

## Deficiência de Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina

A Deficiência de Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina (AAT) é o transtorno hereditário mais prevalente entre as pessoas de origem caucásico. Também é conhecida com o nome de Enfisema Genético.

De 1 a 3% dos pacientes que têm Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) têm Deficiência de AAT. Apesar da sua incidência, os pacientes e os médicos foram muito pouco informados sobre este transtorno e a grande maioria das pessoas (95%) com Deficiência de AAT não foram diagnosticadas ainda.

### Que é a Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina?

A alfa<sub>1</sub>-antitripsina (AAT) é uma proteína que circula no sangue. Alguns científicos a chamam também “inibidor de protease Alfa<sub>1</sub>”, pela sua localização na banda das alfa-globulinas num proteinograma e pela sua função inibidora de protease (principalmente a elastase).

A maior parte da proteína AAT que circula no sangue é produzida pelo fígado. A AAT protege os tecidos do corpo de serem danificados pela enzima elastase presente nos neutrófilos, monócitos e eosinófilos. Estas células entram em acção quando existe uma inflamação em alguma parte do corpo. Por ser o tecido pulmonar um dos mais delicados do corpo, é o mais afectado nas pessoas que têm este transtorno.

A AAT normal ou selvagem se denomina M, pela sua migração média num gel de electroforese. Existem outras 100 variantes de AAT, todas produzidas por mutações no gene normal. As que migram mais rápido que a M se denominam com as primeiras letras do alfabeto e as que migram mais devagar com as últimas. As variantes mais frequentes que produzem enfermidade são a Z e a S.

### Que é a Deficiência de AAT?

A Deficiência de AAT é um transtorno hereditário que pode causar DPOC (enfisema e bronquite crónica) e com menor frequência uma doença crónica do fígado. Ambas doenças podem pôr em perigo a vida das pessoas. O fígado das pessoas com este transtorno não produz ou produz uma variante defeituosa da proteína AAT. Quando a proteína AAT é defeituosa, a mesma não pode ser liberada ao sangue pelos hepatócitos á rapidez normal e se acumula no fígado, ocasionando uma deficiência de AAT no sangue e dano hepático em alguns pacientes. O baixo nível de AAT no sangue deixa os pulmões desprotegidos da elastase, podendo ocasionar dano pulmonar.

A Deficiência de AAT é uma das causas de enfisema e DPOC em adultos jovens, de entre 30 e 40 anos de idade. Também é uma das causas mais frequentes de transplante hepático em crianças.

Se teoriza que a enfermidade hepática ocorre em alguns dos afectados porque a proteína AAT defeituosa que se acumula no fígado não pode ser degradada (eliminada) pelas células hepáticas por um defeito genético ainda desconhecido.

Em muitas raras ocasiões pode ocasionar uma enfermidade da capa de gordura da pele conhecida como Paniculite e uma inflamação dos vasos sanguíneos chamada Vasculite de tipo C-ANCA-positivo.

### Quais são os sintomas mais comuns?

- Falta de ar em descanso ou ao realizar algum esforço
- Fadiga ou ofegação
- Tosse crónica e/ou produção crónica de fleuma ou escarro
- Infecções pulmonares frequentes
- Alergias durante todo o ano
- Rápida deterioração da função pulmonar sem uma história significativa de tabagismo
- Icterícia (coloração amarela de olhos e pele)
- Acumulação de líquido no abdômen (ascites)
- Sangrado gastrointestinal (proveniente das varizes do estômago ou esôfago)

### Que pessoas têm risco de padecer a enfermidade?

A Deficiência de AAT é uma enfermidade genética, que afecta a ambos sexos. Este transtorno foi identificado em todas as populações, mas a maior parte dos estudos realizados em diferentes grupos étnicos indicam que existe uma maior incidência entre caucásicos de descendência europeia. Se estima que a incidência na população geral caucásica está entre 1/2500 e 1/3000.

Os fumadores que têm Deficiência de AAT são os que têm maior risco de desenvolver doença pulmonar crónica (enfisema, bronquite crónica, DPOC, bronquiectasias e asma).

Só o 5% das pessoas com este transtorno desenvolvem enfermidade hepática. Pode apresentar-se desde o nascimento como um síndrome de hepatite neonatal e colestase. Em Estados Unidos um 2,5% dos recém nascidos que têm dois genes de AAT defeituosos (ZZ) morrem por falta hepática severa. Outras crianças podem apresentar hepatogramas alterados ou atrasos no crescimento. Em geral os problemas hepáticos se resolvem com a chegada da adolescência. Mais adiante na vida, depois dos 50 anos, a enfermidade hepática pode manifestar-se como cirrose e câncer de fígado. Estas últimas são a causa mais frequente de morte em indivíduos ZZ não fumadores.

