



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DE ALBUQUERQUE MONTEIRO

Rastreio Familiar no Défice de Alfa1-Antitripsina

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. FILIPA COSTA

PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

JANEIRO DE 2018

Rastreo Familiar no Défice de Alfa1-Antitripsina

Family Screening in Alpha1-Antitrypsin Deficiency

Inês de Albuquerque Monteiro¹

Ana Filipa Cruz e Costa²

Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro³

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia; Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra – Hospital Geral

³Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretor de Serviço do
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da
Universidade de Coimbra

Correspondência: ismon@sapo.pt

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por sempre me terem incentivado a ser e a fazer melhor, a nunca desistir e por serem os meus maiores exemplos.

À Catarina por ter sido a minha companhia nos últimos 21 anos.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à minha orientadora Dra. Filipa Costa pela motivação, ajuda, disponibilidade e por ter sido incansável durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro um agradecimento por ter aceite coorientar este trabalho.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	3
Abreviaturas	5
Introdução	6
Doentes e Métodos	8
Objetivos	10
Resultados	11
População total.....	11
Subgrupo com nível de A1AT <0,57g/L (Q ₀ Q ₀ e SQ ₀)	13
Subgrupo com nível de A1AT >0,57g/L (MQ ₀ , MS e MZ)).....	16
Discussão	20
Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexos	29
Anexo 1 – Árvore genealógica	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da população com DA1AT quanto ao tipo de mutação	11
Tabela 2 - Características demográficas, clínicas, funcionais e radiológicas, no total de indivíduos e nos subgrupos com A1AT<0,57g/L e A1AT>0,57g/L	12
Tabela 3 - Medidas terapêuticas instituídas	13
Tabela 4 - Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes Q ₀ Q ₀ , na primeira e na última avaliação	14
Tabela 5 - Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes SQ ₀ na primeira e última avaliação	16
Tabela 6 - Características clínicas dos doentes MQ ₀ na primeira e última avaliação...	17
Tabela 7 – Parâmetros do EFR e IE dos doentes MQ ₀ na primeira e última avaliação..	17
Tabela 8 – Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes MZ	19

RESUMO

Introdução: A deficiência de alfa1-antitripsina (DA1AT) é uma doença genética autossômica codominante que resulta de mutações no gene *SERPINA1*, encontrando-se largamente subdiagnosticada. Um diagnóstico precoce e uma gestão adequada da doença com mudanças no estilo de vida, aliadas à instituição precoce de tratamento, melhoram a qualidade e a esperança de vida destes doentes. O rastreio familiar de casos índice é uma das estratégias mais eficazes e rentáveis para aumentar o diagnóstico desta patologia. O objetivo deste estudo, foi avaliar a importância do rastreio familiar através de análise do rastreio efetuado na família de um doente com uma mutação null (Q_0 Ourém).

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo dos familiares de um caso índice com DA1AT, que voluntariamente foram rastreados no Serviço de Pneumologia B do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Foram colhidos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, funcionais e radiológicos através da pesquisa da base de dados da consulta de DA1AT. Foram comparados os grupos com $A1AT < 0,57$ g/L e $A1AT > 0,57$ g/L quanto aos dados demográficos, antecedentes e parâmetros clínicos analíticos, funcionais e radiológicos. Foram analisadas as intervenções e terapêutica efetuadas e a evolução dos resultados do Estudo Funcional Respiratório e Índice de Enfisema (IE) em doentes Q_0Q_0 e MQ_0 ao longo do seguimento.

Resultados: Foram rastreados 76 doentes, tendo-se identificado doença em 50 (65,8%) - 7 Q_0Q_0 ; 31 MQ_0 ; 2 SQ_0 ; 7 MS; 3 MZ. A média de idades ao diagnóstico era $36,7 \pm 19,8$ e 50% eram do sexo masculino. Os sintomas estavam presentes em 45,5 % da amostra, na sua maioria no grupo com $A1AT < 0,57$ g/L. Estes doentes apresentaram também pior função respiratória e IE mais elevado. Relativamente aos fatores de risco, 11,4% eram fumadores e 38,6% tinham exposição ocupacional. Quanto às medidas instituídas, fez-se prevenção/cessação tabágica em todos os doentes e prevenção da exposição ocupacional;

61,4% fez profilaxia vacinal e 34,1% terapêutica farmacológica (maioritariamente em doentes com A1AT<0,57g/L). De ressaltar que 40% dos doentes MQ₀ abandonaram o seguimento. Nos doentes Q₀Q₀ verificou-se uma evolução negativa da função respiratória [FEV1 (p=0,018), FVC (p=0,028)] e do IE (p=0,043) ao longo de todo o seguimento apesar de todos estarem sob terapêutica de reposição. Nos doentes MQ₀ verificou-se uma melhoria dos parâmetros FEV1 (p=0,005), FVC (p=0,035) e DLCO (p=0,004).

Conclusão: Foram identificados 50 doentes com DA1AT, 9 dos quais com deficiência grave. Realizou-se seguimento, profilaxia vacinal, instituição de terapêutica de reposição e inalatória nos doentes Q₀Q₀, e terapêutica inalatória nos restantes. Fez-se prevenção do tabagismo nos não fumadores, e promoveu-se desabituacão tabágica nos fumadores. Os doentes Q₀Q₀ apresentaram uma deterioração da função pulmonar e IE ao contrário dos doentes MQ₀ que melhoraram com as medidas instituídas. O rastreio mostrou-se rentável e benéfico nestes doentes.

Palavras-chave: Défice de Alfa 1-Antitripsina; Rastreio Familiar

ABSTRACT

Introduction: Alpha1-antitrypsin deficiency is an autosomal codominant genetic condition caused by mutations in the *SERPINA1* gene and is largely under-diagnosed. Early diagnosis and proper management of the disease, with lifestyle changes associated with early institution of treatment, improve the quality of life of these patients. Family screening of index cases is one of the most effective and profitable strategies to increase the diagnosis of this condition. The purpose of this study was to evaluate the importance of family screening in the family of a patient with a null mutation (Q₀Ourém).

