

Incidência e evolução da polipose nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística

Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis

Silke Anna Thereza Weber¹, Giesela Fleischer Ferrari²

Palavras-chave: diagnóstico, endoscopia, fibrose cística, polipose, tratamento.
Keywords: diagnosis, endoscopy, cystic fibrosis, polyposis, therapy.

Resumo / Summary

A polipose nasal é manifestação clínica de alerta para investigação de fibrose cística (FC). **Objetivo:** Avaliar incidência de pólipos nasais em crianças e adolescentes com FC, sua associação com idade, sexo, sintomas clínicos, achados laboratoriais e genótipo, e sua evolução com corticoterapia tópica. **Casuística e Métodos:** Foram avaliados sintomas clínicos, níveis de cloro no suor e mutações genéticas de 23 pacientes com FC. A polipose nasal foi investigada por exame endoscópico e quando presente, o paciente recebeu 6 meses de tratamento com corticosteróide tópico e foi realizada nova endoscopia depois. Para análise estatística utilizou-se média, desvio padrão e Teste de Fisher. **Resultados:** 39,1% dos pacientes apresentaram polipose nasal (cinco bilateral, quatro unilateral), todos com mais de seis anos, 82,6%, pneumonias recorrentes, 87%, insuficiência pancreática e 74%, desnutrição. Não houve associação entre polipose e nível de cloro no suor, genótipo, fenótipo clínico e sintomas nasais. Houve melhora da polipose com tratamento clínico em sete pacientes, com regressão completa em seis. **Conclusão:** O estudo mostrou elevada incidência de polipose em crianças com FC, sendo encontrada em todos os espectros de gravidade clínica, mesmo na ausência de sintomas nasais. O tratamento com corticosteróide tópico mostrou-se eficaz. A interação de pneumopediatra e do otorrinolaringologista é fundamental para diagnóstico e seguimento.

Nasal polyps are a clinical sign of alert for investigating Cystic Fibrosis (CF). **Aims:** To study the incidence of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis, its possible association with age, gender, clinical manifestations, genotype and sweat chlorine level, and its evolution with topical steroid therapy. **Methods:** Clinical symptoms, sweat chlorine level and genotype were studied in 23 cystic fibrosis patients. Nasal polyps were diagnosed by nasal endoscopy and treated with topical steroids during 6 months, followed by a second nasal endoscopy. Fisher test was used for statistical analysis. **Results:** Nasal polyps were found in 39.1% of the patients (five bilateral, four unilateral), all older than six years, recurrent pneumonia in 82.6%, pancreatic insufficiency in 87% and malnutrition in 74%. No association was seen between nasal polyps and sweat chlorine level, genotype, clinical signs of severity and nasal symptoms. Seven patients improved in their nasal polyps with topical steroids, six showed complete resolution. **Conclusion:** The study showed a high incidence of nasal polyps in older children, who span the entire range of clinical severity, even in the absence of clinical nasal symptoms. Topical steroid therapy showed good results. An interaction among pediatricians and otolaryngologists is necessary for diagnosis and follow-up.

¹ Professora Doutora de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

² Professora Doutora de Pneumopediatra da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Endereço para correspondência: Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Distrito de Rubião Júnior s/n Botucatu SP 18618-970.

Tel/fax: (0xx14) 3811-6256 / 3811-6081 - E-mail: silke@fmb.unesp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 4 de outubro de 2006. cod. 3434.

Artigo aceito em 10 de fevereiro de 2007.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética letal mais comum em pessoas de raça branca com transmissão autossômica recessiva, e com frequência de 1:2000 nascimentos vivos na população caucasiana^{1,2}, sendo que no Brasil a incidência é de 1:9500 no Paraná³, 1:8700 em Santa Catarina⁴ e em Minas Gerais 1:10.000⁵.

A gravidade variável das manifestações clínicas (fenótipos distintos) depende parcialmente do genótipo, e resulta dos fenômenos obstrutivos, caracterizando a fibrose cística:

1. Doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica;
2. Insuficiência pancreática com má digestão e má absorção resultando em desnutrição secundária;
3. Concentrações aumentadas de cloro e sódio no suor e idade.
4. Infertilidade masculina, na idade adulta.

O início dos sintomas varia amplamente, dependendo do tipo da mutação, reconhecendo-se que os pacientes homocigotos para a mutação genética Δ F508 iniciam seus sintomas nos primeiros 2-4 meses da vida. O quadro clínico clássico começa com tosse seca, taquipnéia, leve tiragem intercostal, ou então, manifesta-se como infecção aguda tipo bronquiolite. O curso clínico evolui com pneumonias recorrentes. Associa-se a esse quadro dificuldade em ganhar peso, apesar de apetite voraz, fezes em número e volume aumentados, de intenso cheiro, diarréicas ou com aspecto de esteatorréia (oleosas)^{1,2}.

