

C Damas<sup>1</sup>  
S Saleiro<sup>1</sup>  
I Gomes<sup>2</sup>  
J Agostinho Marques<sup>3</sup>

## Fibrose quística em adultos

### *Cystic fibrosis in adults*

Recebido para publicação/received for publication: 05.12.22

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.01.19

#### Resumo

Os autores efectuaram uma revisão de doentes adultos com fibrose quística (FQ), seguidos na consulta de Pneumologia no período de 1994-2004 (n=8): cinco mulheres e três homens, com idades compreendidas entre 20 e 34 anos (mediana = 27 anos), cuja idade de diagnóstico variou entre os 18 meses e os 31 anos.

O diagnóstico foi obtido por prova de suor (positiva em seis doentes) e estudo genético (homozigotia para a mutação  $\Delta F508$  em quatro doentes).

O atingimento respiratório traduziu-se por sinusite e bronquiectasias, acompanhando-se o envolvimento pulmonar por alterações funcionais e também gasométricas na maioria dos doentes, ainda que de gravidade variável e não relacionada com a idade de diagnóstico. Verificou-se colonização da árvore brônquica em cinco doentes: *Pseudomonas aeruginosa* em quatro e *Staphylococcus aureus* em quatro (verificando-se coloni-

#### Abstract

The authors reviewed adult cystic fibrosis patients followed in the Pulmonology Unit from 1994-2004 (n=8), five female and three male, aged 20-34 years old (median= 27 years). Patients were diagnosed at 18 months - 31 years old by sweat testing (positive in six patients) and genotyping (four patients homozygous for  $\Delta F508$  mutation).

Respiratory involvement was characterised by sinusitis and bronchiectasis. Pulmonary involvement was accompanied by functional abnormalities and gas exchange impairment in the majority of the patients. Bronchial tree was colonised permanently in five patients: *Pseudomonas aeruginosa* in four and *Staphylococcus aureus* in four (three patients affected by both agents simultaneously). The main causes of exacerbation were respiratory infections and haemoptysis.

<sup>1</sup>Interna Complementar de Pneumologia / Pulmonology resident

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia / Pulmonology specialist / Consultant

<sup>3</sup>Director de Serviço de Pneumologia e Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto / Director, Pulmonology Unit, Cathedric Professor Porto University School of Medicine

Serviço de Pneumologia / Pulmonology Unit  
Hospital de São João  
Faculdade de Medicina do Porto  
Alameda Hernâni Monteiro, 4200 – Porto

zação concomitante por estes agentes em três). As principais causas de exacerbação foram infecções respiratórias e hemoptises.

Quanto ao atingimento não respiratório, quatro doentes apresentavam envolvimento digestivo (com cirrose hepática num caso), um insuficiência renal em hemodiálise, e em apenas um foi efectuado espermograma para documentação de infertilidade. Quatro doentes tinham osteopenia documentada por densitometria óssea.

As medidas terapêuticas mais utilizadas foram a cinestoterapia, os broncodilatadores, a alfa-dornase, mucolíticos, suplementos vitamínicos e enzimáticos, antibioterapia e oxigenoterapia.

Relativamente à evolução, uma doente abandonou a consulta, uma doente faleceu, um doente aguardava transplante pulmonar e os restantes mantiveram as suas características clínicas habituais.

Neste grupo, a gravidade da doença pulmonar não se relacionou com o diagnóstico mais tardio, o que se pode dever à diversidade de apresentação fenotípica da FQ na idade adulta.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 335-347**

**Palavras-chave:** Fibrose quística, adultos, revisão.

### Introdução

A fibrose quística é uma doença multissistémica que afecta os aparelhos respiratório, digestivo, reprodutor e as glândulas sudoríparas, mas a doença pulmonar progressiva continua a ser a principal causa de morbilidade e mortalidade na idade adulta.<sup>1</sup>

A lesão pulmonar decorre da acumulação de secreções espessas e viscosas nas vias aéreas, a qual é consequência provável de disfunção ciliar e colonização precoce, por alterações iónicas do epitélio brônquico devidas a um transporte anormal de cloreto de sódio nas

Non-respiratory involvement was variable. Four patients had digestive involvement (one with hepatic cirrhosis), one had renal failure and only one had a sperm count to document infertility. Four patients had osteopaenia.

Treatment included chest physiotherapy, bronchodilators, dornase alfa, mucolytics, digestive enzymes, vitamins, antibiotics and oxygen therapy.

At review, one had left follow-up, one had died, one was awaiting lung transplant and the others evidenced no difference in clinical characteristics.

