

O que sabemos sobre a prevalência de alelos raros?

Autor do comentário: Dra. Catarina Guimarães. MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

José Luis Lopez-Campos, Noelia Rapun, Karen Czischke, José R Jardim, Mariano Fernandez Acquier, Abraham Ali Munive, Hakan Günen, Estrella Drobnić, Marc Miravitles, Lourdes Osaba

Hum Genomics. 2023 Jun 5;17(1):48. doi: 10.1186/s40246-023-00497-1

No circuito de diagnóstico da Progenika é usado o Teste da Gota Seca ou o Escovado da Mucosa Oral como amostra para a genotipagem em doentes com suspeita de DAAT. São identificadas as 14 variantes que se julgam ser as mais frequentes, nomeadamente PI*S, PI*Z, PI*I, PI*M_{procida}, PI*M_{malton}, PI*S_{iiyama}, PI*Q0_{granite falls}, PI*Q0_{west}, PI*Q0_{bellingham}, PI*F, PI*P_{lowell}, PI*Q0_{mattawa}, PI*Q0_{clayton} e PI*M_{heerlen}. Posteriormente é realizada a genotipagem pela sequenciação do gene *SERPINA1* sempre que for solicitado pelo médico responsável ou se o resultado da genotipagem prévia não estiver de acordo com o nível sérico de AAT.

Com o objetivo de perceber melhor a prevalência das mutações raras, foram avaliadas 30,827 amostras de indivíduos com suspeita de DAAT, em 6 países (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Espanha e Turquia). Excluindo as novas mutações identificadas (4 no total), foram identificados 818 casos (2.6 %) de alelos raros, a maioria em heterozigotia sendo o PI*MM_{malton} o mais frequente, e 20 casos em homozigotia com maior prevalência o PI*M_{malton}M_{malton}. Os alelos raros mais frequentes foram os alelos M-like, PI*M_{malton} e PI*M_{heerlen}, seguidos do alelo PI*I e PI*F. Espanha foi o país com maior prevalência destes alelos raros seguido do Brasil, apresentando a Turquia uma prevalência mais alta de alelos raros. O alelo nulo mais frequente foi o PI*Q0_{mattawa}. Das 14 mutações incluídas no painel da Progenika, não se detetaram os alelos PI*S_{iiyama}, PI*Q0_{granite falls} nem PI*Q0_{west}. Outros alelos não incluídos neste painel e que foram identificados pela sequenciação do gene foram os alelos PI*M_{würzburg}, PI*Z_{bristol}, and PI*Z_{wrexham}, e os alelos nulos PI*Q0_{porto}, PI*Q0_{madrid}, PI*Q0_{brescia}, e PI*Q0_{kayseri}.

Apesar da prevalência de alelos raros parecer ser importante, é essencial relembrar que esta população foi selecionada, ou seja, são casos suspeitos de DAAT e não a população em geral. Algumas amostras também não foram submetidas a sequenciação completa por falta de informação sobre o valor sérico de AAT, o que pode subestimar estes resultados. Os casos de hepatopatia sem causa identificada também contribuem para algum desvio nos resultados uma vez que as amostras foram enviadas por médicos mais vocacionados para a patologia respiratória, ou seja, as mutações raras associadas a patologia hepática foram subdiagnosticadas.

Esta avaliação permitiu identificar vários alelos raros e nulos não incluídos no painel de diagnóstico inicial, e ter mais informação sobre a sua prevalência e distribuição geográfica nestes 6 países incluídos. Assim, com estudos incluindo um maior número de doentes, uma nova perspetiva sobre a distribuição destes alelos raros nos diferentes países pode ser definida, bem como uma melhor caracterização do impacto fisiopatológico destes alelos raros e das novas mutações.



Nutrição e deficiência de alfa 1 antitripsina - o que sabemos?

Autor do comentário: Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Mariangela Rondanelli, Clara Gasparri, Claudia Razza, Cinzia Ferraris, Simone Perna, Ilaria Ferrarotti, Angelo Guido Corsico

Biomed Pharmacother. 2023 Jul;163:114753. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114753

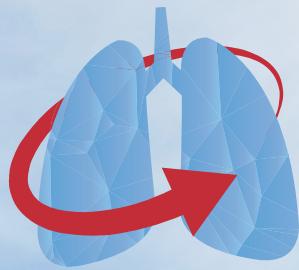
Apesar da importância da nutrição na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) já ter sido estabelecida, com orientações definidas para esta patologia, no caso da deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) estas não são claras, o que justifica a realização de estudos neste contexto. Este artigo de revisão compila não só orientações nutricionais para a DPOC como para a doença hepática, como revê publicações realizadas neste âmbito.

As intervenções nutricionais na DAAT têm como objetivo fornecer ao doente as calorias adequadas, parar o catabolismo proteico, prevenir e tratar a desnutrição, tal como nos indivíduos com DPOC, mas deve ter em consideração uma possível doença hepática associada, que é um traço distinto comparado com a DPOC comum.