Methods: This was a retrospective observational study of the relatives of an index case with A1AT deficiency, who were voluntarily screened in Pneumologia B Department of Hospital Geral - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Demographic, clinical, laboratory, functional and radiological data were retrieved from the alpha 1-antitrypsin deficiency database. The patient groups with A1AT <0.57g/L and A1AT >0.57g/L were compared for demographic, clinical, functional and radiological parameters. The therapeutic interventions performed, and the evolution of the respiratory function studies results in Q₀Q₀ and MQ₀ patients during follow-up were analyzed.

Results: Seventy-six patients were screened, and the disease was diagnosed in 50 (65,8%) - 7 Q₀Q₀; 31 MQ₀; 2 SQ₀; 7 MS; 3 MZ. The mean age at diagnosis was 36.7 ± 19.8 and 50% were males. In 45.5% patients, symptoms were present, mostly in the group with A1AT <0.57g/L. These patients also had worse respiratory function and higher emphysema index. Regarding risk factors, 11.4% were smokers and 38.6% had occupational exposure. Smoking prevention/cessation and occupational exposure prevention was done in all cases; 61.4% performed vaccine prophylaxis and 34.1% were under a therapeutic regimen, mainly patients with A1AT <0.57g/L. It should be noted that 40% of the MQ₀ patients were lost to follow-up. In Q₀Q₀ patients, there was a

worsening of respiratory function [FEV1 ($p = 0.018$), FVC ($p = 0.028$)] and Emphysema Index ($p = 0.043$) during the follow-up, despite all being undergoing replacement therapy. In the MQ₀ patients there was an improvement in FEV1 ($p = 0.005$), FVC ($p = 0.035$) and DLCO ($p = 0.004$) parameters.

Conclusion: Fifty patients with alpha1-antitrypsin deficiency were identified, 9 of whom had a severe deficiency. It was possible to carry out follow-up, vaccine prophylaxis, institution of replacement and inhalation therapy in Q₀Q₀ patients, and inhalation therapy were in the remaining patients. Smoking was prevented in non-smokers, smoking cessation was promoted in smokers, as well as measures to prevent occupational exposure. The Q₀Q₀ patients showed deterioration of pulmonary function and emphysema index in contrast to the MQ₀ patients who improved with the implemented measures. Screening proved to be effective and beneficial.

Keywords: Alpha1-Antitrypsin Deficiency; Family Screening

LISTA DE ABREVIATURAS

A1AT – Alfa1-antitripsina;

DA1AT – Défice de alfa1-antitripsina

FEV1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo;

FVC – Capacidade vital forçada;

FEV1/FVC – Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada;

DLCO – Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono;

TC – Tomografia Computorizada;

EFR – Estudo Funcional Respiratório;

IE – Índice de Enfisema;

UMA – Unidades Maço-Ano;

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

INTRODUÇÃO

A A1AT é uma proteína com atividade anti-protease, produzida no fígado e libertada para a corrente sanguínea, sendo a anti-protease que existe em maior concentração no soro. Exerce a sua atividade a nível pulmonar onde protege o parênquima pulmonar, da atividade proteolítica de proteases libertadas por células inflamatórias, como a elastase neutrofílica, que é responsável pela degradação do tecido pulmonar. ⁽¹⁻⁴⁾

O DA1AT é uma doença genética autossómica codominante que resulta de mutações no gene *SERPINA1*, localizado na região 14q32.1, do qual se conhecem mais de 150 mutações que codificam variantes proteicas com diferentes características, sendo as mais frequentes a mutação Z e S. ^(3,5-7) Caracteriza-se por níveis séricos baixos de A1AT, associando-se a enfisema e doença hepática. ^(6,7) Afeta aproximadamente 1/2000-5000 indivíduos e, apesar de ser considerada rara, é uma das doenças genéticas mais comuns, encontrando-se largamente subdiagnosticada, com menos de 10% dos indivíduos afetados identificados. ^(3,8,9)

O DA1AT condiciona o aparecimento de enfisema em idade jovem, podendo também originar bronquiectasias e doença hepática. O risco de desenvolvimento de doença e a gravidade dos sintomas resulta não só do nível sérico de A1AT mas também da interação com fatores ambientais, sendo maior nos doentes com A1AT < 0,57g/L (deficiência grave) do que nos doentes com A1AT > 0,57g/L (deficiência intermédia) e nos doentes expostos a fatores de risco. Os alelos null, apesar de muito raros, revestem-se de grande importância clínica uma vez que se associam a ausência de A1AT no soro, determinando uma forma particularmente grave da doença pulmonar. ⁽¹⁾ Esta mutação não se associa a doença hepática.

A faixa etária a partir da qual começam a surgir os primeiros sintomas é entre os 30 e os 40 anos em indivíduos com história tabágica, sendo este o principal fator de risco.^(1,10) No entanto a clínica também pode surgir nos não fumadores, geralmente uma década mais tarde.⁽¹¹⁾ As manifestações clínicas mais comuns são a dispneia, tosse, expectoração e pieira.^(1,3,5,8,12) A exposição ocupacional, ambiental e a existência de infeções respiratórias frequentes também podem potenciar a evolução desta doença.⁽³⁾

De acordo com as *guidelines* da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, o diagnóstico é realizado através de testes quantitativos (doseamento sérico de A1AT) e testes qualitativos (fenotipagem da A1AT ou genotipagem de A1AT com deteção de mutações específicas por sondas ou sequenciação do gene *SERPINA1*).⁽¹¹⁾

Um diagnóstico precoce e um seguimento adequado destes doentes permitem uma gestão eficaz da doença. A aplicação de medidas preventivas face a estilos de vida que reconhecidamente alteram a evolução da doença (cessação tabágica, evicção de exposição ocupacional e ambiental, profilaxia de infeções) e o tratamento precoce dos sintomas e das agudizações bem como a instituição atempada de terapêutica de reposição e referenciação para transplante, melhoram a qualidade e a esperança de vida destes doentes.^(4,11)

Tratando-se de uma doença de transmissão genética, de entre as várias estratégias recomendadas para aumentar o diagnóstico desta patologia, o rastreio familiar de casos índice é apresentado como uma das mais eficazes e rentáveis.^(1,12,13)

MÉTODOS

Caracterização da amostra

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo dos familiares de um caso índice com DA1AT, causado por um alelo null $Q_{0\text{Ourém}}$. Com base na informação fornecida pelos diversos elementos da família, construiu-se uma árvore genealógica (Anexo 1). Incluíram-se no estudo os indivíduos que voluntariamente fizeram rastreio da doença entre 2003 e 2005 no Serviço de Pneumologia B do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Os indivíduos MM foram excluídos, uma vez que o seu fenótipo é normal.