In this group of patients the severity of the pulmonary disease was not related to a late diagnosis. It can be explained by the diversity of cystic fibrosis presentation in adults

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 335-347**

**Key-words:** Cystic fibrosis, adults, review.

### Introduction

While cystic fibrosis is a multisystemic disease which involves the respiratory, digestive and reproductive systems and the sweat glands, progressive pulmonary disease is still the main cause of morbidity and mortality in adult age sufferers.<sup>1</sup>

Pulmonary lesions occur in the accumulation of thick, viscous secretions in the airways, probably caused by ciliary dysfunction and early colonisation by ionic abnormalities of the bronchial epithelium in turn caused by abnormal transport of

células do epitélio respiratório. A alteração do transporte destes iões deve-se à presença de diferentes mutações num gene localizado no cromossoma 7, que codifica a proteína reguladora de condução transmembrana (CFTR).<sup>2</sup> Os doentes desenvolvem colonização crónica das vias aéreas com flora bacteriana característica, o que favorece o aparecimento de exacerbações, de deterioração funcional progressiva e insuficiência respiratória em estádios avançados.<sup>3</sup> Paralelamente, os cuidados relativamente aos doentes com fibrose quística têm permitido um aumento notável da sua sobrevivência, hoje frequentemente até à quarta década de vida, sendo o diagnóstico precoce importante para que a intervenção terapêutica atrase a evolução da doença. No entanto, apesar do avanço tecnológico nos últimos anos em termos de diagnóstico e de abordagem terapêutica, a fibrose quística mantém-se uma doença crónica progressiva e letal.

### Material e métodos

Os autores efectuaram uma análise descritiva dos doentes em idade adulta com fibrose quística, seguidos na consulta de Pneumologia entre 1994-2004. Foram revistos os processos clínicos, tendo em conta os seguintes aspectos: Idade actual e idade em que foi efectuado o diagnóstico, forma de diagnóstico, manifestações pulmonares e extra-pulmonares, intercorrências (infecciosas e outras), abordagem terapêutica e evolução.

### Resultados

Foram seguidos na consulta de Pneumologia do Hospital de São João neste período oito doentes (cinco mulheres e três homens), com idades compreendidas entre os 20 e os 34 anos (mediana 27 anos). O diagnóstico foi efectuado entre os dezoito

sodium chloride in the respiratory epithelium cells. Impaired transport of these ions is due to different mutations in the chromosome 7 gene which codifies the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).<sup>2</sup>

Patients develop chronic colonies with characteristic bacterial flora in airways, usually leading to the appearance of exacerbations, progressive functional deterioration and respiratory failure in advanced stages.<sup>3</sup> At the same time, care of patients with cystic fibrosis has meant a marked increase in their survival, now frequently until the fourth decade of life, with early diagnosis important so that therapeutic intervention can delay evolution of illness. Despite technological progress in recent years in terms of diagnosis and therapeutic approach, cystic fibrosis remains a chronic, progressive and lethal disease, however.

### Methods

A descriptive analysis was undertaken of adult patients with cystic fibrosis followed in the Pulmonology Unit between 1994-2004. A review of clinical processes was made, taking current age and the age at diagnosis, manner of diagnosis, pulmonary and extra-pulmonary symptoms, interoccurrences (infectious and others), therapeutic approach and evolution into account.

### Results

Eight (five female/three male) São João Hospital Pulmonology Unit patients were followed over this period. The patients were aged between 20 and 34 years (median 27 years). Diagnosis was made between 18

---

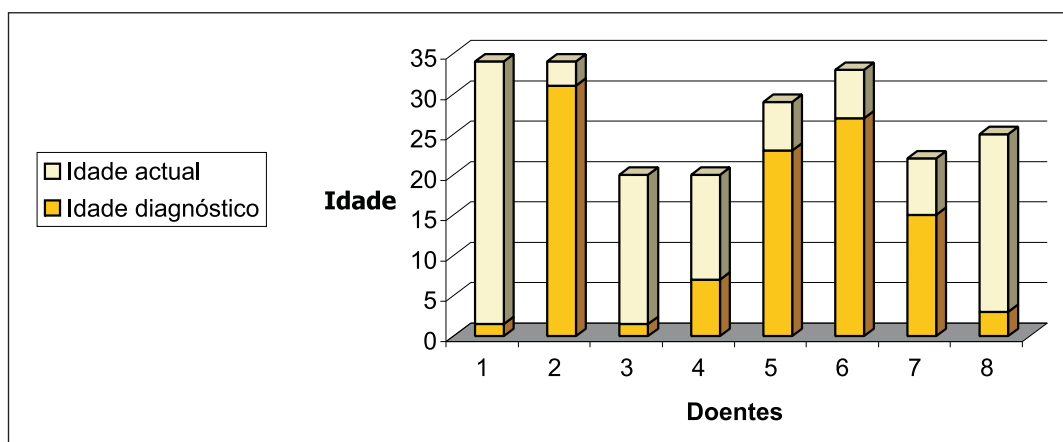
**Os doentes desenvolvem colonização crónica das vias aéreas com flora bacteriana característica**

to meses e os 30 anos (Fig. 1). Em quatro doentes o diagnóstico foi feito em idade pediátrica e nos restantes foi tardio (entre 14-31 anos).

