

Proteinúria na fibrose cística: possível correlação entre genótipo e fenótipo renal*

Proteinuria in cystic fibrosis: a possible correlation between genotype and renal phenotype

Jessica Cemlyn-Jones, Fernanda Gamboa

Resumo

Objetivo: Avaliar a proteinúria em pacientes com fibrose cística (FC) e correlacioná-la com o genótipo, com a diabetes relacionada à FC e com a gravidade da doença. **Métodos:** Estudo prospectivo realizado num período de seis meses com 22 pacientes com FC. Efetuada proteinúria de 24 h com a divisão dos pacientes em dois subgrupos: proteinúria < 150 mg/dia (proteinúria-baixa); e proteinúria ≥ 150 mg/dia (proteinúria-alta). Revisamos os prontuários clínicos para a coleta de informações sobre o genótipo e a presença de diabetes relacionada à FC. A gravidade da doença foi avaliada pelas exacerbações agudas no último semestre e pelo VEF₁ durante o período de estudo. Para avaliar a correlação entre genótipo e proteinúria, consideraram-se as duas principais mutações, ΔF508 e R334W. Dada a existência do genótipo ΔF508/R334W, foram criadas duas categorias para se proceder à avaliação estatística, sendo esse genótipo considerado ΔF508 na categoria 1 e R334W na categoria 2. **Resultados:** A mutação ΔF508 se associou com valores normais de proteinúria: 100% dos pacientes do subgrupo proteinúria-baixa foram considerados ΔF508 na categoria 1, comparados a 86,7% na categoria 2. Em pacientes com a mutação R334W, os valores de proteinúria foram mais elevados: 60,0% dos pacientes do subgrupo proteinúria-alta foram considerados R334W na categoria 1, comparados a 80,0% na categoria 2 (p = 0,009 e p = 0,014, respectivamente). Para as outras variáveis, não houve associação significativa. **Conclusões:** Os resultados sugerem que há uma associação entre o genótipo e o fenótipo renal, dependendo do mecanismo pelo qual o genótipo altera a função do gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística.

Descritores: Proteinúria; Fibrose cística; Genótipo.

Abstract

Objective: To assess proteinuria in patients with cystic fibrosis (CF), and to correlate proteinuria with genotype, CF-related diabetes and disease severity. **Methods:** A prospective study was carried out over a six-month period and involving 22 CF patients. After the collection and analysis of 24-h urine samples, the patients were divided into two subgroups: protein excretion < 150 mg/day (low-proteinuria); and protein excretion ≥ 150 mg/day (high-proteinuria). Patient charts were reviewed to obtain data on genotype and CF-related diabetes. Disease severity was assessed based on acute exacerbations in the last six months and FEV₁ measured during the study period. To assess the correlation between genotype and proteinuria, the two main mutations (ΔF508 and R334W) were evaluated. Due to the existence of genotype ΔF508/R334W, two categories were created to enable statistical analysis, ΔF508 being evaluated in category 1 and R334W being evaluated in category 2. **Results:** The ΔF508 mutation tended to be associated with normal protein excretion: 100% of the low-proteinuria subgroup patients were considered ΔF508 in category 1, compared with 86.7% in category 2. Protein excretion tended to be higher in patients with the R334W mutation: 60.0% of the high-proteinuria subgroup patients were considered R334W in category 1, compared with 80.0% in category 2 (p = 0.009 and p = 0.014, respectively). No significant association was found for any of the other variables. **Conclusions:** The results suggest that genotype is associated with renal phenotype, depending on the mechanism by which the genotype alters the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.

Keywords: Proteinuria; Cystic fibrosis; Genotype.

* Trabalho realizado no Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endereço para correspondência: Jessica Cemlyn-Jones. Av. Calouste de Gulbenkian, 98, 5º posterior, 3001-090, Coimbra, AC, Portugal.

Tel 00 351 96 153-6275. E-mail: jcemlynjones@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 22/10/2008. Aprovado, após revisão, em 18/2/2009.

Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença recessiva autossômica fatal mais comum entre caucasoídeos e é causada por mutações em um único gene, chamado *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, regulador de condutância transmembrana da fibrose cística), um complexo canal de cloreto encontrado em todos os tecidos exócrinos.

