REV PORT JlNEUMOL lfl (I): 39-47

ARTIGO ORJGINAL

Fibrose Quistica no adulto

JP BAPTISTA'. MA PEG<Y, MY MARTINS', MC LOU R£ UW 3

de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Prof. Doutor L. Cardoso de Oliveira)

I · lntcmo do lntcrnato Complcmenrar
2 • Assisrcmc Hospitlllur Oraduada
3 • Chefc de

Jollo Pedro Falcao Baptista
Estrada dos Malbeiros. 20s-t•A. 3030 Coimbra

Reccbido para em 96.10.8
Aceitc para em 96.12.5

Janeiro/Fevereiro 1997

RESUMO

A Fibrose Quistica no momento actual nao constitui uma
exclusiva da idadc pediatrica; o n. 0 de docntes adultos aumenta anualmente, preveudo-se que em 1996 mctade dos doentes atiingiriio a idade adulta. A proposito da abertura de uma Consult.a para Adultos com Fibrose Quistica, avalia-se a sua actividade ao tim do 1.0 a no, e tecem-se algumas sobre o diagn6stico de Fibrose Quistica na idade adulta.

J>alavras-chave: Fi brose Quistica- adulto · crian(,:a

SUMMARY

Cystic Fibrosis is present no longer a disease of childhood; the number of adult patients has been increasing year by year. unci hy 1996 ha lf of diagnosed pa tients are expected to reach adulthood.
T he activity of a r esently started clinic for adult cystic fiibrosis patients is analysed at the end of its first year and the diagnosis of cystic fibrosis in adulthood is discussed.

Key-words: Cystic Fibrosis - Adult- Children

Vol. llJ N" I 39

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

INTRODU<;AO

A Fibrose Quistica (FQ) constituia uma entidade noso16gica classicamente pertencente ao ambito da Medicina Pcdiatrica, ja que o diagn6stico era funda-mental mente efectuado na 1." iniancia, e a sobrevida media nao ultrapassava os 3 anos de idade ate 1950, e s6 a partir dos anos 70 a idade media ultrapassou os I 5 anos. Nos registos americanos para o ano de 1992 a sobrevida atingia os 29,4 anos, e urn ter90 destes doentes tinha mais de 18 anos (1); a percentagem de doentes adultos aumentou quase 9% em 12 anos, o que signi fica que, sc csta tendencia se mantiver, mais de 50% dos docntcs com FQ atingirao a idade adulta em 1996 (2); a csperan9a media de vida para uma com FQ que tenha nascido em 1990 e de 40
anos (3).
Esta mclhoria do progn6stico resulta, em ultima analise, da maior cficacia da terapeutica medica nesta doent;a, sendo de destacar: (I) o apuramento das de cincsitcrapia c o reconhecimento da sua necessidade diaria mesmo nas formas menos graves;
(2) o desenvolvimentO de novas moleculas de antibi6-ticos mais eficazes c menos t6xicos, nomeadamente contra a Pseudomonas, e a atitude medica rna is. agres-siva, quer na administrat;ao precoce quer na dosagem antibi6tica: (3) a atent;ao dedicada aos aspectos nutricionais dcstcs doentcs, nomeadamente a utiliza-t;ao de enzimas pancreaticos, e a adequat;ao ca16rica da sua alimentat;ao. Ainda dentro dos progressos medicos que bencficiaram os doentes com FQ tern de scr feita uma rcfercncia a transplantat;ao pulmonar, com resultados globais encorajadores, com sobrevi-vencias supcriores a 65% aos 3 anos em algumas series (4).
A FQ e uma doent;a genetica (autos6mica e reces- · siva), grave e frequente na populacao europeia, com uma incidencia em Portugal de I /4000 nascimentos, com uma incidcncia de heteroz.igotia estimada em 1/30 individuos {5). A clonagem do gene codificador da CFTR ("Cystic Fibrosis Transmembrane condutance Regulator") foi efectuada em 1989 (6) e marcou uma viragem importante na compreensao da FQ, nomeada-