O diagnóstico foi obtido por prova do suor em seis doentes, tendo sido necessário recorrer a estudo genético para confirmação em dois doentes, uma vez que nestes casos a prova do suor foi negativa. Ambos foram referenciados para a consulta já em idade adulta, tendo a suspeita da

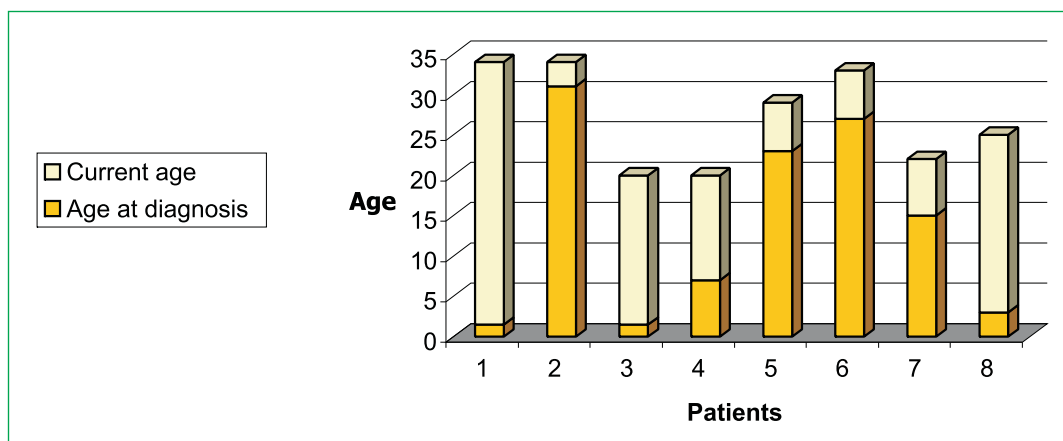
months and 34 years (Fig. 1). Four patients were diagnosed as children and the rest aged between 14 and 31 years.

Diagnosis was obtained by sweat tests in six patients, with genetic testing used in two patients who presented negative sweat test results. Both these patients were referred as adults, raising the suspicion that the disease appeared after observa-



(Nota: no doente 7 a idade actual corresponde à idade à data da morte)

Fig. 1 – Idade ao diagnóstico e idade actual



(Note: For patient 7 the current age corresponds to the age at date of death)

Fig. 1 – Age at diagnosis and current age

doença surgido já após a sua observação na consulta de Pneumologia Geral. O estudo genético identificou homozigotia para a mutação  $\Delta F508$  em quatro doentes, e as heterozigotias  $\Delta F508$ / $/MNI$ ,  $\Delta F508/R33400$ ,  $G542X/R334W$  e  $\Delta F508/R117H$ , sendo a mutação  $R117H$  associada a bom prognóstico. Num dos quatro doentes com homozigotia  $\Delta F508$  o diagnóstico foi estabelecido tardiamente (aos 31 anos).

A maioria dos doentes (seis) apresentou como primeira manifestação clínica e/ou motivo de referência à consulta (de Pediatria ou Pneumologia) infecções respiratórias de repetição. Dos casos que foram referenciados em idade adulta à consulta com essas queixas, em nenhum tinha sido colocada a suspeita do diagnóstico de fibrose quística. Apenas uma doente apresentou como queixa inicial hemoptises. Diarreia crónica e atraso de crescimento foram as primeiras manifestações num outro doente, cujo diagnóstico foi efectuado em idade pediátrica (18 meses).

Todos os doentes tinham sinusite e atingimento pulmonar, sendo este traduzido por bronquiectasias documentadas por tomografia computadorizada torácica – localizadas em três doentes e difusas em cinco. De salientar que dois doentes tinham como manifestação exclusiva de fibrose quística o envolvimento respiratório. A *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* (isolados em todos os doentes em alguma fase do decurso da doença) foram responsáveis pela colonização das secreções brônquicas em cinco doentes, considerando-se colonização a identificação do mesmo agente em pelo menos três amostras de secreções brônquicas num período de pelo menos seis meses. Três doentes apresentavam colonização simultânea pelas duas bactérias.

Verificaram-se também infecções por micobactérias, nomeadamente *M tuberculosis*, *M*

tion at the Pulmonology Unit. The genetic study identified homozygote for the  $\Delta F508$  mutation and heterozygote  $\Delta F508/R33400$ ,  $G542X/R334W$  and  $\Delta F508/R117H$  in four patients with the  $R117H$  mutation associated with good prognosis. In one of the patients with homozygote  $\Delta F508$ , diagnosis was made late (31 years).

The majority of patients (six) presented repeated respiratory infections as the first clinical manifestation and/or motive for referral (to Paediatrics or Pulmonology). Of the cases referred at adult age with these complaints, none had suspected diagnosis of cystic fibrosis. Only one patient presented an initial complaint of haemoptysis. Chronic diarrhoea and delayed growth were the primary manifestations in another patient, who was diagnosed in childhood (18 months).