Mais de 1.300 mutações do gene CFTR foram relatadas ao Consórcio de Análise Genética da Fibrose Cística.⁽¹⁾ Essas mutações são divididas em cinco classes, baseadas no efeito da mutação sobre a estrutura ou função da proteína⁽¹⁾: mutações classe I levam à interrupção da síntese da proteína CFTR; mutações classe II são associadas a deficiência no processamento de proteínas; mutações classe III levam à produção de proteínas que chegam até a membrana plasmática, mas o fazem com regulação deficiente, o que impede que sejam ativadas; mutações classe IV são associadas a alterações na condutância de modo que a taxa de transporte de cloreto é reduzida; e mutações classe V levam à produção de proteínas normais, porém em níveis reduzidos. Mutações classe I, II e III são consideradas graves.

A mutação $\Delta F508$ é uma mutação classe II e afeta aproximadamente 70% dos cromossomos em pacientes com FC. A maioria das demais mutações do gene CFTR é bastante rara.⁽²⁾

O espectro clínico da FC é extremamente variável, indo de doença grave com insuficiência pancreática e comprometimento pulmonar precoce a uma forma de apresentação muito mais leve.⁽³⁾ Parece haver uma correlação relativamente forte entre a mutação no gene CFTR e o fenótipo no pâncreas e trato gastrointestinal, embora essa correlação seja muito mais fraca no pulmão. Pouco se sabe a respeito de tal correlação no rim.⁽⁴⁾ Pacientes com suficiência pancreática têm pelo menos um alelo leve (uma mutação classe IV, *splicing* parcialmente incorreto de uma mutação classe I ou uma mutação que afeta a estabilidade da proteína), ao passo que pacientes com insuficiência pancreática são homozigotos ou heterozigotos compostos para duas mutações graves (classe I, II ou III). O componente pulmonar da FC é extremamente variável, mesmo entre irmãos com mutações idênticas. Relatos recentes demonstraram uma correlação entre certas mutações e a gravidade da doença pulmonar.⁽⁵⁾ Entretanto, permanece ainda a impressão de que mutações no CFTR têm um impacto mais variável no fenótipo pulmonar, no qual genes modifica-

dores e efeitos ambientais também contribuem para a gravidade da doença.⁽⁶⁾

O gene CFTR é abundantemente expresso em todos os segmentos dos néfrons. Entretanto, parece não haver um fenótipo renal claro nem insuficiência renal primária significativa. Anormalidades renais na FC tendem a decorrer de causas secundárias ou de doenças associadas, como por exemplo a exposição a aminoglicosídeos e outros antibióticos ou medicamentos nefrotóxicos, bem como lesões mediadas por imunocomplexos na presença de infecção bacteriana crônica, diabetes melito, doença hepática, *cor pulmonale*, má absorção ou esteatorreia. A hipoxemia na doença pulmonar grave pode aumentar o potencial nefrotóxico desses fatores de risco.⁽⁷⁾

Recentemente, o número de relatos sobre doença renal em pacientes com FC vem aumentando, embora relatos clínicos sejam ainda escassos. Em pacientes com FC, já foram descritas as seguintes alterações: glomeruloesclerose; depósito de imunocomplexos; nefropatia de IgA; proliferação mesangial; nefrocalcinose; hematúria microscópica; lesão tubular; nefropatia diabética; glomerulonefrite; e amiloidose. A expressão anormal do CFTR pode explicar as anormalidades sutis na capacidade de concentração e diluição do rim descrita na FC, bem como a elevada incidência de nefrocalcinose.⁽⁸⁾ Estudos recentes sugerem que a perda da função do gene CFTR interfere na manipulação de proteínas de baixo peso molecular por meio do comprometimento da endocitose mediada por receptores nas células do túbulo proximal, levando à proteinúria seletiva.⁽⁹⁾ Entretanto, a expressão e o processamento do gene CFTR no rim ainda não são perfeitamente compreendidos

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com fibrose cística avaliados neste estudo.

