

Primeiros dados do EARCO sobre bronquiectasias na DAA

Autora del comentario: Dra. Catarina Guimarães. *MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.*

Robert A Stockley, Anita Pye, Joshua De Soyza, Alice M Turner, Marc Miravitles; EARCO study investigators.

Orphanet J Rare Dis. 2023 Aug 12;18(1):243. doi: 10.1186/s13023-023-02830-2

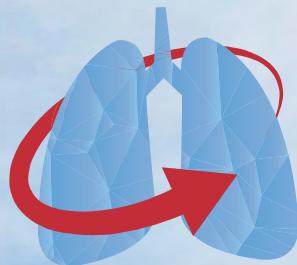
A recente criação do registo internacional EARCO (*European Alpha1 Research Collaboration*), uma base de dados para doentes com deficiência de AAT, já permitiu a publicação de alguns artigos sobre esta alteração genética. Para além do que já foi publicado, muitos projetos de investigação já se encontram a decorrer para melhor caraterizar estes doentes e para maior conhecimento da história natural da deficiência de AAT. Este artigo analisa os primeiros dados relacionados com a prevalência das bronquiectasias nestes doentes.

Foram selecionados todos os doentes PIZZ, genótipo considerado de risco para o desenvolvimento de doença, e que apresentavam TC torácica documentada na base de dados. Foram divididos em 4 grupos: aqueles com um exame normal relatado; com evidência apenas de enfisema; com evidência apenas de bronquiectasias; e aqueles com enfisema e bronquiectasias. As bronquiectasias foram caraterizadas segundo a sua morfologia e localização.

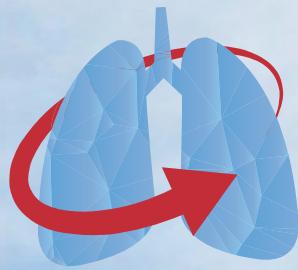
Foram identificados 505 com o diagnóstico PIZZ e destes, 418 (82,8 %) tinham uma TC relatada na base de dados. Foram descritos 77 indivíduos (18,4 %) como tendo TAC normal, 38 (9,1 %) com bronquiectasias apenas, 190 (45,5 %) com enfisema apenas e 113 doentes (27 %) com bronquiectasias e enfisema associados.

Dos 303 doentes (72,5 %) com enfisema relatado, 39,6 % foram descritos como tendo uma distribuição predominante nos lobos inferiores, 21,8 % nos lobos superiores e 38,6 % difusa. Dos 151 doentes com bronquiectasias, 42 % não tinham estas alterações caracterizadas. Foram descritas como tubulares quando encontradas isoladamente ou associada a enfisema em 36,8 % e 36,6 %, e quísticas em 13,2 e 13,6 %, respetivamente. A distribuição foi descrita como predominante nos lobos inferiores em 43,4 % dos doentes com bronquiectasias apenas e em 54,5 % quando associadas a enfisema. Nos restantes casos a sua distribuição estava caracterizada com generalizada.

Destes 418 indivíduos com TC documentada, os que apresentavam o exame imanológico normal eram sobretudo do sexo feminino, a maioria não fumadores, com idades mais jovens e uma função pulmonar próxima do normal comparada com os doentes com enfisema ($p < 0.001$). O grupo com TC normal apresentava características muito semelhantes ao grupo com bronquiectasias apenas. Os doentes com enfisema eram mais velhos, sobretudo do sexo masculino e com história de hábitos tabágicos quando comparados com o grupo das bronquiectasias. Apresentavam também FEV1 e KCO mais baixos comparativamente com os imanológicamente normais ou só com bronquiectasias ($p < 0.001$). Os doentes que apresentavam em simultâneo bronquiectasias e enfisema eram predominantemente do sexo masculino, fumadores e com pior função pulmonar quando comparados com o grupo das bronquiectasias ($p < 0.001$).



A prevalência das bronquiectasias nestes doentes PiZZ foi sobreponível à já documentada em artigos anteriores o que justifica manter a estratégia de dosear a AAT no estudo das bronquiectasias. Ainda está por definir o seguimento e orientação das bronquiectasias nestes doentes, se poderá ser ou não semelhante à das bronquiectasias de outras etiologias. Nos doentes exacerbadores que provavelmente terão uma maior carga inflamatória será que a terapêutica de reposição ou outra estratégia em investigação, como a terapêutica antiproteinase ou especificamente os inibidores da catepsina C, poderão ter um papel importante? Nos doentes com DPOC não associada à deficiência de AAT a presença simultânea de bronquiectasias influencia as exacerbações e a mortalidade e por isso se questiona se a estratégia terapêutica diferenciada poderá beneficiar estes doentes. Recentemente surgiram os critérios "ROSE" para determinar as implicações desta associação, mas mais estudos devem ser realizados para validar este score nos doentes DPOC com e sem deficiência AAT. Algumas lacunas na base de dados do EARCO não permitiram uma avaliação mais detalhada destes doentes, nomeadamente a não obrigatoriedade de introdução de dados sobre a colonização e frequência de exacerbações, caracterização e estudo etiológico das bronquiectasias, natureza e distribuição do enfisema. Progressivamente o EARCO tem vindo a corrigir algumas destas imperfeições para que os projetos de investigação sejam o mais completos possíveis.



