

O IMPACTO DAS MUTAÇÕES A561E E F508DEL DA FIBROSE CÍSTICA: Um relato de caso

Bianca GONÇALVES¹; Clara PAIVA²; Rafaela DAMASCENO³; Ricardo NETO⁴; Analina VALADÃO^{5*}

1. Acadêmica do curso de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil – biancacunhag@hotmail.com. 2. Acadêmica do curso de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil - claraelise2015@outlook.com. 3. Acadêmica do curso de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil - rafacd2020@gmail.com. 4. Acadêmico do curso de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil – ricardo_caram@hotmail.com. 5. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto (1996), Mestrado e Doutorado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1998) e (2002). Professora adjunta do curso de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora – analina.valadao@univaco.com.br.
[*analina.valadao@afya.com.br](mailto:analina.valadao@afya.com.br)

Recebido em: 04/12/2021 Aceito em: 14/12/2021

Introdução: a Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção na proteína reguladora da condutância transmembrana. O diagnóstico é realizado pela triagem neonatal, teste do suor e teste molecular, sendo a mutação gênica mais identificada a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508, designada F508del. Além disso, é importante destacar, no mesmo gene, a mutação A561E, que consiste em uma substituição do aminoácido alanina na posição 561 por glutamato. Ambas estão relacionadas a manifestações graves da doença. **Objetivo:** relatar a evolução clínica de um paciente portador das mutações F508del e A561E da FC em heterozigose a fim de compreender o grau de comprometimento causado por essa combinação e contribuir com a literatura relacionada a essas mutações. **Relato do caso:** paciente do sexo masculino ao nascimento obteve o diagnóstico de FC e o teste molecular acusou as mutações A561E e F508del em heterozigose. Foi incluído no programa de FC do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, dando início à rotina de consultas e exames periódicos. Desde então, apresentou vários episódios de infecções respiratórias, evoluindo para complicações, como pneumonias. Tornou-se necessário realizar fisioterapia respiratória e tratamentos medicamentosos frequentes. Adiante, apresentou função intestinal alterada, com dor abdominal e fezes amolecidas frequentemente, associados a alterações laboratoriais características de insuficiência pancreática, sendo iniciada a suplementação de enzimática. É válido pontuar que o paciente apresentou boa adesão ao tratamento, realizando as intervenções propostas, exames solicitados e prática exercícios físicos. Assim, mesmo diante da sintomatologia e do tratamento desafiador, a boa adesão terapêutica e apoio familiar auxiliaram para sua melhor qualidade de vida. **Conclusão:** devido às múltiplas complicações sistêmicas da FC, o diagnóstico precoce, o rápido direcionamento do paciente para acompanhamento multiprofissional e a participação diária dos familiares na adesão do tratamento e nos cuidados do paciente são indispensáveis para a melhor qualidade de vida. Além disso, são necessários mais estudos detalhados de algumas variantes raras, como a mutação A561E, elucidando melhor a evolução clínica e o prognóstico dos portadores dessas mutações.

Palavras-chave: Fibrose Cística. F508Del. A561E. Genética. Insuficiência pancreática.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção na proteína Reguladora da Condutância Transmembrana (CFTR). Dessa forma, para que o indivíduo manifeste a doença, é necessário herdar duas alterações genéticas

prejudiciais para CFTR localizadas no braço longo do cromossomo 7q31.2 (Dickinson; Collaco, 2021).

No Brasil, estima-se que a incidência de FC é de 1 para 7576 nascidos vivos, porém, esses números mudam de acordo com as regiões, sendo maior nas regiões Sul e Sudeste (Vendrusculo; Pinto; Donadio, 2021).

Até o momento, já foram descritas mais de 2.000 mutações no gene da CFTR, as quais causam uma variedade de fenótipos de doenças diferentes. Embora as alterações bioquímicas específicas associadas à maioria das mutações da FC não sejam conhecidas, foram identificadas seis classes gerais de disfunções da proteína CFTR: mutações de classe 1, que geram alelos com códons de término prematuros ou RNAs altamente instáveis, resultando na ausência de produção de qualquer polipeptídeo CFTR; mutações de classe 2, que prejudicam o dobramento da proteína CFTR, impedindo sua maturação; mutações de classe 3, que permitem a distribuição normal da proteína CFTR à superfície da célula, mas prejudicam sua função; mutações de classe 4, localizadas nos domínios de membrana, resultando em condução defeituosa de íons cloreto, de acordo com sua localização; mutações de classe 5, que reduzem o número de transcritos de CFTR e proteínas mutantes de classe 6, sintetizadas normalmente, mas instáveis na superfície celular (Bierlaagh, *et al.*, 2021).

