

Deficiência de alfa1 antitripsina: relato de caso

Alpha1 antitrypsin deficiency: case report

Yara Abrão Vasconcelos¹, Cristina Mara Nunes de Paula Coelho², Lucélia Paula Cabral Schmidt³

DOI: 10.5935/2238-3182.20150085

RESUMO

Este relato alerta para a deficiência de alfa1 antitripsina em neonato, que se apresentou como síndrome colestática. Seu subdiagnóstico constitui-se em importante limitação para o seu reconhecimento e tratamento adequado. A boa evolução ocorre em cerca de 50% dos pacientes. Associa-se, na maioria das vezes, a acometimento extra e intra-hepático e ausência de manifestações clínicas que indiquem o seu diagnóstico. A deficiência de alfa1 antitripsina está entre as doenças que precisam ser excluídas frente à colestase neonatal.

Palavras-chave: Deficiência de alfa 1-Antitripsina; alfa 1-Antitripsina; Colestase; Recém-Nascido.

ABSTRACT

This report draws attention to the alpha 1 antitrypsin deficiency in newborns presented as a cholestatic syndrome. Its sub-diagnosis constitutes a major constraint for recognition and appropriate treatment. Good outcomes occur in approximately 50% of patients. It is associated in most cases, to extra and intra-hepatic involvement and the absence of clinical signs that indicate its diagnosis. The alpha 1 antitrypsin deficiency is among the diseases that need to be excluded when facing neonatal cholestasis.

Key words: alpha 1-Antitrypsin Deficiency; alpha 1-Antitrypsin; Cholestasis; Infant, Newborn.

INTRODUÇÃO

A síndrome colestática do lactente é dos maiores desafios diagnósticos da hepatologia pediátrica, existindo sob essa denominação várias afecções clínicas e cirúrgicas. A deficiência de alfa1 antitripsina (A1AT) é a doença genética mais frequente da infância. É distúrbio autossômico recessivo que ocorre em um a cada 2.000-3.000 nascidos vivos.^{1,2} O primeiro caso foi descrito no ano de 1963 por Laurell e Eriksson.³⁻⁵

Apenas 10 a 15% das pessoas acometidas desenvolvem doença hepática, o que representa a principal causa genética de hepatopatia com necessidade de transplante hepático.^{2,6} A lesão hepática está associada, na maioria dos casos, ao genótipo PiZZ; ocasionalmente ao PiSZ e raramente ao PiMZ.⁶

Este relato apresenta a deficiência de alfa1 antitripsina observada em neonato internado no Hospital Universitário (HU/CAS-UFJF), sendo descritas as suas manifestações clínicas com o objetivo de alertar para as alterações associadas e sua abordagem.

Recebido em: 16/07/2014
Aprovado em: 27/07/2014

Instituição:
Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do
Hospital Universitário da UFJF
Juiz de Fora, MG – Brasil

Autor correspondente:
Yara Abrão Vasconcelos
E-mail: yaraavasconcelos@gmail.com

RELATO DE CASO

METAS, feminino, nascida em 1º/11/2011, de parto cesáreo, indicado por sofrimento fetal agudo, com 41 semanas de vida intrauterina. O peso de nascimento foi de 2.925 g e o pré-natal transcorreu sem intercorrências. Triagem neonatal normal.

A mãe percebeu acolia fecal e colúria desde os primeiros dias de vida; e aos 15 dias após seu nascimento surgiu icterícia. Com um mês de idade, na primeira consulta de puericultura, foi identificada colestase (dosagens de bilirrubinas na Tabela 1) e iniciada propedêutica para seu esclarecimento. As sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes I e II, hepatites A, B e C foram negativas (Tabela 2). A ultrassonografia de abdome não evidenciou vesícula, sugerindo atresia de vias biliares extra-hepáticas. A dosagem das proteínas também foi realizada (Tabela 3).

Em 8/12/2011, foi internada para investigação da síndrome colestática no Hospital Regional Doutor João Penido (HRJP/FHEMIG), em Juiz de Fora. Por dificuldades técnicas e urgência no esclarecimento diagnóstico, optou-se pela avaliação intraoperatória, quando foram realizadas colangiografia e biópsia hepática. A colangiografia foi normal, descartando a possibilidade de atresia de vias biliares. A biópsia hepática evidenciou: alterações degenerativas e regenerativas de rara transformação em células gigantes, colestase moderada predominantemente intracitoplasmática e em hepatócitos periportais e ausência de obstrução biliar, caracterizando hepatite neonatal.

