

SUBDIAGNÓSTICO: UMA LIMITAÇÃO AO SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM DPOC ASSOCIADOS A DEFICIÊNCIA DE ALFA-1

Underdiagnosis: a limitation to the follow-up of patients with COPD associated with alpha 1 antitrypsin deficiency

Rafaela Feijó Henriques de Araújo¹; Marcus Vinicius Guerra Canto¹; Ana Maria Ataíde de Godoy Pedrosa¹; Bruna Rocha Menelau de Souza¹; Alina Farias França de Oliveira²

¹Discentes da Faculdade de Medicina de Olinda, ²Docente da Faculdade de Medicina de Olinda

RESUMO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é um distúrbio hereditário codominante autossômico raro que afeta principalmente os pulmões e o fígado. O único estudo brasileiro que relata a prevalência de DAAT estima que 2,8% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam essa deficiência. O objetivo deste relato de caso consiste em demonstrar a necessidade de investigar a DAAT em pacientes portadores de DPOC, evitando o subdiagnóstico e a não realização de medidas preventivas e de tratamento específico, que quando não implementados leva a desfechos prognósticos desfavoráveis.

Palavras-chave: DPOC; Alfa-1-antitripsina; Técnicas de genotipagem, Espirometria; Elastase neutrofílica.

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a rare autosomal codominant hereditary disorder that primarily affects the lungs and liver. The only Brazilian study reporting the prevalence of A1ATD estimates that 2.8% of patients with COPD have this deficiency. The objective of this case report is to demonstrate the need to investigate AATD in patients with chronic obstructive pulmonary disease, avoiding underdiagnosis and non-performance of preventive measures and specific treatment, which, when not implemented, leads to unfavorable prognostic outcomes.

Key words: COPD; Alpha-1-Antitrypsine; Genotypin techniques; Spirometry; Neutrophil elastase.

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é um distúrbio hereditário codominante autossômico raro que afeta principalmente os pulmões e o fígado. A alfa-1 antitripsina (AAT) faz parte da superfamília de inibidores de serinas proteases, a AAT é codificada pelo gene SERPINA1, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q32.1). Sua ação principal consiste em inibir inúmeras enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofílica e a protease-3.^{1,2}

Tem-se atribuído o enfisema pulmonar à deficiência de AAT pelo desequilíbrio na relação funcional protease-antiprotease, haja vista que níveis séricos reduzidos de AAT (ou moléculas disfuncionais) são insuficientes para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica e de outras agressões.^{2,4} Portanto, a lesão resultante pulmonar seria consequência do aumento dos fatores agressores (tabagismo, infecções, fatores ocupacionais) e/ou da redução dos mecanismos protetores (notadamente os níveis séricos de AAT), com desvio no equilíbrio, em favor da ocorrência de dano pulmonar

acelerado.³

No Brasil, os motivos para o subdiagnóstico da DAAT incluem o conhecimento médico insuficiente sobre a condição, sobre os testes necessários para o diagnóstico e a indisponibilidade dos mesmos.

O diagnóstico é firmado quando níveis séricos reduzidos de AAT são encontrados, seguido pela identificação de alelos específicos por fenotipagem e/ou genotipagem. O valor sérico normal da AAT se encontra entre 120-220mg/dl. No déficit grave esse valor é menor que 50mg/dL.^{2,3,4}

A AAT é um reagente de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) e a amiloide A, seus níveis plasmáticos aumentam em resposta a inflamação ou infecção. Um nível normal de PCR confirma que os níveis de AAT estão verdadeiramente, e não falsamente, elevados. Se o nível de PCR estiver aumentado, os níveis de AAT podem estar falsamente elevados, exigindo uma nova medição dos níveis de AAT em situação de estabilidade clínica.⁵

A fenotipagem proteica usa eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) para identificar as va-

riantes de AAT mais comuns (S, Z, M) na amostra. Embora a IEF seja o padrão ouro laboratorial para a detecção de variantes da DAAT, requer experiência na interpretação e apresenta limitações. Quando não permite o diagnóstico (variantes nulas, raras e muito raras), realiza-se genotipagem.⁵

A técnica de genotipagem usa sondas de PCR para identificar os alelos de DAAT mais comuns, principalmente S e Z. O sequenciamento gênico pode ser necessário na suspeita de variante nula ou deficiente que não S ou Z. Os métodos de genotipagem rápida podem ser usados para a pesquisa dos alelos mais comuns, PiS e PiZ, embora haja possibilidade de diagnóstico incorreto porque esses métodos não incluem alelos raros ou nulos. A análise molecular com sequenciamento direto do gene SERPINA1 pode ser usada para identificar alelos raros, variantes nulas e caracterizar novas variantes.⁵