40 Vol. Ill N° I

mente a nivel molecular, bioquimico e celular. Em Portugal testam-sc hojc 6 mutayoes, que no seu con junto idcnti !icam cerca de 60% da totalidade d.os gen6tipos dos docntes portugucses (Delta FS08: 45,5%; R.l 066C: 5%; A561 E: 3%; 3272-26A->G: 3%; G542X: 2%; R334 W: 1.5%). Tem-se verificado que a par de uma variabilidadc genotipica consideravel (mais de 500 mutacoes conhecidas) (7), existe tambem uma grande variabilidade na expressao fenotipica desta doent;a (2), indo dcsdc as formas tipicas da criant;a c do jovem, com a constclat;ao caracterfstica dos sinto-mas respirat6rios c pancreaticos, ate formas menos tlpicas de diagn6stico tardio e muitas vezes dificil, como a supuracao pulmonar cr6nica com inicio na idade adulta, a asma tardia, a rinosinusite cr6nica, e ainda formas distantes do aparelho respirat6rio como o atraso da sexual e a infertilidade (nomea-damente a ausencia bilateral congenita dos canais deferentes).
Por tudo isto sc compreende que as cspeciaJidades medicas do adulto tern, cada vez mais, de se encontmr preparadas para rccebcr estes jovens ja diagnosticados, provenientes de Servit;os de Pediatria, mas t:ambem alertadas para o diagn6stico de formas nao ti.picas, cujas manifestas:ocs clinicas surjam apenas na idade adult:a. De entre estas espccialidades a Pneumologia tern de estar particulannente scnsibilizada, e isto por diversas rarocs: o progn6stico vital esta dependente do grau de repercussao na funcao respirat6tia; as compli-cacocs mais frequentes e mais graves sao do foro respirat6rio; muitas das formas clinicas parciais ou incompletas vao-sc encontrar, muito provavelmente, camufladas nos frequentadores das consultas desta especial idade.
Face a csta situat;ao o Servico de Pneumologia dos Hospitais da Universidadc de Coimbra (HUC) sentiu a necessidade de criar urn espaco de consulta espe-cifico para os doentes com FQ, e isto por vanas razoes das quais se dcstacam:

I - 0 Hospital Pediatrico de Coimbra (HPC) apresentou a partir de 1992 urn lote de doentes adoles-centes/adultos considcn\vel (20 doentes) que tornava

Janeiro/Fevereiro 1997

incomportavel o acompanhamento dos doentes em regime de intemamento, por motivos de espayo fisico 6bvios;
2-Alguns doentes adolescentes/adultos manifesta-ram expontaneamente a vontade de ser seguidos em Hospital de adultos, estritamente por razoes de ordem psico16gica, e sensa9ao de desadequa9ao a urn Hospi-tal de crianyas;
3 - Oficialmente a idade pediatrica vai ate aos I. 5 anos, embora existam casos de excepyao por motivo de doen9a cr6nica, onde evidentemente se inclui os doentes com FQ; apesar desta ressalva alguns doentes ultrapassavam a idade dos 20 anos;
4 - A existencia no nosso Serviyo de alguns doentes com FQ diagnosticada na fase adulta.

Neste contexto foi solicitado a cria9ao de uma Consulta de FQ no Servi9o de Pneumologja dos HUC, dando forma e continuidade a urn trabalho, ja iniciado anteri.ormente, de apoio e acompanhamento aos doentes do HPC.
Com inicio em Abril de 1995 foi constituida uma equipa multidiferenciada com a participa9ao de varios Serviyos dos HUC: Gastrcnterologia, Medicina Fisica e Reabilitat;ao, Dietetica, Farmacia e Servi90 Social; esta multidisciplinaridade foi considerada essencial para uma abordagem global doente, com urn destaque particular para a vertente psicossociel;na realidade trata-se de doentes na sua maioria adultos