All the patients had sinusitis and pulmonary involvement caused by bronchiectasis (confirmed by computerized thorax tomography), which was localised in three patients and diffuse in five. It is significant that in two patients the only manifestation of cystic fibrosis was respiratory involvement. *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* (isolated in all patients at some stage of the disease's progress) were responsible for colonisation of bronchial secretions in five patients. Colonisation was considered as the identification of the same agent in at least three samples of bronchial secretions in a period of at least six months. Three patients presented simultaneous colonisation by two bacteria.

Microbacterial infections were also found, especially *M tuberculosis*, *M abscessus* and *M chelonae* as isolated agents in the same patient over a continuous period of ap-

*abcessus*, *M chelonae*, agentes isolados na mesma doente num período de seguimento de cerca de 10 anos. A infecção por *M tuberculosis*, nos doentes onde este agente foi identificado, foi documentada por exame cultural de secreções emitidas.

Os valores gasométricos registados na primeira avaliação em consulta variaram, em termos de pressão parcial arterial de oxigénio, entre 53,3 e 94,2 mmHg e em termos de pressão parcial arterial de dióxido de carbono entre 36 e 51,1 mmHg. Dos cinco doentes que tinham hipoxemia (PaO<sub>2</sub>: 53,3 mmHg; 55,6 mmHg; 65 mmHg; 66,1 mmHg; 71 mmHg), apenas um apresentava também hipercapnia (PaCO<sub>2</sub>: 51,1 mmHg). Desses cinco doentes, quatro obtiveram diagnóstico em idade pediátrica e um em idade adulta (Fig. 2).

Do ponto de vista funcional (Fig. 3), na avaliação inicial um doente apresentava obstrução moderada, três tinham síndrome obstrutiva grave (dos quais dois com diagnóstico

prox. ten years. Infection by *M tuberculosis*, in patients where this agent was identified, was documented through culture test of secretions.

Blood gas levels registered in the first test varied, in relation to partial arterial oxygen pressure, between 53.3 and 94.2 mmHg and partial arterial carbon dioxide pressure between 36 and 51.1 mmHg. Of the five patients that had hypoxaemia (PaO<sub>2</sub>: 53.3 mmHg; 55.6 mmHg; 65 mmHg; 66.1 mmHg; 71 mmHg), only one also presented hypercapnia (PaCO<sub>2</sub>: 51.1 mmHg). Four of these five patients were diagnosed in childhood and one as an adult. (Fig. 2).

One patient presented moderate functional obstruction (Fig. 3). Three (of which two were diagnosed in childhood and one as an adult) had severe obstructive syndrome, two presented very severe obstruction (one with diagnosis in childhood and the other with late diagnosis) and two

