

Défice de Alfa 1 Antitripsina – A Propósito de Um Caso Clínico

— Sara Ventura*, Braulio Gomes*, Rafael Silva*, Mercedes Agúndez**, Dilva Silva**, Ana Figueiredo**, Adriano Rodrigues*** —

Resumo

O défice de alfa-1-antitripsina é uma doença hereditária autossómica co-dominante que se caracteriza pela redução ou produção anómala da proteína alfa-1-antitripsina. Esta alteração pode levar a presença de enfisema pulmonar ou hepatopatia. Os autores apresentam um caso clínico de diagnóstico tardio seguido de uma breve revisão teórica de abordagem da doença.

Abstract

Alpha-1-antitrypsin deficiency is an autosomal co-dominant hereditary disease characterized by reduced or abnormal production of the protein alpha-1-antitrypsin. This change can lead to lung emphysema or liver disease. The authors present a clinical case of late diagnosis followed by a brief theoretical review of the management of this disease.

INTRODUÇÃO

A Deficiência de Alfa1-Antitripsina (AAT) é a doença hereditária mais prevalente entre os indivíduos de origem caucasiana.

Trata-se de uma patologia autossómica codominante, que condiciona uma progressiva destruição da arquitetura do parênquima pulmonar, com aparecimento de enfisema, sobretudo a nível dos lobos inferiores. São motivos de suspeição clínica a presença de enfisema de início precoce (< 45 anos), na ausência de factor de risco identificável ou de predomínio basal, na doença hepática não esclarecida, bronquiectasias de etiologia não esclarecida, história familiar de enfisema e doença hepática, vasculite ANCA-c positiva e paniculite necrotizante. A sintomatologia respiratória é, na maioria dos casos, inespecífica, e o estudo imagiológico revela-se essencial no diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Doente de 73 anos, género masculino, reformado de resineiro com quadro de dispneia progressiva para pequenos esforços, com cerca de 1 mês de evolução, acompanhado de tosse com expectoração de características mucosas.

Recorre ao serviço de urgência (SU) por agravamento da dispneia. Negava febre, sintomas constitucionais, queixas algicas, alterações gastrointestinais ou genitourinárias. Ao exame objectivo salientava-se a polipneia em ar ambiente, com tiragem intercostal simétrica. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular, globalmente diminuído e praticamente abolido na metade inferior do hemitórax direito, sem ruídos adventícios e timpanismo à percussão. Auscultação cardíaca arritmica, sem sopros audíveis. Avaliados os parâmetros vitais salientando-se uma taquicardia arritmica 130-140 bpm e saturações periféricas de 85% (FiO2 21%). Realizados exames complementares de diagnóstico com resultados expostos no Quadro I e

internado para consolidação terapêutica e esclarecimento de alterações radiológicas.

O doente cumpriu amiodarona com resolução da taquiarritmia e oxigenoterapia com melhoria da clínica respiratória. No internamento realizou TAC torácica que revelou “enfisema centrilobular difuso, com inúmeras bolhas enfisematosas, com distribuição apico-caudal, a maior localizada no lobo médio com 18 cm de maior eixo, à qual corresponde a área de hipertransparência observada na radiografia do tórax. Há atelectasia de todo o lobo inferior direito. À esquerda refere-se a presença de uma bolha no terço médio do hemitórax, com 42 mm a qual apresenta nível líquido. Derrame pleural bilateral, tendo à direita aspecto mais loculado” (Figura 2 - A, B e C).

QUADRO I - Exames analíticos no Serviço de Urgência.

Exames analíticos no Serviço de Urgência

Gasimetria arterial: (FiO2 21%): pH 7.47, PaCO2 49 mmHg, PaO2 50 mmHg, HCO3 33, SatO2 84%

Hemograma: Hb 15.3 g/dL, Leucócitos 5060/μL, Plaquetas 150x103/μL

Bioquímica: Ureia 10.3 mmol/L, Creatinina 97.3 μmol/L, Na+ 142,6 mmol/L, K+ 4.76 mmol/L, PCR 1.8 mg/dL, CPK 57 U/L, Troponina I 0,216 ng/mL

ECG: traçado compatível com FA com resposta ventricular rápida (FC 130-140 bpm)

Radiografia de Tórax: Alterações radiológicas a esclarecer: hipertransparência na metade inferior direita, derrame pleural bilateral, mais evidente à direita, imagem nodular no campo médio para hilar esquerda com nível líquido no seu interior (Figura 1)

* Interno complementar de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra.

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra.

*** Director de Serviço de Medicina Interna B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra.

Foi realizada broncofibroscopia para melhor esclarecimento da lesão nodular e aspiração de líquido para microbiologia. A broncofibroscopia revelou: cordas vocais móveis e simétricas. Carina afilada e centrada. Secreções mucosas em pouca quantidade e alguns mucocelos na árvore brônquica esquerda. Brônquio intermediário patente sem secreções, variante do normal (presença de brônquio subsuperior à direita).