Com o avanço terapêutico, alguns estudos mais recentes já consideram uma sétima classe, que abrange aquelas mutações do CFTR que não apresentam boa resposta ao tratamento com os moduladores (Boeck, 2020; Bierlaagh *et al.*, 2021).

Essas classes de mutações contribuem para a compreensão das diferentes formas de disfunção na proteína CFTR e têm implicações diretas na manifestação clínica da Fibrose Cística (Gentsch; Mall, 2018).

Para o diagnóstico da FC utiliza-se a TN, o teste do suor, e o teste molecular. O programa de triagem neonatal oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) possibilita identificar possíveis alterações características da FC, dentre outras doenças. Essa triagem deve ser feita do nascimento até o quinto dia de vida, e se alterada deverá ser repetida (BRASIL, 2021).

Na fibrose cística, a TN detecta a IRT, uma enzima digestiva secretada pelo pâncreas, a qual está presente em valores acima do esperado nos pacientes portadores das mutações causadoras da FC, sendo o valor de referência da normalidade < 70 ng/dL. Caso a primeira dosagem apresente resultados alterados, o paciente é encaminhado para o NUPAD, onde será realizada uma nova medição do IRT em até 30 dias. Se essa segunda dosagem também indicar

alterações é feito o teste do suor pelo método Gibson & Cooke com a titulação de íons cloreto. Nessa etapa, há uma estimulação de produção de suor por corrente elétrica em contato com a pele do paciente por um pilogel. Em seguida, um coletor é aplicado para realizar a coleta do suor, sendo o volume coletado analisado por meio de titulação coulométrica (Athanazio *et al.*, 2017).

Diante do resultado do teste do suor são feitas as seguintes análises: para pacientes com idade inferior a 6 meses, valores iguais ou superiores a 60 mmol/L confirmam o diagnóstico de FC. Valores situados na faixa de 30 a 60 mmol/L necessitam de um novo teste para confirmação, enquanto valores inferiores a 30 mmol/L excluem o diagnóstico da doença. Para pacientes com mais de 6 meses de idade, valores iguais ou superiores a 60 mmol/L confirmam o diagnóstico, valores entre 40 e 60 mmol/L, faz-se necessário repetir o exame, já os resultados menores que 40 mmol/L encontram-se dentro do valor de referência. Após a confirmação do diagnóstico através do teste do suor, é procedido o teste genético molecular, onde é realizada a pesquisa do painel de mutações para identificar quais mutações o paciente porta (Athanazio *et al.*, 2017).

A mutação mais comum é a deleção de um resíduo do aminoácido fenilalanina na posição 508 na primeira dobra de ligação de ATP, chamada de F508del, sendo responsável por aproximadamente 70% de todos os alelos de FC em populações caucasianas e associada ao fenótipo da doença grave. Essa mutação exemplifica a classe II de disfunção da proteína CFTR; essa proteína não alcança estabilidade conformacional no retículo endoplasmático. Contudo, o fenótipo bioquímico da proteína F508del é complexo, pois também apresenta defeitos de estabilidade e ativação, além do dobramento prejudicado (Dickinson; Collaco, 2021).

Além da mutação F508del, é importante destacar a A561E, também de classe II. Os pacientes portadores de FC homozigotos para A561E possuem fenótipo semelhante ao de F508del homozigotos, ou seja, afetam um resíduo localizado no primeiro domínio de ligação a nucleotídeos de CFTR. Nesse sentido, tanto a mutação F508del quanto o A561E prejudicam o dobramento sensíveis à temperatura que impedem a aquisição da conformação terciária correta que viabiliza o deslocamento para a membrana plasmática (Wang *et al.*, 2014).

Dessa forma, esse trabalho busca relatar a evolução clínica de um paciente portador das mutações F508del e A561E da FC em heterozigose, a fim de compreender o grau de comprometimento causado por essa combinação e contribuir para o enriquecimento da literatura relacionada a essas mutações.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um relato de caso. Os dados do paciente foram obtidos por meio de cópia do prontuário disponibilizado pela mãe da criança, além de entrevistas online via zoom para esclarecimento acerca da história clínica. A pesquisa foi autorizada pela mãe do paciente, mediante à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e do termo de assentimento livre e esclarecido, que permitiu a divulgação do caso clínico e concordou em responder às dúvidas pertinentes à pesquisa. Para fundamentação teórica e discussão dos aspectos relacionados ao assunto do caso clínico, quatro pesquisadores independentes realizaram a seleção de artigos por meio de busca nas plataformas PubMed, Scielo e Cystic Fibrosis Foundation usando os seguintes descritores: “cystic fibrosis”, “F508del and A561E”, “F508del”, “A561E”, “clinical and symptoms”, “pancreatic insufficiency”, “genetics” e “A561E and CFTR”. O site do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD) também foi consultado para busca de informações complementares.