No dia 17/01/12, 40 dias após o procedimento cirúrgico o valor da alfa1antitripsina sérica era de 60 mg/dL (VR: 140-320), sendo identificado o fenótipo PiZZ.

A paciente continua sob acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica. Esta descrição foi precedida da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Tabela 1 - Valores das bilirrubinas séricas identificadas desde o primeiro e seguidas até o quinto mês de vida da paciente METAS internada no Hospital Regional Doutor João Penido (HRJP/FHEMIG), em Juiz de Fora, Minas Gerais entre 2011 a 2012

Bilirrubinas	Datas					
	06/12/2011	18/12/2011	17/1/2012	19/1/2012	31/1/2012	16/4/2012
Total	8,38	14,2	10,38	5,65	3,9	0,58
Direta	6,35	9,7	6,99	3,62	3,2	0,3
Indireta	2,03	4,5	3,39	2,03	0,7	0,28

Tabela 2 - Valores de várias sorologias identificadas ao final do primeiro ano de vida da paciente METAS internada no Hospital Regional Doutor João Penido (HRJP/FHEMIG), em Juiz de Fora, Minas Gerais entre 2011 a 2012

Marcadores de	Sorologias
Hepatite A	Anti HAV IgG- negativo, Anti HAV IgM negativo
Hepatite B	Hbs Ag- negativo, AntiHbs- positivo, Anti Hbc IgM- negativo, Anti Hbc Total- negativo, Ag Hbe- negativo, Anti Hbe- negativo
Hepatite C	HCV Ac negativo
Rubéola	IgG indeterminado, IgM- negativo
Toxoplasmose	IgG negativo, IgM negativo
Citomegalovírus	IgG positivo, IgM negativo
Herpes 1 e 2	IgG negativo, IgM negativo

Tabela 3 - A dosagem das proteínas séricas identificadas na paciente METAS cerca de 30 e 60 dias após seu nascimento, internada no Hospital Regional Doutor João Penido (HRJP/FHEMIG), em Juiz de Fora, Minas Gerais entre 2011 a 2012

Proteínas Séricas	Identificadas após o Nascimento (mês)	
	1	2
Total	5,85	5,6
Albumina (A)	3,7	3,1
Globulina (G)	2,15	-
Relação A/G	1,72	-

DISCUSSÃO

A deficiência de alfa1antitripsina (A1AT) é dos distúrbios congênitos mais comuns em caucasianos e brancos, sendo a variante Z praticamente ausente em orientais e indivíduos da etnia negra.⁵

A A1AT é codificada pela serpin1, gene localizado no braço longo do cromossoma 14, em que numerosos polimorfismos foram identificados.⁷ Sua principal função é a atividade de antiprotease, enquanto a da A1AT é a inibição da elastase neutrofílica, da proteínase 3 e da catepsina G (proteases liberadas pelos neutrófilos durante o processo infeccioso).^{2,5}

O M é o alelo normal para formação da alfa1antitripsina e existem mais de 80 variantes de mutações para este gene.^{8,9} O alelo Z resulta da mutação de glutamato para a lisina, enquanto o alelo S produz a mutação de glutamato para valina. Em indivíduos com genótipos SS, MZ e SZ, os níveis séricos de A1AT são reduzidos para 40 a 60% dos níveis normais. Entre as pessoas não tabagistas, essa concentração de A1AT é quase sempre suficiente para proteger os pulmões dos efeitos da elastase.⁸ Por outro lado, entre os indivíduos com genótipo ZZ, os níveis de A1AT são geralmente inferiores a 15% do valor da normalidade, e esses pacientes podem desenvolver doença pulmonar em idade jovem. Além disso, indivíduos com o genótipo ZZ podem desenvolver doenças hepáticas associadas à secreção diminuída de A1AT e seu consequente acúmulo no fígado, observadas nos primeiros 20 anos de vida.¹⁰ Portanto, pacientes com deficiência de alfa1antitripsina podem cursar com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumotórax, bronquiectasia, asma, enfisema panacinar e hepatopatias diversas como hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular.⁸

Observa-se, em aproximadamente 10% das crianças com fenótipo proteína Z, icterícia obstrutiva prolongada, e cerca de 2% dessas crianças evoluem com insuficiência hepática e necessitam de transplante de fígado. Com o aumento da idade, existe alto risco de hepatopatias.¹¹ A doença hepática associada à deficiência de A1AT também pode ser descoberta no final da infância ou no início da adolescência, quando se observa distensão abdominal devido à hepatoesplenomegalia ou ascite, esplenomegalia ou tem hemorragia digestiva alta causada por varizes de esôfago.¹⁰