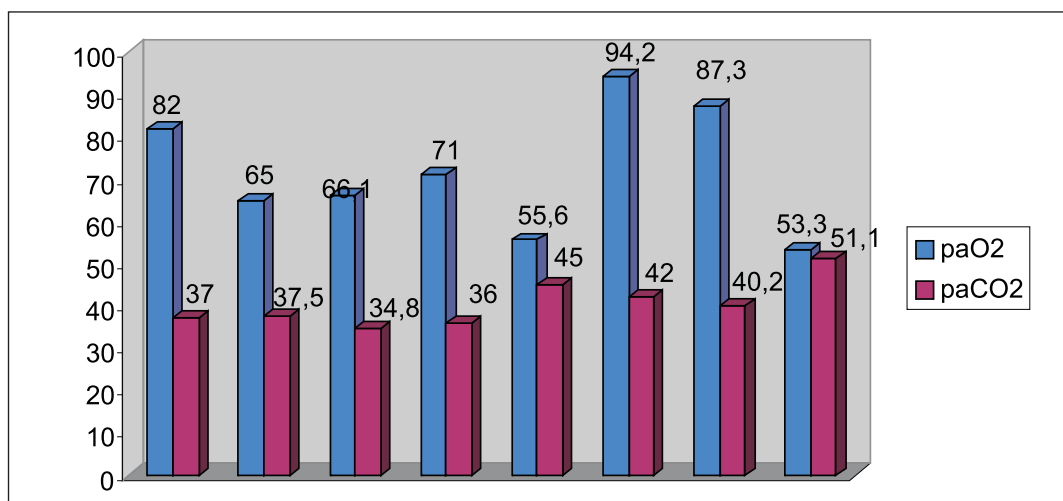


Fig. 2 – Valores gasométricos na primeira avaliação

Fig. 2 – Blood gas levels at first evaluation

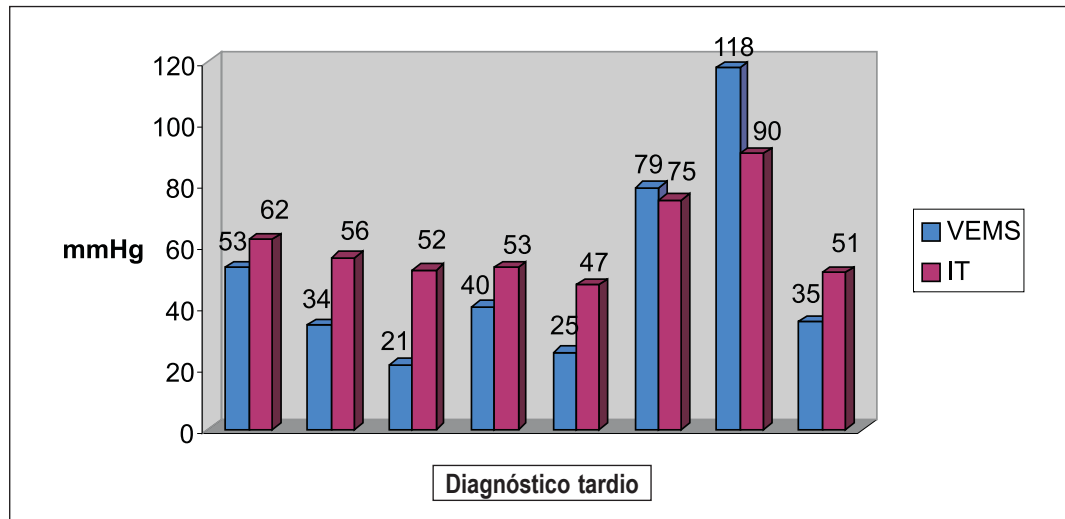


Fig. 3 – Valores de VEMS e índice de Tiffeneau na primeira avaliação – Diagnóstico tardio

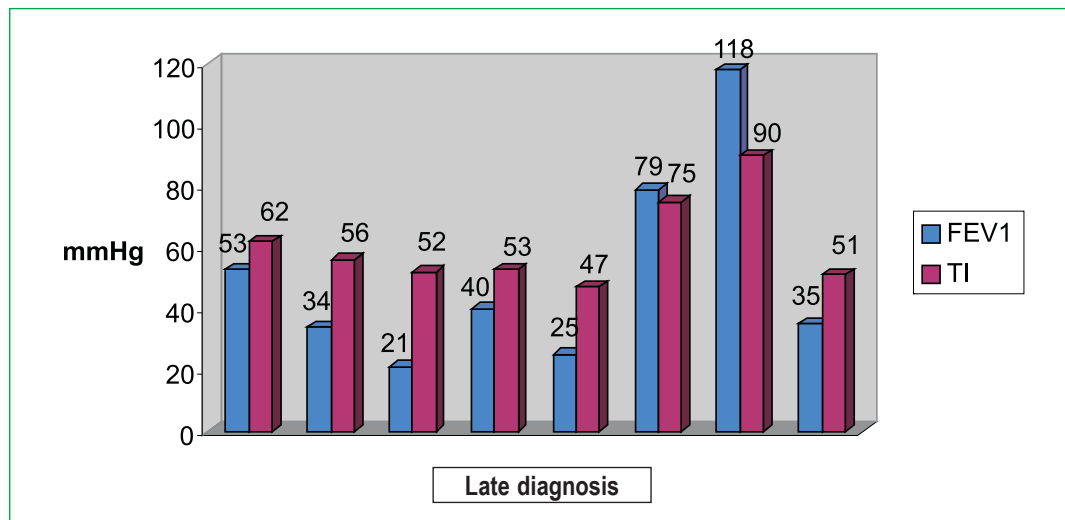


Fig. 3 – FEV1 values and Tiffeneau index at first evaluation

efectuado na infância e um em idade adulta), dois apresentavam obstrução muito grave (um com diagnóstico na infância e outro com diagnóstico tardio) e dois tinham função pulmonar normal (diagnóstico efectuado em idade adulta).

had normal lung function (diagnosis made in adulthood).

Of the three patients with localised bronchiectasis, two did not present lung function abnormalities, although the third patient had serious obstructive syndrome (FEV1 of 21%

Dos três doentes com bronquiectasias localizadas, dois não apresentavam alterações da função respiratória, mas o terceiro tinha uma síndrome obstrutiva grave (VEMS de 21% do valor teórico e índice de *Tiffeneau* de 52%), apresentando também hipoxemia (66,1mmHg). Os doentes com bronquiectasias dispersas apresentaram obstrução de grau moderado e grave.

Como manifestações não respiratórias da doença, quatro doentes apresentavam envolvimento digestivo (esteatorreia), dois deles com atraso de crescimento e um destes com cirrose hepática e hipertensão portal. Um doente encontra-se em hemodiálise por insuficiência renal crónica (nefropatia crónica com lesões de esclerose segmentar) e em apenas um doente do sexo masculino foi efectuado espermograma para documentação de infertilidade. Em quatro doentes a densitometria óssea revelou osteopenia.

As complicações que mais frequentemente motivaram internamento foram infecções respiratórias (6 doentes), hemoptises (2), hematemeses (1). Em nenhum foi observada a ocorrência de pneumotórax. De notar que, sempre que possível, o tratamento das infecções respiratórias é feito em ambulatório, com colocação de cateter venoso para administração de antibióticos.