A partir dessa busca de material bibliográfico, foram pré-selecionados 60 artigos pela leitura do título e do resumo. Inicialmente, 10 estavam duplicados, 14 foram excluídos pela leitura do resumo e 1 foi excluído pela leitura do artigo, 35 foram os selecionados, sendo 10 selecionados pela leitura dos artigos e 25 pela leitura do resumo. Ao final do trabalho foram utilizados 14 artigos.

RESULTADOS

Paciente masculino, nascido no dia 25 de fevereiro de 2013, a termo, pesando 2810 gramas, medindo 47 centímetros de comprimento e 33,6 centímetros de perímetro cefálico. Permaneceu em alojamento conjunto com a mãe por 3 dias, quando tiveram alta juntos, estando em aleitamento materno exclusivo.

A primeira Triagem Neonatal (TN) foi realizada no dia 4 de março 2013, 7 dias após o nascimento, apresentando como resultado da Tripsina Imunorreativa (IRT) 108 ng/mL (valor de referência < 70 ng/mL). Os demais resultados da TN estavam dentro da normalidade. Devido à alteração, o recém-nascido foi referenciado para o NUPAD, onde realizou-se novamente a TN. Dessa forma, o teste foi repetido 14 dias depois e, nesse segundo momento, o resultado da IRT foi de 85 ng/mL, mantendo-se distinto do valor de referência.

Em sequência, devido aos resultados encontrados, foi realizado o teste do suor método Gibson e Cooke no dia 8 de abril de 2013 para confirmar o diagnóstico de FC. Foram coletadas duas amostras, em que a primeira apresentou como resultado de condutividade do suor 89

mmol/L e na segunda 95 mmol/L (valor de referência menor que 60 mmol/L). Além disso, colheu-se duas amostras de sangue para realizar o diagnóstico molecular, sendo feito a partir da Reação em Cadeia de Polimerase com sistemas de Primers Alelos-específicos (ASO-PCR). Nesse exame, foram acusadas as mutações F508del, deleção de um único resíduo de fenilalanina na posição 508 presente no gene da CFTR, em estado heterozigótico com a A561E, a qual promove a substituição do aminoácido alanina na posição 561 por glutamato no mesmo gene.

Após o diagnóstico confirmatório, o paciente foi incluído no programa de FC do NUPAD, dando início à rotina de consultas e exames periódicos. Nesses pacientes, o acompanhamento ambulatorial multiprofissional deve ocorrer mensalmente no primeiro semestre de vida, bimestralmente no segundo semestre e, posteriormente, a cada três meses.

No primeiro atendimento foi solicitado cultura de secreção de vias aéreas, radiografia de tórax, hemograma completo, exame de urina, sódio urinário, provas de função hepática: Gama Glutamil Transpeptidase (GGT), Transaminase Oxalacética (TGO), Transaminase Pirúvica (TGP), Fosfatase Alcalina (FA); Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTP), Tempo de Ativação de Protrombina (TAP), glicemia de jejum e dosagem de Elastase Pancreática Fecal (EF). Ademais, foram introduzidos polivitamínico e 1 grama de cloreto de sódio, além da manutenção do aleitamento materno exclusivo.

Ao resultado da primeira radiografia de tórax foi observada uma hiperinsuflação pulmonar, sugestivo de disfunção da ventilação respiratória. Além disso, a dosagem de sódio urinário apontou uma avidez renal de sal e água aumentada, manifestada por concentrações de sódio na urina de 5,9 mEq/L (valor de referência ≥ 25 mEq/L). Essa alteração se deve pela grande perda de sódio no suor das pessoas portadoras de FC, consequentemente há reabsorção desse íon nos túbulos renais como mecanismo compensatório, ocasionando sua redução na urina.

Nas consultas subsequentes, foram requisitadas culturas de escarro para avaliar a microbiota nasossinusal do paciente. É aconselhável realizar essas culturas pelo menos a cada 3 meses, visto que nos tratos respiratórios dos indivíduos com a doença ocorre um aumento na densidade do muco, o qual não é adequadamente removido pelo sistema mucociliar. Dessa forma, essa alteração pode ocasionar infecções crônicas do trato respiratório e subsequente inflamação, causando danos pulmonares, bronquiectasias e insuficiência respiratória, que é a principal causa de mortalidade na FC. Segue no quadro 1 os resultados das coletas de escarro do paciente no período de 2013 a 2021.