Os dados para o estudo foram recolhidos, ao longo do mês de novembro de 2017, através da avaliação da base de dados da consulta de DA1AT, que inclui dados dos doentes desde o diagnóstico e ao longo do seguimento. Os doentes são inseridos na base de dados de forma anónima, sendo-lhes atribuído um número de código, o que garante o anonimato de cada doente.

Relativamente a cada doente, foram obtidas as seguintes informações: dados demográficos (sexo e idade aquando do diagnóstico), antecedentes (hábitos tabágicos e exposição ocupacional na primeira e na última avaliação, e patologia respiratória prévia), presença de sintomas (dispneia, pieira, tosse e expetoração na primeira e última avaliação), nível de A1AT, genótipo, parâmetros funcionais respiratórios (FEV1, FVC, FEV1/FVC e DLCO na primeira e na última avaliação), parâmetros imagiológicos (quantificação de enfisema por Tomografia Computadorizada (TC) e presença de bronquiectasias), profilaxia vacinal (vacina antigripal e antipneumocócica), terapêutica farmacológica (broncodilatadores inalados, corticoides inalados, aminofilina e/ou

terapêutica de reposição com A1AT e oxigenoterapia) e periodicidade do seguimento. Excluíram-se 6 doentes por não terem informação clínica.

Subdividiu-se a amostra em dois grupos, consoante o nível de A1AT fosse superior (deficiência intermédia) ou inferior (deficiência grave) a 0,57 g/L que foram analisados separadamente, dado o diferente risco de doença.

Análise estatística

O tratamento estatístico dos dados foi executado com recurso ao programa *IBM SPSS Statistics 23*®.

Para a caracterização da população em estudo, as variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentagem e as variáveis numéricas foram apresentadas como média e desvio padrão.

As variáveis categóricas dicotómicas foram comparadas com o teste do Qui-quadrado e as variáveis contínuas pelo teste de Mann Whitney.

Aplicou-se o teste não paramétrico Wilcoxon ($n < 30$), para duas amostras emparelhadas, para avaliar a evolução dos parâmetros do EFR e IE nos doentes Q_0Q_0 e MQ_0 .

Para todos os testes estatísticos, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

OBJETIVOS

Com este estudo, pretendeu-se avaliar a rentabilidade e o impacto do rastreio nos familiares de um doente com DA1AT, em quem foi descoberta uma nova mutação de um alelo null do gene *SERPINA 1* (Q₀Ourem).

RESULTADOS

Com base na informação prestada pelos familiares, construiu-se a árvore genealógica da família (Anexo 1). Aceitaram realizar rastreio 76 indivíduos, confirmando a doença em 50 (65,8%) doentes. Os restantes 26 (34,2%) apresentam genótipo MM que corresponde à variante normal.

Na tabela 1, apresentamos a caracterização da população relativamente ao tipo de mutação encontrado.

Tabela 1: Caracterização da população com DA1AT quanto ao tipo de mutação

Mutação	n	(%)
Q ₀ Q ₀	7	9,2%
SQ ₀	2	2,6%
MQ ₀	31	40,8%
MS	7	9,2%
MZ	3	3,9%

Excluimos 6 doentes MQ₀ por falta de informação clínica.

Na tabela 2, apresentamos a caracterização inicial dos doentes incluídos (n=44), no que diz respeito a características demográficas, clínicas, funcionais e radiológicas no seu conjunto e nos subgrupos com A1AT<0,57g/L e A1AT>0,57g/L.

Tabela 2: Características demográficas, clínicas, funcionais e radiológicas, no total de indivíduos e nos subgrupos com A1AT<0,57g/L e A1AT>0,57g/L

	Total n=44	A1AT<0,57g/L n=9	A1AT>0,57g/L n=35	p
Sexo				
Masculino (%)	50,0	44,4	51,4	0,709 ^a
Feminino (%)	50,0	55,6	48,6	
Idade no diagnóstico (Média± DP)	36,7 ± 19,8	42,3±13,2	35,1± 21,2	0,191 ^b
Hábitos tabágicos (%)				0,228 ^a
Fumador	11,4	0	14,3	
Não Fumador	88,6	100	85,7	
Exposição ocupacional (%)	38,6	33,3	40,0	0,714 ^a
Sintomas (%)	45,5	77,8	37,1	0,029 ^a
Dispneia	27,3	44,4	22,9	0,195 ^a
Tosse	20,5	44,4	14,3	0,045 ^a
Expetoração	13,6	33,3	8,6	0,054 ^a
Pieira	11,4	11,1	11,4	0,979 ^a
Infeções respiratórias de repetição (%)	2,3	11,1	0	0,046 ^a
Nível de A1AT (Média± DP)	0,63 ±0,44	0,09 ± 0,17	0,88 ±0,25	< 0,001 ^b
EFR (Média± DP)				
FEV1 (%)	86,0±27,0	64,8± 27,9	92,0 ±24,0	0,014 ^b
FVC (%)	102,4±15,9	108,8± 18,8	100,5 ±14,7	0,144 ^b
FEV1/FVC (%)	73,7±18,7	50,6 ±20,4	80,9 ±10,7	0,003 ^b
DLCO (%)	71,0±19,0	51,9 ±14,2	78,0 ±16,0	0,001 ^b
IE (%) (Média± DP)	5,27±11,77	21,31± 15,34	2,67 ±8,96	0,014 ^b

Legenda: FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC - Capacidade vital forçada
DLCO – Capacidade de difusão para o monóxido de carbono; IE – Índice de enfisema; DP – Desvio padrão; ^aAplicado teste Qui-quadrado; ^bAplicado teste Mann Whitney

Na tabela 3 apresenta-se o tratamento farmacológico e vacinação efetuados aos doentes.

