

Densidade mineral óssea em fibrocísticos do Distrito Federal

Bone mineral density of cystic fibrosis patients in Distrito Federal

Gilvânia Feijó¹
Oswaldo Sampaio Netto¹
Adelino Vieira da Silva-Neto¹
Renata Claudia Zanchet¹
Juliana da Cunha¹

¹ Universidade Católica de Brasília.
Brasília, Brasil

Correspondência

Gilvânia Coutinho Silva Feijó
Universidade Católica de Brasília
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e
Pesquisa
Laboratório de Biotecnologia
Genômica
SGAN 916, módulo B. Asa Norte
Brasília, Distrito Federal, Brasil
70790-160
gilvania@pos.ucb.br

Recebido em 22/fevereiro/2006
Aprovado em 6/abril/2006

Resumo

Objetivo: avaliar a densidade mineral óssea de pacientes fibrocísticos e correlacionar esse parâmetro com a gravidade da doença pulmonar e com a mutação DeltaF508.

Métodos: foram avaliados 25 fibrocísticos com idade entre 5 e 14 anos e 7 com idade entre 18 e 28 anos, cadastrados no Programa de Tratamento Ambulatorial de Fibrose Cística da Universidade Católica de Brasília. Os pacientes foram submetidos a exame espirométrico e avaliação antropométrica. A verificação da mutação DeltaF508 foi realizada por reação em cadeia da polimerase. A avaliação da densidade mineral óssea foi realizada por absorciometria por emissão dupla de raio X. A varredura foi realizada na coluna lombar (L2-L4). Os valores de densidade mineral óssea foram correlacionados com as variáveis clínicas e genéticas.

Resultados: baixa densidade mineral óssea foi verificada em 40% das crianças e em 86% dos adultos fibrocísticos avaliados. Foi verificada correlação positiva e significativa entre a densidade mineral óssea e o índice de massa corpórea das crianças fibrocísticas ($p = 0,002$; $r = 0,581$ e $p = 0,010$; $r = 0,738$ para o sexo feminino e masculino respectivamente). Não foi verificada correlação entre densidade mineral óssea, presença da mutação DeltaF508 e valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Conclusão: o estudo confirma que pacientes com fibrose cística apresentam baixa densidade mineral óssea, inclusive na infância.

Palavras-chave: fibrose cística, densidade mineral óssea, doença pulmonar obstrutiva crônica.

Abstract

Objective: to evaluate the bone mineral density in cystic fibrosis patients and to correlate this parameter with the pulmonary illness and with DeltaF508 mutation.

Methods: a cross-sectional study with 25 patients (aged 5-14 years) and 7 patients (aged 18-28 years) from the Cystic Fibrosis Ambulatory Treatment Program of the Catholic University of Brasilia, Brazil, was conducted. The patients were submitted to the spirometry test and anthropometric evaluation.

The presence of DeltaF508 mutation was carried through polymerase chain reaction. The bone mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. The screening was carried in the lumbar spine (L2-L4). These data were correlated with clinical and genetics variables.

Results: low bone mineral density was verified in 40% of the children and 86% of the adults. Positive and significant correlation between the bone mineral density and cystic fibrosis children body mass index was verified ($p = 0,002$; $r = 0,581$ and $p = 0,010$; $r = 0,738$ for the feminine and masculine sex respectively). It was not found any correlation between bone mineral density, DeltaF508 mutation and one-second forced expiratory volume values.

Conclusion: the study confirms low bone mineral density in cystic fibrosis patients, even in childhood.

Key words: cystic fibrosis, bone mineral density, chronic obstructive pulmonary disease.

Introdução

A fibrose cística (FC) é a mais comum das doenças genéticas letais em europeus e euro-descendentes, com frequência estimada entre 1:1.700 e 1:6.500 nascidos vivos¹.

O gene relacionado à patologia está localizado no braço longo do cromossomo 7 e codifica a produção de uma proteína reguladora de condutância transmembranar, denominada CFTR – “*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*”².

Mais de 1.400 mutações já foram identificadas no gene e associadas a mudanças específicas na estrutura e função da proteína CFTR¹. A mutação $\Delta F508$, uma deleção de três pares de bases, resultando na ausência do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína, está presente em cerca de 66% dos cromossomos fibrocísticos¹.

Os principais sintomas clínicos da FC caracterizam a tríade: doença pulmonar supurativa obstrutiva crônica, concentrações aumentadas de eletrólitos no suor e insuficiência pancreática exócrina. A doença pulmonar obstrutiva é grave e progressiva, influenciando de modo decisivo na sobrevida e prognóstico dos pacientes³. A insuficiência pancreática constitui a afecção mais séria do trato gastrointestinal e, se não tratada adequadamente é responsável por um quadro de má digestão alimentar e má

absorção dos nutrientes culminando em desnutrição secundária⁴.