Quadro 1 - Relação das coletas de escarro e microrganismos encontrados no período de 2013 a 2021.

DATA	MICROORGANISMO
Abril de 2013	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .
Agosto de 2013	Não foram observados crescimentos de microorganismos.
Outubro de 2013	<i>Pantoea spp.</i> (bactéria gram negativa).
Novembro de 2015	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Acinetobacter ursingii</i> .
Março 2016	<i>Haemophilus sp.</i>
Abril 2016	<i>Burkholderia cepacia</i> gram negativa, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
Março 2017	<i>Haemophilus influenzae</i> (pesquisa de Beta-lactamase: negativa.), <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Julho 2017	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus constellatus spp pharyngis</i> .
Setembro 2017	<i>Haemophilus sp.</i> (pesquisa de Beta-lactamase positiva).
Novembro 2017	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (pesquisa de beta lactamase negativa).
Mai 2018	<i>Haemophilus haemolyticus</i> .
Novembro 2018	Enterobacter cloacae complex.
Fevereiro 2019	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter ursingii</i> .
Agosto 2020	<i>Staphylococcus aureus</i> .
Fevereiro 2021	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (pesquisa de beta-lactamase negativa).
Março 2021	<i>Staphylococcus aureus</i> .
Junho 2021	<i>Staphylococcus aureus</i> .
Setembro 2021	<i>Staphylococcus aureus</i> .

Fonte: Dados retirados do prontuário do paciente.

No quadro 2 encontram-se resultados dos exames laboratoriais das consultas subsequentes relevantes na avaliação clínica do paciente.

Quadro 2 - Resultados de sódio urinário, elastase pancreática fecal e fosfatase alcalina no período de 2013 a 2021.

EXAME	DATA	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Sódio urinário	Abril de 2013	5,9 mEq/L	≥ 25 mEq/L
	Mai de 2013	7,6 mEq/L	
	Mai de 2016	40 mEq/L	

Elastase pancreática fecal	Maio de 2013	134 ug/g	>200 ug/g
	Novembro de 2013	361 ug/g	
	Julho de 2015	788,5 ug/g	
	Setembro de 2015	804,6 ug/g	
	Fevereiro de 2020	221 ug/g	
	Março de 2021	127 ug/g	
Fosfatase alcalina	Fevereiro de 2015	186 U/L	75 – 390 U/L
	Maio de 2016	160 U/L	
	Março 2021	186 U/L	

Fonte: Dados retirados do prontuário do paciente.

O paciente apresentou diversos episódios de infecções respiratórias durante o período em análise, manifestando sintomas como tosse, roncos, crepitações, estridores, sibilos e taquipneia. Esses episódios evoluíram para complicações como otite média e pneumonias. Como resultado, tornou-se necessário fisioterapias respiratórias ambulatoriais e tratamentos medicamentosos frequentes, incluindo, corticoides inalatórios e sistêmicos, antibióticos, medicamentos sintomáticos e alfadornase (enzima que atua na quebra do DNA presente na expectoração de portadores de FC, reduzindo a viscoelasticidade do muco).

Além disso, realizou exames de rotina anuais e conforme necessidade nas consultas: hemograma completo, leucograma, proteínas totais, albumina, glicemia de jejum, teste de tolerância oral à glicose, ureia, creatinina, sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio, enzimas e função hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT), TAP, TTP, elastase pancreática fecal, amilase, lipase, exame parasitológico de fezes, coletas de escarro, exames de imagem do tórax e espirometrias. Nos exames de imagem do tórax, frequentemente eram observadas atelectasias, hiperinsuflações e broncopatias.

É válido pontuar que o paciente apresentou boa adesão ao tratamento, realizando as intervenções propostas, exames solicitados, prática regular de exercícios físicos e dieta adequada.

Em fevereiro de 2021, aos 8 anos, iniciou quadros de cólicas e dores intestinais esporádicas durante 3 meses, sem associação a alimentos, melhorando com a deambulação e piorando com longos períodos em posição ortostática ou em decúbito dorsal. Muitas vezes, esses episódios eram seguidos de fezes amolecidas e fétidas, melhorando espontaneamente. Ao exame físico, apresentava dor à palpação superficial do abdome.

Frente a essa sintomatologia, iniciou-se a investigação de possível insuficiência pancreática ou intolerância à lactose, sendo solicitados teste de tolerância à lactose, dosagem

da elastase pancreática fecal, anti-transglutaminase IgA, anti-endomísio IgA e IgA total. Foram realizadas, também, orientações quanto à administração da terapia de suplementação de enzimas pancreáticas de acordo com as refeições e iniciou-se a suplementação de vitamina D.