## Transmissão genética e o risco associado

O gene que codifica a proteína AAT se encontra no cromosoma 14. Cada pessoa tem 2 cromosomas 14 (um do pai e outro da mãe). Os genes que codificam a AAT são co-dominantes, isto é, cada gene é responsável de produzir o 50% da AAT total que circula no sangue. O nível de AAT considerado protector para não desenvolver doença pulmonar é 11  $\mu$ M (micromolar) o que corresponde a 50 mg/dl por nefelometria e 80 mg/dl por imunodifusão radial. À continuação se examinam os genes AAT mais comuns:

### Normal

A maioria das pessoas têm dois genes normais M (genotipo Pi MM) e níveis normais de AAT. Pi significa inibidor de protease (do inglês, protease inhibitor).

### Deficientes

Os dois genes deficientes mais frequentes são o S e o Z. Se estimou que o 3% da população caucásica é portadora de um gene S ou Z. O gene Z é considerado deficiente severo e o gene S é considerado levemente deficiente. Outras variantes deficientes raras se agrupam com o nome de "M-like", como a variante M<sup>Malton</sup> ou as variantes "S-like", como a variante S<sup>Siiyama</sup>.

**Deficiência severa.** O gene Z só produz um 10% da quantidade de AAT que produz o gene M. O 95% das pessoas com Deficiência de AAT têm 2 genes Z (Pi ZZ) e têm um nível de AAT por debaixo do considerado protector. As pessoas Pi ZZ têm 15-20% do nível normal de AAT. Algumas pessoas com a combinação Pi SZ têm um nível de AAT por debaixo do considerado protector e apresentam o mesmo risco incrementado de desenvolver doença pulmonar que os Pi ZZ. Os fumadores que têm um nível de AAT por debaixo do protector (Pi SZ e Pi ZZ) tendem a apresentar sintomas de enfisema ou DPOC precocemente na terceira e quarta década de vida. A afectação pulmonar nos deficientes severos não fumadores se apresenta mais tarde na vida e alguns nunca desenvolvem enfermidade. Somente um 5% dos Pi ZZ desenvolvem doença hepática crónica e se deterioriza porque têm outro defeito genético desconhecido nos hepatócitos. Em muitas raras ocasiões um afectado tem dois genes defeituosos que não produzem a proteína AAT, a variante se conhece como Null ou Nulo, e o nível de AAT é zero. As pessoas Pi NullNull têm um alto risco de desenvolver doença pulmonar, mas não estão em risco de desenvolver as complicações hepáticas.

**Deficiência intermédia.** As pessoas Pi SZ (com níveis sobre os considerados protectores) e Pi MZ têm uma deficiência intermédia de AAT. Os Pi MZ costumam ter um nível de AAT em torno ao 60% dos valores normais (50% do gene M e 10% do gene Z). Geralmente não desenvolvem doença, mas os fumadores, comparados com a população normal, têm um risco maior para o desenvolvimento de DPOC, especialmente se existe uma história familiar de DPOC. Alguns estudos indicam que também têm um risco maior de desenvolver uma doença hepática crónica em presença doutros factores de risco como a exposição ao vírus da hepatite e o álcool.

**Deficiência leve.** As pessoas com as combinações Pi SS e Pi MS têm um nível de AAT em torno ao 60-70% dos valores normais. A escassa evidência que existe acerca do risco de doença nestas pessoas indica que o risco de doença pulmonar ou hepática é muito pequeno.

**Disfuncional.** Nestos casos o nível de AAT é normal mas a funcionalidade da proteína está alterada. Por exemplo, a AAT Pittsburgh tem actividade inibitória de trombina, e a Pi F tem muito reduzida a actividade inibitória da elastase.

**Transmissão genética.** As pessoas que têm genes AAT deficientes podem passar-los aos seus filhos. No caso de dois pais Pi MZ, têm 50% de probabilidade de ter filhos portadores (Pi MZ), 25% de ter filhos normais (Pi MM) e 25% de ter filhos com Deficiência de AAT (Pi ZZ).

## Que pessoas devem fazer-se a dosagem de AAT?

A Organização Mundial da Saúde recomenda (1996) que se le realize a prova que mede os níveis de AAT a todo paciente adolescente e adulto com asma ou EPOC.

