



# REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



## RELATO DE CASO

### Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento



Ieda Regina Lopes Del Ciampo\*, Tainara Queiroz Oliveira,  
Luiz Antonio Del Ciampo, Regina Sawamura,  
Lídia Alice Gomes Monteiro Marin Torres, Albin Eugenio Augustin  
e Maria Inez Machado Fernandes

Escola de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 3 de outubro de 2014; aceito em 25 de dezembro de 2014

Disponível na Internet em 28 de março de 2015

#### PALAVRAS-CHAVE

Fibrose cística;  
Íleo meconial;  
Prematuridade

#### Resumo

**Objetivo:** Relatar o caso de um recém-nascido prematuro com íleo meconial complexo e fibrose cística.

**Descrição do caso:** Recém-nascido do sexo masculino nasceu de parto vaginal com 33 semanas e cinco dias de idade gestacional e apresentou desconforto respiratório e distensão abdominal grave. Foi submetido à laparotomia exploratória no primeiro dia de vida e identificado íleo meconial com peritonite secundária. Foram feitas ressecção ileal e ileostomia, com reconstrução do trânsito intestinal aos 20 dias de vida. Com 11 dias de idade, a primeira dosagem sérica de tripsina imunorreativa (TIR) foi 154ng/mL (valor de referência = 70) e optou-se pelo início da terapia de reposição oral de enzimas pancreáticas. Após 23 dias, a segunda TIR foi 172ng/mL (valor de referência = 70). Recebeu alta com 35 dias de vida com encaminhamentos à rede básica de saúde e ao serviço de referência para a detecção de fibrose cística. Foi atendido no ambulatório de triagem neonatal para fibrose cística aos 65 dias de vida e apresentava desnutrição e desconforto respiratório. O resultado do teste do cloro no suor foi positivo (126 mEq/L).

**Comentários:** O caso ilustra a rápida evolução da fibrose cística em um paciente prematuro com íleo meconial complexo como primeira manifestação clínica.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [irciampo@gmail.com](mailto:irciampo@gmail.com) (I.R.L. Del Ciampo).

**KEYWORDS**

Cystic fibrosis;  
Meconium ileus;  
Prematurity

## Early manifestations of cystic fibrosis in a premature patient with complex meconium ileus at birth

**Abstract**

**Objective:** To report a case of a preterm infant with complex meconium ileus at birth and cystic fibrosis.

**Case description:** A male infant was born by vaginal delivery at 33 weeks and 5 days of gestational age with respiratory distress and severe abdominal distension. The exploratory laparotomy in the first day of life identified meconium ileus and secondary peritonitis. Ileal resection and ileostomy were performed, followed by reconstruction of the bowel transit at 20 days of life. At 11 days of life, the first immunoreactive trypsinogen (IRT) was 154ng/mL (reference value = 70), and oral pancreatic enzymes replacement therapy was started. After 23 days, the second IRT was 172ng/mL (reference value = 70). At 35 days of age he was discharged with referrals to primary care and to a special clinic for CF for the determination of sweat chloride. He was received in the outpatient clinic for neonatal screening for CF at 65 days of life presenting malnutrition and respiratory distress. The sweat chloride test was performed, with a positive result (126mEq/L).

**Comments:** This case illustrates the rapid evolution of CF in a premature patient with complex Meconium ileus as the first clinical manifestation.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença recessiva autossômica letal mais prevalente e atinge 1:2.000 brancos. É causada pela alteração de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína de 1.480 aminoácidos, reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que funciona como um canal de cloro na membrana apical das células epiteliais.<sup>1</sup> Essa alteração resulta em uma mudança na viscosidade das secreções, com a produção de muco espesso, que leva principalmente à má absorção, perda de eletrólitos no suor e alteração das secreções pulmonares. Há mais de 1.900 mutações genéticas conhecidas, bem como genes modificadores da doença.<sup>2</sup> Essa heterogeneidade fenotípica envolve diferentes apresentações clínicas, que variam de leve a grave, as quais podem determinar um resultado letal. A apresentação clássica da FC é a doença pulmonar crônica (infecções pulmonares recorrentes), insuficiência pancreática exócrina (diarreia e desnutrição), perda de sal e síndrome de azoospermia obstrutiva.<sup>3</sup> Nos casos sem manifestações clínicas sugestivas de FC no primeiro mês de vida, a triagem neonatal pode levar à detecção precoce e o tratamento imediato da insuficiência pancreática, das deficiências nutricionais e do comprometimento pulmonar, melhora a sobrevida e facilita o desenvolvimento de estratégias de tratamento.<sup>4</sup>