jovens, que Udam no dia-a-dia com uma doen9a grave, de evoluyao inexoravel, conduzindo a uma incapacida-de progressiva; por outro lado a sua ligayao, na maior parte dos casos, a uma instituiyao hospitalar desde a idade jovem, especialmente os Hospitais Pediatricos onde as liga9oes afectivas tomam urn maior significa-do, tornam esta "passagem" para urn Hospital de adultos complexa, quer pelas rela9oes exigidas quer pelas estabelecidas, donde 0 caracter de humanizayao da consulta ganha dimensoes importantes.
Foi estabelecido urn dia fixo de consulta semanal,
e foi criada uma folha de protocolo para a transferen-cia dos doentes do HPC. e para a consulta (Anexos 1 e 2). De uma forma geral efectuam-se inicialmente as

Janeiro/Fevereiro 1997

FIBROSE QUiSTICA NO ADUL TO

tecnicas de aerossoloterapia e cinesiterapia com recolha de amostras de expectorayao para amilise bacteriol6gica, seguida de estudo funcional respirat6-rio, e finalmente a consulta medica de Pneumologia e Gastrenterologia (esta ultima se necessario). A medi-car;ao para o tratamento da FQ e fomecida pelos Serviyos Farmaceuticos dos HUC, de uma forma totalmente comparticipada, alias como regulamentado na lei em vigor, (8) e recolhidos pelos pr6prios doentes no final da consulta.
0 HPC possui na sua casuistica 122 doentes referenciados na consulta de FQ, dos quais 67 tern o diagn6stico confirmado e 45 com diagn6stico prova-vel mas nao confirmado. Destes 122 doentes I 0 cncontram-se, acrualmente, em processo de transferen-cia para os HUC.
0 criterio de diagn6stico foi a i.dentificayao de mutayao conbecida para FQ, ou a presenr;a de duas ou mais provas de suor (PS) positivas (osmolalidade 200 mmol/Kg, ou concentrayao de s6dio 60 mEq/L) associada a pelo menos urn dos seguintes diagn6sti-cos: pneumopatia cr6nica, diarreia cr6nica com caracterl.sticas de esteatorreia e/ou historia familiar de FQ (9).

CAsuiSTICA DA CONSULT A DE FTBROSE QUJSTI-CA DE ADUL TOS

A) Material e Metodos

Entre Julho de L 995 e Julho de L 996 foram reali-zadas 56 sessoes de consulta com periodicidade sen1anal. No momento actual seguidos 14 doentes, l L transferidos do HPC, e 3 diagnosticados na idade adulta. Sete doentes tern o diagn6stico conftrmado (4 por estudo genetico, 3 por hist6ria clinico-familiar e PS positiva), seis tern diagn6stico suspeito mas nao confmnado, possuindo todos eles duas PS positivas, e clinica respirat6ria e/ou digestiva leve (presente ou passada); urn doente nao permitiu 0 diagn6stico por coexistencia de dermopatia generalizada que inviabili-za a PS, motivo pelo qual nao foi incluido na amostra.

Vol.WWl 41

R.EVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOI.OGIA

A revisao efectuada analisou as caracteristicas destc grupo no que referc a: por sexo c idade; idade do diagn6stico; gen6tipo; do estado nutricionaJ pelo calculo do indice Peso-Estatura [lPE = Peso actua/Peso Ideal para estarura e sexo x I 00) (10); sintomatologia dominante; aspectos imagio-16gicos; caracteristicas funcionais respirat6rias; bacteriologia das bronquicas; terapeutica; da gravidade clinica pclo indicc de Shwach-man(ll).