Um doente faz oxigenoterapia de longa duração.

Tabela 3: Medidas terapêuticas instituídas

	Total n=44	A1AT<0,57g/L n=9	A1AT>0,57g/L n=35	p
Vacinação (%)	61,4			0,050 ^a
Antigripal	18,2	0	22,9	
Antigripal e Antipneumocócica	43,2	77,8	34,3	
Não realiza	38,6	22,2	42,9	
Tratamento (%)	34,1	88,9	20,0	<0,001 ^a
BD isolado	6,7	0	14,3	
BD+CE	46,7	12,5	85,7	
BD+CE+Reposição	26,7	50,0	0	0,041 ^a
BD+CE+Reposição+Aminofilina	6,7	12,5	0	
BD+Reposição	6,7	12,5	0	
Reposição	6,7	12,5	0	

Legenda: BD- Broncodilatador; CE – Corticoesteróide inalado; ^aAplicado teste Qui-quadrado

Registaram-se 2 óbitos não relacionados com a patologia. Não houve doentes referenciados para transplante pulmonar. Um doente foi orientado para aconselhamento genético.

Caracterização do subgrupo com nível de A1AT <0,57g/L (Q₀Q₀ e SQ₀)

Os doentes com nível sérico <0,57g/L de A1AT representaram 20,4% (9) dos doentes estudados. Verificou-se que 77,8% (7) possuem a mutação Q₀Q₀ e 22,2% (2) a mutação SQ₀.

Doentes Q₀Q₀

Os doentes Q₀Q₀, tratando-se de doentes homozigóticos para a mutação null, são os doentes de maior gravidade da nossa amostra. Destes doentes, 57,1% (4) eram do sexo masculino, com média de idades à altura do diagnóstico de 44±8,7 (mínimo 34 e máximo 59 anos). Quanto aos fatores de risco, 14,3% (1) dos doentes eram ex-fumadores, com

uma carga tabágica de 7,5 Unidades Maço Ano (UMA). Relativamente à exposição ocupacional 42,9% (3) dos 7 indivíduos tinham exposição nefasta.

À data do diagnóstico, 85,7% (6) doentes apresentaram sintomatologia, tendo-se verificado a presença de mais do que um sintoma em alguns doentes. Destes 57,1%(4) referiram dispneia, 42,9% (3) tosse, 28,6% (2) expectoração e 14,3% (1) referiu pieira. Encontramos 1 doente com antecedentes de patologia respiratória prévia (DPOC) e 1 doente com infeções respiratórias frequentes.

O nível sérico de A1AT nestes doentes é de 0g/L. Na altura do diagnóstico foi realizado EFR e TC com quantificação do índice de enfisema (IE) cujos resultados são apresentados na tabela 4. Um dos doentes na TC realizada na primeira avaliação já apresentava bronquiectasias.

Tabela 4: Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes Q_oQ_o, na primeira e na última avaliação

Doente	Primeira avaliação							Última avaliação							Valor p ^a
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
	Média±DP							Média±DP							
FEV1(%)	32	76	74	61	42	51	36	30,8	62,4	71	46,7	30	28,3	27	0,018
	53,1±17,7							42,3±18,1							
FVC(%)	115	129	135	103	91	106	73	66,7	115,2	139	80,2	66	63,8	57,8	0,028
	107,4±21,4							84,1±30,9							
FEV1/ FVC(%)	22	50	47	49	39	41	40	35,91	45,33	44	47,2	36	35	34	0,235
	41,1±9,5							39,6±5,6							
DLCO(%)	39	47	49	58	41	34	52	39,6	54,8	44	41,2	32	26	39	0,091
	45,7±8,2							39,5±9,1							
IE(%)	44,39	16,77	-	37,15	32	23,06	27,12	-	18,1	-	34,29	46,31	39,93	42,64	0,043
	28,4±9,3							36,3±11,1							

Legenda: FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC - Capacidade vital forçada
 DLCO – Capacidade de difusão para o monóxido de carbono; IE – Índice de enfisema; DP – Desvio padrão; ^aAplicado teste Wilcoxon

Não se verificou evicção da exposição ocupacional em nenhum dos indivíduos expostos, embora se tenha feito ensino sobre medidas protetoras de exposição inalatória. Reforçaram-se as medidas de prevenção ao tabagismo em todos os doentes.

Dos 7 doentes, 71,4% (5) faziam profilaxia vacinal antigripal e antipneumocócica. Todos os doentes estavam sob tratamento farmacológico e terapêutica de substituição com A1AT endovenosa com periodicidade quinzenal.

Quanto ao esquema terapêutico a maioria fazia broncodilatador, corticoide e terapêutica de reposição (Tabela 3). Um doente faz oxigenoterapia de longa duração.

Na última consulta, todos os doentes mantinham sintomas. O número de doentes com bronquiectasias na última avaliação subiu para 57,1% (4). Os valores relativos aos EFR e IE na última avaliação estão apresentados na tabela 4. Ao comparar os EFR dos doentes Q₀Q₀, na primeira e na última avaliação verificou-se uma evolução negativa significativa para o FEV₁ (p=0,018), FVC (p=0,028) e IE (p=0,043).

Estes doentes tinham uma média de anos de seguimento de 11±4,2, com 57,1% (4) com seguimento quadrimestral, 14,3% (1) semestral e 14,3% (1) anual, mantendo-se o seu seguimento até a data da realização do presente estudo.

