

O que sabemos sobre a prevalência da DAAT na Macaronésia?

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

Ignacio Blanco, Marc Miravitles

Respiration. 2024;103(7):368-377. doi: 10.1159/000538293.

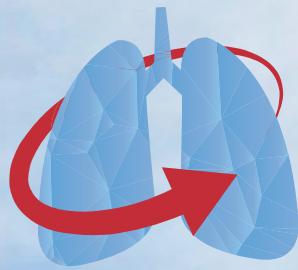
A deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) afeta preferencialmente caucasianos europeus, embora também tenha sido ocasionalmente descrita em indivíduos de outras raças. Estima-se que a DAAT grave associada ao genótipo ZZ afete cerca de 120.000 europeus, 13.500 residentes em Espanha e 2.500 em Portugal.

A Macaronésia é um grupo de ilhas (ou arquipélagos) do Atlântico Norte, perto da Europa e de África que inclui as ilhas Canárias, o arquipélago da Madeira, dos Açores e de Cabo Verde. Estes arquipélagos receberam fortes correntes migratórias da Europa e África, sendo a população dos Açores, da Madeira e das Ilhas Canárias proveniente maioritariamente da Península Ibérica e Europa Ocidental e do Norte, onde as frequências de PI*S e PI*Z são as mais altas do mundo e os alelos "rara" e "nulos" são diagnosticados com relativa frequência, a população de Cabo Verde é composta principalmente por crioulos (71 %) e africanos (28 %), descendentes de escravos da África Ocidental, nos quais a DAAT é muito rara.

Neste artigo foi avaliada a prevalência desta alteração genética na Macaronésia.

Considerando que a prevalência de PI*S é de 135/1.000 em Portugal e 100/1.000 em Espanha verificou-se um gradiente ascendente, de Sul para Norte, com 35/1.000 em Cabo Verde, 82/1.000 em La Palma e 180/1.000 na Madeira. Em relação à prevalência de PI*Z estima-se que em Portugal e Espanha seja de 15 e 18/1.000, respectivamente. Também se verificou um gradiente ascendente, de Sul para Norte, com a prevalência do alelo Z, de 2/1.000 em Cabo Verde, 21/1.000 em La Palma e 25/1.000 na Madeira. Nos genótipos mais graves também se verificou esta tendência, com uma estimativa de 1/163.000 PI*ZZ e 1/8.161 PI*SZ em Cabo Verde, 1/2.162 PI*ZZ e 1/285 PI*SZ em La Palma e 1/1.600 PI*ZZ e 1/113 Pi*SZ na Madeira, sendo que em Portugal e Espanha a estimativa é de 1/4.351 e 1/3.099 PI*ZZ e 1/245 e 1/277 PI*SZ, respectivamente. Nos genótipos menos graves a constatação foi semelhante. De ressalvar a elevada quantidade de alelos nulos e raros quer em La Palma, Tenerife e Madeira, com a identificação de novos alelos nestas ilhas e uma alta prevalência de PI*MMalton na Madeira.

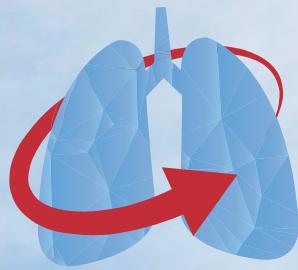
Apesar dos poucos artigos publicados nesta população, estes resultados estão em provável relação com os povos que foram habitando estas ilhas, quer Portugueses quer Espanhóis, e com as rotas migratórias vindas da Europa e África. Sabemos que os estudos publicados nesta área são escassos, mas esta prevalência de alelos mutados deverá motivar uma procura mais sistemática para reduzir o atual subdiagnóstico. É importante uma pesquisa ativa em todos os doentes clinicamente suspeitos de serem portadores de alelos mutados e nos familiares dos casos índices.



PORUGAL **DAATNEWS**

NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Praticamente todas as sociedades científicas recomendam a investigação da DAAT em todos os doentes com DPOC e em familiares diretos dos casos índices, bem como em outras patologias relacionadas com a DAAT, incluindo bronquiectasias de causa desconhecida, colestase neonatal, cirrose hepática de causa desconhecida, poliangiite granulomatosa e paniculite neutrofílica. Esta medida irá reduzir o subdiagnóstico e permitir aos doentes e famílias um diagnóstico precoce com as atitudes terapêuticas ajustadas a cada caso.



Terapêutica da deficiência de alfa 1 antitripsina - o que esperar no futuro?

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

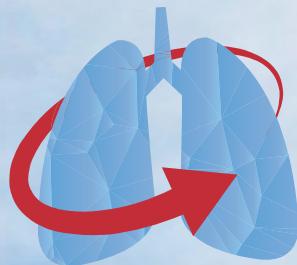
Joshua De Soyza, Anita Pye, Alice M Turner.