Várias hipóteses são aventadas para justificar a patogênese do dano hepático causado pela deficiência de A1AT, destacando-se as teorias:

- **de imunidade:** em que a lesão do fígado resulta de resposta imunológica anormal aos antígenos hepáticos;
- **da acumulação (mais aceita):** o dano hepático é justificado pelo acúmulo de moléculas mutantes de alfa1antitripsina nas células do fígado.¹

A mutação ocorre na substituição de lisina por ácido glutâmico na posição 342, o que resulta em dobradura anormal da molécula. A proteína mutante, denominada ATZ, apresenta tendência aumentada à polimerização, retenção de A1AT nos hepatócitos, formando agregados insolúveis no retículo endoplasmático rugoso.^{1,12} A deficiência também está associa-

da a glóbulos Schiff diástase-resistente em alguns dos hepatócitos. Não está definido por que muitos hepatócitos não apresentam esses glóbulos, os chamados hepatócitos globulares-desprovido.¹²

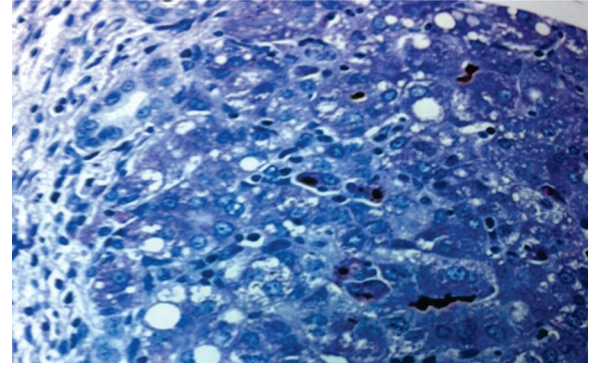


Figura 1 - Estudo histopatológico hepático: Alargamento dos espaços porta, proliferação dos ductos biliares, plugs biliares nos canaliculos, desorganização da arquitetura hepática e leve esteatose.⁵

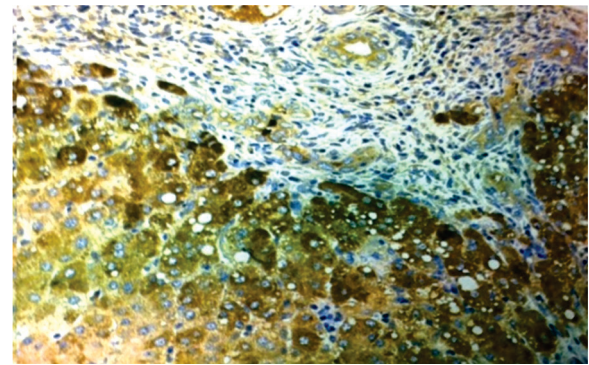


Figura 2 - Imunohistoquímica: Os glóbulos de A1AT são observados sobretudo nos hepatócitos próximos ao espaço porta.⁵

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

O diagnóstico é estabelecido por determinação do genótipo da A1AT no soro em foco isoelétrico ou por eletroforese em ágar e pH ácido. O genótipo deve ser determinado em casos de hepatite neonatal ou doença hepática crônica inexplicável em crianças mais velhas, adolescentes e adultos. Isso é particularmente importante no período neonatal, porque pode ser muito difícil a distinção dessa deficiência em relação àqueles portadores de atresia biliar.¹⁰ A eletroforese de proteínas, entretanto, tem limitações, e por se tratar de proteína de fase aguda, pode estar normal ou próximo do normal.⁶

Na suspeita clínica da deficiência de A1AT, a dosagem do seu nível sérico está indicada. A deficiência da atividade de alfa1antitripsina (A1AT) é definida pelo nível sanguíneo menor que 11 $\mu\text{mol/L}$ (50-80 mg/dL), associado a genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns, ou seja, s e z (genes relacionados a A1AT).^{13,14} A genotipagem é realizada em amostra de sangue usando a tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou análise da curva de fusão. Em nível sérico acima de 20 $\mu\text{mol/L}$ (valor de referência 80 mg/dL), é improvável que exista deficiência clinicamente significativa.^{13,14}

