

Enfisêma por deficit de alfa-1-antitripsina: É realmente uma enfermidade infrequente?



Marc Miravittles (*)

Serviço de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Torácica (IDIBAPS). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. Espanha.

Apesar de que o enfisêma por deficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) é a enfermidade hereditária mais frequente na idade adulta, não é estranho ouvir que não vale a pena determinar as concentrações de alfa-1-antitripsina (AAT) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou constatar que simplesmente não se pensa nisso. As razões desta actitude são a suposta escassa frequência do DAAT e a ideia de que pouco se pode fazer pelo paciente diagnosticado. Em realidade, a evidência científica desenvolvida nos últimos anos vai em contra de ambas crenças. Neste número de MEDICINA CLÍNICA, Blanco et al¹ apresentam os resultados de um estudo que analisa os resultados dos principais trabalhos epidemiológicos publicados sobre a frequência do DAAT em Espanha. Os resultados mais importantes da sua análise indicam que há aproximadamente 12.000 indivíduos com o DAAT grave homozigoto PIZZ e uns 2.500 pacientes com DPOC devida ao DAAT. Estes datos contrastam com a realidade do Registo Espanhol de Pacientes com DAAT, que inclui a 395 indivíduos na data de Setembro de 2004 (www.separ.es/air). Qual é a razão desta discrepância? Em primeiro lugar devemos considerar que os resultados aportados são concordantes com os descobertos em outros países. Num crivado neonatal realizado em St. Louis (EE.UU.) obteve-se uma frequência alélica para o gene Z similar á obtida para Espanha². Também revisões recentes que recolhem trabalhos epidemiológicos em populações europeias encontram frequências alélicas do gene Z muito parecidas^{3,4}; portanto, devemos considerar que o número predito de indivíduos com DAAT é correcto. Outro aspecto diferente é a probabilidade de desenvolver enfisema nos portadores do DAAT grave homozigoto. Conhece-se muito bem a grande variabilidade na expressão clínica dos pacientes com DAAT, desde os que estarão praticamente assintomáticos até os que desenvolvem enfisema grave em idades precoces da vida⁵. O principal factor determinante é o hábito do tabagismo, mas também a presença de hiperreactividade bronquial, a frequência de infecções respiratórias e outros factores genéticos de susceptibilidade ao tabaco podem condicionar a história natural da enfermidade⁶. No trabalho de Blanco et al¹ se assume uma penetrância do 60% para o enfisêma, o qual parece razoável, embora não hexiste nenhum trabalho definitivo sobre o tema. Se a penetrância em realidade fosse menor, também diminuiria o número de casos de DPOC atribuíveis ao DAAT. No entanto, entre todas as causas do baixo número de casos detectados destaca o infradiagnóstico devido a que se atribui o enfisêma unicamente ao tabaco sem investigar a possibilidade do DAAT. Até há pouco, os livros de texto de medicina explicavam que se devia suspeitar o deficit em pacientes com enfisêma grave,

juvens e/ou não fumadores; No entanto, estes indivíduos são só a ponta do iceberg, muitos pacientes não encaixam nestes parâmetros de gravidade extrema. Baste citar que, num estudo realizado em Espanha, o atraso no diagnóstico, medido como o tempo entre o diagnóstico da DPOC e o do DAAT, foi dum promedio de 10 anos⁷.

Um aspecto a debater é a denominação de «deficientes» a um de cada 4,4 espanhóis que mencionam Blanco et al¹. Nesta definição incorporam todas as combinações alélicas que incluem um gene S ou Z. Embora desde o ponto de vista bioquímico é inegável que todos eles têm concentrações de AAT inferiores ás consideradas normais, desde o ponto de vista clínico a maioria deles não têm um risco aumentado de doença pulmonar⁸⁻¹⁰.

No caso das enfermidades de baixa prevalência como a que nos ocupa, é decisivo contar com um registo para acumular experiência clínica e impulsar a investigação. O registo espanhol fundou-se em 1993 dentro da Área de Trabalho de Insuficiência Respiratória e Transtornos do Sono da Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica^{11,12}. Desde a sua criação impulsou a publicação de normativas¹³ e serviu para conhecer a distribuição de casos por todo o país, informação necessária para poder participar em projectos de investigação de alcance nacional e internacional e em ensaios clínicos com novos tratamentos. Isto é especialmente importante no momento actual, quando se estão ensaiando genoterapias e novos tratamentos para o enfisêma¹⁴. Desde 1996, o registo espanhol está associado ao AIR (Alpha-1 International Registry), registo internacional que inclui a pacientes de 4 continentes¹⁵. O AIR impulsou estudos epidemiológicos, genéticos e ensaios clínicos com novos fármacos aos que se poderam incorporar investigadores espanhóis que colaboram com o registo.