B) Resultados

Dos 13 doeotes 7 pertcnccm ao scxo feminino e 6 ao sexo masculino; a media de idades actual c de 22,7 ± 7,4 anos, sendo a idadc minima 16 e a maxima 45 anos; a media de idade de diagn6stico foi de 12.5 anos, oscilando entre 4,5 e 35 anos. 0 estudo gemitico foi efectuado a 13 doentes, tendo sido identificados os seguintes gen6tipos em 4 doentes: Delta-F508/Delta-F508.Delta-F508/R334W (2 docntes), DeltaF508/outra. Em 7 doentes nao foi idcntificada qualquer c em dois doeotes este estudo cncontra-se em cu:rso.
A do estado nutricional foi efectuada pelo indice Peso-Estatura e rcvelou leve em 3 doentes (IPE 80%), nao sc registando IPE modcrados ou graves.
A sinromarologia cstava presente em I 0 doentes (77%), encontrando-se 3 assintomaticos no momento actual. Dos siotomaticos todos apresentavam compo-ncnte respirat6rio, 8 tinham passado de sintomas de insuficiencia pancreatica ex6crina (actualmente compensados com suplementos de enzimas pancreati-cos), e 3 eram portadores de insuficiencia end6crina, com evidencia de Diabetes Mellitus tipo I; os sintomas respirat6rios mais frequentes forarn a tosse e broncorreia cr6nica purulenta (6 doentes), a dispneia de c a pieira: de destacar que 4 doentes apresentavam queixas do foro ORL (2 com sinusite cr6nica, I com p6lipos nasais sujeitos a cirU.rgica, urn com sinusite cr6nica e surdez
de transmissao). 0 hipocratismo digital estava presen-

42 Vol. 111 N" I

te em 3 doentes.
A !elerradiografia do t6rax apresentava como mais frequentc a cxistencia de imagens sugestivas de bronquiectasias bilaterais (7 doentes - 54%). aprcsentaodo 2 doentes bronco-vascular bilateral, e urn toricica (estes 3 ultimos total mente assintomaticos no momento actual, em bora I com sintornas respirat6rios na infancia); a telcrradio-grafi a do t6rax era normal ern 3 docntcs (apenas urn com sintomas respirat6rios).
Nos 7 docntcs com radiol6gicas sugcsti-vas de bronquiectasias, em 5 obtcve-sc cssa confirma-por Tomografia Axial Computorizada (T A C) do t6rax, scndo nos do is restantes o resultado da T AC aguardado; a TAC toricica rcalizada no doente sinto-tm\tico com tclcrradiografia do t6rax nom1al nao rcvelou quaisquer
0 Es!Udo Funcional Respirat6rio rcvclou alte ra-em 8 doentes (6 1 %), prcdominando as
do tipo obstrutivo (6 doentes), aprcscntando 2 altera-do tipo misto; a cstava presente em 4 docntcs, e a prova de com agonista bcta-2 foi considerada positiva em 5 docntcs. Os gases sanguineos encontravam-se alterados em 4 doentes com quadro de insuficiencia rcspirat6ria parcial (Pa02 entre 54 e 76 mmHg no total das gasometrias).
No que respeita ao cxamc bacteriologico da verificou-sc que 4 doentcs se encontram colonizados por estirpes multirresistcntes de Pseudo-monas (3 com P. aeruginosa c I com P. cepacia)1, e outro tcve duas bronquicas por P. aerugirno-sa respondente a terapeutica antibi6tica scm posterior destaca-sc a rcsistencia comwn ao
imipcnem e a ciprofloxacina nos antibiogramas referentes a varias estirpes distintas de 3 doentes; dos restantcs doentes refere-sc em urn a existencia de duas

culturas positivas para Haemophylus influenza num, uma cultura positiva para Proteus mirabilis noutro, e flora persistentemente polimicrobiana em dois.
Na terapeutica habitual destes individuos refere-sc a existencia de 8 doentes com terapeutica broncodi la-tadora cr6nica, 8 doentes com suplementos pancreati-cos e vitaminicos diarios, 3 doentes com corticoterapia

Janeiro/Fevereiro 1997

t6pica diaria, insulinoterapia em 3 doentes, e outros 3 realizando tarnbem djarias com alfa-domasc; os exercicios de cinesiterapia erarn prescritos a todos os doentes com broncorreia cr6nka. Tres doentes nao cfectuavam qualquer terapeutica no momenta actual.
0 indice de Shwachman foi avaliado no ultimo controlo clinico, c aprescntava os seguintes valores: medlocrcs (4 1 a 55 pontos) 3 doentcs, medio (56 a 70 pontos) I doentc, bons (71 a 85 pontos) 3 doentes, excelentcs (86 a I 00 pontos) 6 doentes; nenhum aprcsentava pontuacao inferior a 40 (grave).