Os exames revelaram uma elastase fecal de 127 mg/g, indicando uma leve insuficiência pancreática, possivelmente relacionada à intolerância à lactose. Assim, foi receitado o uso de Creon® (pancreatina) 25000 UI, com a orientação de tomar 7 cápsulas diariamente antes das refeições.

Após o início do uso das enzimas pancreáticas, houve uma melhora nas queixas gastrointestinais. No entanto, ainda eram observados episódios de fezes amolecidas com odor fétido quando o paciente consumia uma refeição mais volumosa.

Com o diagnóstico de insuficiência pancreática foi implementado o início do Puravit ADE® e pancreatina 25000 UI (7 a 8 comprimidos por dia).

Em outubro de 2023, o paciente continua enfrentando episódios esporádicos de dores abdominais, mal-estar e diarreia. Encontra-se em uso de 10 cápsulas de pancreatina 25000 UI por dia, distribuídas em 2 unidades após o café da manhã, 3 unidades no almoço, 2 unidades à tarde e 3 unidades no jantar. Está submetido à dieta para melhorar o trânsito intestinal e a sincronização com a administração e liberação das enzimas.

Por fim, é imprescindível destacar o envolvimento familiar no tratamento do paciente, com total disposição desde o início, se adequando às rotinas das consultas, fisioterapias, dietas e participando de todo cuidado multifatorial terapêutico da FC. Portanto, apesar dos sintomas persistentes e do tratamento complexo, o paciente mantém uma boa adesão, o que contribui para melhorar sua qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Como descrito anteriormente, a FC é uma doença monogênica autossômica recessiva caracterizada pela disfunção na proteína CFTR, a qual pode cursar com doença pulmonar, insuficiência pancreática, dentre outras manifestações. Existem diversas mutações causadoras de FC descritas na literatura, sendo a mais comum a F508DEL, a qual o paciente em questão é portador em estado heterozigótico com a mutação A561E.

O diagnóstico desta patologia deve ser precoce, visto que é um fator determinante para o sucesso terapêutico e qualidade de vida do paciente. Estudos apontam que, se não for diagnosticada e tratada no início da vida, complicações já podem ocorrer logo nos primeiros

meses. Assim, é comprovado que a TN proporciona melhor sobrevida às crianças (Boeck, 2020). Nessa questão, a abordagem diagnóstica do paciente foi adequada, sendo referenciado pelo SUS precocemente ao NUPAD, seguindo os passos do fluxograma apresentado, tudo isso dentro dos intervalos corretos.

Além disso, todo o processo, dos testes diagnósticos até os tratamentos necessários, foi concedido pelo Estado, sendo o NUPAD, em Minas Gerais, o centro de referência de FC e fornecedor de todo o acompanhamento multifacetado (Athanazio *et al.*, 2017). Dessa forma, observa-se que o paciente em questão foi submetido ao processo completo e adequado para que o diagnóstico precoce fosse alcançado, sendo isso algo essencial para a manutenção de sua saúde.

Ademais, além do diagnóstico precoce, retardando a progressão da doença pulmonar e melhorando o estado nutricional, o NUPAD oferece, também, apoio psicossocial às famílias, consultas com psicólogos para os pacientes e seus responsáveis, orientação do tratamento farmacológico e não farmacológico e acompanhamento multiprofissional a partir dos primeiros meses de vida. Esse cuidado integral pode ser observado desde a triagem diagnóstica do paciente relatado, uma vez que, em cada consulta, esse foi avaliado por uma equipe multiprofissional: pneumologistas, gastroenterologistas, endocrinologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiras, psicólogos e por quem era necessário para cada contexto clínico que sucedia.

Vale ressaltar, também, a importância do envolvimento familiar no processo terapêutico desses pacientes, seja no manejo medicamentoso, seja nas atividades necessárias como fisioterapias, exercícios físicos, psicoterapias e até mesmo no plano alimentar. Dessa forma, indivíduos inseridos numa estrutura familiar apropriada obtêm um acompanhamento multifacetado efetivo e a realização adequada das variadas propostas terapêuticas que são sugeridas (Neves *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2023).

Logo, o resultado desse trabalho multiespecializado em união com a família e a própria criança é a notável aceitação do tratamento e a melhora da qualidade de vida. Isso é observado no atual caso tanto no comparecimento às consultas, às fisioterapias, seguimento das receitas, nas administrações dos medicamentos, quanto no envolvimento do paciente em atividades físicas, a exemplo da natação, no preparo das refeições e na persistência diária em aderir essa abordagem multifatorial da FC.

