

É urgente aumentar a testagem da DAAT

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

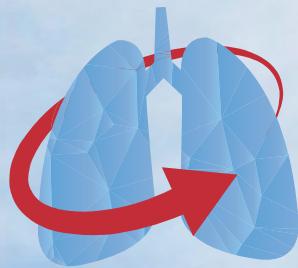
Myriam Calle Rubio, Marc Miravilles, José Luis López-Campos, Juan J Soler-Cataluña, Bernardino Alcazar Navarrete, Manuel E Fuentes-Ferrer, Juan Luis Rodriguez Hermosa

J Clin Med. 2024 Feb 7;13(4):955. doi: 10.3390/jcm13040955

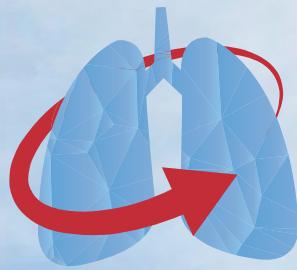
Com o objetivo de avaliar a prática clínica nos doentes com DPOC seguidos em consulta de Pneumologia, Espanha utilizou um processo de auditoria designado EPOCONSUL. Esta auditoria foi projetada pela SEPAR para avaliar a prestação de cuidados médicos a doentes com DPOC seguidos a partir do ambulatório. A primeira auditoria realizou-se entre os meses de maio de 2014 a 2015 e a segunda entre 15 de abril de 2021 e 31 de janeiro de 2022. Os resultados desta ultima auditoria foram avaliados e comparados com os prévios.

Foram auditados 4.225 doentes com o diagnóstico de DPOC em 45 centros. Apenas 1.670 (39.5 %) fizeram doseamento sérico de AAT. A maioria dos centros que participaram foram hospitalares universitário (85 %), 64.6 % centros com consulta especializada de DPOC e 88.8 % com acesso a testes genéticos para a AAT. A testagem para a DAAT esteve associada ao acesso dos centros à genotipagem e à existência de consulta diferenciada de DPOC. Também a idade ≤ 55 anos e um valor de FEV1 < 50 % do previsto esteve associado a uma maior probabilidade de ser testada a DAAT. Quando comparadas as 2 auditorias verificou-se que 25 centros participaram em ambas as avaliações e nestes centros houve um aumento de testagem de AAT (18.9 vs 38.7 %, p < 0.001). Dos 1670 doentes com doseamento de AAT, 80 % apresentavam níveis normais de AAT ≥ 116 mg/dl, 16 % com valores intermédios entre 60 mg/dl e 116 mg/dl e 4 % com deficiência grave de AAT < 60 mg/dl. Os doentes com deficiência grave de AAT tinham mais dispneia mMRC ≥ 2, eram mais propensos a exacerbações da DPOC e apresentavam menos hábitos tabágicos ativos do que os indivíduos com valores normais. No seguimento destes doentes a TC torácica também foi realizada mais frequentemente nos doentes com deficiência grave de AAT.

Segundo as normas de recomendação todos os doentes com DPOC devem realizar o doseamento de AAT pelo menos 1 vez na vida. Nesta auditoria de 2021 verificou-se que praticamente 4 em cada 10 doentes tinham essa avaliação, ou seja, aproximadamente 60 % dos doentes não foram testados, e na de 2017 apenas 2 em cada 10 doentes tinham doseamento de AAT. Isto demonstra uma maior sensibilidade para a patologia apesar de ainda ser insuficiente. Para aumentar a sensibilização várias iniciativas foram realizadas, como por exemplo reuniões, publicações, atualização das recomendações e divulgação em documentos sobre DPOC. Há um atraso no diagnóstico destes doentes, o que nos leva a crer que também os Pneumologistas se esquecem desta patologia pois mesmo nos centros especializados em doenças respiratórias verificamos este baixo numero de testagem. Também o algoritmo de diagnóstico deve ser respeitado, todas as instituições têm acesso ao doseamento sérico como sendo um exame fácil e barato, a inexistência de acesso à genotipagem não pode ser critério para não se realizar o estudo. Mais uma vez se verificou que



a DAAT está subdiagnosticada e o seu diagnóstico precoce é fundamental para a prevenção da exposição ao tabaco e poluentes ambientais e para iniciar tratamento específico quando indicado para atrasar a evolução do enfisema pulmonar. É preciso uma abordagem proactiva através de um programa de triagem sistemático com programas de rastreio na população adulta, quer em grupos de risco, quer em familiares de doentes.



A deficiência de alfa 1 antitripsina não severa predispõe para desenvolvimento de enfisema pulmonar?