OISCU SAO E CONCLUSOES

Apesar das reduzidas dimcnsoes da amostra, podcmos di vidi-la em dois grupos distintos: doentes com c scm gem!tica identi fie ada*.
0 grupo caracterizado geneticamentc - 4 docmcs - distingue-sc pclo compromisso funcional multiorgani-co (vias rcspirat6rias superiorcs c inferiorcs, pancreas end6crino c cx6crino), pel a presenc;a de bronquiectasi-as cxtcnsas com coloniza9ao bronquica por Pseudo-monas, pelos critcrios de ma-nutri9ao presentes em 3 dcstes docntcs, c pcla ma pontua9ao obtida na classiti-ca9ao de Shwachman (3 mediocres e urn born). Salienta-sc ainda o facto de estarem incluidos neste grupo os 3 doentes com hipocratismo djgital, e 3 dos 4 doentes que apresentaram alterac;oes nos gases sanguincos.
0 grupo em que nao foi identificada qualqucr (7 doentes) apresenta urn espectro de gravi-
dade mais amplo, indo desde o inruviduo assintomati-co (3 docntcs) ate ao individuo com brooqujectasias cxtensas, com infec9oes respirat6rias recurrentes (incluindo infee9ao por Pseudomonas aeruginosa}, com compromisso fu ncional respirat6rio importante e necessidade diaria de terapeutica meruca e apoio de cinesiterapia (I doente), passando pelo individuo com asma fruste (3 doentes).

• 2 docntcs aguardam resultados do cstudo gcnctico.

Janciro/Fcvereiro 1997

FlBROSE QUiST1CA NO ADUL TO

A pontua9ao obtida na de Shwacb-man oscilou entre medio (I) e excelente (6 doentes). Uma di ficuldade que se nos co toea e a de saberrnos se, entre OS doentes do ultimo grupo, estarnos de facto a lidar com individuos portadores de FQ, pois a ausencia de marcadores geneticos por urn lado, e a clinica "atipica" paucisintomatica por outro, poder-nos-ia qucstionar o diagn6stico; de imediato se levanta a questao de como explicar as, pelo menos, duas PS positivas em todos os doentes; sendo verdade que esta prova nao c patognom6nica da FQ (12), tambcm o c que as cntidades clinicas provocadoras de falsos positivos na PS sao situa9oes bern defmidas e com urn curso clinieo bern distinto da FQ (Insuficien-cia supra-renal nao tratada, diabetes insipida nefrogc-nica, hipotiroidismo, mucopolissacaridose e dcsnutri-c;ao) (13.14), feita para a deficiencia de glicosc-6-fosfato-dcsidrogcnasc que poderia passar, e continuar. dcspcrccbida ap6s a da PS, o que cvidcntemcntc nao pode explicar, nesta amostra, os 9 casos rcfcridos ...

Hoje em dia a FQ e considerada uma sistcmica de expressao clinica variavel, corn urn espectro de gravidade resultante da vulnerab.i lidade dos orgaos alvo, indo desde o envolvimento multior-ganico das formas classicas da are as formas de evoluc;ao atipica. como as de expressao pulmonar "pura" (frcquentcmente de apresentac;ao e diagn6stico tardio, por vczes na idade adulta), e outras livres de compromisso pulmonar ou pancreatico, como eo caso da auscncia bilateral congeruta dos vasos defercntcs {ABCVO).
Um numcro consideravel de trabalhos clinkos tern investigado a cxistencia de mutac;Qes no gene CFfR em indivlduos aduJtos portadorcs de Pulmonar Obstrutiva Cr6nica, Bronqwectasias, e Aspergilose Broncopulmonar Alergica (15,L6,17), com a evidencia, em alguns destes doentes, de alelos anonnais do gene CITR; o caso mrus notavel constitui a alta frequencia de muta9oes identificadas em individuos do sexo masculino com ABCVD, sem outros problemas medicos para alem da infertilidade, 0 que sugere fortemcnte a hip6tese de se tratar de formas atenuadas