Vários estudos têm mostrado baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes fibrocísticos^{5,6}. Apesar disso, a patogênese dessa baixa DMO não é completamente compreendida. Uma variedade de potenciais fatores de risco pode contribuir para o desenvolvimento da osteoporose nesses pacientes, tais como má nutrição, insuficiência pancreática, má absorção de cálcio, inatividade física⁷, terapia com corticóides, acidose respiratória crônica, níveis reduzidos de hormônios sexuais e diminuição dos níveis de insulina associada com o diabetes⁸.

É provável que a etiologia da osteoporose na FC seja multifatorial e é certo que o diagnóstico precoce dessa condição é fator determinante de melhor prognóstico. Pelo exposto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a DMO de pacientes fibrocísticos do Distrito Federal, bem como correlacionar essa condição com a severidade da doença pulmonar e a presença da mutação Delta F508.

Métodos

O presente trabalho foi realizado no Ambulatório de Fibrose Cística da Universidade Católica de Brasília. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade.

Foram incluídos pacientes com idade superior a 5 anos, diagnosticados com base nos critérios

recomendados pela *Cystic Fibrosis Foundation*⁹, entre eles sinais clínicos e níveis elevados de eletrólitos no suor. Foram excluídos pacientes que apresentavam, no momento dos exames, sinais indicativos de exacerbação da doença pulmonar como febre, aumento da tosse ou da produção do escarro.

Avaliação genética: a análise da mutação Delta F508 foi realizada por *Polymerase Chain Reaction*, utilizando-se iniciadores já descritos¹⁰. Os pacientes foram classificados como homozigotos ($\Delta F/\Delta F$), heterozigotos ($\Delta F/N\Delta F$) e sem a mutação Delta F508 ($N\Delta F/N\Delta F$), com base na presença de dois, um ou nenhum cromossomo apresentando a deleção Delta F508. Outras mutações não foram consideradas.

Avaliação da densidade mineral óssea: a DMO foi avaliada por DEXA utilizando-se um aparelho da marca Lunar, modelo DPX-IQ com programas específicos para adultos e crianças. A varredura foi realizada na coluna lombar, segmentos L2-L4. O coeficiente de variação para DMO é 0,01 – 0,015 g/cm² ($\approx 1 - 1,5\%$). Os resultados foram expressos em g/cm². O escore Z, correspondente ao número de desvios-padrão (DP) acima ou abaixo da média do indivíduo normal de referência¹¹ foi calculado e utilizado para a classificação dos indivíduos com idade inferior a 18 anos. Foram consideradas com baixa DMO crianças com escore Z < -1 DP. Os critérios utilizados para classificação dos pacientes adultos em relação ao escore T da coluna lombar foram os recomendados pela Organização Mundial de Saúde e pela Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea (SBDENS). Foram considerados normais pacientes com escore T > -1 DP; com osteopenia aqueles que apresentaram escore T < -1 DP e > -2,5 DP; e com osteoporose os que apresentaram escore T < -2,5 DP.

Avaliação nutricional: o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula: peso (em quilogramas)/altura ao quadrado (em metros). Foram utilizados, para as mensurações, um estadiômetro de parede (Kirchner &

Wilhelm, Medizintechnik, Germany) e uma balança digital Filizola® (Indústria Filizola S/A, Brasil).

Avaliação da função pulmonar: a função pulmonar foi avaliada por exame espirométrico. Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade do exame foram os recomendados pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar¹². A variável estudada foi o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais relativos aos previstos para sexo, idade e altura¹³ no espirômetro *Vmax – 229 series spirometer SensorMedics Yorba Linda, Califórnia, USA*.

Análise estatística: a análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 11.0. Foi realizada análise descritiva com as variáveis sendo expressas pelas suas médias e desvios padrão. Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados. Como os mesmos apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de correlação de Spearman para avaliar o nível de correlação entre as variáveis estudadas. As diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados

O estudo transversal foi realizado com 32 pacientes, os quais foram submetidos à avaliação de DMO por DEXA. A população era constituída de 25 fibrocísticos com idade entre 5 e 14 anos e 7 com idade entre 18 e 28 anos. Dos pacientes 56% (18/32) eram do sexo masculino. Para o grupo de crianças, as médias de idade eram de $8,8 \pm 3,3$ e $9,3 \pm 4,0$ para o sexo masculino e feminino respectivamente. Para os adultos as médias de idade eram de $24,2 \pm 3,9$ e $19,2 \pm 1,6$ para o sexo feminino e masculino respectivamente.