Doentes SQ₀

Diagnosticaram-se duas doentes com mutação SQ₀, do sexo feminino com idades ao diagnóstico de 27 e 55 anos. Nenhuma das doentes tinha hábitos tabágicos ou exposição ocupacional. Uma tinha patologia respiratória prévia (Rinite alérgica) e infeções respiratórias frequentes apresentando sintomas na primeira avaliação (tosse e expetoração), tendo referido na última avaliação o desaparecimento dos mesmos e o

aparecimento de dispneia. Nenhuma tinha bronquectasias na TC. O nível médio de A1AT era de 0,39g/L. Os resultados obtidos no EFR estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes SQ₀ na primeira e última avaliação

	Primeira avaliação					Última avaliação				
	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	IE (%)	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	IE (%)
1	100	114	84	73	-	105,1	106,7	85,8	81,2	-
2	111	113	83	74	0	105	118	74	65	-

Legenda: FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC - Capacidade vital forçada; DLCO – Capacidade de difusão para o monóxido de carbono; IE – Índice de enfisema.

Ambas, realizavam profilaxia vacinal com vacina antigripal e a antipneumocócica. Um doente estava sob terapêutica com 1 broncodilatador + corticoide inalado e ambas tinham um seguimento semestral.

Caracterização do subgrupo com nível de A1AT >0,57g/L (MQ₀, MS e MZ)

Trinta e cinco indivíduos (79,5%) apresentam nível de A1AT >0,57g/L. Verificou-se que 71,4% (n=25) possuíam a mutação MQ₀, 20% (n=7) a mutação MS e 8% (n=3) a mutação MZ.

Doentes MQ₀

Dos 25 doentes incluídos, 56% (14) eram do sexo masculino, com uma média de idades à altura do diagnóstico de 34±21,2 anos (mínimo 8 e máximo 74).

Na tabela 6 estão apresentados os dados relativos aos hábitos tabágicos, exposição ocupacional e sintomas na primeira e na última avaliação.

Tabela 6: Características clínicas dos doentes MQ₀ na primeira e última avaliação

Primeira avaliação n=25			Última avaliação n=15	
Sintomas	n	(%)	n	(%)
Têm sintomas	10	40,0%	6	40,0%
Dispneia	6	24,0%	4	26,7%
Tosse	3	12,0%	2	13,3%
Expetoração	3	12,0%	0	0,0%
Pieira	2	8,0%	0	0,0%
Tabagismo	n	(%)	n	(%)
Fumador	4	16%	5	33,3%
Não fumador	20	80%	10	66,7%
Ex-fumador	1	4,0%	0	0%
Exposição				
Ocupacional	n	(%)	n	(%)
Com risco	10	40%	8	53,3%
Sem risco	15	60%	7	46,7%

Quatro doentes (16%) apresentavam patologia respiratória prévia (Rinite alérgica, Sinusite, Asma e DPOC), mas nenhum referia infeções respiratórias frequentes.

O nível médio de A1AT foi de 0,76±0,15g/L. Os resultados do EFR e IE na avaliação inicial apresentam-se na tabela 7. Dois doentes (8%) apresentam bronquiectasias na TC.

Tabela 7: Parâmetros do EFR e IE dos doentes MQ₀ na primeira e última avaliação

	Primeira avaliação	Última avaliação	p ^a
	Média±DP	Média±DP	
FEV1(%)	91,0±25,0	107,4±14,1	0,005
FVC(%)	101,4±14,3	110,7±13,5	0.035
FEV1/FVC(%)	80,7±12,0	82,3±5,7	0,344
DLCO(%)	79,8±15,2	93,1±21,4	0,004
IE(%)	3,5±9,9	-	-

Legenda: FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC - Capacidade vital forçada; DLCO – Capacidade de difusão para o monóxido de carbono; IE – Índice de enfisema; DP – Desvio padrão; ^aAplicado teste Wilcoxon

Reforçaram-se as medidas de prevenção ao tabagismo em todos os doentes e ensino sobre medidas protetoras de exposição inalatória aos doentes com exposição ocupacional.

Quatro doentes tinham alterado o seu posto de trabalho na última avaliação. Relativamente aos sintomas, mantiveram-se estáveis ao longo do seguimento.

Os resultados relativos ao EFR e IE na última avaliação estão apresentados na tabela 7. Ao comparar os EFR dos doentes MQ₀, na primeira e na última avaliação verificou-se uma melhoria entre o FEV₁ (p=0,005), FVC (p=0,035) e DLCO (p=0,004).

A profilaxia vacinal antigripal foi realizada em 28% (7) doentes, enquanto que a combinação da vacina antigripal e antipneumocócica foi administrada a 44% (11) doentes. Cinco (20,0%) doentes estavam sob esquema terapêutico, 16,0% (4) com broncodilatador e corticoide inalado e 4% (1) com broncodilatador isolado.

A percentagem de abandono da consulta foi de 40% nestes doentes. Nos restantes o seguimento foi anual em 73,3% (11), semestral em 20,0% (3) e quadrimestral em 6,6% (1).

Doentes MS

O subgrupo de doentes com a mutação MS engloba 7 doentes, 71,4% (5) do sexo feminino. A média de idades ao diagnóstico foi de 30,3±15,9 (mínimo de 14 e máximo de 52). Um dos doentes era fumador. Dois (28,6%) tinham patologia respiratória prévia (Asma e DPOC). Nenhum dos doentes tinha infeções respiratórias frequentes. O nível médio de A1AT foi de 1,2±0,1g/L. Estes doentes não realizavam tratamento e não realizaram EFR, nem TC. Foi feita cessação tabágica no doente fumador.

Doentes MZ

O subgrupo de doentes com a mutação MZ engloba 3 elementos, 2 do sexo masculino. A média de idades ao diagnóstico foi de $50,7 \pm 27,7$ (mínimo de 25 e máximo de 80).

Nenhum dos doentes era fumador, mas 2 tinham exposição ocupacional de risco. Um doente tinha sintomas (dispneia, tosse e pieira). Neste subgrupo não existia patologia respiratória previa, nem infeções respiratórias frequentes.

