

Os primeiros dados publicados do registo EARCO

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

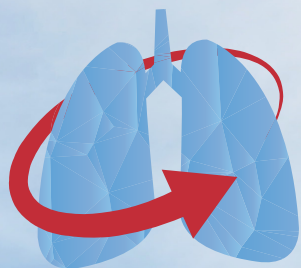
Marc Miravittles, Alice M Turner, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, José Luis López-Campos, Jan Chlumsky, Catarina Guimaraes, Juan Luis Rodríguez-Hermosa, Angelo Corsico, Cristina Martinez-González, José María Hernández-Pérez, Ana Bustamante, David G Parr, Francisco Casas-Maldonado, Ana Hecimovic, Wim Janssens, Beatriz Lara, Miriam Barrecheguren, Cruz González, Jan Stolk, Cristina Esquinas, Christian F Clarenbach.

Respir Res. 2022 Dec 16;23(1):352

Ao longo dos anos, vários países europeus tentaram criar registos nacionais para uma avaliação prospetiva dos doentes com DAAT. Também foi criado o Registo Internacional Alfa-1 (AIR) para agregar as informações dos vários registos, mas falhou pelo curto espaço de tempo de seguimento destes doentes. Nesse sentido, foi promovido pela European Respiratory Society a criação de registo internacional para registar dados prospetivos estruturados para perceber melhor a história natural da DAAT. Criou-se assim o registo EARCO (*European Alpha-1 Research Collaboration*), um estudo internacional, observacional e prospetivo com os objetivos de caracterizar os diferentes genótipos e investigar a história natural e o impacto de diferentes tratamentos, nomeadamente da terapêutica de reposição. Recentemente foram publicados os primeiros dados dos doentes incluídos entre fevereiro de 2020 a maio de 2022.

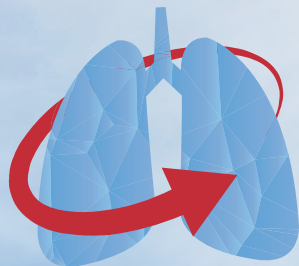
Dos 1044 indivíduos elegíveis para análise, o genótipo mais frequente foi o PI*ZZ (629, 60.2 %), seguido do PI*SZ (305, 29.2 %), PI*SS (41, 3.9 %) e outras variantes raras (69, 6.6 %). Em relação aos doentes PI*ZZ as doenças pulmonares mais frequentemente descritas foram o enfisema (57.2 %), a DPOC (55.9 %), as bronquiectasias (22 %) e a asma (14.1 %). O FEV1 medio foi de 66.9 % e a KCO 68 %. Um total de 190 (30 %) doentes PI*ZZ encontravam-se a fazer tratamento de reposição, 169 (88.9%) em regime hospitalar, sendo os esquemas mais usados 120 mg/kg/14d em 93 (48.9 %), 180 mg/kg/21d em 55 (28.9 %), 60 mg/kg/7d em 35 (18.4 %) e 2 doentes (1 %) com 250 mg/kg/28d. Estes doentes em terapêutica de reposição tinham alterações mais graves da função respiratória, mais exacerbações e pior qualidade de vida para além de que tinham mais frequentemente documentadas doenças respiratórias crónicas como a DPOC e o enfisema.

Cerca de 76 % PI*ZZ tinham valores concordante entre o FEV1 (%) e a KCO (%). Aqueles com atingimento apenas de FEV1 apresentavam mais frequentemente os diagnósticos de asma e bronquiectasias, aqueles com alteração apenas da KCO apresentavam mais frequentemente enfisema e doença hepática. Verificou-se em análise multivariada que a idade avançada, o sexo masculino, as exacerbações, o aumento de plaquetas e neutrófilos e a terapêutica de reposição estiveram associados a um FEV1 mais baixo. Aqui, mais uma vez se verificou o impacto das exacerbações na história natural da doença traduzida pelo FEV1, doentes com valores mais baixo de FEV1 têm risco aumentado de exacerbações assim como história de exacerbações mais frequentes aceleram o declínio do FEV1.