Características	Grupo em estudo (n = 22)
Idade em anos, média \pm dp (variação)	25 \pm 6 (14-35)
Sexo	
Feminino, n (%)	15 (68)
Masculino, n (%)	7 (32)
Colonização bacteriana crônica, n (%)	22 (100)
Diabetes relacionada à fibrose cística, n (%)	5 (23)
Exacerbação aguda nos últimos 6 meses, n (%)	6 (27)
VEF ₁ \leq 50%, n (%)	8 (36)

e nenhum fenótipo renal predominante foi ainda documentado em pacientes com FC.

Em um estudo, relatou-se que 5 dos 23 pacientes avaliados em uma série de autópsias apresentavam história de proteinúria idiopática em análise rotineira e que a maioria desses pacientes apresentaram patologia renal na autópsia.⁽¹⁰⁾

Em pacientes com FC, o exame de urina frequentemente revela a presença de proteinúria leve.⁽¹¹⁾ Entretanto, alguns dos estudos de caso nessa área relatam questões relevantes, como o fato de que pacientes com FC e doença renal podem apresentar proteinúria significativa mesmo que a função renal (nitrogênio e creatinina da ureia sanguínea) esteja normal.⁽¹²⁾ Em casos em que a proteinúria evolui para a síndrome nefrótica, o prognóstico é extremamente ruim.^(13,14)

Em indivíduos saudáveis, a média de excreção urinária de proteínas é de 60-80 mg, com um limite superior de 150 mg/dia.⁽⁷⁾ As evidências atuais indicam que a proteinúria é um marcador precoce do aumento de risco de doença renal progressiva, desfecho cardiovascular desfa-

vorável e morte. Dentre os diversos preditores da progressão da doença renal crônica para a doença renal terminal, a proteinúria é o mais importante.^(15,16) Em pacientes com FC, o exame de urina pode ser útil e a proteinúria levanta a suspeita de doença renal relacionada à FC. Entretanto, biópsias renais raramente são feitas, o que parece sugerir que a proteinúria apenas não é suficiente para motivar a confirmação histológica.

O objetivo deste estudo foi avaliar a excreção de proteínas em uma população de pacientes com FC, bem como determinar se a excreção de proteínas correlaciona-se com o genótipo, a diabetes relacionada à FC (DRFC) e a gravidade da doença.

Uma vez que a prevalência exata da proteinúria na população geral é desconhecida, a excreção de proteínas de 24 h também foi avaliada em um grupo de controles saudáveis.

Métodos

Este foi um estudo prospectivo que envolveu pacientes adultos com FC tratados ao longo

Tabela 2 – Variáveis clínicas, de acordo com o genótipo individual, para os 22 pacientes com fibrose cística avaliados neste estudo.

Genótipo do paciente	Variável			
	Excreção de proteínas (mg/24 h)	DRFC	Exacerbações agudas nos últimos 6 meses	VEF ₁ (%)
A516E/A516E	156	sim	sim	20,7
ΔF508/ΔF508	92	não	sim	22
ΔF508/ΔF508	77,3	não	não	111
ΔF508/ΔF508	62,7	não	não	79,0
ΔF508/ΔF508	73,5	não	não	73,7
ΔF508/ΔF508	84	sim	sim	39,2
ΔF508/ΔF508	128,8	sim	não	71,1
ΔF508/ΔF508	132	não	não	58,4
ΔF508/ΔF508	160	não	não	87,9
ΔF508/ΔF508	76,5	sim	não	63,0
ΔF508/ΔF508	80	não	não	48,8
ΔF508/P205S	78	não	não	81
ΔF508/P205S	143,4	não	não	54,0
ΔF508/P205S	88,8	não	não	112,7
ΔF508/R1066C	70	não	sim	42,3
ΔF508/R334W	73,9	não	não	40
ΔF508/R334W	184,5	não	não	79,6
ΔF508/R334W	133,2	não	não	98,6
ΔF508del/NIM	134,6	sim	não	98
R334W/R334W	179	não	não	63,0
R334W/R334W	156	não	sim	33,8
R334W/R334W	949	não	sim	50,4

DRFC: diabetes relacionada à fibrose cística.

de seis meses no Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, localizados na cidade de Coimbra, Portugal. Dos 24 pacientes com FC tratados durante esse período, 2 haviam recebido transplante de pulmão e, portanto, foram excluídos, uma vez que o tratamento farmacológico para o transplante de pulmão pode afetar a função renal. Portanto, a amostra efetivamente estudada foi composta por 22 pacientes com FC. Recrutamos também um grupo de 22 controles adultos e saudáveis, composto por médicos, enfermeiro(a)s e parentes de funcionários do Departamento.