O nível médio de A1AT era de $1,0 \pm 0,3$ g/L. Os resultados dos EFR obtidos na primeira e na última avaliação estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros funcionais respiratórios e IE dos doentes MZ

	Primeira avaliação					Última avaliação				
	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	IE (%)	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	IE (%)
1	88	87	83	-	0,42	92,9	87,2	85,8	110,7	0,36
2	98	95	76	-	-	107	103	76	63	-
3	79	87	80	65	0	90,1	95,9	81,3	81,6	-

Legenda: FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC - Capacidade vital forçada; DLCO – Capacidade de difusão para o monóxido de carbono; IE – Índice de enfisema.

Foi feito ensino sobre medidas de proteção inalatória nos doentes com exposição ocupacional.

Quanto à profilaxia vacinal, dos 3 doentes, 1 fazia vacina antigripal e outro vacina antigripal e antipneumocócica. Relativamente ao tratamento, 2 doentes estavam sob esquema terapêutico com 1 broncodilatador e corticoide. Na última avaliação o doente com sintomatologia prévia, mantinha queixas de dispneia.

O seguimento destes doentes era realizado semestralmente.

DISCUSSÃO

De acordo com as *guidelines* da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, familiares diretos de um doente com DA1AT devem ser aconselhados a fazer rastreio de DA1AT.⁽¹¹⁾ No entanto, ainda não está definido até que grau de parentesco se deve realizar o rastreio, embora a maioria teste os familiares em primeiro grau.⁽¹³⁾

Este estudo caracterizou os familiares de um caso índice com DA1AT causado por um alelo null Q₀Ourém, tendo sido efetuado um rastreio alargado da família que englobou várias gerações e colaterais.^(14,15)

Relativamente à família em estudo, a partir da identificação do caso índice, 50 (65,8%) familiares foram identificados como sendo portadores de uma mutação de DA1AT, o que demonstra a elevada rentabilidade do rastreio quando efetuado de forma alargada. De realçar que o rastreio a familiares é uma sugestão do médico, ficando a cargo do doente a decisão de ser testado ou não. De salientar também que não foi possível contactar todos os doentes identificados na árvore genealógica uma vez que alguns tinham falecido, e outros estavam emigrados. Estes fatores podem ter contribuído para que a rentabilidade do rastreio não tivesse sido ainda maior. Constatamos, no entanto, a importância do rastreio familiar na identificação destes doentes, à semelhança dos resultados apresentados em estudos previamente publicados.^(6,10,14,16) Foram identificados nove doentes com uma deficiência grave de A1AT, bem como outros doentes com DA1AT não portadores da mutação Q₀Ourém, mas sim das mutações S e Z, o que se justifica pela sua prevalência na população portuguesa (S (12-18%) e Z (1-2,5%)).^(17,18)

Os benefícios do rastreio traduzem-se no diagnóstico precoce destes doentes (idade jovem), com intervenção ativa através de alterações do seu estilo de vida, nomeadamente hábitos tabágicos, exposição ocupacional e ambiental, prevenção de infeções

respiratórias, e instituição de profilaxia vacinal e medidas terapêuticas. Aliado a uma monitorização regular do doente, da sua função pulmonar e aconselhamento genético, o rastreio precoce surge como uma forma de tentar protelar o avanço da doença.

Destacamos a média de idades destes doentes ($36,7 \pm 19,8$), como sendo um ponto positivo deste rastreio, pois permitiu o diagnóstico dos mesmos em idade jovem.

Relativamente à nossa amostra constatamos uma percentagem significativa de doentes sintomáticos na primeira avaliação (45,5%). Um dos principais pontos de diferença, entre os doentes com nível de A1AT $<0,57$ g/L e os doentes com nível de A1AT $>0,57$ g/L são os sintomas (77,8% vs 37,1%; $p=0,029$), particularmente a tosse ($p=0,045$) e as infeções respiratórias de repetição ($p=0,046$). Verificou-se um agravamento sintomático dos doentes Q_0Q_0 ao longo do seguimento, mas o mesmo não se verificou nos doentes com A1AT $>0,57$ g/L.

No nosso estudo, 18,2% dos doentes apresentavam patologia respiratória prévia sendo que a maioria estava diagnosticado com DPOC, o que juntamente com a elevada percentagem de doentes sintomáticos na primeira avaliação demonstra o subdiagnóstico e erros de diagnóstico de grande parte destes doentes.^(2,9,19)

Tal como expectável, constatamos que na avaliação inicial os doentes com défice grave apresentavam pior função respiratória [FEV1 ($p=0,014$), FEV1/FVC ($p=0,003$), DLCO ($p=0,001$)] e IE ($p=0,014$), relativamente aos doentes com défice intermédio.⁽¹⁾

A nossa população apresentava uma baixa taxa de tabagismo (11,4%). Os hábitos tabágicos surgem como grande responsável pelo avanço da doença, na medida em que estão fortemente relacionados com o desenvolvimento de enfisema pulmonar.⁽¹¹⁾ Deve-se promover a cessação tabágica da forma mais célere possível nos fumadores desencorajando da mesma forma, os não fumadores, a iniciarem este hábito. Fez-se

prevenção do tabagismo nos não fumadores (88,6%) e promoveu-se a cessação tabágica nos fumadores (11,4%). Ao longo do seguimento verificou-se aumento do número de fumadores, que poderá dever-se ao facto de alguns dos doentes serem crianças quando foram avaliados pela primeira vez e adultos na última avaliação, indiciando uma falha na prevenção destes fatores de risco preconizados como benefício do rastreio.

Constatamos que 38,6% da nossa amostra apresentava exposição ocupacional, nomeadamente na indústria do mobiliário e em pedreiras, estando expostos diariamente a poeiras, fumos e vapores. Conforme descrito em alguns estudos, os doentes com este tipo de exposição ocupacional, devem ser aconselhados a alterar o seu posto de trabalho.⁽²⁾ Não foi possível na maioria dos doentes cessar a exposição ocupacional, por questões socioeconómicas, mas fez-se ensino acerca de medidas de proteção inalatória.