Auto-administração de alfa 1 antitripsina - uma panaceia?

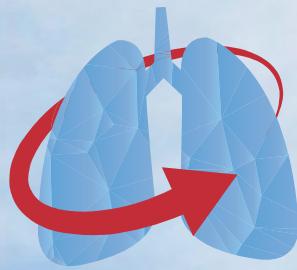
Autora del comentario: Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Maria Torres-Durán, José Luis López-Campos, Myriam Calle Rubio, Carmen Montero-Martínez, Ana Priegue Carrera, Rosanel Amaro Rodríguez, Miriam Barrecheguren, María Ángeles Barrio Guirado, Francisco Javier Callejas-González, Francisco Casas-Maldonado, Layla Diab-Cáceres, Pilar García-Meseguer, José María Hernández-Pérez, Lourdes Lázaro-Asegurado, Cristina Martínez-González, Carlos Martínez Rivera, Francisco Javier Michel, José-Bruno Montoro-Ronsano, Raquel Sánchez, Marta Ortiz-Pica, Isabel Parra, José Pablo Quintero García, María Del Rosario Ruiz-Serrano-de la Espada, Begoña Tortajada-Goitia, Marc Miravittles.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Aug 4:18:1691-1700. doi: 10.2147/COPD.S410611. eCollection 2023

A terapêutica de substituição com alfa 1 antitripsina (AAT) é o único tratamento específico para a deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT), a sua administração é endovenosa (ev) e realizada habitualmente em contexto hospitalar, o que pode interferir na independência e qualidade de vida dos doentes. Como tal, e à semelhança de outras terapêuticas endovenosas, estão previstos programas de auto-administração da AAT, no entanto ainda pouco difundidos quer pelo receio dos profissionais de saúde, quer pelo desconhecimento dos potenciais candidatos. Com vista a aumentar o conhecimento e sensibilizar profissionais de saúde e doentes para esta realidade, mas antevendo também potenciais dificuldades, um grupo de pneumologistas, enfermeiros e farmacêuticos dedicados à orientação da DAAT de Espanha iniciou um projeto que culminou com um documento de recomendações para a implementação de um programa de auto-administração da AAT.

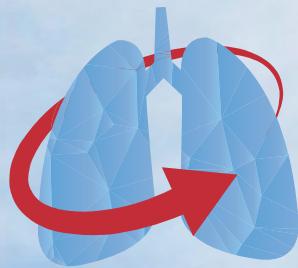
Os objetivos da auto-administração identificados foram: empoderar os doentes para orientação ativa e controlo da doença; promover a conciliação da vida pessoal e profissional e a independência do doente, melhorando a aderência; evitar infecções nosocomiais no contexto da COVID19; reduzir custos desta terapêutica, nomeadamente relacionados com atividades de enfermagem. O papel de cada profissional de saúde também foi definido. O pneumologista é responsável por identificar os candidatos, avaliar resultados e resolver as complicações. A seleção dos candidatos deve obedecer às orientações nacionais ou internacionais para a terapêutica de substituição com AAT, sendo também importante garantir uma boa condição social, nomeadamente: vontade do doente de aderir a este programa; o seu compromisso de, após treino adequado, realizar a administração ev da AAT de forma eficaz e segura; ter capacidade de aprender e executar a técnica; ter garantida estabilidade pessoal; ser cumpridor da terapêutica. As contra-indicações definidas são: ausência de consentimento informado; trombocitopenia severa (< 50000 plaquetas/ μ L), terapêutica anti-coagulante, insuficiência cardíaca classes III e IV, grau de dispneia mMRC > 3 (excepto se administração realizada por cuidador), patologia psiquiátrica severa, ou algum problema social que impeça auto-administração adequada ou capacidade de contactar um serviço de saúde.



A equipa de enfermagem é responsável por fazer o treino da auto-administração e avaliar a capacidade e competência do doente ou cuidador. O farmacêutico hospitalar tem como papéis a dispensa da medicação, avaliar a aderência, garantir a rastreabilidade do produto e o follow-up fármaco-terapêutico. O doente selecionado para este programa deverá manter um diário, no qual anote informação sobre cada auto-administração realizada e complicações associadas.