Dos restantes exames complementares, destacam-se hemoculturas negativas, pesquisa de BK na expectoração negativa; serologia VIH 1/2: negativa. Microbiologia de aspirado com coloração de Ziehl-Neelsen negativa, pesquisa de micobactérias por biologia molecular e cultura negativas para *Mycobacterium tuberculosis*; pesquisa para aeróbios com flora bacteriana múltipla e cultura negativa para fungos.

Dadas as características da TAC torácica e na ausência de factor de risco identificado, foi pedido doseamento de alfa1-antitripsina cujo resultado foi de 0,60 g/L (N: 0,9-2,0 g/L) com Imunofenotipagem: Genótipo M1Z.

O doente teve alta para o domicílio medicado com brometo de tiotrópio, indacaterol e oxigenoterapia, tendo sido orientado para a consulta de Pneumologia. Compareceu a consulta e fez provas de função respiratória que revelaram padrão restritivo. Faltou e recusou outros exames complementares. Os filhos foram convocados para rastreio, consulta de seguimento e aconselhados a evicção de factores de risco.

DISCUSSÃO

O gene responsável pela proteína alfa-1-antitripsina está localizado no cromossoma 14q32.1 (SERPINA). Este gene caracteriza-se por grande polimorfismo identificando-se por electrofore-



FIGURA 1 - Radiografia de tórax na admissão do doente no Serviço de Urgência.

se mais de 70 variantes. O conjunto dessas variantes é denominado Pi (*protease inhibitor*). Das variantes identificadas apenas 30 parecem ter significado patológico e são classificadas conforme a sua velocidade de migração electroforética. O alelo normal presente em mais de 90% dos indivíduos é PiM. Os alelos deficientes presentes mais frequentes são PiS (50 a 60%) e PiZ (10 a 20%). Os alelos S e Z codificam proteínas anormais que polimerizam no fígado ficando retidas no hepatócito. O défice de alfa 1 antitripsina confere uma predisposição para desenvolvimento de várias patologias ao longo da vida, principalmente enfisema pulmonar e diversos tipos de hepatopatias. As hepatopatias estão relacionadas com acumulação intrahepática de polímeros e por outro lado o desenvolvimento de enfisema é favorecido pelas baixas concentrações de A1T, insuficientes para proteger o tecido conjuntivo do pulmão dos efeitos destrutivos das proteases.

Na prática clínica o fenótipo ZZ (96%) é o que está mais associado a doença pulmonar grave

com valores de A1T < 50g/ml. Existem outras variantes raras, denominadas genericamente M-like e S-like e raríssimos fenótipos nulos. Estima-se que 3,4 milhões de indivíduos mundialmente apresentam fenótipos PiZZ, PiSS e PiSZ.

No entanto são vários os artigos que salientam que a sua prevalência poderá ser superior à objectivada pois é uma patologia subdiagnosticada. Na península ibérica a variante S é predominante.

Existe uma enorme variabilidade de idade da sintomatologia inaugural. Este facto relaciona-se com a presença de vários polimorfismos genéticos que conferem clínica variável, assim como factores ambientais, exposição, antecedentes de infecções respiratórias, hábitos tabágicos e as próprias comorbilidade do individuo tais como a hiperreactividade brônquica ou asma. O início surge raramente antes dos 25 anos. Em indivíduos fumadores com défice grave os sintomas surgem pelos 35-40 anos de idade enquanto os não fumadores uma década mais tarde. A sintomatologia é semelhante às outras patologias com afecção pulmonar, sendo a dispneia o sintoma mais frequentemente associado (80-90%). Cerca de 70% refere sibilância e 40% tosse. A dispneia surge de uma forma insidiosa tendo o doente capacidade de compensação gradual, levando a um atraso diagnóstico. A sintomatologia é típica de DPOC excepto pelo surgimento cerca de 10-15 anos mais precoce e com consumo tabágico inferior à população com DPOC.

Em relação aos exames complementares de diagnóstico, a radiografia de tórax e a TAC revelam um padrão de enfisema panlobular difuso de predomínio basal. Cerca de 25% dos doentes apresentam também bronquiectasias.



FIGURA 2 - Imagens de TAC torácica realizada no contexto de internamento para esclarecimento diagnóstico.

A nível de padrão ventilatório o mais frequente é o obstrutivo, apresentando alguns doentes prova broncodilatadora positiva e hipereatividade brônquica.

A determinação dos valores de A1T deve ser realizados em indivíduos com DPOC, adultos com bronquiectasias, asma do adulto, familiares consanguíneos de indivíduos com DA1T conhecidos, clínica de dispneia e tosse em vários membros da família, hepatopatia de causa desconhecida, diminuição do pico de alfa 1 proteína no proteinograma, paniculite ou vasculite de causa desconhecida.