Na histologia detectam-se grânulos eosinofílicos PAS positivo/diastase resistentes em hepatócitos periportais, lesão hepatocelular com ou sem transformação gigantocelular, ductos biliares normais com leve inflamação, vários graus de fibrose, proliferação ductular e hipoplasia de ductos intra-hepáticos.⁶

Não há tratamento específico para a doença hepática associada à deficiência de alfa1antitripsina. O acompanhamento clínico envolve, em grande parte das vezes, o tratamento da sua sintomatologia e a prevenção de complicações. Embora os ácidos uricososódicos e colchicina sejam mencionados na literatura, não há comprovação da eficácia bioquímica para qualquer dessas drogas.¹⁰ É indicada abordagem individual do aspecto nutricional, vitamínico e estimulante de fluxo biliar. Nos casos de cirrose progressiva é necessário manter o paciente nas melhores condições clínicas possíveis, já que ele será candidato ao transplante hepático.²

A carbamazepina, anticonvulsivante e estabilizador do humor, é capaz de reduzir a carga hepática de mutante A1AT e a fibrose hepática em ratos, melhorando a eliminação autofágica dessa proteína mutante. Estes resultados demonstram que a manipulação farmacológica de mecanismos de proteostases endógenos pode constituir-se em estratégia para quimioprevenção desses distúrbios.¹ Atualmente, o transplante representa a única forma de cura para o paciente, corrigindo o defeito metabólico naqueles que são submetidos a esse procedimento. O receptor adquire o fenótipo do doador e seus níveis de A1AT são normalizados.²

O princípio mais importante no tratamento da deficiência de alfa1antitripsina é evitar o tabagismo, que acelera significativamente a destruição causada pela doença pulmonar, associada à deficiência de A1AT, proporcionando redução da qualidade de vida e significativo encurtamento da longevidade dos indivíduos acometidos.²

CONCLUSÃO

O prognóstico da deficiência de A1AT é variável, cerca de 50% dos pacientes apresentam boa evolução, dos quais a metade tem aminotransferases normais e a outra metade, enzimas alteradas, porém sem evolução para insuficiência hepática crônica. Em torno de 25% dos casos evoluem para colestase persistente e descompensação hepática progressiva. No genótipo PiZZ parece haver associação entre a gravidade e a duração da disfunção hepática.⁶ O subdiagnóstico tem sido importante limitação tanto para o estudo da doença quanto para o seu tratamento adequado.³

A abordagem do recém-nascido e do lactente com a síndrome colestática constitui-se em desafio clínico importante. Associa-se a acometimento extra e intra-hepáticos, na maioria das vezes sem indícios clínicos que indiquem o seu diagnóstico definitivo. A deficiência de alfa1antitripsina está entre as doenças que precisam ser excluídas frente à colestase neonatal.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. Perlmutter DH, Silverman GA. Hepatic Fibrosis and Carcinogenesis in α 1-Antitrypsin Deficiency: A Prototype for Chronic Tissue Damage in Gain-of-Function Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3(3):a005801.
2. Vieira GO, Almeida JAG. Urgências Clínicas e Cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas. São Paulo: Guanabara Koogan; 2004.
3. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2008 Jul; 34(7):514-27.
4. Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in α -1-antitrypsin deficiency-related lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2013; 7(3):213-30.
5. Ferreira CT, Carvalho E. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento. Belo Horizonte: Medsi; 2003.
6. Tommasso AMA, Porta G. Manual de Hepatologia Pediátrica. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu; 2009.
7. Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. The incidence of alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency alleles in population of Central Poland-preliminary results from newborn screening. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012; 80(5):450-3.
8. Ghio AJ, Soukup JM, Richards JH, Fischer BM, Voynow JA, Schmechel DE. Deficiency of α -1-antitrypsin influences systemic iron homeostasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:45-51.
9. Pastore N, Blomenkamp K, Annunziata F, Piccolo P, Mithbaokar P, Sepe RM, Brunetti-Pierrri N. Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-anti-trypsin deficiency. *Embo Mol Med.* 2013; 5(3):397-412.

10. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds). *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 523-47.
 11. Janciauskiene S, Ferrarotti I, Laenger F, Jonigk D, Luisetti M. Clinical utility gene card for: a-1-antitrypsin deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jan; 19(5).
 12. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: A meeting review. *Hepatology*. 2007; 45(5):1313-23.
 13. O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010 Jun 25; 340:c3134.
 14. Ferguson BS, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Uptodate*; 2011. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease>.
 15. Roquete ML. Neonatal cholestasis. *J Pediatr (Rio J)*. 2000; 76(2): S187-97.
-