Das 25 crianças avaliadas, 40% (10/25) não apresentaram a mutação Delta F508 (genótipo $N\Delta F508/N\Delta F508$), 32% (8/25) eram heterozigotos para a mutação (genótipo $\Delta F508/N\Delta F508$) e 28% (7/25) eram homozigotos (genótipo $\Delta F508/\Delta F508$). Para o segundo grupo,

72% (5/7) não apresentaram a mutação Delta F508, 14% (1/7) eram heterozigotos para a mutação e 14% (1/7) eram homozigotos.

Os dados antropométricos, genéticos, de função pulmonar e de DMO dos pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Para as crianças fibrocísticas, os valores médios de IMC e DMO foram $16,39 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ e $0,75 \pm 0,17 \text{ g/cm}^2$ respectivamente. Para os adultos fibrocísticos, os valores médios de IMC e DMO foram $18,12 \pm 2,13 \text{ kg/m}^2$ e $0,82 \pm 0,33 \text{ g/cm}^2$ respectivamente. Para ambos os grupos, esses valores não mostraram diferença significativa entre os dois sexos.

Em relação ao comprometimento pulmonar, avaliado pelo índice VEF_1 , 23% (6/25) das crianças apresentam padrão de obstrução leve e o restante apresentou parâmetros normais de

função pulmonar. Dos adultos 28% (2/7) apresentaram padrão de obstrução moderado e 72% obstrução grave.

Os dados de DMO são mostrados na Tabela 2. Das crianças fibrocísticas, 40% encontram-se com baixa DMO e o restante apresenta parâmetros normais de densidade mineral óssea. Entretanto, no grupo de adultos, quase todos apresentam comprometimento na densidade mineral óssea, estando 72% com osteopenia e 14% com osteoporose.

Optamos por excluir os pacientes adultos das análises de correlação, tendo em vista o reduzido número de pacientes.

Nas crianças fibrocísticas foi verificada correlação positiva e significativa entre a DMO e o IMC ($p = 0,002$; $r = 0,581$ e $p = 0,010$; $r = 0,738$ para o

Tabela 1

Dados populacionais, antropométricos, genéticos e de DMO das crianças fibrocísticas.

	5 a 14 anos			18 a 28 anos		
	Grupo total	Masculino	Feminino	Grupo total	Masculino	Feminino
n	26	15	11	7	3	4
$\Delta F/\Delta F$ (n)	7	4	3	1	1	0
$\Delta F/\text{Não}\Delta F$ (n)	8	6	2	1	0	1
Não ΔF /Não ΔF (n)	11	5	6	5	2	3
Idade (X) \pm DP	$9,0 \pm 3,5$	$8,8 \pm 3,3$	$9,3 \pm 4,0$	$20,2 \pm 4,6$	$24,2 \pm 3,9$	$19,2 \pm 1,6$
IMC (X) \pm DP	$16,4 \pm 2,4$	$16,8 \pm 2,7$	$15,9 \pm 1,9$	$18,1 \pm 2,1$	$19,8 \pm 1,4$	$16,9 \pm 1,8$
VEF_1 (X) \pm DP	$84,8 \pm 20,5$	$89,1 \pm 16,5$	$79,1 \pm 24,6$	$58,0 \pm 27,6$	$57,3 \pm 27,3$	$58,5 \pm 32,3$
DMO (X) \pm DP	$0,75 \pm 0,17$	$0,75 \pm 0,15$	$0,76 \pm 0,22$	$0,82 \pm 0,33$	$0,94 \pm 0,22$	$0,71 \pm 0,43$

Nota: n = número de casos; X \pm DP = média \pm desvio padrão

Tabela 2

Classificação das crianças com fibrose cística quanto à densidade mineral óssea da coluna lombar (L2-L4).

		Grupo Total	Masculino	Feminino	Classificação
5 a 14 anos	Z score > -1	60 % (15/25)	66 % (10/15)	50 % (5/10)	Normal
	Z score < -1	40 % (10/25)	33 % (5/15)	50 % (5/10)	Baixa DMO
18 a 28 anos	T score > -1	14% (1/7)	0% (0/3)	25% (1/4)	Normal
	-1 > T score > -2,5	72% (5/7)	100% (3/3)	50% (2/4)	Osteopenia
	T score < -2,5	14% (1/7)	0% (0/3)	25% (1/4)	Osteoporose

sexo feminino e masculino respectivamente) e também entre DMO e a idade ($p = 0,04$, $r = 0,813$). Não observamos correlação entre a condição óssea, o VEF_1 e a presença da mutação Delta F508.