Um desses testes disponíveis no Brasil é o teste de genotipagem A1AT, que analisa simultaneamente as 14 mutações mais prevalentes da DAAT usando DNA extraído de swab bucal ou de sangue em papel-filtro.⁵

Praticamente 80% dos pacientes são identificados através da investigação de sintomas respiratórios, enquanto, em apenas 3% dos casos, o diagnóstico deve-se à doença hepática.³

Sabendo-se que a prevalência de mutações encontradas nos genes da AAT em pacientes com DPOC é em torno de 1-3%, o presente caso reúne vários aspectos clínicos e de exames de imagem de um paciente com diagnóstico confirmado de DPOC precoce e de longa data, o qual não havia sido triado para DAAT.¹

O objetivo deste relato de caso consiste em demonstrar a necessidade de investigar DAAT em pacientes portadores de DPOC, evitando o subdiagnóstico e a não realização de medidas preventivas e de tratamento específico, que quando não implementados leva a desfechos prognósticos desfavoráveis.

RELATO DE CASO

Paciente sexo masculino, 63 anos com antecedentes pessoais de HAS, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) leve, e dispnéia importante aos esforços. Diagnosticado com DPOC há 30 anos; Ex tabagista com carga tabágica de 80 maços/ano, abstinência há 10 anos. Encaminhado em 03/12/2019

ao Serviço de Pronto Atendimento do Hospital dos Servidores do Estado.

Na urgência apresentava piora da dispnéia, e da tosse produtiva com expectoração amarelo/esverdeada, agora em maior quantidade. Ao exame físico, paciente dispnéico (2+/4+), com S_O2p: 89-90% em ar ambiente, FC:116 bpm, PA: 190 X 110 mmHg e Temp: 37,5 graus °C. Na ausculta respiratória evidenciava-se presença de murmúrio vesicular universalmente diminuído com estertores grossos em bases e sibilos expiratórios difusos discretos.

Em sua história pregressa havia 4 internamentos prévios por exacerbação da DPOC no último ano, sendo o episódio mais recente há 2 meses. Já era acompanhado por pneumologista, e vinha em uso de Salmeterol 50mcg/ Fluticasona 500mcg 2x ao dia via inalatória e Tiotrópio 2,5 mcg 2 jatos inalados, 1x/dia. Usava broncodilatador de curta ação (SABA) sob demanda, e o mesmo relatava fazer uso diário, 4 a 6 tomadas ao dia.

Trazia uma tomografia computadorizada do tórax datada do mês 10/2019 evidenciando: alterações enfisematosas centrolobulares e parasseptais, nos campos superiores associadas a múltiplas outras alterações enfisematosas em bases, com distorção arquitetural em lobos inferiores, médio e língula, presença de fibroatelectasias e bronquiectasias em lobos inferiores.

No exame espirométrico realizado no mês 09/2019 foi observado: CVF: 1,32 (34%), VEF1 0,65 (21%), VEF1/CVF 49,2 (62%) pré broncodilatador e, CVF 1,39 (36%), VEF1 0,77 (25%), VEF1/CVF 55,4 (69%) pós broncodilatador. Resultado que caracteriza distúrbio ventilatório obstrutivo grave com CVF reduzida, sem resposta variável ao broncodilatador.

Com hipótese diagnóstica de DPOC exacerbado, foi admitido e iniciado antibioticoterapia ampla com piperacilina + tazobactam devido a história de internamentos prévios, junto com demais condutas para uma exacerbação infecciosa da DPOC. Devido aos achados tomográficos e gravidade da evolução do paciente, foi realizada através de coleta de swab oral, teste de genotipagem para DAAT e sua dosagem sérica.

Na enfermaria, evoluiu com melhora da dispnéia, voltando ao seu padrão basal de dispnéia aos moderados esforços (mMRC:03), e com melhora da tosse e da expectoração.

Melhorado do quadro da admissão, recebeu alta com bom estado geral, sem sinais de infecção ou queixas, com hábitos fisiológicos preservados e boa aceitação alimentar via oral.

Retornou a consulta ambulatorial no dia 26/12/2019, com resultado da dosagem de alfa-1 antitripsina sérica e teste genotípico, que confirmou a hipótese diagnóstica de DAAT com genótipo PI*ZZ. Após reavaliação do caso, foi associado ao tratamento já em uso, a reposição de alfa 1 antitripsina, por via venosa, dose semanal, com melhora clínica do paciente que em 1 ano de acompanhamento, não apresentou mais exacerbações e evoluiu estável.

Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Olinda sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº. 50086721.3.0000.8033.