A profilaxia vacinal através da vacina antigripal e antipneumocócica é outro dos métodos de tratamento adjuvante usados nesta patologia.^(12,20) À semelhança do que tem sido preconizado, 61,4 % dos doentes faz profilaxia vacinal, sendo que a 43,2% faz a vacina antigripal e a antipneumocócica.

Quanto ao tratamento 34,1% dos doentes está sob um esquema terapêutico, sendo que na sua esmagadora maioria são doentes com A1AT<0,57g/L. O esquema terapêutico mais utilizado no grupo de A1AT<0,57g/L é Broncodilatador+Corticoide inalado+Terapêutica de reposição e no grupo de A1AT>0,57g/L a maioria realiza Broncodilatador+Corticoide inalado.

No que diz respeito à evolução da função respiratória e do enfisema, apesar de todos os doentes Q₀Q₀ serem não fumadores, quase todos apresentavam enfisema pulmonar avançado na primeira avaliação tendo iniciado terapêutica de reposição.⁽¹¹⁾ No entanto, e apesar do tratamento, existe um agravamento significativo do FEV1 e FVC que

diminuíram e do IE que aumentou, embora se possa assumir que a um ritmo mais lento que com a ausência da terapêutica.

Nos doentes MQ₀, os sintomas mantiveram-se estáveis, embora haja uma melhoria da função respiratória, demonstrada por uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de FEV₁, FVC e DLCO, o que poderá indiciar que o controlo farmacológico com broncodilatadores e corticoide inalado, aliado à profilaxia vacinal e alterações do estilo de vida, trazem melhorias a estes doentes.

Existem poucos estudos que tenham avaliado a associação do DA1AT com a presença de bronquiectasias. No nosso estudo verificou-se que ao longo do seguimento o número de doentes Q₀Q₀ que tinham bronquiectasias subiu de 1 para 4 na última avaliação e nos doentes MQ₀, apenas uma pequena percentagem apresentou bronquiectasias na TC. Esta diferença pode estar relacionada com as diferenças de gravidade da doença entre os doentes Q₀Q₀ e os doentes MQ₀, já que de acordo com Cuvelier e colaboradores, as bronquiectasias são uma consequência das alterações provocadas pelo enfisema e não uma consequência direta do défice de A1AT.⁽¹⁾

Registaram-se 2 óbitos não relacionados com a patologia. Não houve até ao momento doentes referenciados para transplante pulmonar o que apoia a ideia de que a terapêutica de reposição e as medidas terapêuticas e de alterações do estilo de vida atrasam a evolução da doença. Um doente foi orientado para aconselhamento genético para avaliação de risco de doença em descendentes futuros.

Relativamente ao seguimento, constatou-se que 40% dos doentes MQ₀ abandonou a consulta e como tal não foram reavaliados. Este abandono, poderá ser justificado pela ausência de sintomas e tratamento farmacológico, em grande parte dos doentes. Este valor

contrasta com a ausência de abandono de doentes no grupo com $A1AT < 0,57g/L$, uma vez que se traduz nos doentes de maior gravidade.

Os doentes SQ_0 representam uma pequena percentagem da população (2 doentes) e mantiveram a função respiratória preservada, sendo pouco sintomáticos e sem exposição a fatores de risco.

Os doentes MS e MZ na nossa amostra, para além de serem um número reduzido, apresentam-se com características sobreponíveis às descritas na literatura, com um $DA1AT$ intermédio.⁽²¹⁾

Como limitações deste estudo aponta-se o facto de a árvore genealógica apresentada ter sido baseada em informações dos familiares e por esse motivo poder não ter contemplado todos os indivíduos da família e também o facto de o rastreio ter sido feito voluntariamente, pode não traduzir a sua rentabilidade real, uma vez que os doentes não sintomáticos, tendencialmente não o realizam. O abandono da consulta por parte de alguns, o que conduz a uma avaliação menos precisa da sua evolução, também limitou este estudo.

O nosso estudo não avaliou alguns dos pontos negativos do rastreio, como o impacto psicossocial que o diagnóstico de uma doença genética tem num doente e a sua repercussão no ambiente familiar e laboral.⁽²²⁾ De igual forma não foi avaliado o impacto das medidas instituídas, na qualidade de vida dos doentes. Estudos futuros poderão visar estes pontos.

CONCLUSÃO

Obteve-se uma boa rentabilidade neste rastreio familiar alargado com a identificação de 50 doentes com DA1AT, 9 dos quais com deficiência grave. Foi possível realizar seguimento adequado na grande maioria, com instituição de terapêutica inalatória e de reposição nos doentes com alelo null Q_0Q_0 , e terapêutica inalatória nos restantes. A profilaxia vacinal foi instituída na grande maioria. Fez-se prevenção do tabagismo e instituíram-se medidas de cessação tabágica e de prevenção da exposição ocupacional.

Apesar das medidas instituídas, verificamos uma deterioração funcional nos doentes Q_0Q_0 ao longo do seguimento, sem, no entanto, se terem registado óbitos atribuídos à patologia ou doentes com necessidade de transplante. Por outro lado, os doentes MQ_0 apresentaram uma melhoria da sua função pulmonar, relativamente à primeira avaliação, com as medidas que foram instituídas.

Este rastreio familiar teve uma boa rentabilidade e mostrou-se benéfico para os doentes.