Vol. Ill WI 43

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

deFQ, com fen6tipo exclusivamente urogenital (18). Em suma: a FQ constitui uma entidade clfnica hereditaria. monogenica. bern caracterizada genotipi-camente, na qual os progressos da medica evoluiram de fonna rapida. nomeadamente na compre-ensao da etiopatogenese, particuJarmente na vertente broncopuJmonar. Estes conhecimcntos permitiram o desenvolvimento de nqvas modalidades terapeuticas ja ern como e o caso do agente aerossoli-zante alfa-Domase (19) com actividade enzimatica sobre a viscosidade das bronquicas, a em curso de outros agentes, como os
moduJadores dos canais de cloro (Amiloride), as antiproteases (20) e, mais recentemente, a terapia genica. procedendo a transferencia in vivo de cADN

44 Vol. Ill N" I

correspondente a CFTR normal e sua no genoma das celulas epiteliais do aparelho respirat6rio, por intermedio de vectores virais instilados directa-mente ou por aerossoJoterapia (21).
Os medicos de adultos em geral e os pneumologis-tas em particular, devem estar sensibilizados e prepa-rados para receber estes doentes provenientes de Hospitais Pediatricos (em numero progressivamente maior), mas tambCm atentos para o seu diagn6stico na idade adulta. A cria9ao de grupos multidisciplinares de apoio pennite a melhoria do progn6stico global proporcionando um crescimento mais risonbo e urn futuro menos sombrio aos jovens e familias com FQ, aspirando, cada vez mais, a uma vida adulta com al.guma qualidadc.

Janeiro/Fevereiro 1997

FlBROSE QUiSTICA NO ADU L TO

ANEXO 1 e2

Folha de Protocolo da Consulta de Fibrose Quistica

CONSULT A DE FIBROSE QUiSTICA N° f-LC-flt-.El.ID_OOA D

DATA NOME PU
IDADE __ PESO __
PROGRESSOS OESOE A DLnMA CONSULTA

SINTOMAS
TOSSE: ausenteO
EXPECTOR: brancaO
ENERGIA: boaO
APETITE: bomO
ABSENnSMO: nuncaO
FEZES
O.R_L.

EXAt.£ OBJECTlVO • PULMAO

I

INSPEQAO
PALPAQAO
AUSCULTAQAO

CORAQAO
ABD6MEN

raraO moderada 0
amarela 0 verde 0
moderada 0
moderado 0
ocasional 0

constants 0
sangueO

pobre 0
pobre 0
frequente 0

ESTUDO FUNCIONAL RESPIRAT6RIO
teo rico antes %
cv
FEV1
I.T.
DEM25
OEM SO
DEM75
VR
Raw

Jane1ro!Fevereiro 1997 Vol. Ill N• I

de pOlS ""'

45

REYISTA J>ORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

46

LABORAT6 RIO

EXAME CULTURAL DE EXPECTORAQAO ------- ----------- --

ANTIBIOGRAMA ------- ----------------- ---

AX T6RAX

ACTUAL

ANTIBIOTICO ENZIMAS

BRONCODILAT AOOR DNA sa

outros

PLANO

PROXIMA CONSULT A -----

NOT AS

VoL Ill WI Janeiro/Fevereiro 1997

FIBROSE QUiSTICA NO ADULTO

BIBLIOGRAFJA

I. MICHLER EH, Seminars in Respiratory Medicine J985; 12. STEWART B, ZABNER J, SHUBER A, WELSH M, 6:271. McCRAY Jr P: Nonnal sweat chloride values do not exclude