Expert Opin Emerg Drugs. 2023 Dec;28(4):227-231. doi: 10.1080/14728214.2023.2296088

A deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) pode manifestar-se a nível pulmonar com o desenvolvimento de enfisema pulmonar por aumento da atividade das proteases, assim como doença pulmonar obstrutiva crónica e bronquiectasias. Também no fígado pode provocar fibrose hepática devido à acumulação de polímeros de alfa 1 antitripsina. De acordo com a fisiopatologia da doença, seria de esperar vários alvos terapêuticos envolvendo a transcrição genética, translação e desdobramento da proteína a nível hepático, mas também a sua reposição e inibição da ação das elastases neutrofílicas.

Atualmente apenas a terapêutica de substituição está aprovada na DAAT, tendo sido realizados estudos que demonstraram a sua eficácia na redução da progressão do enfisema medido através de densitometria pulmonar por tomografia computorizada, ainda que ainda não se tenha demonstrado a sua eficácia a nível da função pulmonar. Assim, há internacionalmente uma discrepância no acesso à terapêutica de reposição.

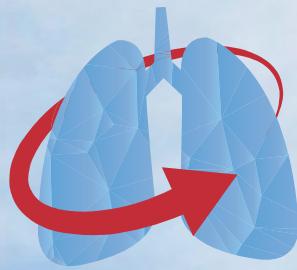
Há necessidades relativas à terapêutica de reposição bem definidas, nomeadamente de terapêuticas alternativas, dado que esta depende da doação de plasma humano, sendo que a produção de AAT sintética poderia resolver esta limitação. Também se trata de uma terapêutica realizada por via intravenosa, sendo portanto consumidora de tempo e recursos, desejando-se uma administração menos invasiva e mais eficaz, como por via inalatória. A terapêutica de reposição apenas trata a doença pulmonar, pelo que são necessárias soluções para a doença hepática.



Em relação aos ensaios clínicos a decorrer no âmbito do tratamento da DAAT, este artigo summariza os mais relevantes por tópicos:

- Estudos de segurança da terapêutica de reposição com AAT humana em várias etnias, assim como estudos de outros esquemas de dosagem;
- Investigação para sintetizar AAT recombinante, com potencial de criar AAT com máxima eficácia;
- Formulação de AAT inalada, que permita que uma maior proporção atinja o tecido pulmonar e, consequentemente, diminuição da quantidade de AAT necessária;
- Inibidores das elastases neutrofílicas que ofereçam uma alternativa à terapêutica de reposição;
- Corretores da AAT, ou seja, fármacos que possibilitem alteração da forma das proteínas de AAT disfuncionais, melhorando a sua função e prevenindo a sua polimerização a nível hepático;
- Terapêutica genética com potencial de alterar o RNA ou o DNA de forma a ser produzida apenas AAT funcional.

Decorrem simultaneamente estudos de validação da terapêutica de reposição com AAT humana e de alternativas ou complementos a esta terapêutica, aguardando-se com expectativa os seus resultados. Assegurar que estes ensaios clínicos tenham relevância clínica, para além da eficácia bioquímica, será fundamental para a melhoria da vida dos doentes, assim como para a equidade no acesso à terapêutica. Mantém-se como desafio providenciar ensaios clínicos significativos quando se trata de uma doença rara e com um tempo de estudo suficientemente longo que permita verificar diferenças significativas na progressão da doença e entre terapêuticas.



Risco de doença pulmonar no genótipo PI*SS da deficiência de alfa-1 antitripsina: um projeto EARCO

Autor del comentario: Dra. Teresa Martín. MD, Pneumologista, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

Teresa Martín, Catarina Guimarães, Cristina Esquinas, Maria Torres-Duran, Alice M Turner, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Angelo Corsico, José Luis López-Campos, Eva Bartošovská, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, José María Hernández-Pérez, María Sucena, Marc Miravitles

Respir Res. 2024 Jun 26;25(1):260. doi: 10.1186/s12931-024-02879-y

A variante S da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT), reduz a AAT sérica em 40% e tem uma capacidade de inibição da elastase dos neutrófilos reduzida sob estresse oxidativo. O genótipo PI*SS com uma prevalência global estimada de 4.017.900 indivíduos (1.460.725 na Europa), tem um risco de doença pulmonar não esclarecido.

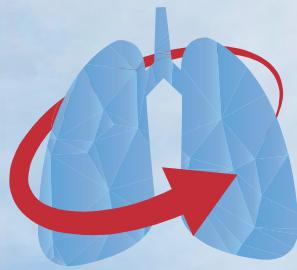
Este estudo visou caracterizar o genótipo PI*SS e o seu risco para doença pulmonar, comparando com PI*SZ e PI*ZZ, em 1007 indivíduos registados na European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): PI*SS (n=56; 5,6 %), PI*ZZ (n=578; 57,4 %) e PI*SZ (n = 373; 37,0 %). A comparação foi ajustada para idade, sexo, carga tabágica e centro.

A população PI*SS era 58,9 % homens com média de 59,2 anos e AAT de 81 mg/dl. Eram exfumadores 67,9%, com média de 34,8 unidades maço-ano (UMA). Existia doença pulmonar em 71% dos casos (41,1% com DPOC), e FEV1 médio de 83,4 %.

