naturalmente dirigida à relação genotípica e a manifestações fenotípicas da doença.

O mais importante achado é que a mutação $\Delta F508$ está intimamente relacionada à insuficiência pancreática, enquanto pacientes que têm uma ou duas outras mutações, freqüentemente têm função pancreática próxima ao normal.

A influência do genótipo no curso da doença pulmonar tem sido menos clara; as complicações pulmonares não parecem estar intimamente ligadas ao genótipo, assim como está o grau de insuficiência pancreática exócrina.¹

Mohon e cols.⁴ estudaram a função pulmonar de 18 crianças portadoras de FC assintomáticas, identificadas através de screening neonatal, em média aos 2 meses de idade e não encontraram nenhuma diferença entre o grupo de crianças com FC e o grupo de controles normais.

Entretanto, no grupo FC assintomático, as crianças homozigóticas para a mutação $\Delta F 508$ apresentavam alguma redução na função pulmonar, comparadas com crianças FC com outras variantes genotípicas de FC e com controles normais.

A resistência do sistema respiratório estava aumentada, e a condutância específica, diminuída, ambas consistentes com obstrução aérea precoce.⁴

Embora este estudo correlacione genótipo com alterações precoces na função pulmonar em pacientes homozigóticos $\Delta F508$, outros estudos com número ampliado de crianças FC são necessários para uma correlação definitiva.

A apresentação deste caso justifica-se pela manifestação incomum e relativamente desconhecida da doença, que é ainda pouco diagnosticada e, com freqüência, tardiamente devido à superposição com patologias habituais em nosso

meio, como diarreia crônica, desnutrição protéico-calórica e infecções respiratórias inferiores.

Relato de caso

M.C.S., 3 m, sexo feminino, branca, natural de São Paulo, nascida de parto normal, sem intercorrências no berçário; PN=3300 g e Comp=50 cm.

A paciente é única filha de casal saudável, não consanguíneo.

Sua história tem início aos 20 dias de vida, quando passou a apresentar vômitos após todas as mamadas e fezes amolecidas, sendo internada pela primeira vez aos 30 dias de vida com os diagnósticos de diarreia aguda, otite média aguda, anemia e desnutrição.

Nessa internação, constatou-se discreto edema de membros inferiores, foi submetida a exames para investigação diagnóstica que detectaram anemia (Hb8,6 g%, Ht25%), hipoalbuminemia (1,53 mg%) e crescimento de *Staphylococcus aureus* (SA) na hemocultura e *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em secreção de ouvido médio.

Culturas de outras secreções, assim como sorologias para doenças infecciosas congênitas e a pesquisa de refluxo gastro-esofágico pelo EED contrastado foram negativas.

Recebeu tratamento antimicrobiano e suplementação nutricional com melhora e alta hospitalar após 26 dias de internação.

Após a alta, manteve o mesmo edema descrito em membros inferiores, alguns episódios de vômitos pós alimentares e iniciou com tosse seca de intensidade progressiva. Aos 3 meses foi readmitida no hospital, quando então foi internada em nossa enfermaria.

Apresentava-se em mal estado geral, palidez cutânea acentuada, mucosas moderadamente descoradas, taquidispnéia severa, febril e peso inferior ao do nascimento (2900 g).

Chamava atenção a tosse intensa de timbre metálico em paroxismos e o relato materno de ingesta calórica adequada conforme RDA.

Constatamos ainda, otite média bilateral, expiração prolongada e estertores subcrepitantes difusos na ausculta pulmonar e edema acentuado em membros inferiores (figura 1).

Os exames realizados não demonstraram anormalidades funcionais renal e hepática. A concentração de eletrólitos séricos, assim como o nível da fosfatase alcalina foram compatíveis com a normalidade. Verificamos piora da anemia (Hb=7,7 g%, Ht=24%) e da hipoalbuminemia (1,40 mg%), presença de gordura fecal pelo Sudan III (+++ em 3 amostras sequenciais), crescimento de *Staphylococcus aureus* (SA) e *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em aspirado de orofaringe (2 amostras) e alterações radiológicas pulmonares (figura 2).

A dosagem de eletrólitos no suor por iontoforese pela pilocarpina apresentou níveis de Cloro= 148 mEq/l, Sódio= 124 mEq/l e Cloro= 89 mEq/l, Sódio= 83 mEq/l em duas amostras realizadas em dias diferentes.



Figura 1 - Edema acentuado em membros inferiores

A pesquisa de RGE foi positiva pela cintilografia, evidenciando vários episódios na primeira hora, porém sem ocorrência de episódios tardios na terceira hora após a ingestão.

A análise cromossômica por técnica de Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) detectou a mutação F508, homozigótica nesta paciente.

Com os dados descritos, firmamos o diagnóstico de Fibrose Cística com manifestação de Kwashiorkor e Síndrome pertussóides por infecção respiratória bacteriana por SA e PA.

Recebeu antibióticos específicos, reposição de enzimas pancreáticas, vitaminas lipossolúveis, suporte calórico através de nutrição parenteral, Cisapride, medidas anti-refluxo e corticosteróide.

Obteve melhora clínica progressiva e alta hospitalar após 47 dias de internação com peso de 3300 g, tosse seca e discreta, taquipnéia moderada, ausculta pulmonar normal e completa regressão do edema.

Após 3 meses de acompanhamento no ambulatório de FC por equipe multidisciplinar, encontra-se assintomática, com Peso=6020g, com culturas de aspirado de secreção orofaríngea evidenciando erradicação dos patógenos bacterianos citados anteriormente, e observam-se excelente ade-

rência ao tratamento e boa compreensão da doença genética pelos pais (figura 3).