COMENTÁRIOS

A DAAT é considerada a causa genética mais importante de distúrbios respiratórios em adultos, principalmente a DPOC em seu fenótipo enfisematoso. É causada por várias mutações no gene SERPINA1 e tem inúmeras implicações clínicas.¹

Sabe-se que a taxa de declínio da função pulmonar em fumantes com DPOC associado a DAAT - é consideravelmente maior do que a observada na DPOC repleta de AAT. Isto ocorre em razão aos efeitos combinados da fumaça do cigarro na redução da atividade antiproteínase da molécula de AAT e na promoção e proliferação da infiltração inflamatória pulmonar.⁶

Existe um banco de dados limitado de indivíduos afetados pela DAAT em todo o mundo e durante muito tempo foi considerada na Europa, como uma doença de indivíduos brancos e seus descendentes. Apesar disso, os estudos mais recentes demonstram que essa doença é encontrada em várias populações de negros africanos, árabes e judeus no Oriente Médio, brancos na Austrália / Nova Zelândia, Europa e América do Norte, asiáticos centrais, do extremo leste e do sudeste.⁷ Estudos epidemiológicos estimam que DAAT afeta 1 em cada 2.000 a 5.000 indivíduos nascidos vivos. O único estudo brasileiro que relata a prevalência de DAAT estima que 2,8% dos pacientes com DPOC apresentam essa deficiência. O estudo Platino mostrou que, na cidade de São Paulo, 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais tinham DPOC, indicando que provavelmente

há um grande número de pacientes com DAAT não diagnosticada.³

Os critérios para a suspeição e investigação de DAAT incluem: todo paciente com diagnóstico de DPOC, principalmente os com início precoce do enfisema (menos de 45 anos); bronquiectasia de causa desconhecida; adultos com asma com um padrão obstrutivo progressivo ou que apresentem evidências de enfisema; pacientes consanguíneos de pacientes com DAAT; indivíduos com familiares com tosse e dispnéia crônica; indivíduos com doença hepática crônica desconhecida; indivíduos com ausência de pico de alfa-1 glicoproteína e aqueles com paniculite e vasculite de causa desconhecida.^{1,8,9}

O paciente analisado em questão, tinha diagnóstico estabelecido para DPOC desde os 33 anos de idade com sintomatologia grave e tomografia de tórax (TC) com achados de enfisema difuso e em bases pulmonares. Apesar disso, não havia sido realizada uma triagem para a detecção de DAAT, ocasionando o não diagnóstico durante 30 anos.

Em razão do perfil entre um paciente apenas portador de DPOC e um DPOC associado a DAAT apresentarem diferenças patobiológicas, ocorre a produção de histórias naturais, prognósticos e respostas diferentes ao tratamento. Logo, o diagnóstico precoce da DAAT modifica a história natural da doença melhorando dramaticamente os desfechos dos pacientes através de medidas preventivas e da identificação de candidatos a terapia específica.⁵

Assim, frente a identificação precoce da DPOC-DAAT faz-se necessário a terapia usual com cessação do tabagismo, vacinação, uso de broncodilatadores, reabilitação e oxigenoterapia domiciliar de longa duração, quando indicada. Além da terapia específica por meio da reposição de AAT com a administração de AAT purificado concentrado de plasma humano em grupos indicados.⁹ Portanto, é atribuído um alto valor a necessidade de analisar a história clínica e investigar a hipótese diagnóstica da DAAT.⁶

REFERÊNCIAS

1. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. (2008). Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(7), 514–527. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18695797/>
2. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. (2005). Emphysema in α 1-Antitrypsin Deficiency. *Treatments in Respiratory Me-*

- dicine, 4(1), 1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15725045/>
3. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanga IT, Fritscher L, Jardim JR. (2016). Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 42(5), 311–316. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132016000500311&lng=en&tlng=en
 4. Cruz TF, Costa CH. (2017). Deficiência de alfa-1 antitripsina: uma condição subdiagnosticada. *Pulmão RJ* ; 26(1): 29-32, Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-883597>
 5. Jardim JR, Maldonado FC, Fernandes FLA, Castellano MVC, Durán MT, Miravittles M. (2021). Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol. 47, número 3. Available from: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3511/pt-BR/atualizacao-e-perspectivas-futuras-para-o-diagnostico-da-deficiencia-de-alfa-1-antitripsina-no-brasil>.
 6. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Teckman J, et al. (2016). The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 3(3), 668–682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762/>
 7. De Serres FJ. (2002). Worldwide Racial and Ethnic Distribution of α 1-Antitrypsin Deficiency. *Chest*, 122(5), 1818–1829. Available from: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)49974-X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)49974-X/fulltext)
 8. Felisbino MB, Fernandes FLA, Nucci MCNM, Pinto RMC, Pizzichini E, Cukier A. (2018). The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsine gene mutations at a referral center in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(5): 383-389. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-975940>
 9. Godoy I. (2016). Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: does it prevent or improve the course of COPD? *J. bras. pneumol*; 42(5): 307-308, Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-797946>