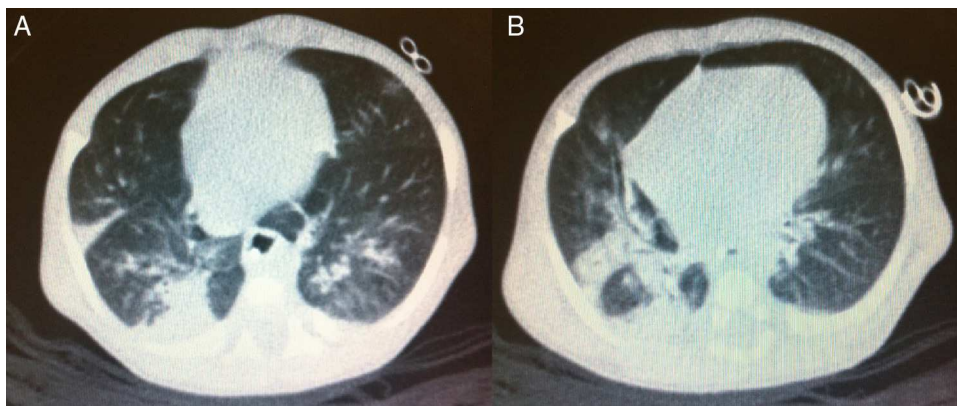
Menos frequentemente, o íleo meconial (IM) pode ser a primeira manifestação da FC no período neonatal e ocorre em cerca de 20% dos pacientes com insuficiência pancreática. Esse quadro clínico é causado por obstrução do íleo terminal com mecônio espesso que contém grandes quantidades de proteína. O IM complexo é uma condição grave, significativamente mais frequente em pacientes sem FC de menor idade gestacional e peso ao nascer do que em pacientes com FC. O IM é classificado como complexo quando

associado à perfuração ileal.<sup>5,6</sup> Cerca de 80% dos casos de IM são devidos à FC e seria ideal fazer um teste precoce de cloro no suor antes de 48 horas de vida, embora isso não seja sempre viável.<sup>7,8</sup> Crianças com IM parecem ter função pulmonar normal no diagnóstico da FC, com progressão mais lenta da doença pulmonar do que aqueles diagnosticados devido a sintomas respiratórios.<sup>9,10</sup> No entanto, acredita-se atualmente que a inflamação pulmonar pode ocorrer precocemente e até mesmo preceder o início da infecção em crianças com fibrose cística recém-diagnosticada.<sup>11</sup>

O objetivo do presente relato é narrar o caso de uma criança com IM complexo que apresentou má evolução inicial, apesar da suspeita clínica de FC.

## Descrição do caso

Uma criança do sexo masculino foi recebida no ambulatório de triagem neonatal para FC aos 65 dias de vida. O paciente nasceu por parto vaginal, pesava 2.100g com 33 semanas e cinco dias de idade gestacional, com escore de Apgar de 6 e 9 ao primeiro e quinto minuto. A mãe era uma primigesta de 19 anos, que havia feito nove consultas de pré-natal, com sorologia negativa para infecções verticais e ultrassonografia obstétrica normal. Imediatamente após o nascimento, a criança foi levada para a unidade de cuidado intensivo neonatal devido a desconforto respiratório precoce e distensão abdominal grave. Uma radiografia simples de abdômen revelou ausência de ar na parte inferior. O paciente foi submetido a uma laparotomia exploradora, no primeiro dia de vida, que identificou IM e peritonite secundária à perfuração intestinal. Ressecção ileal e ileostomia foram feitas, seguidas por reconstrução do trânsito intestinal aos 20 dias de vida. Ele teve sepse neonatal precoce e tardia durante o período de internação e necessitou de antibioticoterapia