No que se refere ao plano terapêutico global, todos os doentes foram orientados para um programa de cinesiterapia respiratória. A administração de alfa-dornase, broncodilatadores e suplementos enzimáticos é comum a todos os doentes. Apenas três necessitavam de oxigenoterapia de longa duração (um deles apenas em regime nocturno por dessaturação durante o sono confirmada por oximetria nocturna). Em três doentes (de um total de quatro) que apresentavam colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, foi efectuado tratamento com tobramicina,

of theoretical alveolar and *Tiffeneau* index of 52%) and hypoxaemia (66.1mmHg). The various bronchiectasis patients presented moderate to severe obstruction.

As non-respiratory indications of illness, four patients presented digestive involvement (steatorrhea), two with delayed growth and one of these with hepatic cirrhosis and portal hypertension. One patient underwent haemodialysis for chronic renal failure (chronic nephropathy with segment sclerotic lesions). Only one male patient underwent a sperm test to document infertility. Bone densitometry scans revealed osteopenia in four patients.

Complications most frequently responsible for hospital admission were respiratory infections (six patients), haemoptysis (two patients) and haematemesis (one patient). No patients presented pneumothorax. It should be noted that whenever possible, out-patient treatment of respiratory infections is made using a venous catheter to administer antibiotics.

As part of the global treatment plan, all patients were put on a programme of respiratory kinesitherapy. Administration of dornase alpha, bronchodilators and enzyme supplements was common in all patients. Only three needed oxygen therapy over a long period (one of these only at night for desaturation during sleep confirmed by nocturnal oximetry). In three patients (of a total of four) who presented colonisation by *Pseudomonas aeruginosa*, inhaled tobramycin treatment was used to reduce bacteria population and reduce the speed of functional deterioration in these patients. Use of tobramycin was suspended in two patients who developed haematemesis during treatment, however.



por via inalatória, no sentido de diminuir a população bacteriana e reduzir a velocidade de deterioração funcional nestes doentes. No entanto, a administração de tobramicina foi interrompida em dois doentes, por terem apresentado hemoptises no decurso do tratamento. Relativamente à evolução clínica à data da revisão efectuada, cinco doentes mantinham as suas manifestações clínicas habituais, uma tinha falecido por hemoptises e insuficiência respiratória sete anos depois do diagnóstico, um encontrava-se proposto para transplante pulmonar e uma doente tinha abandonado a consulta – esta doente apresentava a mutação associada a bom prognóstico e encontrava-se clinicamente bem à data da última visita.

### Discussão

A doença pulmonar é a primeira manifestação de fibrose quística em 40% dos doentes, sendo as infecções respiratórias de repetição a principal pista para a suspeita clínica. Outras manifestações pulmonares também podem ocorrer, nomeadamente as hemoptises ou o pneumotórax.

Neste pequeno grupo de doentes adultos (muitos diagnosticados na infância mantêm-se seguidos pelo seu especialista de pediatria, em consulta diferenciada, até à idade adulta), também as manifestações pulmonares são preponderantes e estão presentes em todos os doentes. O atingimento pulmonar foi a principal causa de morbidade e de internamento, embora com apresentações clínicas e graus de gravidade diversos. O Quadro I mostra os elementos mais relevantes das apresentações clínicas, evolução e complicações de cada doente.

Sendo esta uma avaliação retrospectiva e aplicando um *score* que é usado preferencialmente em idade pediátrica (*score* de Shwachman)<sup>4</sup>,

Regarding clinical evolution at the date of review, five patients maintained their usual clinical symptoms. One patient died from haemoptysis and respiratory failure seven years after diagnosis. One patient was awaiting a lung transplant and another had abandoned treatment – this patient presented mutation associated to good prognosis and was found to be clinically well during the last consultation.

### Discussion

Pulmonary illness is the first sign of cystic fibrosis in 40% of patients, with repeated respiratory infections the main clue to the suspected clinical condition. Other pulmonary manifestations can also occur, particularly haemoptysis or pneumothorax.

In this small group of adult patients (many patients diagnosed in childhood continue to be followed by their Paediatric specialist until reaching adult age), pulmonary signs are preponderant and are present in all patients. Pulmonary involvement was the primary cause of morbidity and hospital admission, although with a range of clinical presentations and degrees of severity. Table I shows the most relevant clinical presentation, evolution and complications data on each patient.

As this is a retrospective study and uses a score that is preferably utilised at paediatric age (Shwachman score)<sup>4</sup>, it could be concluded that when referred for an adult consultation, most patients had a moderate form of the disease (41-55).

In patients with a late diagnosis, three had respiratory infections as an initial symptom and only one presented haemoptysis as a sign of referral for consultation.

