



A investigação de fenótipos de deficiência de alfa1 antitripsina no Brasil

Maria Vera Cruz de Oliveira, Kercia Dantas Saraiva, Priscila Zanetti Pitanga, Anderlei Tessorolo Degering
Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo

Introdução

A alfa1 antitripsina (AAT) é uma protease sérica produzida pelo fígado, que tem por principal função proteger o pulmão da ação da elastase neurofílica. A deficiência de AAT é uma doença hereditária autossômica recessiva que determina nos adultos, enfisema pulmonar e em menor frequência pancreatite e vasculite Anca C positivo. O enfisema por deficiência de AAT se caracteriza por predominar em lobos inferiores, ocorrer em indivíduos não tabagistas ou com tabagismo pouco intenso e com menos de 45 anos. Pode causar hepatopatia em crianças e adultos, sendo a segunda causa mais comum de transplante hepático em crianças. Foi descrita em 1963 por Laurell e Erikssoon na Suécia, e o tratamento de reposição de AAT está disponível desde 1987.

Os níveis séricos e a função da AAT são determinados pelo gen 12.2 kilobase com 7 exons situados no cromossomo 14 at q 32.1. O nível protetor de AAT é 11µmol ou 80 mg/dL. A AAT exibe um alto grau de polimorfismo genético com 75 variantes. Os alelos deficientes mais comuns são S e Z, cujo fenótipo é designado no caso de alteração homocigótica PiSS e PiZZ respectivamente. Existe também o alelo não expresso designado de "null". O fenótipo determina o nível sérico de AAT (Fig.1). O padrão PiZZ é o que mais frequentemente se associa ao aparecimento de enfisema pulmonar, sendo que a doença hepática ocorre em aproximadamente 10% dos recém-nascidos ZZ. Os fenótipos MZ, MS e SZ se associam com menor frequência ao enfisema pulmonar, e no caso MZ assintomático é chamado de portador. A deficiência de AAT pode estar associada à presença de bronquiectasias ou bronquite crônica segundo relatos da literatura. A exposição ao tabaco e a poeiras e fumos nos ambientes de trabalho diminuem a sobrevida dos pacientes com deficiência de AAT.

Os estudos epidemiológicos para avaliar a prevalência da deficiência de AAT foram realizados na forma de screening em recém nascidos, na população geral, em doadores de sangue, em parentes em primeiro grau de deficientes ou com diagnóstico de aparecimento precoce. A OMS recomenda o teste quantitativo em todos os pacientes com DPOC ou asma com obstrução fixa, sendo que aqueles com resultados anormais devem ser encaminhados para teste genético. Esta recomendação se baseia no dado de que 1 a 3% dos pacientes com DPOC tem deficiência de AAT. A prevalência mundial pode ser observada no mapa mundi anexo (Fig. 2), sendo que não existem dados referentes ao Brasil.

Fenótipo	Nível sérico
PiM	150-350 mg/dl
PiMZ	90-210 mg/dl
PiS	100-210 mg/dl
PiSZ	75-120 mg/dl
PiZ	20-45 mg/dl
Null-null	0

Fig. 1

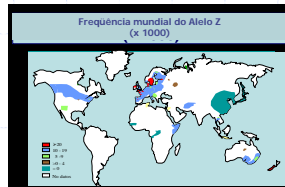


Fig. 2

Métodos

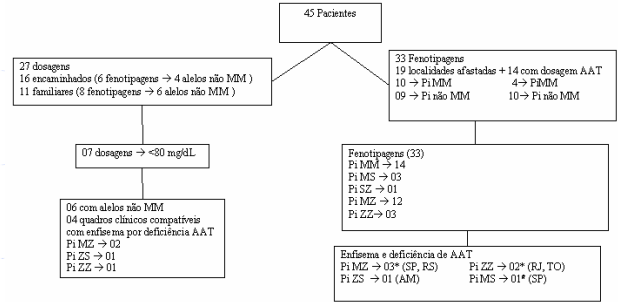
Em junho de 2005 iniciou-se a divulgação através da internet de um programa de detecção de deficiência de AAT em pacientes com suspeita clínica desta patologia, realizamos nos pacientes encaminhados dosagem plasmática de AAT por imunoenensaio no Laboratório CRIESP/São Paulo, e naqueles que apresentavam níveis deficientes foi feita coleta de sangue em papel filtro que foi encaminhada para teste genético por difusão isoeletrica para identificação de alelos (Padrão Pi), no Laboratório Pronto Diagnostics Ltda, em Israel. Em alguns casos, devido à dificuldade para a realização da dosagem sérica foi feita apenas a coleta em papel filtro que nos era enviada via SEDEX, caso da família de Lajeado/RS mostrada no heredograma 1.

Resultados

Foram avaliados 45 pacientes com indicação de investigação de deficiência de AAT, 16/27(59%) encaminhados devido o quadro clínico compatível com deficiência de AAT e 11/27(41%) em familiares de casos já conhecidos de deficiência de AAT. Todos que apresentavam dosagens de AAT menor que 80 mg/dL ou quadro clínico fortemente suspeito de enfisema por deficiência de AAT foram encaminhados para fenotipagem -14/27(52%), resultando em 10/14 alelos não PiMM(71%), sendo que 5 entre estes tem diagnóstico de enfisema, 4 com dosagem sérica de AAT menor que 80mg/dL e um com nível sérico normal. Em 19 casos foi realizada apenas coleta em papel filtro, sendo que neste subgrupo apenas um paciente de Tocantins tinha diagnóstico de enfisema com relato de uma dosagem de AAT alterada, os demais eram familiares de casos já diagnosticados de deficiência de AAT, resultando em 9 casos não PiMM.(Fluxograma)

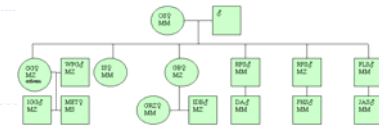
Foram avaliadas 2 famílias com casos já conhecidos de deficiência de AAT e os heredogramas das mesmas, com os demais casos de alelos atípicos detectados estão aqui expostos (Heredogramas 1 e 2).