**Figura 1** Imagens pulmonares computadorizadas. A) Mostra várias bandas de atelectasia com bronquiectasias e alguns brônquios com paredes espessas. B) Mostra outro espessamento da parede brônquica e inflamação peribronquial e extensa área de condensação subsequente.

prolongada. A nutrição parenteral foi gradualmente substituída por fórmula infantil até um volume de 160mL/kg/dia. Aos 11 dias de vida, o resultado da primeira tripsina imunorreativa (TIR) foi 154ng/mL e a terapia de substituição de enzimas pancreáticas foi iniciada (1.000UI/kg/dose por via oral a cada três horas antes da alimentação). Após 23 dias, a segunda TIR foi de 172ng/mL. Aos 35 dias de idade, ele pesava 2.040g e recebeu alta com encaminhamentos para os cuidados primários e para uma clínica especializada em FC, para a determinação do teste de cloro no suor.

Aos 65 dias de vida, o teste de cloro no suor foi feito no serviço de referência com um resultado positivo (126 mEq/L). Nesse mesmo dia, o paciente foi atendido no ambulatório de seguimento para triagem neonatal de FC. De acordo com a mãe, as mesmas orientações recebidas à alta hospitalar ainda eram mantidas em relação ao volume de fórmula infantil e da dosagem de enzimas pancreáticas, as quais ela havia sido instruída a oferecer dissolvidas em água. Ele pesava 2.610g e seu comprimento era de 48 centímetros. Ele ganhou 19g/dia após a alta. Ele apresentava taquipneia (62 ciclos respiratórios/minuto), palidez (2/4+) e tosse seca persistente. Sua radiografia de tórax revelou hiperinflação pulmonar e condensação compatível com doença pneumônica. O paciente foi hospitalizado e os exames laboratoriais feitos durante a internação são apresentados na tabela 1. O teste de proteína C-reativa (PCR) feito na admissão foi 18,8 mg/dL (valor de referência <0,5mg/dL por turbidimetria). Os testes de laboratório para vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza, assim como culturas de sangue, foram negativos. Uma tomografia computadorizada pulmonar foi feita no sexto dia de internação hospitalar (fig. 1).

Uma dieta entérica foi prescrita com um volume de 150mL/kg/dia de fórmula semielementar à diluição de 1:25. A dose de enzimas pancreáticas foi ajustada para 5.000U antes da alimentação, a cada três horas. Uma transfusão de concentrado de hemácias foi feita. Sódio (4 mEq/kg/dia) e potássio (1mEq/kg/dia) foram administrados via enteral. Foram prescritas multivitaminas (24 gotas/dia) e sulfato de zinco (1mg/kg/dia). Após a cultura, e com base no microrganismo isolado da secreção do trato respiratório superior (tabela 1), foram prescritas ceftazidima (200mg/kg/dia), gentamicina (5mg/kg/dia), e

oxacilina (200mg/kg/dia). Devido à ressecção do íleo, vitamina B12 (100mcg) foi administrada por via intramuscular. No sétimo dia de internação, devido à pioria progressiva do padrão respiratório, ventilação não invasiva (CPAP) foi iniciada e mantida por duas semanas. Após a estabilização da doença pulmonar, o paciente evoluiu com ganho de peso satisfatório. O paciente recebeu alta após 40 dias, com 3.490g, sem antibióticos, com reposição de sódio (ajustado para 2 mEq/kg/dia) e sulfato ferroso (4mg/kg/dia).

## Discussão

Sabe-se que a confirmação de FC pode ser difícil durante os primeiros dias de vida, mas na presença de íleo meconial esse diagnóstico diferencial deve obrigatoriamente ser considerado. O teste de cloro no suor pode ser feito após 48 horas de vida, mas resultados mais confiáveis podem ser obtidos a partir da segunda semana de vida, com o paciente com peso superior a 2kg, com hidratação adequada e sem doença sistêmica significativa.<sup>12</sup> O teste de cloro no suor é o padrão ouro para o diagnóstico da FC; no entanto, algumas situações podem alterar os resultados, tais como desidratação, baixo peso, erupção cutânea ou um estado geral ruim.<sup>13,14</sup> Apesar da importância do teste de cloro no suor precoce, o estado clínico desse paciente não era apropriado para submetê-lo ao teste durante os primeiros dias de vida.

