

Relação entre a deficiência de alfa 1 antitripsina e o risco de neoplasias - evidência dinamarquesa

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

Nanna J Korsbæk, Eskild M Landt, Sarah C W Marott, Børge G Nordestgaard, Gabrielle R Vinding, Gregor B E Jemec, Morten Dahl.

J Intern Med. 2024 Dec;296(6):460-467. doi: 10.1111/joim.20016. Epub 2024 Oct 1

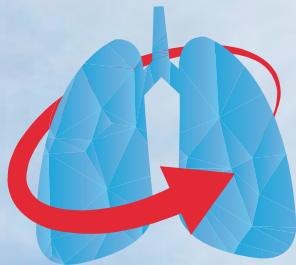
Na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT), a ausência de alfa 1 antitripsina (AAT) em circulação permite o aumento da atividade da elastase neutrofílica, que por sua vez predispõe ao enfisema pulmonar. A atividade da elastase neutrofílica também estimula o crescimento tumoral, pelo que os indivíduos com DAAT e atividade da elastase elevada poderão ter risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias. Esta hipótese já foi alvo de alguns estudos, tendo-se até demonstrado que a inibição da ação da elastase suprime a proliferação de células neoplásicas em alguns tipos de cancro, como pulmão, pâncreas ou mama. Este tipo de estudos são deveras importantes na medida em que, caso se verifique um incremento da susceptibilidade para determinadas neoplasias dos indivíduos com DAAT, o seu rastreio poderá levar a diagnósticos precoces e melhores outcomes, assim como possibilitar investigação sobre os mecanismos de desenvolvimento das neoplasias.

Este estudo, realizado na população dinamarquesa, testou a hipótese de haver uma maior predisposição para neoplasias em indivíduos com DAAT ($n = 2702$) comparando-os com uma coorte com níveis de AAT normais ($n = 26750$). Os resultados revelaram que indivíduos com DAAT têm risco aumentado de neoplasia cutânea, leucemia, neoplasia hepática e neoplasias em geral nesta população.

O aumento do risco de hepatocarcinoma será relacionado com a acumulação dos polímeros de AAT no retículo endoplasmático dos hepatócitos, causando stress e lesão celular, com proliferação compensatória que conduz a fibrose hepática e maior susceptibilidade a neoplasia hepática.

A manifestação cutânea melhor estabelecida com DAAT é a paniculite cutânea, que é uma entidade rara e distinta da neoplasia cutânea. No entanto, alguns estudos prévios demonstraram o papel da elastase neutrofílica no fotoenvelhecimento e elastose, que contribuem para o desenvolvimento de cancro da pele.

Em relação às alterações sanguíneas, os estudos prévios não são consonantes com os resultados da coorte dinamarquesa de haver uma maior predisposição para leucemia nos indivíduos com DAAT. Os autores colocam a hipótese de que este resultado se possa relacionar com as alterações a nível do retículo endoplasmático e a sua ligação à leucemogénese.



De acordo com alguns (mas não todos) estudos prévios, não se verificou maior susceptibilidade à neoplasia pulmonar nos indivíduos com DAAT deste estudo, no entanto dada a discrepância de resultados será importante realizar estudos epidemiológicos em larga escala para clarificar os resultados obtidos.

Uma limitação possível deste estudo da população dinamarquesa, para além de incluir apenas causasianos, é que também incluiu indivíduos com DAAT diagnosticada por rastreio familiar e, portanto, sem doença, sendo que a penetrância clínica poderá ser diferente entre subgrupos.