Segundo o REBRAFC (2022), há 6.112 indivíduos registrados com FC no Brasil, sendo 69,18% de cor branca, 46,4% pertencentes à região sudeste do país, com os estados de

São Paulo e Minas Gerais apresentando o maior número de acometidos. De acordo com esse registro, a variante F508DEL é a mais frequente entre os indivíduos brasileiros, sendo identificada em 44,3% dos alelos e a mutação A561E foi identificada em 0,69% dos alelos. Uma pesquisa recente com 78 pacientes portadores de FC em Minas Gerais identificou apenas um paciente com a mutação A561E (Oliveira *et al.*, 2023). Assim, pode-se observar que, embora exista um número considerável de pessoas afetadas por essa doença, uma das mutações que acomete nosso paciente, A561E, é raramente expressada na população, dificultando a previsão dos desfechos clínicos, prognósticos e respostas terapêuticas possíveis.

Outro ponto importante a ser avaliado é sobre as classes das mutações. Em primeira análise, observa-se que a grande maioria dos estudos pesquisados atribuem seis classes à doença, já detalhadas acima. No entanto, com o avanço terapêutico e uso dos moduladores, alguns artigos mais recentes consideram uma sétima classe, inserindo as mutações que não respondem bem à terapia com os moduladores (Boeck, 2020; Bierlaagh *et al.*, 2021).

Em segunda análise, nota-se que na classificação das próprias mutações discutidas, F508del e A561E, também existem divergências. Muitos artigos classificam-as como pertencentes ao grupo 2, mas, devido à variação dos fenótipos e do “efeito cascata” que ocorre ao prejudicar certa fase da produção proteica, podem ter características dos grupos 4 e 5. Dessa forma, compreendem essas mutações nas classes 2, 4 e 5 simultaneamente (Boeck, 2020; Chein; Shen; Zheng, 2021).

Essa dificuldade em categorizar a doença em classes e agrupar as mutações nestas expõe a complexidade da FC desde a genética e os fenótipos, até os sinais e sintomas. Ademais, o fato das informações sobre a variante A561E serem muito escassas prejudica o melhor entendimento de seu fenótipo, das manifestações clínicas e dos possíveis desfechos não só do paciente do presente estudo, mas de qualquer indivíduo que a apresente.

Na FC há comprometimento e sintomas em vários sistemas e órgãos, no entanto, a doença pulmonar causada por essa patologia continua sendo a manifestação mais típica. A questão pulmonar dominante é a inflamação das vias aéreas principalmente pela dificuldade de eliminação de patógenos e pela formação de um ambiente inflamatório e tóxico. Por isso, cerca de um terço dos pacientes já evidenciam bronquiectasias nos exames de imagem nos primeiros meses de vida (Elborn, 2016; Bierlaagh *et al.*, 2021).

À medida que a doença progride, com as bronquiectasias e os danos causados pela resposta inflamatória, as pessoas com FC tornam-se suscetíveis a várias bactérias Gram-negativas com resistência constitutiva e adquirida a antibióticos e que aumentam as taxas de

mortalidade, como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.* e o complexo *Burkholderia cepacia*. No entanto, o uso indiscriminado e profilático de antibióticos na tentativa de diminuir essas infecções também afeta os microrganismos obrigatórios e benignos das vias aéreas inferiores e, assim, podem favorecer a proliferação das bactérias gram-negativas (Elborn, 2016).

A partir desta análise, é possível observar que, em várias situações, o paciente apresentou bronquiectasias e diversas infecções do trato respiratório inferior, a grande maioria causadas por bactérias gram-negativas (quadro 1), sendo necessário internações, administração de medicações intravenosas e fisioterapias respiratórias.

Não obstante do comprometimento pulmonar, outro cenário relevante é a IPE. De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation (2016), mais de 85% dos pacientes com FC têm algum grau de IP, ou seja, é uma complicação comum da doença, sendo que 60% a 80% desse grupo apresentam desde o nascimento.

A IPE está intimamente relacionada com a variante da mutação do CFTR, ou seja, indivíduos com 2 mutações graves do CFTR, classes 1, 2, 3 e 6, tendem a desenvolver a IPE precoce, geralmente antes dos 4 meses de idade. Em contrapartida, aqueles portadores de 2 mutações leves, classes 4 e 5, ou uma mutação grave e uma leve, tendem a ser suficientes pancreáticos ao nascer (Singh; Schwarzenberg, 2017).