O tratamento do doente com défice de A1T com manifestações respiratórias é sobreponível ao do doente com DPOC sem este défice. A terapêutica broncodilatadora, vacinação preventiva para o vírus da influenza e para o pneumococo, prescrição de oxigenoterapia domiciliar, de acordo com critérios estabelecidos e reabilitação respiratória são o tratamento transversal a todos os doentes. A corticoterapia inalatória está indicada em doentes com hiperreatividade brônquica.

A terapêutica substitutiva é o tratamento de eleição dado que melhora o prognóstico da doença ao diminuir agudizações e estabilizar a função respiratória. Os critérios de administração de A1T são os indivíduos menores de 18 anos, concentrações séricas < 35% do normal, fenótipo PiZZ ou outras variantes deficitárias, não fumadores durante > 6 meses, FEV < 80% ou FEV/FVC < 70%, perda acelerada de função

pulmonar, boa adesão terapêutica, ausência de défice de IgA. Trata-se de uma terapêutica com custos elevados e, dado ser um produto derivado do plasma humano, a sua disponibilidade apresenta algumas limitações.

Obtiveram-se respostas favoráveis com poucos efeitos secundários com doses de A1T de 60 mg/kg de peso corporal administrados semanalmente.

No doente idoso, dado o risco de aparecimento de patologia hepática, está indicado proceder à monitorização da função hepática, realização de ecografia e de serologias para vírus hepatotrópicos.

O rastreio dos familiares é aconselhado pois possibilita o diagnóstico precoce, aumentando, assim, a esperança e a qualidade de vida através de tratamento específico, permitindo, também, a modificação de factores ambientais prejudiciais.

CONCLUSÃO

O défice de a1-AT é uma doença subdiagnosticada, devido ao atraso entre o início dos sintomas respiratórios e o diagnóstico definitivo. Destaca-se neste doente a idade tardia de diagnóstico de uma doença genética e a grande evolução de doença, com marcada destruição parenquimatosa, relacionada com a pouca recorrência a assistência médica. O doente teve pouco benefício após diagnóstico da doença, dada a sua limitação respiratória e a fraca ade-

são à terapêutica. É importante referir que, no entanto, os filhos e restantes familiares puderam assim ser sinalizados, rastreados e informados da probabilidade de padecerem desta alteração genética e assim de uma forma mais precoce ser diagnosticada. ▀

Correspondência:

Sara Ventura

Medicina Interna B

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral

Quinta dos Vales

3041-801 S. Martinho do Bispo

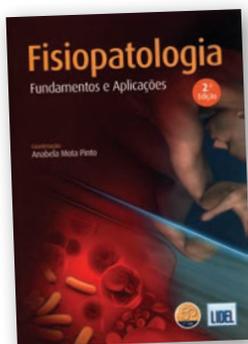
Coimbra

E-mail: sara.ventura@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Sónia Serra, Graça Banha: Défice de alfa-1 antitripsina. A propósito de dois casos clínicos Vol XIV Nº 2 Março/Abril 2008, Revista Portuguesa de Pneumologia.
- Beatriz Lara: EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina, Arch Bronconeumologia. 2010; 46 (Supl 4): 2-8.
- Rafael Vidala, Ignacio Blancob, Francisco Casasc, Rosend Jardid, Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina; Arch Bronconeumologia. 2006; 42 (12): 645-59.
- E. Ansótegui Barrera, Enfermedades genéticas bronquiales y pulmonares, Medicine. 2010; 10(64): 4408-14.
- R. Malo de Molina Ruiz, M. Valle Falcones y P. Ussetti Gil, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Medicine. 2014; 11(65): 3849-60.

LIVROS · BOOKS



FISIOPATOLOGIA – FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES

Coordenação ▶ Anabela Mota Pinto

Editor ▶ Lidel (www.lidel.pt) (ISBN: 978-989-752-008-2)

Nesta obra, os mecanismos da doença são explorados nas áreas do conhecimento médico básico e aplicado. Os autores tiveram o cuidado de utilizar uma linguagem adequada a estudantes de Medicina e Medicina Dentária, mas tiveram também em conta todos os que estão envolvidos em áreas da saúde e das ciências da vida para que a possam ler e manusear sempre que pretenderem aprofundar ou rever os seus conhecimentos de Fisiopatologia.(...)

Na prática clínica e durante o estudo médico, a Fisiopatologia é um tronco comum às diferentes especialidades médicas. Constitui um bloco de conhecimento científico, ideias e métodos de investigação essenciais para a compreensão e prática de uma Medicina Baseada na Evidência, sujeita a modificações contínuas e a uma expansão de conceitos, feitas à luz dos novos métodos laborato-

riais e de conhecimento da doença. Não é, pois, sinónimo do estudo da morfologia dos tecidos e órgãos considerados doentes, mas, sim a compreensão de como surge e se desenvolve a doença, desde os níveis elementares da célula até às alterações dos órgãos e sistemas.

(continua na página 22...)