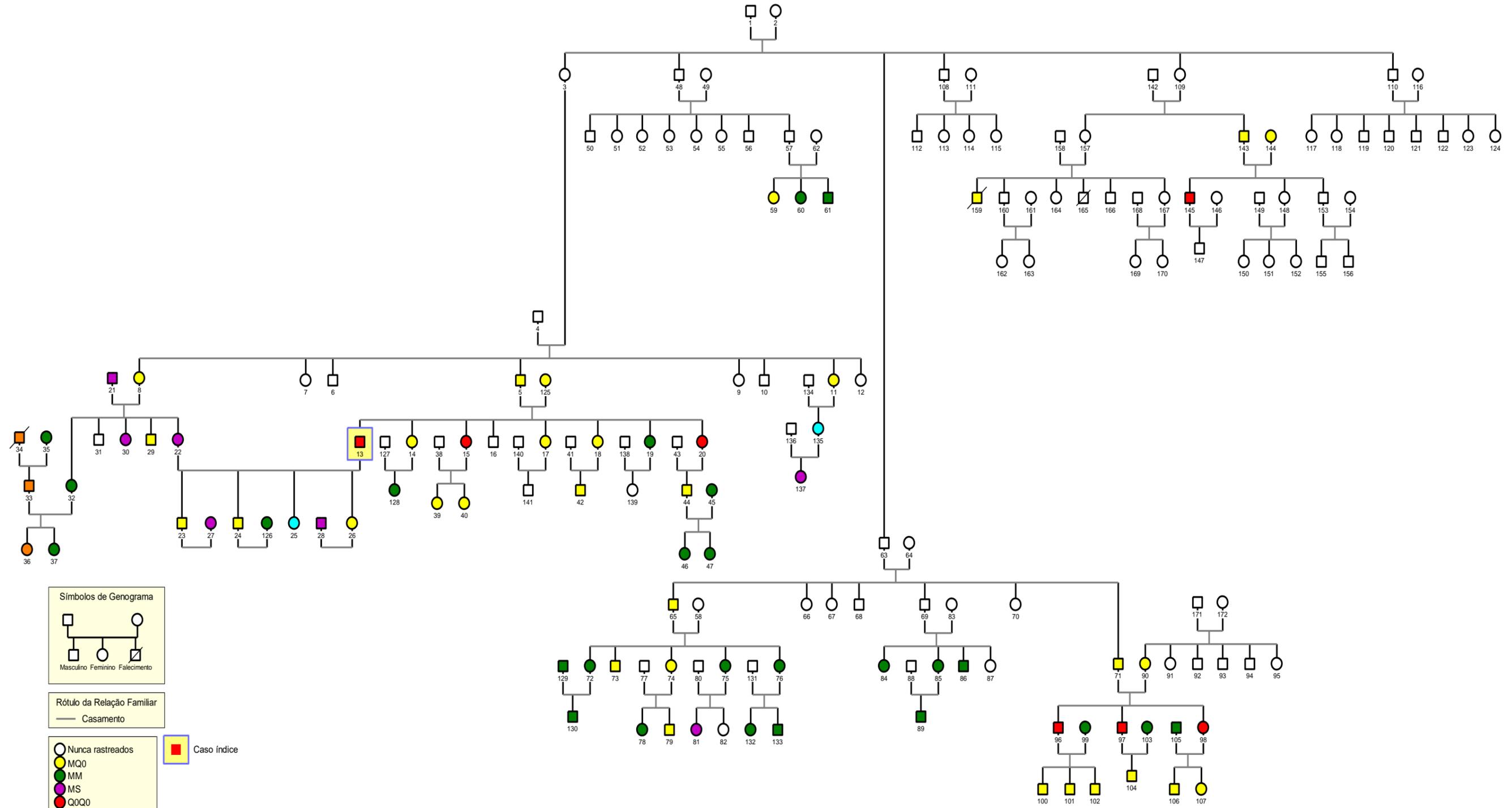
BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900.
2. Lascano JE, Campos MA. The important role of primary care providers in the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgrad Med.* 2017;129(8):889-95.
3. Henao MP, Craig TJ. Recent advances in understanding and treating COPD related to alpha1-antitrypsin deficiency. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(12):1281-94.
4. Anzueto A. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Family Perspective. *Copd.* 2015;12(4):462-7.
5. Hatipoglu U, Stoller JK. alpha1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):487-504.
6. Vaz Rodrigues L, Costa F, Marques P, Mendonca C, Rocha J, Seixas S. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency caused by Q0(Ourem) allele: clinical features, haplotype characterization and history. *Clin Genet.* 2012;81(5):462-9.
7. Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(7):507-14.
8. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59.
9. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2749-57.
10. Miravittles M, Vila S, Jordi R, de la Roza C, Rodriguez-Frias F, Vidal R. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest.* 2003;124(1):404-6.

11. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
12. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Guidelines for the Diagnosis and Management of α 1-Antitrypsin Deficiency. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2006;42(12):645-59.
13. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016;3(3):668-82.
14. Rodrigues Fernandes L, Vaz Rodrigues L, Costa F, Martins Y. Can we change a genetically determined future? *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
15. Seixas S, Mendonca C, Costa F, Rocha J. alpha1-Antitrypsin null alleles: evidence for the recurrence of the L353fsX376 mutation and a novel G-->A transition in position +1 of intron IC affecting normal mRNA splicing. *Clin Genet*. 2002;62(2):175-80.
16. Denden S, Braham W, Amri F, Lakhdar R, Lefranc G, Knani J, et al. [Biochemical and molecular diagnosis of alpha 1 antitrypsin deficiency in a Tunisian family]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67(4):441-5.
17. Seixas S, Garcia O, Trovoada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha1-antitrypsin polymorphism. *Hum Genet*. 2001;108(1):20-30.
18. Spinola C, Bruges-Armas J, Pereira C, Brehm A, Spinola H. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Madeira (Portugal): the highest prevalence in the world. *Respir Med*. 2009;103(10):1498-502.
19. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19(2):109-16.

20. Strange C, Beiko T. Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(4):470-7.
21. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J.* 2001;8(2):81-8.
22. Wienke S, Strange C, Walker D, Sineath M, Quill J, Warner B, et al. Social impact identified in and by the alpha-1 antitrypsin deficiency community. *Rare Diseases and Orphan Drugs.* 2014;1(3):75-82.

ANEXO 1 – Árvore Genealógica da família em estudo



Símbolos de Genograma

Masculino Feminino Falecimento

Rótulo da Relação Familiar

— Casamento

○ Nunca rastreados

● MQ0

● MM

● MS

● QQQ0

● MZ

● SQ0

■ Caso índice