Discussão

A literatura é controversa em relação à densidade mineral óssea de pacientes com fibrose cística. A primeira descrição de desmineralização em pacientes fibrocísticos data de 1979¹⁴. Outros achados confirmaram essa observação^{5,6,7,8}. Entretanto, a maior parte das evidências sugerem que esse problema aparece após a adolescência e que crianças fibrocísticas têm DMO normal^{5,6,15,16,17}. O presente trabalho mostrou valor médio de DMO inferior ao da normalidade tanto em pacientes com idade superior a 18 anos como em crianças fibrocísticas. Apesar da amostra reduzida, observamos que 40% das crianças fibrocísticas e 86 % dos adolescentes/adultos apresentam comprometimento na densidade mineral óssea. Esses dados são corroborados pelos de Henderson e Madsen⁸.

Alguns estudos têm encontrado relação entre estado ósseo e função pulmonar^{7,17}. Em nosso estudo não encontramos correlação entre a DMO e o VEF_1 . Isso pode ser explicado pelo fato de que o estudo de correlação foi realizado com crianças, as quais, em sua maioria, não apresentam comprometimento da função pulmonar mensurada pelo VEF_1 . No grupo de adultos, todos os pacientes apresentam padrão de obstrução pulmonar e quase todos apresentam comprometimento da densidade mineral óssea. Entretanto, o IMC, que reflete o estado nutricional, foi fortemente correlacionado com a DMO. Ambos fatores refletem a severidade da doença. Existe realmente forte evidência de que a severidade da doença tem grande impacto na DMO em fibrocísticos⁵.

Em relação ao genótipo, estudos atuais mostram correlação entre a condição genética e a densidade mineral óssea¹⁸. No nosso trabalho, apesar de

todos os pacientes homocigotos ($\Delta F/\Delta F$) apresentarem comprometimento na DMO, essa correlação não foi estatisticamente significativa.

Um aspecto limitante do presente trabalho foi que o mesmo não avaliou um grupo controle para se determinar, com maior precisão, os valores de DMO em crianças com e sem fibrose cística no Distrito Federal.

Pacientes com FC têm sabidamente uma reduzida absorção de vitamina D, devido à insuficiência pancreática, o que pode representar um importante fator de risco para o desenvolvimento da desmineralização nesses pacientes. Surpreendentemente, apenas um estudo mostrou a associação direta entre baixos níveis de vitamina D e baixa DMO¹⁹. Muitos outros não conseguiram demonstrar essa associação^{6,17}.

Nosso estudo confirma que pacientes com FC apresentam baixa DMO, inclusive na infância. Além disso, sugere que a baixa DMO está correlacionada com a severidade da doença.

Neste contexto, concluímos que crianças com fibrose cística no Distrito Federal apresentam comprometimento da DMO. Todavia, mais estudos precisam ser realizados para se determinar, com maior clareza, todos os fatores que estão contribuindo para essa situação.

Referências

1. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation*. 1994; 4:167-177. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>. Acessado em: 10/fev/2006.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245:1066-1073.
3. Chinet T, Blouquit S. Genetics and cellular biology of cystic fibrosis. *Rev Prat*. 2003; 53:130-4.

4. Virgilis D. Cystic fibrosis from the exocrine pancreatic point of view. *Harefuah*, 2004; 143:67-72.
5. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000; 55:789-804.
6. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodda ME, Mussona H, McL Nivenaet R et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1999; 54: 961-7.
7. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 57-62.
8. Henderson, RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pneumol*. 1999; 27: 80-4.
9. Cystic Fibrosis Foundation. 2005. Disponível em: <http://www.cff.org>. Acessado em: 15/fev/2006.
10. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245:1073-1080.
11. Thomas KA, Cook SD, Bennett JT, Whitecloud TS 3rd, Rice JC. Femoral neck and lumbar spine bone mineral densities in a normal population 3-20 years of age. *J Pediatr Orthop*. 1991; 11:48-58.
12. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(suppl 3):S1-238.
13. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984; 39: 535-8.
14. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am. J Dis Child*. 1979; 133: 632-5.
15. Haslam RH, Borovnicar DJ, Stroud DB, Strauss Bj & Bines JE. Correlates of prepuberal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch of Dis Child*. 2001; 85: 166-171.
16. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 516-20.
17. Buntain HM, Greer RM, SchluterPJ, Wong JCH, Batch JA, Potter JM et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. 2004; 59:149-155.
18. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J*. 2005; 25:54-61.
19. Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Ped*. 1979. 94: 18-42.

Trabalho realizado no Ambulatório de Fibrose Cística da Universidade Católica de Brasília.