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

Eduardo Laviña, Sara Lumbreras, Lara Bravo, Joan B Soriano, José Luis Izquierdo, Jose Miguel Rodríguez.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Feb 3:19:353-361. doi: 10.2147/COPD.S448593

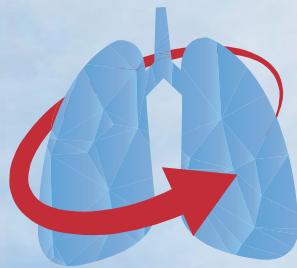
A maioria dos estudos na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) inclui doentes com deficiência severa desta proteína (< 60mg/dL), dado que são os potenciais candidatos a terapêutica específica. Este estudo teve como objetivos analisar a prevalência de variantes genéticas da alfa 1 antitripsina (AAT) em doentes com enfisema pulmonar detetado por TC de tórax, assim como avaliar o risco associado da DAAT não severa na patogénese do enfisema pulmonar.

O estudo incluiu 176 doentes com enfisema pulmonar, sendo o grupo controlo constituído por doentes que realizaram TC tórax que não objetivou enfisema pulmonar (n=100). A prevalência de variantes foi superior no grupo com enfisema pulmonar (25,6 % versus 22 % no grupo controlo), cuja diferença não foi significativa quando analisada globalmente.

Como resultados principais, o estudo demonstrou que quer o tabagismo quer uma deficiência moderada de AAT (níveis entre 60 e 90 mg/dL) aumentam a probabilidade de desenvolver enfisema pulmonar. Apenas 18 % dos doentes com mutação MS apresentaram valores de AAT abaixo do limite da normalidade e a maioria destes apresentou níveis próximos do valor de referência (90 mg/dL). Em contraste, 76 % dos doentes com outras variantes identificadas (MZ, SS, SZ) apresentaram níveis patológicos de AAT, sendo todos do grupo com enfisema pulmonar.

A associação entre mutações no gene da AAT que não causam deficiência severa e a presença de enfisema pulmonar avaliado por TC foi independente dos hábitos tabágicos. Este é um resultado com implicações clínicas, uma vez que, apesar de apenas serem candidatos a terapêutica de reposição com AAT os doentes com DAAT severa, a identificação atempada de indivíduos com deficiência moderada permite instituir medidas preventivas de forma a que estes não desenvolvam ou atrasem a progressão do enfisema pulmonar. Estes resultados também permitem verificar que vários fatores interferem na patogénese do enfisema pulmonar, sendo um dos mesmos a suscetibilidade genética.

Como limitações do estudo, os autores referem que, apesar da amostra ser suficiente para demonstrar associações significativas, estudos em populações mais numerosas e com avaliações longitudinais são necessárias para aumentar a robustez dos resultados. Outra limitação é que, apesar da TC tórax estar estabelecida como método de diagnóstico para o enfisema pulmonar, a ausência de correlação com os estudos de função pulmonar determina uma falha na compreensão do impacto clínico destas variantes de DAAT numa população geral de doentes com DPOC.



Revisão sistemática das variantes raras causadoras de deficiência de alfa1-antitripsina (DAAT)

Autor del comentario: Dra. Susana Seixas. PhD, BSc, i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto; IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Ilaria Ferrarotti, Marion Wencker, Joanna Chorostowska-Wynimko

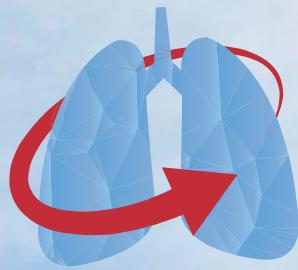
Orphanet J Rare Dis. 2024 Feb 22;19(1):82. doi: 10.1186/s13023-024-03069-1

A DAAT é uma condição genética rara de transmissão codominante causada por mutações no gene *SERPINA1*. Atualmente, para além das variantes patogénicas mais comuns, Z e S, estão descritas muitas outras ($N > 200$) que podem ser associadas a uma redução da alfa-1-antitripsina no soro, afetar a sua função inibitória de proteases ou conduzir à sua polimerização intracelular.

Neste estudo é efetuada uma extensa revisão da literatura (últimos 56 anos) que tem por objetivo determinar à escala global quais as variantes raras mais frequentes e qual a sua importância no diagnóstico da DAAT. Dos 4945 artigos inicialmente selecionados, após uma revisão criteriosa foram considerados 864, tendo sido contabilizadas um total de 7631 variantes correspondentes a 216 mutações distintas. Na sua maioria, as variantes foram identificadas em heterozigota, sendo 1492 nulas e o alelo F a variante mais comum ($N = 1281$). Apenas 13 mutações registaram números elevados ($N > 100$) em contraste com 75 que foram descritas apenas uma vez.