Após termos explicado o objetivo do estudo a todos os participantes, amostras de urina de 24 h, cada uma incluindo uma amostra noturna,⁽¹⁷⁾ foram colhidas. As amostras não foram colhidas quando os pacientes apresentavam exacerbações infecciosas ou haviam recentemente recebido aminoglicosídeos por via intravenosa.

Uma vez que a proteinúria leve é frequentemente encontrada em pacientes com FC, o grupo em estudo foi dividido em dois subgrupos, baseados em um valor de corte de 150 mg/24 h para a excreção de proteínas: excreção de proteínas < 150 mg/dia (subgrupo proteinúria baixa); e excreção de proteínas ≥ 150 mg/dia (subgrupo proteinúria alta).

Em todos os pacientes com FC, a genotipagem é realizada no diagnóstico inicial e um teste de tolerância oral à glicose – incluindo glicemia de jejum e aferição da glicemia após a ingestão de solução de glicose (75 g, no máximo) – é realizado anualmente para investigar se há ou não DRFC. Tais informações foram obtidas por meio da análise dos prontuários médicos dos pacientes.

Os pacientes que participaram do presente estudo foram submetidos a espirometria e um VEF₁ < 50% foi considerado um marcador de comprometimento da função pulmonar.^(18,19) A apresentação de exacerbações infecciosas nos últimos seis meses foi considerada um indicador de gravidade da doença.⁽²⁰⁾

Para avaliar a correlação entre o genótipo e a excreção de proteínas, foram avaliadas as duas principais mutações do gene CFTR (Δ F508 e R334W). Devido à existência do genótipo Δ F508/R334W, duas categorias foram criadas para garantir uma análise estatística acurada: a categoria 1, na qual o genótipo Δ F508 foi avaliado, e a categoria 2, na qual o genótipo R334W foi avaliado.

Tabela 3 – Distribuição de acordo com a excreção urinária de proteínas de 24 h e a frequência do genótipo.

Subgrupo de pacientes	Genótipo	Frequência (n)	No subgrupo (n)
Proteinúria baixa	Δ F508/ Δ F508	9	56,3
	Δ F508/P205S	3	18,8
	Δ F508/R1066C	1	6,3
	Δ F508/R334W	2	12,5
	Δ F508del/NIM	1	6,3
	Total	16	100,0
Proteinúria alta	A516E/A516E	1	16,7
	Δ F508/ Δ F508	1	16,7
	Δ F508/R334W	1	16,7
	R334W/R334W	3	50,0
Total	6	100,0	

Proteinúria baixa: excreção de proteína de 24 h < 150 mg/dia; e Proteinúria alta: excreção de proteína de 24 h ≥ 150 mg/dia.

Casos em que o paciente não era portador nem do genótipo Δ F508 nem do genótipo R334W foram excluídos, assim como aqueles em que o paciente era portador de uma mutação não-identificada. Consequentemente, o número de genótipos efetivamente avaliado em cada categoria foi 20.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão

Tabela 4 – Frequência de genótipo por categoria, estratificada de acordo com as mutações Δ F508 e R334W.

Categoria de genótipo	Genótipo válido	Frequência (n)
Categoria 1 (n = 20)		
R334W	R334W/R334W	3
	Total	3
Δ F508	F508/F508	10
	F508/P205S	3
	F508/R334W	3
	F508/R1066C	1
	Total	17
Categoria 2 (n = 20)		
R334W	R334W/R334W	3
	F508/R334W	3
	Total	6
Δ F508	F508/F508	10
	F508/P205S	3
	F508/R1066C	1
	Total	14

Tabela 5 – Análise dos subgrupos de acordo com a proteinúria de 24 h em relação à categoria de genótipo, diabetes relacionada à fibrose cística, gravidade da doença e função pulmonar.