O diagnóstico da fibrose cística é feito na presença de pelo menos dois dos quatro critérios clínico-laboratoriais: história familiar de fibrose cística, insuficiência pancreática, doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica e níveis elevados de cloro e sódio no suor (>60mEq/l). Outros dados clínicos que sugerem o diagnóstico são: íleo meconial e/ou obstrução intestinal com atresia, desenvolvimento pândero-estatural deficiente, prostração ao calor, pansinusite crônica, pólipos nasais, volvo e intuscepção, e azoospermia^{6,7}.

Manifestações clínicas em vias aéreas superiores (VAS) ocorrem em 100% dos pacientes, incluindo sinusites recorrentes, rinite e/ou polipose nasal⁸⁻¹¹. A incidência de pólipos nasal tem sido relatada em 6% a 48% dos casos^{12,13}, cerca de 4% dos pacientes apresentam quadro de polipose nasal sintomático quando diagnosticada a fibrose cística. Acredita-se que em torno de 14% dos pacientes com fibrose cística necessitarão de tratamento cirúrgico da polipose^{8,10,11,14}.

A partir destes dados de literatura, os serviços de pneumopediatria e de otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, se interessaram em avaliar o comprometimento das VAS dos pacientes com fibrose cística em acompanhamento ambulatorial.

OBJETIVO

O objetivo geral do trabalho foi avaliar a incidência da polipose nasal ao exame endoscópico em crianças e adolescentes com fibrose cística em acompanhamento ambulatorial. Os objetivos específicos foram:

- 1- avaliar a idade, sexo, sintomas clínicos e a mutação genética dos pacientes e a associação destes dados com a polipose nasal;
- 2- avaliar a evolução da polipose com corticoterapia tópica.

PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo de corte contemporânea com corte transversal e prospectivo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, sob protocolo 1743/2005. Os pais/responsáveis dos pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Em 2005 foram avaliados os 23 pacientes em seguimento no Ambulatório do Centro de Referência de Fibrose Cística, com idade entre 1a e 9m e 22a 8m.

Foram obtidos de prontuários os dados epidemiológicos (idade, sexo) e de manifestações clínicas iniciais da FC como íleo meconial, desnutrição, insuficiência pancreática e pneumonia de repetição, além dos exames laboratoriais para confirmação da FC, como análise iônica quantitativa de suor⁷ e estudo genético. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação otorrinolaringológica e endoscopia nasal. Durante a consulta foram obtidas as informações de queixa de obstrução nasal, respiração oral, asma e sinusites.

A endoscopia nasal foi realizada sob anestesia tópica, utilizando-se broncoscópio infantil Storz flexível 2,4mm de diâmetro ou nasofibrosκόpio Storz rígido 30º, 2,4mm.

Foram descritos no exame nasal a presença ou não de pólipos, seguindo o estadiamento sugerido por Johansson et al.¹⁵ (grau 0 - ausente, grau I - pólipo em meato médio, grau II - pólipo passando corneto médio, com assoalho livre, grau III - pólipo preenchendo toda fossa nasal), presença de secreção e sua coloração, aspecto da mucosa nasal (coloração, edema, degeneração).

Os pacientes com polipose nasal foram seguidos prospectivamente e submetidos a tratamento clínico com corticosteróide tópico na dose habitual (mometasona 200 mcg por dia) por 6 meses. Após este período foi repetido o exame endoscópico nasal.

Para análise estatística os dados obtidos foram descritos em seus valores de média e desvio padrão. Idade, sexo, sintomas clínicos e mutações genéticas foram associados à presença de pólipos, utilizando-se o Teste Exato de Fisher, adotando uma significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade mediana dos 23 pacientes foi de seis anos e quatro meses, sendo 20 do sexo masculino.

A maioria dos pacientes apresentou manifestações clínicas clássicas, sendo que 82,6% tiveram pneumonias de repetição, 87%, insuficiência pancreática, 74%, desnutrição e 13%, íleo meconial. O diagnóstico de FC foi confirmado em todos, com duas medidas de cloro no suor elevadas, sendo o valor médio de $92,093 \pm 24,625$ mEq/l. As mutações genéticas foram pesquisadas em todos os pacientes. Foram encontrados oito pacientes com a mutação genética $\Delta F 508$ /outra, três $\Delta F 508/\Delta F 508$, um $\Delta F 508/G 542X$, um $G 542X$ /outra, um $R1162X/R1162X$ e em nove pacientes não foram determinadas as mutações.