Os sintomas e sinais mais comuns de IP são perda de peso, gases, distensão abdominal, dispepsia e fezes oleosas e fétidas que podem ser difíceis de eliminar (esteatorreia). Pode ser classificada em leve, moderada ou grave, em que a leve ocorre com secreção reduzida de uma ou duas enzimas com bicarbonato preservado e gordura fecal normal; a moderada inclui os itens acima com secreção prejudicada de bicarbonato e a insuficiência grave ocorre quando estão presentes todos os itens acima mais a esteatorreia (Sellers, 2020; Ghodeif; Azer, 2023).

A Terapia de Reposição Enzimática Pancreática (PERT) é o principal tratamento da IPE e consistem em uma combinação de enzimas pancreáticas (lipase, amilase e protease), prevenindo a má absorção e restaurando o processo digestivo fisiológico normal. A recomendação de dose atual é de 25.000 a 40.000 unidades de lipase ingeridas com as refeições ou metade com lanches, e então tituladas de acordo com a resposta até um máximo de 75.000 a 90.000 unidades de lipase por refeição (Singh; Schwarzenberg, 2017; Ghodeif; Azer, 2023).

Ao contrário do que foi encontrado na literatura, um quadro de insuficiência mais precoce para um portador de 2 mutações graves, o paciente relatado foi diagnosticado com IPE moderada a grave aos 8 anos. Iniciou manifestando vômitos, diarreias, esteatorreia, cólicas e

mal-estar recorrentes (mais de 3 vezes por semana). A partir disso, iniciou a PERT e, até a finalização deste trabalho, aos 10 anos de idade está em uso de 10 cápsulas de Creon 25000 (composto por lipase, amilase e protease), 2 unidades antes no café da manhã, 3 antes do almoço, 2 antes do lanche da tarde e 3 antes do jantar; também utiliza, quando necessário, Lacday (composto por lactase).

Não se pode descartar a possibilidade de o paciente ter apresentado sinais de IPE com idade menor e os mesmos não terem sido observados e diagnosticados, tendo em vista que as cólicas intestinais podem ser confundidas com outros diagnósticos. Mas, considerando a escassez de relatos de caso de pacientes com a mutação A561E, sobretudo em heterozigose, torna-se difícil inferir sobre as manifestações clínicas dos pacientes com essa mutação.

Além da PERT, também é realizado o controle no consumo de açúcar, lactose, carboidratos, proteínas e fibras, para que o processo de digestão ocorra mais lentamente, permitindo uma janela de tempo adequada para ação das enzimas artificiais e também para produção, mesmo que pouca, das enzimas orgânicas, inclusive da insulina. Dessa forma, os episódios de vômitos, diarreia e mal-estar tornam-se menos frequentes, melhorando a qualidade de vida do paciente.

CONCLUSÃO

Diante do relato apresentado, evidencia-se a importância da realização do diagnóstico precoce e do rápido direcionamento do paciente para o acompanhamento multiprofissional. Pois, diante de uma doença com múltiplas complicações orgânicas esse acompanhamento multiprofissional é indispensável para a melhor qualidade de vida do paciente e minimizar complicações típicas da doença, a exemplo de internações por quadros infecciosos respiratórios. Destaca-se ainda a importância da participação diária dos familiares, tendo em vista que a adesão ao tratamento e cuidados do paciente é parte importante do sucesso terapêutico e melhoria do quadro clínico.

Nessa perspectiva cabe valorizar a triagem neonatal oferecida pelo SUS que é realizada em todos os estados brasileiros. Essa conquista permite o diagnóstico e tratamento precoce em centros de referência especializados por uma equipe multidisciplinar. Cita-se em Minas Gerais, o NUPAD, um centro de referência onde os pacientes têm acesso a uma equipe completa de profissionais.

Por se tratar de uma doença genética prevalente na população com algumas variantes pouco descritas na literatura, são necessários mais estudos que proporcionem melhor elucidação sobre a evolução clínica e prognóstico dos portadores dessas mutações. No caso específico desse estudo, a detecção da mutação rara A561E e a descrição da evolução clínica do paciente, podem contribuir a literatura o que, sem dúvida, auxiliará na compreensão da evolução clínica e tratamento de outros casos com a mesma mutação.

