

Tratamento de reposição - benefício também na doença hepática?

Autor del comentario: Dr. Luís Maia. MD, Gastroenterologista- Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Malin Fromme, Karim Hamesch, Carolin V Schneider, Matthias Mandorfer, Monica Pons, Katrienne H Thorhauge, Vitor Pereira, Jan Sperl, Sona Frankova, Matthias C Reichert, Federica Benini, Barbara Burbaum, Moritz Kleinjans, Samira Amzou, Laura Rademacher, Lisa Bewersdorf, Jef Verbeek, Frederik Nevens, Joan Genesca, Marc Miravitles, Alexa Nuñez, Benedikt Schaefer, Heinz Zoller, Sabina Janciauskienė, Johan Waern, António Oliveira, Luís Maia, Carolina Simões, Ravi Mahadeva, Daniel D Fraughen, Michael Trauner, Aleksander Krag, Frank Lammert, Robert Bals, Nadine T Gaisa, Elmar Aigner, William J Griffiths, Helmut Denk, Alexander Teumer, Noel G McElvaney, Alice M Turner, Christian Trautwein, Pavel Strnad

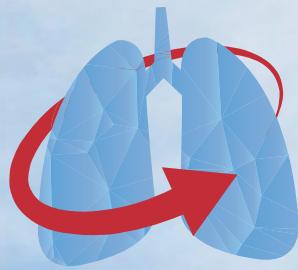
Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep 15:S1542-3565(23)00708-5. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.038

A alfa-1-antitripsina (A1AT) é uma inibidora das proteases, sendo secretada pelo fígado para a corrente sanguínea e tendo a sua ação em múltiplos locais, o mais relevante dos quais o pulmão. A variante Pi*Z é a clinicamente mais relevante, sendo responsável por uma grande parte da doença pulmonar e hepática nos doentes com défice de A1AT (DAAT).

Atualmente não existem tratamentos farmacológicos aprovados para a doença hepática relacionada com DAAT, sendo o controlo de cofatores e o transplante hepático, quando necessário, os melhores cuidados a oferecer. Por outro lado, além dos tratamentos usado nas outras formas de DPOC, a reposição com A1AT tem comprovados benefícios na doença pulmonar, além do efeito imunomodulador e anti-inflamatório com prováveis efeitos benéficos no controlo da diabetes e outras doenças autoimunes. Os estudos iniciais avaliaram as enzimas hepáticas como marcador de segurança, mas a avaliação sistemática do efeito deste tratamento na doença hepática nunca foi feita.

Neste estudo, uma coorte prospectiva multinacional com 760 doentes Pi*ZZ incluindo alguns de centros portugueses, dos quais 344 sob terapêutica de reposição, foi avaliada para o seu fenótipo hepático e, nos casos disponíveis (n=50), foi feita avaliação histológica. Os doentes sob reposição eram mais velhos e mais frequentemente homens, sem diferenças relativas ao consumo de álcool, IMC ou DM2. Como expectável, estes doentes tinham pior função pulmonar e maiores níveis de A1AT sérica durante o período do estudo.

Em relação aos parâmetros hepáticos, os doentes sob reposição apresentaram AST e bilirrubina mais baixas e marcadores não-invasivos de fibrose hepática também mais baixos (APRI e elastografia hepática), diferenças que se mantiveram quando analisados apenas os doentes sob reposição há mais de 5 anos. Histologicamente, os doentes sob reposição apresentavam menor fibrose e inflamação, apesar de não se encontrarem diferenças no grau de esteatose ou na quantidade de inclusões de A1AT nos hepatócitos.



Estes resultados, além de reforçarem a confiança na segurança da terapêutica de reposição do ponto de vista hepático, sugerem um potencial efeito benéfico na inflamação e fibrose hepática, provavelmente devido aos referidos efeitos anti-inflamatórios e anti-apoptóticos da proteína. Podem também ajudar a justificar o facto de em algumas coortes os doentes com doença pulmonar mais grave terem doença hepática mais ligeira. A possibilidade de o tratamento de reposição ser adjuvante no tratamento da doença hepática juntamente com os novos tratamentos em ensaios clínicos, nomeadamente os siRNA, fica igualmente em aberto.