Variável	Total	Subgrupo		p
		Proteinúria baixa	Proteinúria alta	
		(< 150 mg/dia)	(≥ 150 mg/dia)	
	22 (100)	16 (72,7)	6 (27,3)	
Categoria de genótipo				
Categoria 1				
ΔF508, n (%)		15 (100,0)	2 (40,0)	0,009
R334W, n (%)		0 (0,0)	3 (60,0)	
Categoria 2				
ΔF508, n (%)		13 (86,7)	1 (20,0)	0,014
R334W, n (%)		2 (13,3)	4 (80,0)	
DRFC, n (%)	5 (23)	4 (25)	1 (16,7)	0,399
Exacerbações agudas nos últimos 6 meses, n (%)	6 (27)	3 (18,8)	3 (50)	0,366
VEF ₁ < 50%, n (%)	8 (36)	5 (31,3)	3 (50)	0,381

DRFC: diabetes relacionada à fibrose cística.

15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Obteve-se a distribuição de frequência para as diferentes variáveis qualitativas. Foram calculados a média e o desvio-padrão para as variáveis quantitativas. As diferenças entre os subgrupos foram analisadas usando o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para variáveis qualitativas e o teste de Mann-Whitney (para duas amostras independentes) para as variáveis quantitativas.

Para avaliar as diferenças entre os subgrupos, considerando as categorias de genótipos, foi usado o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes são exibidos na Tabela 1. A média de idade foi 25 ± 6 anos no grupo FC e 24 ± 6 anos no grupo controle.

Dos 22 pacientes com FC avaliados, 5 (22%) apresentaram DRFC. Todos os 22 pacientes apresentaram colonização bacteriana crônica, 6 (27%) apresentaram uma ou mais exacerbações agudas que necessitaram de tratamento com antibiótico intravenoso nos últimos seis meses e 8 (36%) apresentaram um VEF₁ < 50%.

A média de excreção urinária de proteínas dentre os pacientes com FC foi de $150,6 \pm 182,6$ mg/24 h, com uma média aparada a 5% de $114,95$ mg/dL (IC95%: 69,66–231,54), comparada a $89,08 \pm 26,64$ mg/24 h, com uma média aparada a 5% de $87,45$ mg/dL (IC95%: 72,77–100,89), dentre os controles.

Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre o grupo FC e o grupo controle com relação à média de excreção urinária de proteínas ($p < 0,05$).

A Tabela 2 mostra as variáveis clínicas, de acordo com o genótipo individual, para cada um dos 22 pacientes com FC avaliados.

Dentre os 22 pacientes do grupo FC, a excreção de proteínas foi ≥ 150 mg/dia em 6 (27,3%), 1 dos quais apresentou proteinúria significativa (949 mg/dia). Outro paciente dentre aqueles 6 apresentou também DRFC. Houve 8 pacientes no grupo FC (36,4%) com um VEF₁ $\leq 50\%$ e a excreção de proteínas foi ≥ 150 mg/dia em 3 deles. Os pacientes que apresentaram excreção de proteínas no valor de 949 mg/dia foram submetidos a biópsia renal. A análise histológica da amostra obtida por meio da biópsia revelou glomerulonefrite mesangio-proliferativa com depósito de IgM.

Houve 16 pacientes no subgrupo proteinúria baixa e 6 pacientes no subgrupo proteinúria alta. A frequência dos genótipos em cada subgrupo é exibida na Tabela 3.

Todos os pacientes que eram homozigotos R334W/R334W estavam no subgrupo proteinúria alta. No subgrupo proteinúria baixa, 9 pacientes eram homozigotos ΔF508/ΔF508 (56,3% no subgrupo). Houve apenas um homozigoto ΔF508/ΔF508 no subgrupo proteinúria alta.

A análise categórica das duas principais mutações (ΔF508 e R334W) é apresentada na Tabela 4. Os dois casos já mencionados (A516E/A516E e F508del/NIM) não foram incluídos em nenhuma das duas categorias.

Como se vê na Tabela 5, a mutação $\Delta F508$ tende a se associar a excreção normal de proteínas. No subgrupo proteinúria baixa, todos os pacientes foram $\Delta F508$ na análise da categoria 1 e 86,7% foram $\Delta F508$ na análise da categoria 2. Nos pacientes com a mutação R334W, a excreção de proteínas tendeu a ser mais elevada. No subgrupo proteinúria alta, 60% dos pacientes foram R334W na análise da categoria 1, comparados a 80% na análise da categoria 2 ($p = 0,009$ para a categoria 1 e $p = 0,014$ para a categoria 2). Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre os dois subgrupos com relação à DRFC ou à gravidade da doença.