Não obstante, o problema principal ao que nos enfrentamos segue sendo a baixa taxa de diagnóstico, destacada pelas cifras apresentadas no trabalho de Blanco et al¹. A importância do diagnóstico precoce estriba na possibilidade de realizar um enérgico programa de cessação tabágica e tratamento da doença pulmonar, um estudo familiar que pode detectar a indivíduos de elevado risco em fases mais precoces e a possibilidade de iniciar um tratamento substitutivo/reposição com AAT nos indivíduos que cumprem os critérios estabelecidos⁹. O debate sobre a eficácia do tratamento substitutivo á hora de restituir o equilíbrio protease/antiprotease nas regiões bronquial e alveolar, diminuir as agudizações e frear a progressão do enfisêma é um tema que excede as possibilidades deste editorial. O leitor interessado pode consultar outras referências ao respeito^{6,16,17}.

Para tentar paliar o problema do infradiagnóstico, a Organização Mundial da Saúde recomendou em 1997 a determinação das concentrações séricas de AAT em

(*) Correspondência: Dr. M. Miravittles.
Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Torácica. Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170 (UVIR, esc. 2, planta 3). 08036 Barcelona. Espanha.
Correio electrónico: marcm@clinic.ub.es

todos os pacientes com DPOC¹⁸. Também as novas normativas conjuntas da American Thoracic Society e da European Respiratory Society recomendam com o máximo ênfase (recomendação tipo A) determinar as concentrações de AAT em todos os pacientes com DPOC⁶. Estas claras e fundadas recomendações deveriam estender-se às normativas nacionais para o diagnóstico e tratamento da DPOC, tanto por pneumologistas como por internistas e médicos de atenção primária. Seguindo estas recomendações, diversos países iniciaram programas de detecção de casos. Em Itália o programa está dirigido a pacientes com elevada suspeita de DAAT, com o que o rendimento diagnóstico é elevado: 151 casos detectados entre 1.841 amostras analisadas (8,2%)¹⁹. Em Alemanha seguiu-se uma estratégia completamente distinta ao avaliar a pacientes com enfermidade respiratória crónica de forma indiscriminada, com o que o rendimento foi muito baixo, nenhum caso detectado entre 1.060 amostras estudadas²⁰. Nos EE.UU. existem 2 laboratórios que desenvolvem programas de detecção de casos, o primeiro deles em Salt Lake City (Utah)²⁰ e o segundo em Gainesville (Florida)²¹. Estes programas de detecção de casos são possíveis graças ao desenvolvimento de técnicas precisas para quantificar as concentrações de AAT e determinar o genótipo a partir de amostras de sangue capilar em papel secante que podem enviar-se por correio convencional al laboratório de referência. O laboratório central do registo espanhol tem desenvolvido e validado estas técnicas^{22,23}, e isto permitiu pôr em curso um programa de detecção de casos de alcance estatal²⁴. Este programa tem analisadas até ao momento 2.138 amostras de pacientes com DPOC e detectou 8 casos de indivíduos homozigotos PIZZ²⁵, o que oferece uma taxa de diagnósticos intermédia comparada com as experiências de Itália e Alemanha. É importante destacar que o resultado dos programas está directamente relacionado com os critérios de inclusão utilizados; quanto mais amplos sejam, menor é o rendimento diagnóstico, mas também aumenta a possibilidade de detectar casos em fases precoces. Se a detecção for dirigida a pacientes com alta suspeita clínica, o rendimento é maior, mas só se identificam casos avançados.

O seguinte passo é chegar aos médicos que tratam a pacientes com DPOC para pôr ao seu alcance este sistema de diagnóstico. Para isso, o registo espanhol pôs em curso o programa IDDEA (Informação e Detecção do Deficit de Alfa-1-Antitripsina), que pretende chegar ao maior número possível de médicos que tratam a pacientes com DPOC para informar sobre a importância do diagnóstico precoce segundo as normativas da Organização Mundial da Saúde e American Thoracic Society/European Respiratory Society e também proporcionar os meios para a detecção do DAAT nos seus pacientes. Após o diagnóstico e a inclusão dos pacientes no registo, pode-se comprovar se cumprem os critérios para iniciar um tratamento substitutivo/reposição e decidir a sua indicação.