Quanto às queixas respiratórias, observamos asma em 35% dos pacientes, sinusites frequentes diagnosticados por médicos pneumologistas pediátricos em 22% e queixa de respiração oral em 22%.

O exame endoscópico nasal evidenciou pólipos nasais em 39,1% (nove pacientes) dos pacientes. Destes, cinco pacientes apresentaram polipose bilateral e quatro unilateral, sendo de grau I em quatro pacientes, grau II em um paciente e de grau III em quatro pacientes (Figura 1 e 2). A polipose nasal foi diagnosticada em crianças a partir de seis anos e três meses, com progressão da sua incidência com aumento da idade dos pacientes (Gráfico 1). Não houve associação de sexo, idade e gravidade clínica e mutação genética com presença de polipose nasal.

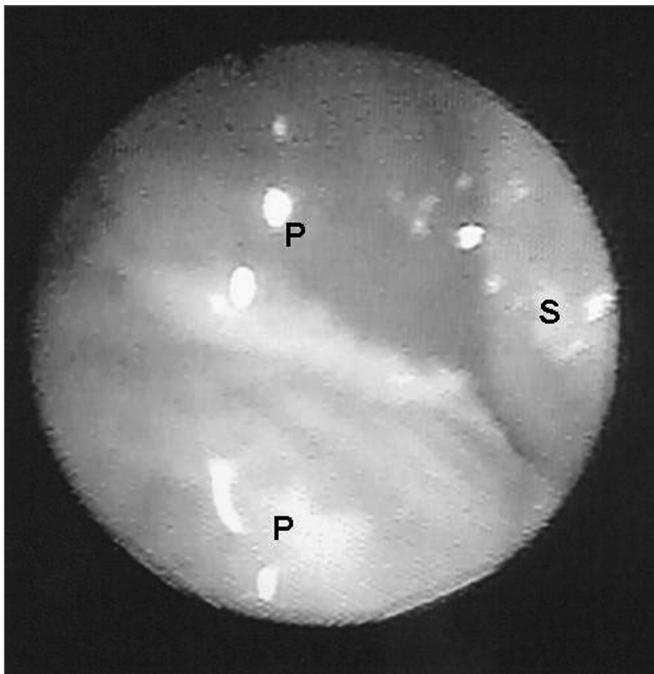


Figura 1. Imagem endoscópica de pólipos grau III em fossa nasal direita de paciente nº 1. - P - pólipos S - septo nasal

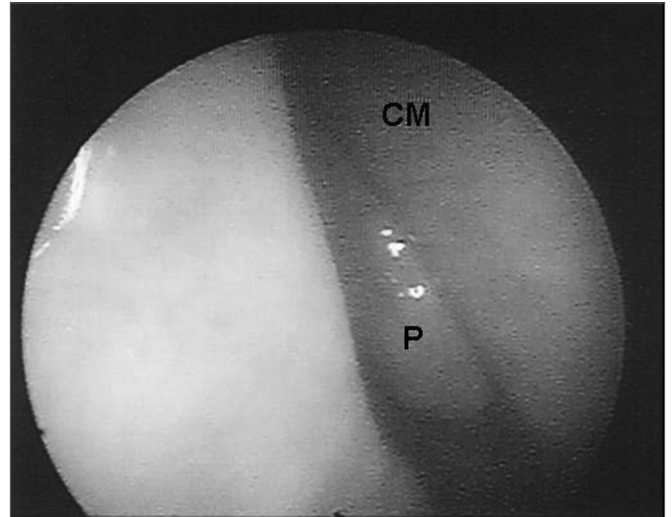


Figura 2. Imagem endoscópica de pólipos grau I em fossa nasal direita de paciente nº 7. - P - pólipos CM - corneto médio

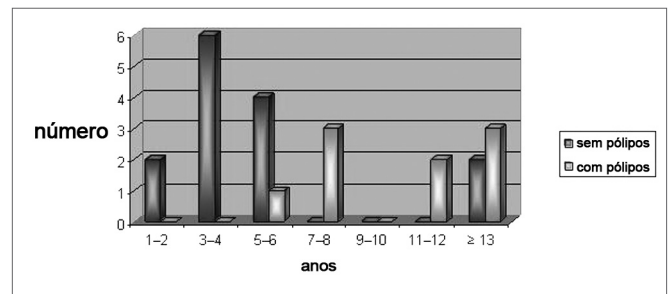


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes com fibrose cística em relação à faixa etária e presença de polipose nasal.