2. MOIRA L AITKEN, STANLEY B FlEL: Cystic Fibrosis,
Disease-a-Month, Jan 1993.
3. ELBORN JS, SHALE DJ, BRJTTON JR, Cystic Fibrosis:
current survival and population estimates to the year 2000.
Thorax 1991; 46: 881-885.
4. SMJTH L, HIGENBOTTAM T, SCOTT J, WALLWORK J; The current state of lung transplantation for cystic fibrosis, Thorax 1991; 46:213-216.
5. P PACHECO, A DUARTE, P LOUREIRO, J LAVINHA: Fibrose Qulstica na populacao portuguesa: epidemiologia molecular e XXX Jornadas Luso-Espanholas de Genetico 21-23 de Setembro de 1995,
6. RIORDAN JR. ROMMENS B, KEREM N ALON N, ROSMAHEL JL, GRZELCHACK Z, S ZIELESKJ, LOK S, PLA VSlC N, DRUMM ML, CHOU JL, IANNUZZI MC, COLLINS FS, TSUl LC.ldentification of the Cystic Fibrosis gene: cloning and caracterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1059-1065.
7. M GOOSEN$, N GHANEM, E. GlRODON, B. COSTES, P. FAN EN, La mucoviscidose: le gene CFTR, ses mutations, le conseil genetique; Rev. Pneumologie Clin. 1995, 5 I, 130- 136.
8. Portaria 706/95 de 3 de Julho de 1995.
9. J MONTEIRO, JA PINHELRO, J XAVIER, R RAMALHO, MA AGULLA.R, ML CHlELRA; Rev Port de Pediatria 1986;
17: 95-101.
I 0. JELIFE DB, The assessement of the nutricional status of the comunity. Geneva, W.H.O.J 996; 53:238.
II. SHWACHMAN H, KULCZYCKS L: Long tenn study of I 05 pacients with Cystic Fibrosis; A mer. J. Dis. Child 1958; 96:6- 15.

J anei rt>/F evereiro 1997

the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Resp Grit Care Med: 1995; lSI; 899-903.
13. A BALCELLS. La Clinica y el Laboratorio: 15." edicion, pg. 263.
14. ROSENSTEIN B, LANGBAUM TS, Misdiagnosis of Cystic Fibrosis. Clinical Pediatrics 1986: 26,2, 78-82.
15. M GOSSENS, N GHANEM, E GIRODON, B COSTES. J> FAN EM: La Mucoviscidose: le gene CFTR, ses mutations,
le conseil gem!tique. Rev Pneum Clin 1995. 51, 130-136.
16. GERVAIS R, LAFITfE JJ, DUM UR V: Sweat chloride and delta F508 mutation in chronic bronchitis or bronchiectasis. Lancet 1993,342,997.
17. J>lGNATrt J>F, BOMB!ERI C, MARl GO C, Benetazzo M, LUISEITI M: Increased incidence of Cystic Fibrosis gene mutations in adults with Disseminated bronchiectasis. Hum

Mol Genet 1995, Apr: 4 (4):635-639.
18. DURIEU I, BEY OMAR F, ROLLET J. CA.LEMARD L; BOGGIO D, LEJEUNE H, GILLY R, MORELY Y, DU-RAND DV: Diagnostic criteria for Cystic Fibrosis in men with congenital absence of tbe vas deferente. Medicine Baltimore 1995 Jan; 74 (1): 42-47.
19. MARGARET E HODSON: Aerosolized Dornase Alfa for Therapy of Cystic Fibrosis. Am .I Resp Crit Care Med 1995; 151; S70-S74.
20. RW, FIEDLER A: Recent advances in the treatmente of Cystic Fibrosis. Pediatrics Clinics of North America 1994 Jun; 41 :3.
21. KORST RJ, MCEL VANEY NG, CHU C, ROSENFELD MA, MASTRANGELI A, HAY J, BRODY SL, EISSA NT, DANEL C. JAFFE HA, CRYSTAL RG: Gene Therapy for
the Respiratory manifestations of Cystic. Fibrosis. Am J Resp Grit Care Med 1995; lSI: S75-587.

Vol. ill N° I 47