THE IMPACT OF THE A561E AND F508DEL MUTATIONS IN CYSTIC FIBROSIS: a case report

ABSTRACT

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by dysfunction in the transmembrane conductance regulatory protein. Diagnosis is carried out by neonatal screening, sweat testing and molecular testing, with the most identified gene mutation being the deletion of the amino acid phenylalanine at position 508, designated F508del. Furthermore, it is important to highlight, in the same gene, the A561E mutation, which consists of a replacement of the amino acid alanine at position 561 with glutamate. Both are related to serious manifestations of the disease. **Objective:** to report the clinical evolution of a patient carrying the F508del and A561E CF mutations in heterozygosity in order to understand the degree of impairment caused by this combination and contribute to the enrichment of the literature related to these mutations. **Case report:** male patient at birth was diagnosed with CF and the molecular test revealed the A561E and F508del mutations in heterozygosity. He was included in the CF program of the Center for Actions and Research in Diagnostic Support at the UFMG Faculty of Medicine, starting the routine of consultations and periodic exams. Since then, he has had several episodes of respiratory infections, progressing to complications, such as pneumonia. It became necessary to perform respiratory physiotherapy and frequent drug treatments. Later, he presented altered intestinal function, with abdominal pain and frequent loose stools, associated with laboratory changes characteristic of pancreatic insufficiency, and enzyme supplementation was started. It is worth noting that the patient showed good adherence to treatment, carrying out the proposed interventions, requested tests and practicing physical exercises. Thus, even in the face of challenging symptoms and treatment, good therapeutic adherence and family support helped to improve her quality of life. **Conclusion:** due to the multiple systemic complications of CF, early diagnosis, rapid referral of the patient to multidisciplinary monitoring and the daily participation of family members in treatment adherence and patient care are essential for a better quality of life. Furthermore, more detailed studies of some rare variants, such as mutation A561E, are needed, better elucidating the clinical evolution and prognosis of carriers of these mutations.

Keywords: Cystic fibrosis. F508Del. A561E. Genetics. Pancreatic insufficiency.

REFERÊNCIAS

- ATHANAZIO, R. A.; FILHO, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.; RIEDI, C. A.; PROCIANOY, E. F. A., *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 219- 245, 2017
- BIERLAAGH, M. C.; MUILWIJK, D.; BEEKMAN, J. M.; VAN DER ENT, C. K. A new era for people with cystic fibrosis. **European Journal of Pediatrics**, Berlim, v. 121, n. 1, p. 2731- 2739, 2021.

BOECK, K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 5, p. 893- 899, 2020.

BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde. Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG). **Secretaria de Estado de Saúde**, 2021.

CFF. CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. Patient Registry 2016 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: **Cystic Fibrosis Foundation**, 2016.

CHEIN, Q.; SHEN, Y.; ZHENG, J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 4, n. 3, p. 220- 232, 2021.

DICKINSON, K. M.; COLLACO, J. M. Cystic Fibrosis. **Pediatrics in Review**, v. 42, n.2, p. 55-67, 2021.

ELBORN, J. S. Cystic fibrosis. **The Lancet**. v. 388, ISSUE 10059, p. 2519-2531, nov. 2016.

GENTZSCH, M.; MALL, M. A. Ions channel modulators in Cystic Fibrosis. **American College of Chest Physicians**, v. 154, p. 383- 393, 2018.

GHODEIF, A. O.; AZER, S. A. Pancreatic Insufficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2023.

GBEFC. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)**. Relatório Anual de 2020. 56 p., 2022.

NEVES, J. B.; CARDOSO, A. L. M. H.; OLIVEIRA, J. S. U.; DUARTE, L. L.; PEREIRA, M. A. R.; SOARES, J. M., *et al.* Estrutura familiar e o impacto nas internações em crianças de 0 a 12 anos com fibrose cística, em Minas Gerais. **Saberes interdisciplinares**, v. 14, n. Especial, 2022.

OLIVEIRA, J. S. U.; NEVES, J. B.; DUARTE, L. L.; PEREIRA, M. A. R.; LISBOA, A. C. V. C.; SOARES, J. M., *et al.* A estrutura familiar, a adesão ao tratamento e o impacto nas internações em crianças de 0 a 12 anos com fibrose cística, em Minas Gerais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, edição 44, n.3. 2023

SELLERS, Z. M. Pancreatic complications in children with Cystic Fibrosis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 32, n. 5, p. 661 – 667, 2020.

SINGH, V. K.; SCHWARZENBERG, S. J. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, p. S70-S78, 2017.

VENDRUSCULO, F. M.; DONADIO, M. V. F.; PINTO, L. A. Cystic fibrosis in Brazil: achievements in survival. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 2, 2021.

WANG, Y.; LIU, L.; LOIZIDOU, A.; BUGEJA, L. A.; WARNER, R.; HAWLEY, B. R., *et al.* CFTR potentiators partially restore channel function to A561E-CFTR, a cystic fibrosis mutant with a similar mechanism of dysfunction as F508del-CFTR. **British journal of pharmacology**, v. 171, n. 3, p. 4490 - 4503, 2014.