---

**A doença pulmonar é a primeira manifestação de fibrose quística em 40% dos doentes**

Quadro I

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
Idade actual	34	34	20	20	29	33	22	25
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino
Idade de dx	18 meses	31 anos	18 meses	7 anos	23 anos	27 anos	15 anos	3 anos
1.ª manifestação	Infecção respiratória	Infecção respiratória	Diarreia atraso crescimento	Infecção respiratória	Hemoptises	Infecção respiratória	Infecção respiratória	Infecção respiratória
Antecedentes	TP; IRC	Não	Não	Não	Não	Agenesia renal direita	Ptíriase alba; TP	Não
Prova suor	Positivo	95 mEq/l	295 meq/l	273 mEq/l	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
Estudo genético	ΔF508/R334W	ΔF508/ΔF508	ΔF508/ΔF508	ΔF508/ΔF508	G542X / R334W	ΔF508/R117H	ΔF508/MNI	ΔF508/ΔF508
Gasimetria arterial	Normal	Hipoxemia	Hipoxemia	Hipoxemia	Normal	Normal	Hipoxemia	Hipoxemia
PFR	S O G	S O G	S M	S O G	Normal	Normal	S O G	S M
TAC tórax	B D	B D	B D	B D	B D	B L	B D	B D
Sinusite	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Osteoarticular.	Osteopenia	Osteopenia	Osteopenia	Osteopenia	Não	Não	Não	Não
Ap. reprodutor	Azoospermia	Não	Não	Não	Amenorreia secundária	Não	Não	Não
Ap. digestivo	Não	Esteatorreia	Esteatorreia; HT portal	Esteatorreia	Não	Não	Esteatorreia	Não
Agravamento respiratório	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Agravamento digestivo	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Estável	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Transplante pulmonar	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Complicações	Não	Hemoptises	Hematemeses	Não	Não	Não	Hemoptises	Não
Morte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Legenda: D – Doente; IRC – Insuficiência renal crónica; TP – Tuberculose pulmonar; HT – Hipertensão; BD – Bronquiectasias difusas; BL – Bronquiectasias localizadas; SOG – Síndrome obstrutiva grave; SM – Síndrome mista, PFR – Provas funcionais respiratórias; Ap – Aparelho; Dx – Diagnóstico.

poder-se-ia concluir que aquando da referenciação à consulta de adultos a maioria dos doentes apresentava doença moderada (41-55).

Nos doentes em que o diagnóstico foi tardio, três tiveram infecções respiratórias como mani-

The records of the American Foundation for Cystic Fibrosis state that the annual incidence of haemoptysis is around 1%<sup>5</sup>. In patients studied here, haemoptysis occurred in three cases during the course of the disease. In two, haemoptysis was the

Table I

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Current age	34	34	20	20	29	33	22	25
Gender	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female	Female
Age at diagnosis	18 months	31 years	18 months	7 years	23 years	27 years	15 years	3 years
First symptom	Respiratory infection	Respiratory infection	Diarrhoea Delayed growth	Respiratory infection	Haemoptysis	Respiratory infection	Respiratory infection	Respiratory infection
Antecedents	PT; CRF	No	No	No	No	Right kidney agenesis	Pityriasis alba; PT	No
Sweat test	Positive	95 mEq/l	295 meq/l	273 mEq/l	Positive	Negative	Positive	Positive
Genetic study	ΔF508/R334W	ΔF508/ΔF508	ΔF508/ΔF508	ΔF508/ΔF508	G542X / R334W	ΔF508/R117H	ΔF508/MNI	ΔF508/ΔF508
Arterial gas levels	Normal	Hypoxaemia	Hypoxaemia	Hypoxaemia	Normal	Normal	Hypoxaemia	Hypoxaemia
LFT	S O S	S O S	MS	S O S	Normal	Normal	S O S	MS
Thorax CT	DB	DB	DB	DB	DB	LB	DB	DB
Sinusitis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osteoarticular	Osteopaenia	Osteopaenia	Osteopaenia	Osteopaenia	No	No	No	No
Reproductive system	Azoospermia	No	No	No	Secondary amenorrhea	No	No	No
Digestive system	No	Steatorrhoea	Steatorrhoea Portal HT	Steatorrhoea	No	No	Steatorrhoea	No
Respiratory exacerbation	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No
Digestive exacerbation	No	No	Yes	No	No	No	No	No
Stable	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Lung transplant	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Complications	No	Haemoptysis	Haematemisis	No	No	No	Haemoptysis	No
Mortality	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes

Key: P – Patient; CRF – Chronic renal failure; PT – Pulmonary tuberculosis; HT – Hypertension; DB – Diffuse bronchiectasis; LB – Localised bronchiectasis; SOS – Severe obstructive syndrome; MS – Mixed syndrome, LFT – Lung function tests.

festação inicial e apenas um apresentou hemoptises como sintoma para orientação em consulta. Segundo os registos da Fundação Americana de Fibrose Quística, a incidência anual de hemoptises de grande volume é de cerca de 1%<sup>5</sup>. Nos doentes avaliados ocorreram hemopti-

cause of admission and in one a massive episode was seen that necessitated invasive ventilation and subsequent arterial embolization. Haemoptysis was also associated to inhalator treatment therapy with tobramycine in two patients. This complica-

ses em três doentes, no decurso da doença. Em dois, a hemoptise foi causa de internamento e num deles verificou-se um episódio maciço, necessidade de ventilação invasiva e posterior embolização arterial. A hemoptise foi também associada à terapêutica inalatória com tobramicina em dois doentes, complicação esta que está descrita em 26,7% dos doentes submetidos a este tipo de tratamento<sup>6</sup>.