A análise genética do regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR) também ajuda o diagnóstico da FC quando detecta duas mutações conhecidas.<sup>15</sup> O exame teria sido útil para esse paciente se tivesse detectado as duas mutações características para FC; no entanto, o exame não está rotineiramente disponível em nosso centro devido ao seu alto custo. O Programa Nacional de Triagem Neonatal em todo o país começou em 2011, apesar de ter sido implantado pela primeira vez em 2010, no Estado de São Paulo.<sup>16</sup> O método de duas amostras de TIR foi adotado, com a primeira amostra colhida entre três e sete dias de vida e a segunda até 30 dias de vida. Se ambas as amostras (TIR) forem positivas (valor de referência  $\geq 70$ ng/mL), a FC é confirmada por dois testes positivos de cloro no suor (valor

**Tabela 1** Exames feitos no início e no fim da internação do paciente no serviço de referência para tratamento de FC

Teste de laboratório	Valores de referência	Dias de hospitalização			
		1	2	6	35
<i>Soro</i>					
Hb (g/dL)	10-14	6,6	9,4		8,8
Ht (%)	28-42	21	30		26
CVS (/μL)	5.000-15.000	15.000			7.300
% Diferencial (%)		(7 B/5 Me/2 Mi)			Sem formas imaturas
Plaquetas (/μL)	150-300.10 <sup>3</sup>	662.000	532.000		391.000
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	135-145	125	121	137	135
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3,5-5,0	3,1	3,1	4,5	4,3
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	98-1.107	94	92	101	105
Proteína total (g/dL)	6,0	5,2			5,7
Albumina (g/dL)	3,5	3,2			4
Vitamina B12 (pg/mL)	175-878			>1.000	
Zinco (mcg%)	50-120			74,5	
<i>Gasometria de sangue arterial</i>					
pH	7,35-7,45	7,45	7,43		7,35
pO <sub>2</sub> (mmHg)	75-100	61,0	72,7		78,4
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-45	37,6	40,0		40,3
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	21-28	25,6	25,9		21,7
BE (mmol/L)	0±2	+2	+1,9		-3
SaO <sub>2</sub> (%)	95-98	94,1	95		96
<i>Secreção de TRS</i>					
Cultura		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	Negativo
<i>Fecal</i>					
Esteatócrito (%)	<10	-	-	50	35

B, bands; Me, metamielócitos; Mi, mielócitos; TRS, trato respiratório superior.

de referência  $\geq 60$ mEq/L). Um teste de cloro no suor entre 30 e 60mEq/L é limítrofe para recém-nascidos e não exclui ou confirma imediatamente a doença.<sup>17</sup>

Apesar da importância de duas avaliações neonatais de TIRs para detecção da FC, o benefício parece menor para crianças com íleo meconial, porque recém-nascidos com FC e IM podem apresentar valores iniciais de TIR baixos.<sup>18</sup> Mesmo que os níveis de TIR permaneçam elevados, isso seria simplesmente um alerta para a possível presença de FC, sem confirmar a doença, pois vários fatores aumentam a possibilidade de valores falso-positivos de TIR, incluindo o estresse perinatal.<sup>19</sup> Embora fossem esperados valores baixos de TIR para o paciente em questão, os níveis detectados foram elevados, o que justificou a suspeita de FC e, provavelmente, também a decisão de iniciar empiricamente o tratamento de insuficiência pancreática devido à FC.

Recém-nascidos com IM devem receber tratamento específico para a insuficiência pancreática enquanto a confirmação da FC não é feita pelo teste de cloro no suor. O ganho de peso durante a internação indica uma boa resposta.<sup>20</sup> Relatos atuais afirmam que o IM não é considerado como fator de prognóstico ruim em pacientes com tratamento eficaz para FC.<sup>21</sup> O presente paciente teve alta recebendo enzimas pancreáticas, com a mãe dissolvendo-as em água. Esse procedimento ilustra a importância de um acompanhamento precoce e frequente de crianças com suspeita de uma doença crônica, rara e grave pelo serviço