A European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) define desnutrição como uma combinação de um ou mais indicadores: perda ponderal involuntária, índice de massa corporal (IMC) baixo ou diminuição da massa muscular; associado a uma ou mais destas características: diminuição da ingestão alimentar ou presença de inflamação devida a doença crónica. O gold standard para avaliação da composição corporal é a densitometria - se não estiver disponível pode ser estimada por bioimpedância. Os doentes com DAAT devem ser monitorizados para desnutrição a cada 6-12 meses ou nas consultas de rotina, com avaliação de perda ponderal ($< 90\%$ do peso ideal) ou $IMC \leq 20$. O suporte nutricional está recomendado em indivíduos que apresentem perda ponderal involuntária e em doentes com peso normal mas com desnutrição. As concentrações plasmáticas de algumas proteínas secretadas pelo fígado como a albumina, pré-albumina e proteína de ligação ao retinol (RBP) são consideradas marcadores de reserva proteica visceral e as suas alterações podem representar marcadores de desnutrição. Dada a maior prevalência de hipovitaminose D na DPOC severa, em doentes com cirrose hepática e malnutridos, o rastreio de deficiência de vitamina D será útil.

Neste artigo são ainda citados 3 estudos realizados na DAAT sobre estado nutricional: o de Seersholt et al que verificou que a mortalidade era significativamente maior no grupo de doentes com baixo peso ($IMC < 20\text{kg/m}^2$), independentemente da função respiratória (FEV1), hábitos tabágicos e idade; Piitulainen investigou o estado nutricional de doentes com DAAT e enfisema através da avaliação das proteínas corporais, tendo concluído que as concentrações médias de pré-albumina e RBP são ligeiramente menores nos doentes com DAAT; no estudo de Dawkins, que avaliou indivíduos com DAAT PiZZ, os resultados revelaram que o IMC não é preditor de mortalidade nestes indivíduos. A discrepância entre resultados pode dever-se aos diferentes fenótipos de DAAT avaliados.

Na DAAT deve ser realizada uma avaliação nutricional de acordo com o atingimento da doença e preconizar-se uma abordagem individualizada de acordo com as necessidades e características de cada doente.



Alfa-1 antitripsina como um novo alvo terapêutico na asma

Autor do comentário: Dra. Rita Boaventura. MD, Pneumologista, Centro Hospitalar Universitário de São João.

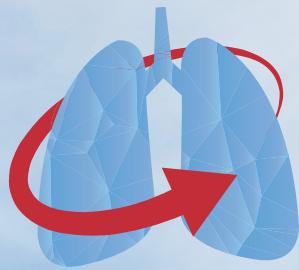
Stephanie Everaerts, Jorine E Hartman, Marlies Van Dijk, T David Koster, Dirk-Jan Slobbos, Karin Klooster

Pulmonology. 2023 May 24;S2531-0437(23)00091-0. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.05.002.

A deficiência de alfa-1-antitripsina (DAAT) é uma das alterações genéticas mais prevalentes, estando associada, de forma mais expressiva, à manifestação de doença respiratória crónica e hepática. Entre as doenças respiratórias crónicas, a asma é das doenças mais prevalentes, existindo uma componente familiar/hereditária, especialmente na doença com "drive" atópico.

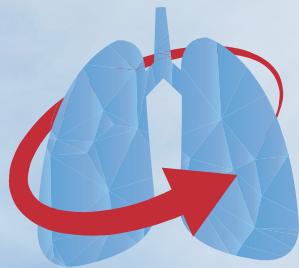
Dada a manifestação de doença muito heterogénea, quer na DAAT quer na asma, estas constituem um desafio diagnóstico, ainda assim a sua associação é sobejamente relatada na literatura. Alguns mecanismos fisiopatológicos comuns são encontrados nas duas entidades, mas uma relação de causalidade é dificilmente provada.

No artigo de E. Martín-Gonzalez et al, os autores propuseram-se a perceber se existiria uma relação entre DAAT e exacerbações de asma na população das ilhas Canárias e contrapor com os resultados de outros registos de DAAT espanhol e europeus. A população em análise no artigo tem a vantagem de ter uma alta prevalência de ambos os diagnósticos em comparação com as descritas para a população espanhola em geral, conferindo maior robustez à análise realizada. O que os autores encontraram foi um potencial papel protetor do valor sérico de alfa-1 antitripsina para o desenvolvimento de exacerbações na asma e que existia uma associação entre os alelos S e Z e um risco aumentado de exacerbações - sendo este resultado reproduzível na coorte finlandesa relativamente ao alelo Z, já nas restantes coortes, esta associação não foi encontrada. Embora com algumas limitações inerentes à variabilidade de seleção de doentes das coortes incluídas serem populações com frequências alélicas muito diferentes, o desenho do estudo controlou para fatores de confusão como tabagismo, utilização de corticoides inalados, exclusão de doentes com síndrome ventilatório obstrutivo, conferindo maior poder à associação encontrada.