Discussão

As mutações classe II $\Delta F508$ e R1066C são associadas a deficiência no processamento de proteínas, resultando em síntese da proteína CFTR que não é capaz de atingir a membrana apical.⁽¹⁾ As mutações classe IV R334W e P205S produzem um canal que responde ao monofosfato de adenosina cíclico com condutância reduzida, reduzindo assim o transporte de cloreto.⁽²¹⁾

No presente estudo, os pacientes com a mutação $\Delta F508$ apresentaram menor excreção de proteínas que aqueles com a mutação R334W ($p < 0,05$). A excreção de proteínas foi normal em 90% dos pacientes que eram homocigotos para $\Delta F508$ e em 100% daqueles com o genótipo $\Delta F508/P205S$. Na análise da categoria 1, 66,7% dos pacientes com o genótipo $\Delta F508/R334W$ também apresentaram excreção de proteínas < 150 mg/dL. A homocigose para a mutação R334W parece predispor a maior excreção de proteínas (todos os homocigotos R334W/R334W estavam no subgrupo proteinúria alta). De fato, a maior excreção de proteínas (949 mg/dia) foi observada em um dos homocigotos R334W/R334W.

Todos os pacientes do grupo FC apresentaram colonização bacteriana crônica. A lesão pulmonar devido à inflamação tecidual pós-colonização leva a um aumento nos níveis de citocina que precede ao comprometimento da função pulmonar. Níveis elevados de citocina estimulam a reabsorção óssea, o que pode contribuir para a associação entre o VEF_1 reduzido e a baixa densidade mineral óssea observada na população com CF.⁽²²⁾ Da mesma forma, lesões mediadas por imunocomplexos na presença de infecção bacteriana crônica podem comprometer a função renal.⁽²³⁾ Entretanto, no presente estudo, a gravidade da doença, baseada nos valores de

VEF_1 e nas exacerbações infecciosas nos últimos seis meses, não se correlacionou com a proteinúria ($p = 0,366$). Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de que, mesmo em pacientes com doença grave, não houve exposição significativa a aminoglicosídeos. Um paciente recebera tobramicina intravenosa devido a um episódio agudo, após o qual a excreção de proteínas voltou ao normal (70 mg/dL).

Não foi encontrada nenhuma associação entre elevada excreção de proteínas e DRFC ($p = 0,399$) e a excreção de proteína foi ≥ 150 mg/dL em apenas um caso de DRFC. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de que, embora seja um indicador sensível da evolução para nefropatia diabética na diabetes não-relacionada à FC, a microalbuminúria é menos sensível para pacientes com FC, devido a fatores de confusão.⁽²⁴⁾ Estudos adicionais são necessários para esclarecer se a microalbuminúria é uma ferramenta útil para prever a evolução para nefropatia diabética em pacientes com DRFC e se tal conceito pode ser extrapolado para a proteinúria como ferramenta para a investigação de doença renal relacionada à FC.

O tratamento global atualmente ministrado a crianças com FC a partir do diagnóstico da doença aumentou notavelmente sua expectativa de vida.⁽²⁵⁾ A seleção de candidatos a transplante é crucial para sua sobrevivência a longo prazo e há uma crescente ênfase na prevenção de complicações em outros órgãos além do pulmão. O aumento da sobrevivência enfatiza a gravidade da doença hepática, que é atualmente a terceira principal causa de morte dentre adultos com FC.⁽²⁶⁾ Estudos recentes sugerem que o tratamento direcionado e a triagem adequada contribuem para a manutenção da estabilidade clínica em pacientes adultos com FC e anormalidades no fígado.⁽²⁷⁾ Poucos estudos abordaram a prevalência e a história natural da doença renal em adultos com FC. Entretanto, o número de relatos clínicos sobre anormalidades renais vem aumentando e a aferição da excreção urinária de proteínas pode revelar-se útil para identificar pacientes com FC e risco de lesão renal progressiva.