Após seis meses de tratamento clínico com corticosteróide tópico em dose habitual, foi observado que das nove crianças com polipose, sete (67,7%) melhoraram. Seis apresentaram involução completa dos pólipos. Destes, em relação à classificação, dois tiveram polipose bilateral grau III, um polipose bilateral grau II e três polipose unilateral grau I. Um paciente reduziu a extensão da polipose bilateral de grau III para II. Dois pacientes, um com polipose bilateral grau III e outro com polipose unilateral grau I, não apresentaram melhora. Em um paciente foi observada involução de um pólipos unilateral grau I, mas apresentou um novo pólipos de grau I em lado oposto ao segundo exame endoscópico (Tabela 1).

Tabela 1. Manifestações clínicas nos pacientes com fibrose cística e polipose nasal, estágio de polipose e sua evolução com tratamento clínico.

Paciente	Idade(m)	Asma	Sinusite	Resp. oral	Mutação Genética	Polipose e Tratamento	
						Antes	Depois
01	103	Não	Não	Não	R1162X/ R1162X	Bilateral Grau III	Bilateral Grau III
02	102	Sim	Não	Não	▲ F508/?	Direito Grau I	Ausente
03	139	Sim	Não	Não	?/?	Esquerdo Grau I	Esquerdo Grau I
04	75	Não	Não	Não	G542X/?	Bilateral Grau III	Ausente
05	106	Sim	Sim	Sim	?/?	Bilateral Grau II	Ausente
06	139	Não	Não	Não	▲ F508/?	Bilateral Grau III	Bilateral Grau II
07	272	Não	Não	Não	?/?	Direito Grau I	Esquerdo Grau I
08	179	Sim	Não	Não	?/?	Bilateral Grau III	Ausente
09	164	Sim	Não	Não	?/?	Esquerdo Grau I	Ausente

DISCUSSÃO

Os pacientes avaliados por ocasião de seu diagnóstico apresentaram as manifestações clínicas clássicas da fibrose cística, tais como: íleo meconial, insuficiência pancreática, desnutrição e pneumonias de repetição. A confirmação diagnóstica foi feita com duas dosagens de cloro no suor anormal em todos os pacientes.

Sinusopatia, diagnosticada por exame tomográfico, tem sido relatado em FC em até 100% dos casos^{9,10,11,13,14}, embora a porcentagem de pacientes adultos com manifestação clínica seja bem menor^{7,8,13}. Acredita-se que o muco espesso diminui o movimento ciliar, causa obstrução meatal e a hipercapnia e a hipóxia facilitem a infecção/inflamação local. Na população estudada foi observada incidência de sinusite e respiração oral em 22% dos pacientes, incidências similares às relatadas por outros autores^{9,10,13,19}, porém, em somente um destes pacientes foi encontrado a polipose nasal. Dados semelhantes foram publicados em 2002 por Henriksson et al.¹³ em estudo envolvendo 111 pacientes com fibrose cística com idade mediana de 18 anos. Observaram ao exame endoscópico nasal polipose em 39% dos pacientes, mas não encontraram correlação entre obstrução nasal, secreção nasal e a presença de pólipos nos pacientes.

Na literatura, a polipose nasal tem sido relatada com uma incidência de 6 a 48% em pacientes com FC^{10,11,17}, sendo que estudo nacional recente¹⁶ evidenciou, em crianças com idade mediana de 9,5 anos, incidência de

15,2%. No presente estudo a incidência de polipose nasal foi similar à relatada na literatura, entretanto, consideramos o encontro de 39,1% de crianças e adolescentes com polipose elevado, pois os estudos acima incluem adultos em sua casuística. Quando avaliados pacientes na faixa etária pediátrica menor de 10 anos a incidência é relatada entre 5 - 15,2%^{16,18}. Schmitt et al.¹⁸ em 2005, avaliando 893 crianças com FC, encontraram polipose nasal em somente 5% das crianças, sendo que em 0,2% foi feito o diagnóstico de fibrose cística em virtude da presença dos pólipos. Este dado é muito importante, pois apesar de o pólipo isolado não significar sempre doença fibrocística, o otorrinolaringologista deve investigá-la devido a sua gravidade e a importância do diagnóstico e tratamento precoces para proporcionar melhor prognóstico de sobrevida.