As iniciativas destinadas a detectar aos pacientes com DAAT e de os reunir nos registos nacionais e internacionais estão facilitando já a investigação básica e clínica destinadas a conseguir a cura desta enfermidade.

Agradecimentos

O autor quer agradecer aos membros do conselho assessor do Registo Espanhol de Pacientes com Deficit de Alfa-1-

Antitripsina, Drs. Rafael Vidal, Juan Carlos Barros-Tizón, María Teresa Martínez, Ana Bustamante, Carlos Escudero, Ignacio Blanco, Pedro Pablo España, Francisco Casas Maldonado; aos responsáveis do laboratório central do registo, Drs. Rosendo Jardí e Francisco Rodríguez-Frías, e também aos Drs. Beatriz Lara, Cristian de la Roza e Sara Vilà, seu esforço e dedicação para levar adiante o registo e os projectos que se mencionam neste artigo.

O projecto IDDEA é um projecto do registo patrocinado por Bayer Healthcare e laboratórios Grifols.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco I, Fernández-Bustillo E, De Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Deficit de alfa-1-antitripsina em Espanha (variantes deficientes PI'S y PI'Z): prevalência estimada e número de sujeitos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:761-5.
2. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:961-6.
3. Luisetti M, Seersholm N. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59:164-9.
4. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2002;122: 1818-29.
5. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989; 111:982-91.
6. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900.
7. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación do tratamento substitutivo do enfisema por deficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:479-84.
8. Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Paré PD. Z and S mutations of the alpha-1-antitrypsin gene and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:287-91.
9. Álvarez-Granda L, Cabero-Pérez MJ, Bustamante-Ruiz A, González-Lauño D, Delgado-Rodríguez M, García-Fuentes M. PI SZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:659-61.
10. Miravittles M, Vilà S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías, De la Roza C, et al. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med* 2002;96:186-92.
11. Vidal R, Miravittles M, e Grupo de Estudio do Deficit de Alfa-1-antitripsina. Informe do Registo Espanhol de Pacientes com Deficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:299-302.
12. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998; 2:1181-7.
13. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Estado actual do tratamento substitutivo no enfisema congénito por deficit de alfa-1-antitripsina. Informe do Registo Nacional. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:446-54.
14. Mao JT, Goldin JG, Dermand J, Ibrahim G, Brown MS, Emerick A, et al. A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:718-23.
15. Luisetti M, Miravittles M, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2 nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur Respir J* 2002;20:1050-6.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004; 59:708-12.
17. Miravittles M. Devemos administrar tratamento substitutivo aos pacientes com deficit de alfa-1-antitripsina? *Arch Bronconeumol* 1998; 34:109-11.
18. Anónimo. Alpha 1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1997; 75:397-415.
19. Luisetti M, Massi G, Massobrio M, Guarraci P, Menchicchi M. A national program for detection of alpha1-antitrypsin deficiency in Italy. *Respir Med* 1999;93:169-72.
20. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for AAT deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* 2002;20: 319-24.
21. Brantly M, Mishra V, Zienko L. Statewide targeted screening and detection of AAT deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A222.
22. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Pascual C, et al. Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2000; 15:1111-5.
23. Rodríguez F, Jardí R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood spots. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:814-7.
24. De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vilà S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Programa de crivado para o deficit de alfa-1-antitripsina em pacientes com DPOC mediante o uso de gota de sangue em papel secante. *Arch Bronconeumol* 2003;39:8-12.
25. De la Roza C, Lara B, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Vilà S, Vidal R, et al. Implementation of screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency in Spain. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48):228.

Artigo publicado em *Med Clin (Barc)* 2004;123(20):778-9. Reprodução autorizada por Ediciones Doyma S.L.

Traduzido em português, com autorização do autor, por: Amadeu J.F. Monteiro, E-mail: amadeujfmonteiro@hotmail.com, membro da Associação Espanhola para o Deficit de Alfa-1- Antitripsina, ficando DOYMA exenta da presente tradução.