Comparativamente com os indivíduos PI*ZZ, os PI*SS eram mais velhos (59 vs. 54 anos; p=0,012), mais frequentemente fumadores (77% vs. 49%; p<0,001) e com maior carga tabágica (35 vs. 15 UMA; p < 0,001), embora com menos doença pulmonar (71 % vs. 82 %; p=0,037), DPOC (41 % vs 60 %; p=0,002) e enfisema (23 % vs. 52 %; p < 0,001), além de melhor função pulmonar, menos exacerbações, dispneia, melhor BODEx e qualidade de vida (QoL). Os indivíduos PI*SS apresentaram menor probabilidade de KCO comprometida e/ou FEV1 alterado, mesmo após ajuste adicional para exacerbações e pneumonia prévia.

Comparativamente com os indivíduos PI*SZ, os PI*SS eram mais velhos (59 vs. 52 anos; p=0,002), e mais frequentemente fumadores (77 % vs. 53 %; p=0,002). A análise emparelhada não revelou diferenças significativas na prevalência de doença pulmonar, incluindo DPOC, enfisema, bronquiectasias e asma. Não foram encontradas diferenças significativas na idade ao diagnóstico, índice de comorbidade de Charlson, função pulmonar, exacerbações, dispneia, índices de QoL ou atividade física. Também não houve diferenças na probabilidade de apresentarem KCO ou FEV1 comprometidos na coorte emparelhada, antes e depois do ajuste adicional para exacerbações anteriores e pneumonia.

Conclusão: Apesar de ajuste para os principais fatores confundidores, o risco de doença pulmonar não apresentou diferenças significativas entre os genótipos PI*SS e PI*SZ, apesar dos diferentes níveis de AAT. Dado que o genótipo PI*SZ é considerado fator de risco para desenvolvimento de doença pulmonar em fumadores, uma monitorização e aconselhamento antitabágico rigoroso devem ser aplicados também aos indivíduos PI*SS fumadores.



Défice de alfa-1-antitripsina em Pediatria: manifestações e preocupações

Autor del comentario: Dr. Miguel Salgado. *MD, Pediatra, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.*

Joelle Lemke, Alexander Weigert, Soyhan Bagci, Mark Born, Rainer Ganschow, David Katzer.

Children (Basel). 2024 Jun 6;11(6):694. doi: 10.3390/children11060694.

Não obstante ser uma doença genética, as manifestações do défice de alfa-1-antitripsina (DAAT) em idade pediátrica e em adultos são distintas. O enfisema pulmonar não é uma preocupação precoce, sendo o foco colocado na doença hepática e possuindo um espectro alargado, desde crianças assintomáticas, colestase neonatal transitória, até doença hepática severa com necessidade de transplante. Dada esta diversidade e dificuldade de prever o curso da doença em cada indivíduo, os autores propuseram-se assim a investigar possíveis fatores preditores de mau prognóstico.

Neste estudo foram assim analisados os processos de 45 crianças com DAAT, homozigóticos (Pi*ZZ) ou heterozigóticos compostos (uma mutação Z conjuntamente com outra mutação), seguidos em Gastrenterologia e Hepatologia Pediátrica de um hospital alemão. A amostra era equilibrada em termos de género, estando o genótipo ZZ presente em 87 % dos casos, seguido do SZ (11 %), com idade mediana de 9,1 anos. A maior proporção de doentes (67 %) apresentava-se sem doença ou doença hepática ligeira, sendo em 13 % dos casos considerada severa ou com necessidade de transplante.

As alterações analíticas (aumento de ALT e/ou Gama-GT) foram encontradas frequentemente em todos os graus de severidade de doença, tendo levado ao diagnóstico da mesma em 42 % dos casos. Todas as crianças com doença hepática severa ou transplantados exibiam esta alteração desde o nascimento; contudo, este aumento nos primeiros anos de vida não indicia necessariamente um mau prognóstico, uma vez que na maioria dos casos com alterações analíticas precoces ocorreu posteriormente uma normalização laboratorial.

A icterícia prolongada/colestase neonatal (IP/CN) parece ser um fator de mau prognóstico: todas as crianças transplantadas e 75 % daquelas com doença hepática severa tinham tido IP/CN. Não obstante, este parâmetro isolado é insuficiente para uma classificação fiável, pois esta apresentação foi também descrita numa percentagem substancial de casos com doença ligeira ou assintomática.

Por último, um dado curioso e que nos deve deixar alerta, embora presente em 44,7 % das crianças, a icterícia prolongada ou colestase neonatal apenas desencadeou a marcha diagnóstica de DAAT em 24,4 % dos casos. É assim importante realçar na comunidade médica as manifestações hepáticas do DAAT em idade pediátrica e baixar o limiar de testagem para a doença em qualquer criança com icterícia que se prolongue para além das 3 semanas de vida.