Em 1992, Ramsey et al.¹¹ já observaram pequenos pólipos ao exame endoscópico, não visíveis à rinoscopia anterior. Semelhante, no estudo de Henriksson et al.¹³, os pólipos eram classificados como pequenos em 68% dos pacientes, em 23% os pólipos estavam presentes em meato, sendo diagnosticados somente por endoscopia nasal. Em nosso estudo, quatro (45%) pacientes apresentaram pólipos pequenos, ressaltando a importância do exame endoscópico nasal de rotina e da integração do clínico com o otorrinolaringologista.

Acredita-se que até 20% dos pacientes com polipose nasal necessitem de cirurgia^{8,9,11}, sendo a técnica endoscópica a de melhor resolução^{8,20}. Segundo Kingdom et al.¹⁴, a mutação genética ▲ F 508 é a mais relevante em pacientes

com FC e polipose, necessitando de cirurgia nasal. Em nosso estudo não foi encontrada associação da presença ou gravidade da polipose nasal com genótipo.

Recidivas cirúrgicas são freqüentes, relatadas em até 13% dos pacientes submetidos à cirurgia funcional. Assim, há autores que sugerem o tratamento com corticosteróide tópico como de rotina para a polipose nasal, reservando o tratamento cirúrgico para os casos de insucesso²¹. No grupo estudado, a corticoterapia tópica evidenciou melhora em sete (77,7%) pacientes, dos quais em 85,7% houve involução completa da polipose. Estes resultados são superiores aos apresentados na literatura que mostram uma melhora da polipose em seu grau 56% dos casos⁸. Para a população específica de pacientes com fibrose cística não há dados da evolução com tratamento clínico por períodos maiores.

CONCLUSÕES

Na população estudada, a incidência de polipose nasal foi elevada (39,1%), sendo diagnosticada em crianças com mais de seis anos de idade. Não houve associação da polipose com idade, gênero, mutação genética, níveis de cloro no suor ou sintomas clínicos. O tratamento da polipose com corticosteróide mostrou-se eficaz em 77,7% dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de polipose nasal em pacientes com fibrose cística é comum, mesmo na população infantil, não relacionada à sintomatologia nasal. O seu diagnóstico deve ser endoscópico. A interação de pneumopediatra e otorrinolaringologista é fundamental para diagnóstico e seguimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Atlanta, Cystic Fibrosis Foundation, 1997.
2. Ratjen F & Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
3. Santos GPC, Domingos MT, Wittog EO, Riedi CA, Rosório NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr* 2005;81(3):240-4.
4. Honório LFO, Ludwig Neto N, Barbosa E, Perin N, Gastaldi LA, Ferreira JE et al. Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no Estado de Santa Catarina. *J Bras Pneumol* 2006;32(1):S1.
5. Reis F, Melo SO, Vergara AA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FC): aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Pneumol* 2006;32(1):S1.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
7. Gibson LEG & Cooke RE. Test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpin iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
8. Cepero R, Smith RJH, Cathin FI, Bressler KL, Furuta GT, Sandesa KC. Cystic Fibrosis - an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:356-60.
9. Piltcher OB, Zucatto AE, Rosa DD, Preissler LC, Hentschel EL, Paixão LQ. Sinusopatia na fibrose cística. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1997;63(5):469-78.
10. Bastasakis JG, El-Naggar AK. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:329-30.
11. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:547-52.
12. Schwachman H, Kulczycki LL, Mueller HL, Flake CJ. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1962;30:389-401.
13. Henriksson G, Hestrin KM, Karpati F, Wikstroem AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis. *Chest* 2002;121:40-7.
14. Kingdom TT, Lee KC, Firsimmons SC, Cropp GJ. Clinical Characteristics and Genotype Analysis of Patients with Cystic Fibrosis and Nasal Polyposis Requiring Surgery. *Arch Otol & Head Neck Surg* 1996;122(11):1209-13.
15. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierne P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:72-6.
16. Thomé DC, Tomikowa SO, Romano F, Padera F, Adde FV, Voegels RL, et al. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística (FC). *J Bras Pneumol* 2006;32(1):S5.
17. Cimmino M, Cavaliere M, Nordone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2003;28:125-32.
18. Schmitt EJ, Neaville W, Pougdee T. Prevalence of cystic fibrosis in children who present with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):S1:516.
19. Shapiro ED, Milmo GJ, Wald ER, Rodnan JB, Bowen A. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Inter Dis* 1982;146:589-93.
20. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FESS) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorrinolaringol* 1993;28:25-32.
21. Fokkens W, Lund V, Bochner C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Executive summary. *Allergy* 2005;60:593-601.