Foram avaliadas algumas características (sexo, idade, história prévia de tabagismo e duração dos sintomas respiratórios) nos 16 pacientes encaminhados devido enfisema de aparecimento precoce. (Tabela 1)

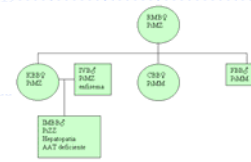


*paciente com doença reumatóide e enfisema pulmonar severo, sem história prévia de tabagismo e com nível sérico de AAT normal.
#paciente sem dosagem sérica de AAT: PiMZ(1) e PiZZ(2)

Fluxograma



Heredograma 1: Lajeado/RS



Heredograma 2: Bebucatu/SP

Tabela 1: Pacientes encaminhados com suspeita de deficiência de AAT

Nome	Idade	Sexo	US	Dosagem	Fenótipo	Patologia
CRIMP	53	M	138	53,0	PiMZ	sem
CRMS	49	M	56	117,0	sem	sem
CRDM	57	F	56	130,0	PiMS	sem
CRME	57	F	208	28,5	PiMZ	sem
CRSCD	48	M	66	219,0	PiSZ	sem
CRSC	48	M	139	119,0	sem	sem
CRAP	44	M	79	134,0	sem	sem
CRS	49	M	24	350,0	PiMM	sem
CRS	41	M	58	130,0	sem	sem
CRSM	31	M	26	37,2	PiMM	sem
CRSE	43	F	56	130,0	sem	sem
CRPS	54	M	338	112,0	sem	sem
CRMSD	49	F	66	130,0	sem	sem
CRPN	44	M	438	139,0	sem	sem
CRDM	57	F	579	195,0	sem	sem
CRS	53	F	109	120,0	sem	sem

Conclusões

Os dados apresentados apontam para a necessidade de maior divulgação de informações para os médicos sobre esta doença de forma que se diminua o hiato entre os casos esperados e os diagnosticados. Não temos dados sobre a prevalência da deficiência de AAT no Brasil, porém como tivemos uma considerável imigração de europeus para cá, pressupõe-se que existam vários casos não diagnosticados.

O nosso estudo se valeu de duas metodologias de investigação relatadas na literatura, em pacientes com diagnóstico de enfisema de aparecimento precoce, e em familiares de deficientes de AAT. Os casos foram confirmados com a fenotipagem, que é o exame que permite a conclusão diagnóstica, uma vez que a dosagem sérica de AAT pode se alterar devido processos inflamatórios resultando em falso negativos.

Embora tenhamos encontrado 19 casos de fenótipo não PiMM, apenas 8 têm quadro clínico (7 enfisema e um hepatopatia), o que é compatível com os achados da literatura, uma vez que os fenótipos PiMS e PiMZ não evoluem sempre para enfisema, e a hepatopatia só ocorre em fenótipo PiZZ.

A investigação diagnóstica em grupos específicos (enfisema de aparecimento precoce) deve ser realizada, embora a OMS recomende teste quantitativo em todos pacientes com DPOC, uma vez que o quadro clínico per si, não é indicador do diagnóstico de deficiência de AAT.

Os dados aqui apresentados apontam para a necessidade de: 1.Continuarmos este levantamento baseado na dosagem sérica de AAT e na fenotipagem, para ampliarmos estes dados e conhecermos melhor esta doença no Brasil; 2.Organização dos dados num Cadastro Nacional de Deficiência de AAT, que já está sendo implantado pela Comissão de Deficiência de AAT/SBPT; e 3.Viabilizar o tratamento de reposição de AAT para os casos com indicação desta terapêutica.

Bibliografia

- Delay in diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: a continuing problem. Stoller JK, SandhausRA, TurinoG et al Chest 2005 Oct;128(4):1989-94
- Results of a case-detection programme for alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients. De la Roza C, Rodriguez-Frias F, Lara B et al Eur Resp J. 2005 Oct;26(4):616-22
- A Review of alpha-1 antitrypsin deficiency. Ranes J, Stoller JK Semin Respir Crit Care Med. 2005 Apr;26(2):154-66
- Alpha 1 antitrypsin deficiency. Stoller JK, Aboussouan LS Lancet. 2005 365(9478):2225-36
- Chronic obstructive pulmonary disease in alpha 1-antitrypsin PiMZ heterozygotes: a meta-analysis. Hersh CP, Dahl M, Ly NP et al Thorax 2004 Oct;59(10):843-9
- Alpha 1-antitrypsin. 3: Clinical manifestations and natural history. Needham M, Stockley RA Thorax 2004 May;59(5):441-5
- Alpha 1 antitrypsin deficiency with severe pulmonary emphysema. Salto A, Takizawa H, Sato M et al Intern Med. 2004 Mar;43(3):223-6
- Deficiência de alfa1 antitripsina Oliveira MVC in Pneumologia: atualização e reciclagem: Volume IV – São Paulo: Vivall, 2001
- Identification and characteristics of the common alpha 1 antitrypsin phenotypes. Liebman J, Gaidulis L, Garoutte B et al Chest 1972;62:557-570
- Alpha 1 antitrypsin deficiency : incidence and detection program. Campbell EJ Resp Med 2000;94(suppl.C):S18-S21
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Resp Crit Care Med 2003;168:818-900

*Os exames (dosagens de AAT e fenotipagens) foram realizados com o patrocínio do Laboratório Kamada.