Em doentes com mais de 18 anos, estima-se que 16 a 20% poderão vir a desenvolver pneumotórax, podendo este ser hipertensivo em até 30% dos casos<sup>7,8</sup>. O pneumotórax não foi observado em nenhum doente.

Nos doentes com o diagnóstico tardio, não se identificaram alterações significativas do desenvolvimento estato-ponderal, sendo que a pouca ou nenhuma expressão digestiva poderá ter permitido um crescimento dentro da normalidade e atrasado o diagnóstico e as manifestações pulmonares terem sido, entretanto, atribuídas a outras patologias (por exemplo, asma, bronquiectasias, etc.).

A infecção e a inflamação crónica levam a uma lesão progressiva das vias aéreas, que perdem a sua habitual estrutura e se tornam facilmente colapsáveis durante a tosse e a expiração, principalmente em situações de aumento da frequência respiratória, conduzindo a fenómenos de *air-trapping*<sup>9</sup>. As alterações funcionais são predominantemente do tipo obstrutivo, mais frequentemente irreversíveis e semelhantes às descritas na doença pulmonar obstrutiva crónica, mas também podem ser episódicas, associando-se a hiperreatividade brônquica, simulando asma. No grupo de doentes avaliados, o estudo da função pulmonar revelou obstrução brônquica em seis casos, apresentando cinco deles síndrome obstrutiva grave. No entanto, dois doentes apresentavam provas funcionais respiratórias normais,

tion is described in 26.7% of patients who undergo this type of treatment<sup>6</sup>.

In patients aged over 18 years old it is estimated that 16% to 20% could come to develop pneumothorax, and this could be hypersensitive in up to 30% of cases<sup>7-8</sup>. Pneumothorax was not observed in any patient here.

In patients with late diagnosis, no significant abnormalities were observed in the height-weight indexes, as no or small digestive activity could have permitted normal growth and delayed the diagnosis. Pulmonary symptoms have been, however, attributed to other pathologies (e.g. asthma, bronchiectasis, etc). Infection and chronic inflammation cause a progressive lesion of the airways, which lose their normal structure and become easily collapsible during cough and expiration, mainly in situations of increased respiratory frequency leading to air-trapping<sup>9</sup>. Functional abnormalities are predominantly of the obstructive type, but can also be episodic and associated to bronchial hyperreactivity, mimicking asthma. In the group of patients studied, lung function evaluation revealed bronchial obstruction in six cases, five of which had severe obstructive syndrome. Two patients presented normal functional respiratory tests, with both these having been diagnosed late, however. As was expected, in these cases there were no blood gas repercussions or limitation of respiratory effort imposed by the pulmonary pathology. Thus, the study on this small patient group supports the general notion that early diagnosis of cystic fibrosis is important, but the severity of the illness is variable and cannot only be related to the age at diagnosis, but also to the phenotypic expression of the patient, which can be extremely diverse in adulthood.

**A infecção e a inflamação crónica levam a uma lesão progressiva das vias aéreas**

tendo em ambos o diagnóstico sido tardio. Como era de esperar, não havia nestes casos repercussões gasométricas ou limitação ao esforço impostas pela patologia pulmonar. Assim, a avaliação deste pequeno grupo de doentes mantém a ideia geral de que o diagnóstico precoce de fibrose quística é importante, mas a gravidade da doença é variável e pode não se relacionar apenas com a idade de diagnóstico, mas também com a expressão fenotípica do doente, que na idade adulta pode ser extremamente diversificada.

### Bibliografia / Bibliography

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
2. Bear CE, Li CH, Kartner N, *et al.* Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992;68:809-10.
3. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American Journal of Critical Care Medicine* 2003;168:918.
4. Schwachman H, Kulczycki LL. Longterm study of one hundred and five patients with cystic fibrosis: studies made over a five to fourteen year period. *Am J Dis Child* 1958; 96:6-15.
5. Davis PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis*; Davis PB (Ed), Marcel Dekker, New York 1993; 193-5.
6. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Wasiljev KM, Bonowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N England J Med* 1999;340 (1): 23-30.
7. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003;123:217-21.
8. Robinson C, Scanlin TF. Cystic Fibrosis. In *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*; 3<sup>rd</sup> edition; McGraw Hill, 1998; vol1;53:803-24.
9. Shale DJ. Cystic fibrosis in adults: respiratory disease. In *Respiratory Medicine*; 3<sup>rd</sup>; Saunders, 2003; vol. 2;50:1495-512.