Posteriormente, em 2003, a Sociedade Torácica Americana e a Sociedade Respiratória Europeia (ATS/ERS, por suas siglas em inglês) em consenso publicaram um documento\* com as novas guias de diagnóstico e tratamento para a Deficiência de AAT. Se recomenda a prova a:

- Todas as pessoas com DPOC (enfisêma e bronquite crónica) ou com asma que não reverte completamente logo do tratamento com broncodilatadores
- Pessoas com bronquiectasias
- Recém nascidos, crianças e adultos com doença hepática crónica sem causa aparente
- Pessoas com antecedentes familiares de doença hepática, DPOC e bronquiectasias
- Familiares ou casais de pessoas diagnosticadas com Deficiência de AAT
- Pessoas com Paniculite ou Vasculite de tipo C-ANCA positivo

## Detecção

Em geral, as provas para detectar a Deficiência de AAT consistem num proteinograma ou um estudo de imunodifusão radial para detectar o nível da proteína AAT no sangue. Últimamente se agregou a nefelometria, que é um método turbidimétrico (mede turbidez). Quando o nível AAT está por debaixo dos parâmetros normais ou há antecedentes familiares de Deficiência de AAT, se recomenda que se realize o estudo de fenotipagem (prova de isoelectroenfoque para determinar o tipo de proteína AAT presente no soro) ou o genotipo (detecta os genes S e Z numa amostra de sangue ou epitélio bucal).

Quando existe doença hepática crónica sempre se deve fazer a prova de fenotipagem (estandar de ouro).

## Rango de níveis séricos de AAT conforme ao fenotipo\* ♦

Unidades	FENOTIPO				
	Pi MM	Pi MZ	Pi SS	Pi SZ	Pi ZZ
µM	20-48	17-33	15-33	8-16	2,5-7
mg/dl	150-350	90-210	100-200	75-120	20-45

## Métodos utilizados para a determinação quantitativa da AAT no soro, parâmetros normais e nível considerado protector\* ♦

Método	Parâmetro Normal	Nível Protector
Imunodifusão Radial	150/200-350/400 mg/dl	80 mg/dl
Nefelometria	83/120-200/220 mg/dl	50 mg/dl; 11 µM (micromolar)

♦ Se recomenda comparar resultados de um mesmo laboratório já que os parâmetros normais podem variar de um laboratório a outro.

\*ATS/ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CRITICAL CARE MEDICINE, Vol. 168, Núm. 7, Oct. 2003

## Modificação da conduta e estilo de vida

**As pessoas com Deficiência de AAT não devem fumar NUNCA.** As evidências demonstram que o tabagismo aumenta significativamente o risco e a gravidade do enfisêma em indivíduos com Deficiência de AAT e que poderia diminuir a sua expectativa de vida em mais de dez anos.

Se recomenda: a) Deixar de fumar. Esta é a primeira prioridade no manejo do paciente com Deficiência de AAT e b) Evitar a exposição a contaminantes e infecções.

## Tratamento

1. Vacinas (gripe/ pneumonia e hepatite A e B)
2. Tratamento agressivo das infecções pulmonares (antibiótico terapia)
3. Broncodilatadores
4. Corticosteróides
5. Oxigênio suplementário
6. Terapia de reposição (substitutiva). Este tratamento específico aumenta os níveis no sangue da proteína AAT, atrasando a progressão da doença pulmonar e as exacerbações. No entanto, a terapia de reposição não é uma cura, não reverte o dano existente no pulmão, nem trata ou prevê os problemas hepáticos relacionados com a Deficiência de AAT.
7. Programa de exercícios supervisionado
8. Apoio psicológico/ familiar
9. Cirurgia
  - Transplante de órgãos: pulmão ou fígado

## Como posso obter mais informação?

### **Pro Asociación Alfa-1 de Argentina**

54 -11-4452-2001  
dalfa1@movi.com.ar  
www.alfa1.org

### **FundEPOC**

54 -11- 4501-6005  
info@fundepoc.org  
www.fundepoc.org

### **Fundación Alfa-1 de Puerto Rico**

1-787-743-0268  
fundacion.alfa1@alfa1.org  
www.alfa1.org

### **Alpha-1 Foundation**

www.alphaone.org

### **Alpha-1 Association**

www.alpha1.org

### **Alpha-1 Registry**

www.alphaoneregistry.org

### **Asociación Española para el Déficit de AAT**

alfa1info@arrakis.es  
www.alpha1.org

### **Registro Español de Pacientes con la Deficiencia de AAT**

www.separ.es

Acerca das autoras:

- Sonia Iujvidin, bioquímica, membro da Pró-Associação Alfa-1 de Argentina e Secretária de FundEPOC, [alfal1@fundepoc.org](mailto:alfal1@fundepoc.org)
- Elaine Alfonzo, Presidenta da Fundação Alfa-1 de Porto Rico e membro da Junta Directiva da Alpha-1 Foundation, [ealfonzo@alfal.org](mailto:ealfonzo@alfal.org)
- Traduzido por: Amadeu Monteiro, membro da junta da Associação Espanhola para o Deficit de AAT [amadeujfmonteiro@hotmail.com](mailto:amadeujfmonteiro@hotmail.com)