Observou-se ainda que níveis mais baixos de AAT correspondem a uma diminuição mais significativa de KCO (%) e não tanto do FEV1 (%), ou seja, níveis baixos de AAT condicionam alterações do parênquima pulmonar e não tanto alterações das vias aéreas. Ou então, doentes com FEV1 mais baixo podem ter uma inflamação sistémica mais importante com consequente elevação dos níveis séricos de AAT.

Esta primeira publicação sobre os dados do EARCO, que incluiu mais de 1000 doentes, mostra resultados sobreponíveis à de outras séries já conhecidas. Mas perceber a evolução da doença é um desafio e o seguimento a longo prazo é essencial. A este fim se propõe o EARCO cujo objetivo é perceber a história natural da DAAT sendo também uma plataforma para o desenvolvimento de outros estudos clínicos nesta área de investigação.



Será que todos os doentes com deficiência de alfa 1 antitripsina têm alterações espirométricas ou doença respiratória?

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

Hernandez Perez J.M., Suarez Sanchez J.J., Lopez Charry C.V., Ramallo Farina Y., Perez Perez

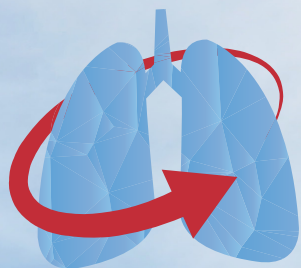
J.A. Turkish Thoracic Journal 2022 23:6 (376-382)

Cerca de 2 % dos doentes com DPOC têm deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT). A espirometria na DAAT mostra uma alteração ventilatória obstrutiva, com comprometimento funcional relacionado com a severidade e sobrevida da doença. Apesar desta relação bem estabelecida nos doentes com genótipo ZZ, o mesmo não está esclarecido quando ao genótipo MZ, com vários estudos a mostrar alterações espirométricas neste genótipo, nomeadamente em fumadores.

Este estudo teve como objetivos verificar se outros genótipos além do PiZZ têm aumento da prevalência de DPOC e quais as alterações espirométricas mais frequentes.

Nos resultados, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o genótipo PiZZ e vários parâmetros espirométricos como o FEV1 ($P < 0,0002$), FEV1/FVC ($p < 0,0002$) e FEF 25-75 % ($p < 0,0009$), mas também entre o genótipo PiSS e o FEV1 ($P < 0,024$), FEV1/FVC ($p < 0,001$) e FEF 25-75 % ($p < 0,001$). Quanto à associação entre genótipos e DPOC, verificou-se maior prevalência desta em indivíduos do sexo masculino, com mais idade, com hábitos tabágicos atuais ou passados, menores níveis séricos de alfa 1 antitripsina (AIAT), todos os genótipos exceto PiMZ e alterações espirométricas. Uma análise de regressão logística multivariada mostrou que os genótipos PiZZ e PiSS foram preditores de desenvolvimento de DPOC.

Os autores comentam que, para além da associação significativa entre o genótipo PiZZ e DPOC, também se verificou que os doentes com maior percentual de padrão obstrutivo foram aqueles com menores níveis de AIAT, com associação estatisticamente significativa. Também a associação do genótipo PiSS e a prevalência de DPOC são relevantes, ainda que este resultado deva ser observado com alguma cautela, dado o tamanho da amostra e a existência de estudos prévios com amostras maiores em que tal não se verificou. Neste estudo o genótipo PiMZ não mostrou associação significativa com DPOC, mas dentro destes subgrupo verificou-se que os indivíduos com peso baixo, tabagismo e com mais idade apresentaram um aumento de prevalência de doença respiratória.



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.

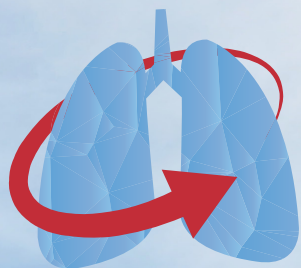
A deficiência de AAT (DAAT) é uma doença autossómica co-dominante causada por mutações no gene *SERPINA1* e que predispõe a patologia pulmonar como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).¹

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

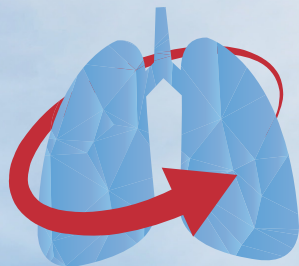
Destaca-se a necessidade da avaliação conjunta dos níveis de AAT, da clínica e dos testes genéticos em laboratório de referência que ofereça um algoritmo de diagnóstico que inclua fenotipagem, genotipagem e sequenciação do gene *SERPINA1*.