Os resultados obtidos são interessantes no sentido em que existe uma plausibilidade fisiopatológica para esta relação, tendo a alfa-1 antitripsina uma papel imunomodulador e sendo, reconhecidamente, uma proteína de fase aguda. Descrita, cada vez mais, como uma proteína com impacto nas doenças das vias aéreas, este pode ser um caminho para entender melhor a cascata inflamatória, se poderá ser um alvo terapêutico ou se, simplesmente, mais um argumento para alargar os critérios de detecção de DAAT nos doentes respiratórios crónicos.

Tratando-se de um estudo observacional a relação de causalidade não é possível obter, no entanto é um importante passo para compreender a multiplicidade de manifestações/implicações que a DAAT pode ter, estimulando a vontade de procurar novas terapêuticas, interações gene-ambiente e diagnóstico.



O que sabemos sobre os níveis de atividade física, capacidade de exercício e comportamento sedentário das pessoas com deficiência de alfa 1 antitripsina?

Autor do comentário: Dra. Inês Sanches. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Orlagh O'Shea, Saidhbhe Casey, Ciaran Giblin, Aoife Stephenson, Tomás P Carroll, Noel G McElvaney, Suzanne M McDonough

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Jun 16;18:1231-1250. doi: 10.2147/COPD.S389001.

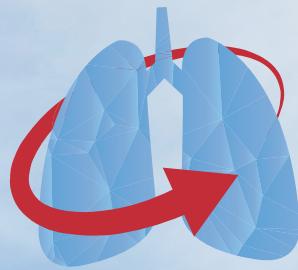
Os doentes com DPOC têm significativamente níveis mais baixos de atividade física (AF), quando comparados à população em geral, mesmo nos estadios mais precoces da doença, e a maioria não cumpre os níveis recomendados de AF, sobretudo nos estadios mais avançados da doença.

A AF prediz importantes outcomes na DPOC. Baixos níveis de AF estão associados a maior risco de exacerbações com internamento hospitalar, pior qualidade de vida e maior risco de mortalidade. Não é por acaso que a AF é um dos maiores preditores de mortalidade na DPOC, destacando-se a promoção da atividade física como um dos treatable traits na DPOC desde os estadios mais precoces.

No entanto, apesar de toda a evidência científica, são poucos os estudos que avaliam o nível de AF do doente e impacto após intervenção terapêutica, nomeadamente nos doentes com défice de A1 anti-tripsina (DAAT). Também se sabe que a melhoria da capacidade de exercício (parâmetro mais comumente avaliado) nem sempre se correlaciona com níveis aumentados de AF. Na DAAT realça-se ainda o risco acrescido da doença hepática na doença cardiovascular em comportamentos sedentários.

Neste artigo os autores pretenderam, através de uma scope review, responder à seguinte questão: Qual é a "extensão (tamanho), nível (variedade) e natureza (características) da evidência sobre AF, exercício e comportamento sedentário para pessoas com DAAT?"

Através de uma pesquisa nas bases de dados de estudos realizados de 1998-2021, de 360 estudos identificados, selecionaram 37 estudos (num total de 10.645 doentes com DAAT, maioritariamente do sexo masculino e com maior representação do genótipo ZZ). Em 10 estudos foram avaliados os efeitos de um programa de reabilitação respiratória/treino de exercício; em 9 estudos avaliaram o efeito terapêutico de intervenções técnico-cirúrgicas (cirurgia de redução de volume n=6, válvulas endobronquicas n=2, transplante pulmonar n=1), 3 estudos avaliaram tratamentos médicos (terapêutica farmacológica n=3, oxigenoterapia n=1) e 1 estudo avaliou uma intervenção de educação de auto-gestão), sendo que nos restantes estudos não ocorreram intervenções terapêuticas específicas (n=13).



Todos os estudos avaliaram a capacidade de exercício como outcome através de diferentes métodos, sendo a PM6M, o Incremental Shuttle walk test e a PECP os mais utilizados (alguns estudos avaliaram a capacidade de exercício através de auto-relatos dos doentes). Apenas um estudo avaliou o nível de atividade física diária como outcome, através da utilização de um dispositivo após um programa de treino de exercício. Nenhum estudo avaliou o comportamento sedentário dos doentes de forma objetiva. Os autores concluíram que:

- A capacidade de exercício é a medida de resultado mais comumente testada em pessoas com DAAT.
- Há uma escassez na avaliação de AF e nenhum estudo que explore o impacto do sedentarismo em pessoas com DAAT (sendo a AF um dos maiores preditores de mortalidade na DPOC).
- É necessário utilizar ferramentas validadas e padronizadas para avaliar AF e sedentarismo, de forma a melhorar a qualidade da investigação e permitir comparar estudos de investigação.

Conhecer os níveis de AF e de sedentarismo na DAAT é crucial para investigar formas de intervir na mudança de comportamento que possam melhorar a AF e reduzir o comportamento sedentário em pessoas com DAAT.