Na Europa, onde foram recolhidos mais dados, os alelos F, I, Mmalton, Plowell e o Q0ourém são os mais comuns, mas com assinalável variação regional. Enquanto o alelo F é mais frequente no Reino Unido, o Mmalton é o mais comum em Espanha e na Itália, e em Portugal o mais prevalente é o Q0ourém. No entanto, é preciso ter algum cuidado na interpretação destes resultados uma vez que são baseados em casos sintomáticos e em rastreios familiares que podem afetar as estimativas do estudo. Outro ponto relevante é a possível redundância das variantes consideradas, uma vez que algumas foram caracterizadas unicamente por separação eletroforética da proteína, sendo desconhecida a mutação genética subjacente. Noutras situações a mesma mutação foi reportada em distintas ocasiões e áreas geográficas, ou associada a diferentes alelos base (e.g. Mmalton e Mpalermo). A adoção da uma nomenclatura padrão atualmente utilizada nas bases de dados genómicas é por isso recomendada no sentido de simplificar e uniformizar a descrição das variantes do gene *SERPINA1*.

Neste contexto é fundamental que o diagnóstico genético de DAAT seja capaz de identificar qualquer variante rara. Basicamente, este deve ser adaptado à região geográfica ou origem do paciente, não ser restrito a um painel fixo de mutações e combinar diferentes métodos de análise que permitam identificar desde variantes nulas a não funcionais como o alelo F. Embora não existam dados suficientes que permitam avaliar a eficácia terapêutica em genótipos raros, deve ser sempre realizada uma abordagem pragmática destes doentes.



Prever Exacerbações na Deficiência de Alfa-1 Antitripsina utilizando características clínicas e funcionais: Registo Português do EARCO

Autor del comentario: Dra. Nuno Faria. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Nuno Faria, Joana Gomes, Catarina Guimarães, Raquel Marçôa, Beatriz Ferraz, Maria Sucena.

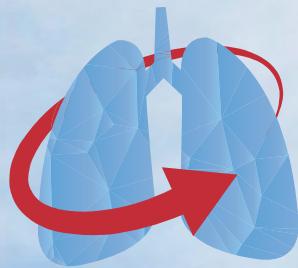
Respiration. 2024;103(6):317-325. doi: 10.1159/000537759.

As exacerbações de doença respiratória são eventos impactantes no percurso clínico da Deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT). Além de frequentemente necessitarem de corticoterapia e/ou antibioterapia, podem carecer de internamento e associam-se frequentemente a deterioração funcional e da qualidade de vida destes doentes. No entanto, existe até à data escassez de evidência relativamente a fatores preditores de exacerbações em doentes com DAAT.

A iniciativa internacional European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO), associada à European Respiratory Society (ERS), é um registo prospetivo e multicêntrico de doentes DAAT em toda a Europa. O registo Português do EARCO contava em Abril de 2023 com 13 centros hospitalares recrutadores, contribuindo de forma inovadora para o conhecimento das características dos doentes e da evolução habitual da DAAT em Portugal e na Europa. Neste estudo, utilizando o registo Português, foi realizada uma análise de fatores clínicos e funcionais que pudessem prever uma maior incidência de exacerbações aos 12 meses de seguimento.

Em 123 doentes analisados, 27 (22.0 %) tiveram pelo menos uma exacerbação no último ano (total de 64 exacerbações). Relativamente a preditores de exacerbação, destacam-se os seguintes resultados:

- Os doentes com fenótipo Pi*ZZ apresentaram 3 vezes maior probabilidade de ter qualquer exacerbação ($p = 0.014$) e maior média de exacerbações anuais por doente (0.81 ± 0.48 vs. 0.31 ± 0.28 , $p = 0.041$)
- História de tabagismo, DPOC, enfisema, pneumonias prévias ou existência de qualquer sintoma ao diagnóstico: evidenciou-se associação destes com exacerbações mas sem significado estatístico em análise multivariada (são potenciais preditores de exacerbações mas não de forma independente)
- Maior índice BODE e BODEx entre exacerbadores. De facto, um índice BODE ≥ 5 associou-se a 13 vezes maior probabilidade de exacerbações ($p < 0.001$) e um índice BODEx ≥ 5 associou-se a 25 vezes maior probabilidade de exacerbações ($p < 0.001$). Além disso, estes valores de cutoff apresentaram elevada especificidade para exacerbações (95.7 % para BODE ≥ 5 e 97.9 % para BODEx ≥ 5)
- Menor capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) entre exacerbadores. De facto, DLCO < 4.82 mmol/min*kPa associou-se a 18 vezes maior probabilidade de exacerbações ($p < 0.001$; especificidade 74.0 %)



É importante relembrar que esta análise se restringiu a dados do registo Português do EARCO, pelo que a futura análise do registo Internacional do EARCO poderá trazer maior robustez estatística e, eventualmente, identificar preditores independentes adicionais de exacerbações.

Em conclusão, os preditores independentes de exacerbações identificados em doentes com DAAT foram os índices BODE e BODEx, bem como a DLCO. Os doentes com $BODE/BODEx \geq 5$ ou $DLCO < 4.82 \text{ mmol / min*kPa}$ devem requerer particular atenção por parte da equipa médica assistente dada a elevada especificidade destes índices para a ocorrência de exacerbações aos 12 meses.