No presente estudo, encontramos uma correlação positiva entre a excreção de proteínas e o genótipo em pacientes com FC. Isso sugere que o fenótipo renal está associado a mutações do gene CFTR, quiçá de acordo com o mecanismo pelo qual cada mutação interfere na função do CFTR.

Na avaliação de rotina da função renal em pacientes com FC, atenção especial é dada agora aos genótipos R334W. Recomendamos que a excreção urinária de proteínas de 24 h seja medida anualmente em todos os pacientes com FC. Aqueles nos quais a excreção de proteína for ≥ 150 mg/dL devem ser submetidos a testes adicionais. Se a creatinina sérica for $> 1,4$ mg/dL, recomenda-se a ultrasonografia abdominal e pacientes com proteinúria significativa (> 1 g/dia) devem ser submetidos a biópsia renal.

Agradecimentos

As autoras gostariam de agradecer a Dra. Beatriz Tavares (Departamento de Alergologia) sua assistência na análise dos dados, bem como a Dra. Alexandra Catarino e a Dra. Sara Freitas (Departamento de Pneumologia) a revisão do texto. As autoras gostariam de agradecer também a todos os pacientes e controles sua participação no estudo.

Referências

1. Nissim-Rafinia M, Kerem B, Kerem E. Molecular biology of cystic fibrosis: CFTR processing and functions, and classes of mutations. In: Hodson M, Geddes D, Bush A, editors. Cystic Fibrosis. London: Hodder Arnold; 2007. p 49-58.
2. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet.* 2003;67(Pt 5):471-85.
3. Davies J. Genotype-phenotype correlations and modifier genes. In: Hodson M, Geddes D, Bush A, editors. Cystic Fibrosis. London: Hodder Arnold; 2007. p 81-85
4. Lim M, Zeitlin PL. Therapeutic strategies to correct malfunction of CFTR. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(2):159-64.
5. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
6. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet.* 1995;29:777-807.
7. Gyi K. Other System Disorders in Cystic Fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A, editors. Cystic Fibrosis. London: Hodder Arnold; 2007. p 269-77
8. Katz SM, Krueger LJ, Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1988;319(5):263-6.
9. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch.* 2009;457(6):1227-36.
10. Castile R, Shwachman H, Travis W, Hadley CA, Warwick W, Missmahl HP. Amyloidosis as a complication of cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1985;139(7):728-32.
11. Stephens SE, Rigden SP. Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(2):135-8.
12. Al-Shawwa BA, Rao AR. Cystic fibrosis and renal disease: a case report. *J Med Case Reports.* 2007;1:24.
13. Gaffney K, Gibbons D, Keogh B, FitzGerald MX. Amyloidosis complicating cystic fibrosis. *Thorax.* 1993;48(9):949-50.
14. Melzi ML, Costantini D, Giani M, Appiani AC, Giunta AM. Severe nephropathy in three adolescents with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1991;66(12):1444-7.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
16. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):1004-10.
17. Guidelines for the management of proteinuria. *Indian J Nephrol.* 2005;15(Suppl 1):S7-S9.
18. Corey M. Modelling survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):743.
19. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(3):291-3.
20. Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):780-6.
21. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr.* 1995;127(5):705-10.
22. Cemlyn-Jones J, Gamboa F, Loureiro M, Fontes Baganha M. Evaluation of bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Rev Port Pneumol.* 2008;14(5):625-34.
23. Davis CA, Abramowsky CR, Swinehart G. Circulating immune complexes and the nephropathy of cystic fibrosis. *Hum Pathol.* 1984;15(3):244-7.
24. Dobson L, Stride A, Bingham C, Elworthy S, Sheldon CD, Hattersley AT. Microalbuminuria as a screening tool in cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(2):103-7.
25. Dalcin Pde T, Abreu E, Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):107-17.
26. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2002 Annual Data Report. Bethesda: CFF; 2003.
27. Nash KL, Allison ME, McKeon D, Lomas DJ, Haworth CS, Bilton D, et al. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):252-7.

Sobre os autores

Jessica Cemlyn-Jones

Residente em Pneumologia no Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Fernanda Gamboa

Consultora em Pneumologia no Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.