Comentários

O objetivo do relato deste caso é enfatizar uma das formas de apresentação precoce e relativamente infreqüente da FC com manifestações clínicas de Kwashiorkor (hipoalbuminemia, anemia e edema) em lactentes.

No Brasil, os serviços médicos, freqüentemente, atendem crianças portadoras de malnutrição protéico-calórica associada à manifestação respiratória e/ou gastrointestinal, e muitas vezes a FC, doença genética letal mais comum na raça branca, não é incluída no diagnóstico diferencial.

O retardo ou inexistência do diagnóstico de FC contribui para a morbi-mortalidade e para o permanente desconhecimento da incidência real da doença em nosso meio.

A maioria das crianças que desenvolvem esta síndrome clínica têm deficiências nutricionais acentuadas e sintomas pulmonares avançados ao diagnóstico, levando à especulação que os efeitos da malnutrição progressiva e hipoalbuminemia podem contribuir para a severidade do curso clínico.

Estas manifestações são consideradas como marcadores para um curso severo da doença pulmonar durante o primeiro ano de vida, quando comparadas com crianças FC com níveis normais de albumina na ocasião do diagnóstico.^{5,6}

A ingesta calórica adequada nestas crianças sugere que elas não são incapazes de consumir alimentos, mas são incapazes de utilizar o que consomem. Então, na situação de pobre utilização protéica, a concentração de albumina e muito mais precocemente a de pré-albumina decrescem.⁷

A dosagem de pré-albumina é um indicador ainda mais sensível que a albumina do metabolismo protéico.⁸

A desnutrição pode contribuir para colonização bacteriana precoce e infecção.^{5,9}



Figura 2 - Hiperinsuflação pulmonar e infiltrado intersticial em lobo superior direito



Figura 3 - Paciente com FC após 3 meses de tratamento

No caso aqui relatado, observamos que a manifestação clínica inicial do envolvimento respiratório foi uma “Síndrome pertussóides” e alterações radiológicas compatíveis com doença obstrutiva e infiltrado intersticial em lobo superior direito, sugestivos de FC. A presença dos patógenos bacterianos, comumente cultivados das secreções respiratórias de crianças FC, já são identificados na primeira internação, evidenciando colonização e infecção precoces.

A hipoalbuminemia foi corrigida após 2 semanas de internação com transfusão de plasma e reposição de enzimas pancreáticas, e a anemia, com papa de hemácias.

Por outro lado, Reisman e cols. acreditam que a hipoalbuminemia no diagnóstico de FC na infância é comum e que isto parece refletir apenas a severidade da doença levando ao diagnóstico, mas não prediz o curso subsequente da mesma.⁷

Além dos níveis extremamente reduzidos de albumina sérica verificados neste caso, despertam atenção os níveis elevados de eletrólitos no suor, uma vez que edema e desnutrição são condições clínicas que podem promover resultados falsos negativos ao exame.

O diagnóstico de FC - $\Delta F508$ homozigótica pôde justificar a insuficiência pancreática severa, acarretando tal exuberância de sintomas. Certamente, também contribuiu o atraso no diagnóstico.

Se a doença pulmonar severa tem relação com o genótipo $\Delta F508$ homozigótico ou é apenas secundária à malnutrição protéico-calórica é questão que requer maiores estudos para definição.

A presença de sintomas relacionados a refluxo gastroesofágico, o número de episódios, a frequência maior em crianças com FC¹⁰ determinaram a indicação do tratamento, apesar dos episódios terem sido documentados ocorrendo apenas na primeira hora após a alimentação.

O melhor conhecimento das manifestações da FC é ainda a via principal que conduz a diagnósticos precoces e, conseqüentemente, à prevenção de manifestações severas, redução da mortalidade e a possibilidade de que as crianças com Fibrose Cística, no Brasil, possam usufruir dos avanços científicos aguardados nesta década.

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Martin Whitle, do Laboratório Genomic, pela realização da análise genética.

Referências bibliográficas

1. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of Cystic fibrosis. *Lancet* 1993;341:1065-69.
2. Aitken LM, Fiel BS. Cystic fibrosis. *DM* 1993;1:7-52.
3. Collins SF. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992;256:774-79.
4. Mohon TR, Wagener SJ, Abman HS, Seltzer KW, Accurso JF. Relationship of genotype to early pulmonary function in infants with Cystic fibrosis identified through neonatal screening. *J. pediatr.* (Rio) 1993;122:550-55.
5. Abman HS, Reardon CM, Accurso JF, Hammond BK, Sokol JR. Hipoalbuminemia at diagnosis as a marker for severe respiratory course in infants with Cystic fibrosis identified by newborn screening. *J. pediatr.* (Rio) 1985;107:933-35.
6. Abman HS, Accurso JF, Sokol JR. Hipoalbuminemia in young infants with Cystic fibrosis. *J. pediatr.* (Rio) 1990; 116: 840-41.
7. Reisman J, Petron C, Corey M, Stringer D, Durie P, Levinson H. Hipoalbuminemia at initial examination in patients with Cystic fibrosis. *J. pediatr.* (Rio) 1989;115:755-58.
8. Reardon CM, Hammond BK, Accurso JF, Fisher DC, McCabe BRE, Cotton KE, Bowman MC. Nutritional deficits exist before 2 months of age in some infants with Cystic fibrosis identified by screening test. *J. pediatr.* (Rio) 1984; 105:271-74.
9. Accurso JF, Sokol JR, Hammond BK, Abman HS. Early respiratory course in infants with Cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; suppl 7: 42-45.
10. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with Cystic fibrosis. *J. pediatr.* (Rio) 1985; 106:223-27.