Há alguns problemas que podem surgir com estes programas e que devem ser acautelados na sua implementação, nomeadamente o apoio que o doente terá em caso de falha na auto-administração ou alguma complicaçāo que não consiga resolver. Nestes casos, deverá haver uma retaguarda por parte dos profissionais de saúde envolvidos, seja para esclarecimento de dúvidas, seja para resolução do problema, sendo recomendável uma via de acesso fácil. Tendo em conta estas dificuldades, é também sugerido, como alternativa à auto-administração, um programa de administração domiciliária da AAT por equipas de enfermagem, o que poderá ser vantajoso para alguns doentes, mas retira ao doente o seu papel e alguma da independência, assim como não diminui os custos da terapêutica.

O sucesso destes programas também deve ser avaliado e ter em conta a aderência ao mesmo, a satisfação e qualidade de vida do doente, a eficácia da terapêutica e a ausência de problemas de segurança relevantes. Como tal, a seleção dos doentes e o seu treino adequado são considerados essenciais para o sucesso de um programa de auto-administração de AAT.



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

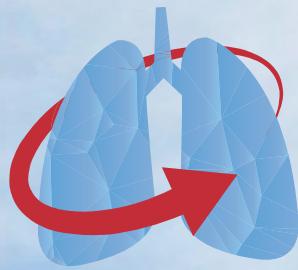
Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep 15:S1542-3565(23)00708-5. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.038

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).

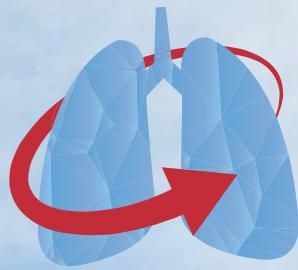
Atualmente não existem tratamentos farmacológicos aprovados para a doença hepática relacionada com DAAT, sendo o controlo de cofatores e o transplante hepático, quando necessário, os melhores cuidados a oferecer. Por outro lado, além dos tratamentos usado nas outras formas de DPOC, a reposição com A1AT 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.



Ilha da Madeira-um foco de alta prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina em Portugal

Autor del comentario: Dra. Ana Sara Gonçalves, MD, Pneumologista- Hospital Central do Funchal, SESARAM.

Ana Sara Gonçalves, João Carvalho, Cláudia Sousa, Susana Seixas, Vítor Teixeira.

Pulmonology. 2023 Sep 30:S2531-0437(23)00159-9. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.08.005

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma doença genética cujo diagnóstico tem vindo a aumentar devido a inúmeras campanhas de sensibilização e, ainda, à publicação de guidelines referentes ao diagnóstico e tratamento desta patologia. A ilha da Madeira é considerada uma região de alta prevalência de DAAT e o estudo dos seus doentes pode contribuir para um melhor conhecimento da doença, nomeadamente no que se refere aos diferentes fenótipos/genótipos inerentes a esta identidade.

Em 2009, um artigo mencionava a prevalência de DAAT na Madeira como a maior a nível mundial. De facto, nos últimos anos, os números têm crescido e, no corrente ano, verifica-se uma elevada incidência da doença, com mais de 200 casos diagnosticados. A média de doseamento de alfa-1 antitripsina (AAT) é de 58.4mg/dL, valor que se aproxima de um dos critérios definidos para o tratamento de reposição, cujo valor é \leq 57mg/dL, segundo o Consenso Português publicado em 2018. Na nossa ilha é cada vez mais notório o contributo de variantes raras e nulas, respetivamente, M_{Malton} e Q₀. Atualmente, 60 utentes são portadores do alelo Pi*^M_{Malton}, dos quais 11 em homozigotia, e três utentes do alelo Pi*^{Q0}_{Santana}, correspondendo a uma família de três irmãos naturais da cidade de Santana. Ainda assim, a proporção de doentes portadores do alelo Pi*^Z não é desprezível na nossa população (n=155 utentes), verificando-se a presença do fenótipo ZZ em 38 doentes. Efetivamente, este último fenótipo é o responsável por maior expressão concomitante de doença pulmonar e hepática.

A primeira variante nula foi recentemente diagnosticada e duas irmãs, com o genótipo ZQ₀^{Santana}, não fumadoras, estão sob tratamento de reposição com AAT. Verifica-se a ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crónica, enfisema, bronquiectasias, infecções respiratórias de repetição, infecção crónica a *Pseudomonas aeruginosa* e, ainda, isolamento de micobactéria não tuberculosa nesta família. De facto, constata-se que a presença dos alelos Pi*^Z e Pi*^{Q0} contribui para uma exuberante expressão de doença pulmonar, mesmo em não fumadores. A terapêutica de reposição é fundamental para a estabilização da progressão do enfisema e, no caso das irmãs, observou-se, adicionalmente, uma diminuição da impactação mucóide documentada na última tomografia computorizada torácica.

Note-se que estes casos foram todos diagnosticados através do método de nefelometria. Novos métodos de rastreio têm sido utilizados, exemplificando, o Teste da Gota Seca e o Escovadoda Mucosa Oral, ferramentas que vão ser fulcrais para o crescente diagnóstico de novos casos nesta região.