de referência para tratamento de FC, tanto em relação ao apoio à família quanto ao aprimoramento das orientações oferecidas, de modo que sejam rigorosamente seguidas. Deve-se ressaltar que esse tipo de cuidado envolve, mas não substitui o monitoramento do paciente por um pediatra clínico geral. O tratamento da insuficiência pancreática envolve a ingestão oral de microesferas intactas de enzimas pancreáticas imediatamente antes da alimentação, com variação de 2.000 a 4.000UI de lipase para cada 120mL de fórmula ou leite materno. Embora menos fisiológico, o cálculo também pode ser feito com uma dose de 1.000UI de lipase/kg/refeição para crianças com idade inferior a quatro anos. Evitam-se doses mais elevadas do que 2.500 UI/kg/refeição e 10.000UI/kg/dia, o que poderia provocar colonopatia fibrosante.<sup>22</sup>

Os pulmões podem ser afetados desde o período da triagem neonatal para FC; 81% dos casos mostram anormalidades estruturais, 45% espessamento das paredes brônquicas e 21% infecção pulmonar.<sup>23</sup> Tosse e dispnéia em neonatos e lactentes indicam a necessidade de incluir a FC na lista de diagnósticos diferenciais. Inflamação ou infecção pulmonar já pode estar presente. O *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequentemente detectado, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, com sintomas respiratórios significativos. Os investigadores observaram que os lactentes com fibrose cística detectada por meio da triagem neonatal podem ter doença pulmonar associada à infecção

bacteriana desde os primeiros dias de vida.<sup>24,25</sup> Essa é uma fonte de preocupação, uma vez que está ligada ao aparecimento precoce de bronquiectasia e inflamação pulmonar mais grave.

O presente relato de caso ilustra a evolução rápida do múltiplo sistema da FC em um paciente prematuro com IM complexo como primeira manifestação clínica. Ele também mostra a presença de resultados paradoxais de triagem neonatal (TIR/TIR) em pacientes com IM e as dificuldades do teste precoce de cloro no suor e de genotipagem para FC em casos de IM. Além disso, ressalta-se a importância de um rápido encaminhamento de pacientes com IM e suspeita de FC para uma equipe de especialistas.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Raskin S, Phillips JA 3<sup>rd</sup>, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet.* 1993;46:665-9.
- Stanke F, Becker T, Kumar V, Hedtfeld S, Becker C, Cuppens H, et al. Genes that determine immunology and inflammation modify the basic defect of impaired ion conductance in cystic fibrosis epithelia. *J Med Genet Jan.* 2011;48:24-31.
- Sing CF, Risser DR, Howatt WF, Erickson RP. Phenotypic heterogeneity in cystic fibrosis. *Am J Med Genet.* 1982;13:179-95.
- Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics.* 2007;119:e495-518.
- Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:569-72.
- Ziegler MM. Meconium ileus. *Curr Probl Surg.* 1994;31:731-77.
- Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1992;67:1204-6.
- AACB Sweat Testing Working Party. Australian Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Clin Biochem.* 2006;27 Suppl i::S1-9.
- Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol.* 1988;5:15-8.
- Hudson I, Phelan PD. Are sex, age at diagnosis, or mode of presentation prognostic factors for cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 1987;3:288-97.
- Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ.* 1995;310:1571-2.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153:S4-14.
- Littlewood JM. The sweat test. *Arch Dis Child.* 1986;61:1041-3.
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12:549-63.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7:179-96.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4:7-26.
- São Paulo. Justiça Federal [página da Internet]. Ação Pública n. 0021921-14.2009.403.6100. Exame para diagnosticar fibrose cística em recém-nascidos é obrigatório [acessado em 30 de junho de 2014]. Disponível em: <http://www.jfsp.jus.br/20110329-fibrosecistica/>
- Heeley AF, Bangert SK. The neonatal detection of cystic fibrosis by measurement of immunoreactive trypsin in blood. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:361-76.
- Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterisation of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6:42-8.
- Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis - From pediatrician to specialist. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78 Suppl 2:S171-86.
- Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol.* 1996;143:1007-17.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51-75.
- Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, De Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.* 2012;67:509-16.
- Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;180:146-52.
- Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, Von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155:623-8.