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).



Caracterização do Défice de Alfa1-Antitripsina diagnosticado em Idade Pediátrica num país de Alta Prevalência.

Autor do comentário: Dra. Cristina Gonçalves. MD, Pediatra, Hosp. Dona Estefânia, CHLC.

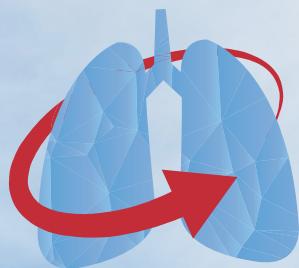
Christina Louise Winther, Sofie Nyrann, Rasmus Gaardskaer Nielsen, Morten Duno, Klaus Birkelund Johansen, Thora Wesenberg Helt, Vibeke Brix Christensen.

Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2022 75:5 (629-634)

O défice de alfa 1-antitripsina (DAAT) é a doença genética hepática mais comum em idade pediátrica. É particularmente frequente nos países do Norte da Europa. Nos anos 70, Sveger T. estudou uma coorte de RN suecos encontrando 2,6 % de portadores do alelo Z. Este estudo de Winther et al. descreve uma coorte de crianças diagnosticadas com DAAT num país nórdico, a Dinamarca, num período de 15 anos.

Os autores pretenderam caracterizar a doença do ponto de vista clínico e laboratorial ao diagnóstico, incluindo todas as crianças diagnosticadas com DAAT na Dinamarca no período estudado, não só os homozigotos para o alelo Z (ZZ), mas também os heterozigotos (MZ, SZ).

Foram incluídas 183 crianças, 36,6 % homozigotos ZZ. Dos heterozigotos, a larga maioria eram MZ. Tal como reportado na literatura, o diagnóstico foi efetuado na maioria dos casos nos primeiros meses de vida e na sequência de baixos níveis Alfa 1-antitripsina sérica (S-AAT) associados à icterícia neonatal prolongada, hiperbilirrubinemia ou detectados em rastreio familiar. Os autores verificaram que os níveis de S-AAT eram mais baixos, como esperado, nos homozigotos. Por sua vez, os níveis de ALT, GGT e Bilirrubina conjugada eram mais elevados nas crianças homozigóticas comparadas com os heterozigotos. Salienta-se que os níveis de bilirrubina eram significativamente mais baixos nas crianças abaixo dos 6 meses, o que pode ser justificado pela DAAT se manifestar nos lactentes frequentemente sob a forma de icterícia colestática. Um aspecto interessante é o facto de, ao diagnóstico, um grupo de crianças (8,3 %) apresentarem sintomas de asma. Este grupo tinha uma idade elevada quando comparado com as crianças sem estes sintomas. No entanto, os autores salientam que para perceber a importância deste achado ter-se-ia de avaliar prospectivamente a coorte de forma a perceber se as restantes crianças desenvolverão a mesma clínica respiratória. Por fim, os autores concluem sobre o potencial dos baixos níveis de AAT indicarem maior probabilidade de homozigotia ZZ, bem como a maior probabilidade de atingimento hepático nestas crianças face aos heterozigotos, o que parece expectável atendendo à diminuição da produção da proteína nestes indivíduos e à fisiopatologia da lesão hepática.



Apesar de não trazer conclusões inovadoras do ponto de vista clínico, este estudo destaca-se por ser uma coorte nacional de crianças diagnosticadas com DAAT num país de alta incidência.

Adicionalmente, alerta para a necessidade de dosear a S-AAT em lactentes com icterícia prolongada.

Referências:

1. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976;294:1316-21.
2. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis 2012;6:277-95.
3. Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. Semin Liver Dis. 2007;27:274-81.