

Qual a importância dos testes genéticos nas doenças genéticas?

Autor do comentário: Dra. Maria João Silva. MD, Pneumologista, Hospital Santo André, Leiria.

Silva M.J.V., Seixas S., Canotilho M.J., Feijo S.

Pulmonology. 2023 Jan-Feb;29(1):77-78.

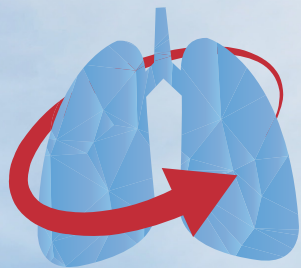
A deficiência de AAT (DAAT) é uma doença autossómica co-dominante causada por mutações no gene *SERPINA1* e que predispõe a patologia pulmonar como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).¹

Apresenta-se o caso de uma mulher, 46 anos, ex-fumadora (37 unidades-maço-ano) que foi encaminhada para consulta de Pneumologia com diagnóstico prévio de Síndrome de Sobreposição Asma-DPOC e DAAT com genótipo PI*MZ obtido em 2012. Descrevia dispneia (mMRC3), sibilância e tosse com expectoração diária, apesar de medicada com corticóide inalado e broncodilatador mas com mau controlo sintomático e exacerbações frequentes. Em tomografia computadorizada de tórax com enfisema centrolobular e panlobular e provas funcionais respiratórias com Volume Expiratório Forçado (VEF1)/Capacidade Vital Forçada (CVF) de 53 %, VEF1 60 % do previsto, pletismografia corporal com aumento do volume residual (217 % do previsto) e capacidade de difusão do monóxido de carbono moderadamente diminuída (45 % do previsto). O doseamento sérico de AAT por nefelometria era de 5 mg/dl.

Dada a incongruência entre sintomatologia, capacidade funcional e níveis de AAT com o fenótipo PI*MZ, o estudo genético foi repetido e realizada sequenciação do gene *SERPINA1* e obtido o genótipo PI*ZQ0, onde o alelo nulo foi causado por uma nova mutação, rotulada como Q0Leiria. Através do rastreio familiar foi possível identificar uma tia, 53 anos, não fumadora com o genótipo PI*SQ0Leiria com doseamento de AAT de 46 mg/dl e sem doença pulmonar.

Apesar de ambos os casos apresentarem valores de AAT abaixo do limiar protetor de 57 mg/dl apenas a doente fumadora apresentava compromisso da função pulmonar. A exposição ao tabaco é fator de risco para o surgimento e progressão de patologia pulmonar sem o qual, casos como o de PI*SQ0Leiria, poderiam não apresentar patologia.²

Destaca-se a necessidade da avaliação conjunta dos níveis de AAT, da clínica e dos testes genéticos em laboratório de referência que ofereça um algoritmo de diagnóstico que inclua fenotipagem, genotipagem e sequenciação do gene *SERPINA1*.



A sequenciação do gene *SERPINA1* permite a identificação de mutações não detetáveis através de outros métodos de diagnóstico atrasando assim, a possibilidade de terapêutica dirigida e intervenções precoces.

Referências:

1. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018;24:1-21.
2. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5).