



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

HELENA PEREIRA SOUSA

***Particularidades do diagnóstico da deficiência de α_1 antitripsina –
Caso Clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA FILIPA CRUZ E COSTA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

MAIO/2020

***Particularidades do diagnóstico da deficiência de alfa₁ antitripsina –
Caso Clínico***

Helena Pereira Sousa¹, Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro^{1,2}, Ana Filipa Cruz e Costa^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Caso Clínico	7
Discussão	11
Conclusão	14
Consentimento Informado	15
Referências Bibliográficas.....	16

ABREVIATURAS

AAT	Alfa ₁ Antitripsina
AFP	Alfa-fetoproteína
DAAT	Deficiência de Alfa ₁ Antitripsina
DLCO SB	Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono pelo método <i>single breath</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EFR	Estudo Funcional Respiratório
EVA	Escala Visual Analógica
FEV ₁	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigénio
FRC	Capacidade Residual Funcional
FVC	Capacidade Vital Forçada
HCO ₃	Bicarbonato
IgA	Imunoglobulina A
IPATIMUP	Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto
MEF	Fluxo Expiratório Máximo
mMRC	<i>Medical Research Council</i> modificada
PaCO ₂	Pressão Arterial de Dióxido de Carbono
PaO ₂	Pressão Arterial de Oxigénio
RV	Volume Residual
SatO ₂	Saturação de Oxigénio
TC	Tomografia Computorizada
TLC	Capacidade Pulmonar Total
UH	Unidade Hounsfield
VA	Ventilação Alveolar

RESUMO

A deficiência de alfa₁ antitripsina é uma doença genética autossômica codominante, que cursa com uma redução dos níveis séricos de alfa₁ antitripsina, condicionando sobretudo alterações pulmonares e hepáticas. A manifestação pulmonar mais comum é o enfisema, motivo pelo qual se recomenda o doseamento sérico da proteína em todos os doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Se os níveis séricos se encontrarem abaixo dos 110 mg/dL deve ser efetuado um teste qualitativo para determinar a mutação em causa. A genotipagem por métodos alelo-específicos é o teste mais disseminado, permitindo pesquisar as mutações Z e S, que correspondem a mais de 90% dos casos de alelos mutados. Quando estes alelos não são detetados, atribui-se com frequência aos doentes um genótipo MM (normal), o que nem sempre é correto.

O doente do caso clínico que será relatado, apresentava uma doença pulmonar obstrutiva crônica e um nível sérico de alfa₁ antitripsina baixo (20mg/dL) tendo-lhe sido atribuído, na ausência das mutações Z e S, o genótipo MM, remetendo para ausência de deficiência de alfa₁ antitripsina. A falta de concordância entre o nível sérico e o genótipo levantou a hipótese de se estar perante uma mutação rara. A realização de sequenciação génica identificou homozigotia para o alelo M_{malton}, com indicação para início de terapêutica de reposição. O rastreio familiar permitiu detetar mais dois indivíduos com deficiência grave de alfa₁ antitripsina.

Este trabalho visa prevenir erros no diagnóstico, perante a discordância entre os níveis séricos de alfa₁ antitripsina e a genotipagem ou fenotipagem, ao ilustrar a marcha diagnóstica da deficiência de alfa₁ antitripsina e os diferentes testes disponíveis. A deteção precoce é muito importante, uma vez que é fundamental iniciar-se um tratamento adequado e atempado, sendo o rastreio familiar uma das ferramentas utilizadas para atingir esse objetivo.

PALAVRAS-CHAVE

Deficiência de Alfa₁ Antitripsina; Enfisema; Mutação M_{malton}; Rastreio Familiar.

ABSTRACT

Alpha₁ antitrypsin deficiency is a genetic autosomal codominant disease associated with a reduction of alpha₁ antitrypsin serum levels, leading mostly to pulmonary and hepatic changes. Emphysema is the most common pulmonary manifestation, which is why serum protein measurement is recommended in all patients with chronic obstructive lung disease. If the serum levels are below 110 mg/dL, a qualitative test should be performed to determine the mutation that is present. Genotyping by allele-specific methods is the most widespread test, allowing for detection of the Z and S mutations, which are responsible for more than 90% of cases of mutated alleles. When these alleles are not detected, patients are often assigned a MM genotype (normal), which is not always a correct assumption.

In this clinical case, the patient had chronic obstructive lung disease and a low serum level of alpha₁ antitrypsin (20 mg/dL), having been attributed, in the absence of Z and S mutations, the MM genotype, referring to absence of alpha₁ antitrypsin deficiency. The lack of agreement between the serum level and the genotype raised the possibility that it could be a rare mutation. The performance of gene sequencing identified homozygosity for the M_{malton} allele, which is an indication for initiating replacement therapy. Family screening allowed us to detect two more individuals with severe alpha₁ antitrypsin deficiency.

This work aims to prevent errors in diagnosis, in the face of disagreement between AAT serum levels and genotyping or phenotyping, by illustrating the diagnostic progress of AATD and the different tests available. The importance of early detection is essential to establish adequate treatment in a timely manner and family screening is one of the tools used to achieve this goal.

KEYWORDS

Alpha₁ Antitrypsin Deficiency; Emphysema; M_{malton} Mutation; Family Screening.

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa₁ antitripsina (DAAT) é uma doença genética autossômica codominante, condicionada por mutações do gene *SERPINA1*, no qual se conhecem mais de 120 mutações diferentes, sendo as mais frequentes as mutações Z e S. A variante normal designa-se por M.¹ A DAAT cursa com uma redução dos níveis séricos de alfa₁ antitripsina (AAT), condicionando risco aumentado não só de desenvolver doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema pulmonar e/ou bronquite crônica e bronquiectasias, como também doença hepática, com esteatose, cirrose e carcinoma hepatocelular, na idade adulta. Menos frequentemente, pode manifestar-se com paniculite necrotizante e granulomatose com poliangeíte.²

Como os sintomas se assemelham a outras doenças e os médicos estão pouco informados acerca desta patologia, há dificuldade em estabelecer um diagnóstico atempado da DAAT.^{3,4} Efetivamente, verifica-se um atraso diagnóstico de 5 a 7 anos e menos de 10% dos doentes com DAAT são diagnosticados, o que aponta para uma condição subdiagnosticada.^{2,3} As recomendações atuais para se estabelecer o diagnóstico começam com um teste quantitativo, nomeadamente o doseamento dos níveis séricos de AAT. Perante níveis inferiores a 110 mg/dL sugere-se aplicar testes qualitativos como genotipagem e/ou fenotipagem.¹

Este caso clínico tem como objetivo exemplificar a marcha diagnóstica da DAAT e os diferentes testes disponíveis, salientando a necessidade de concordância entre o nível sérico e o genótipo para um correto diagnóstico. A importância da deteção precoce de outros doentes, ainda assintomáticos, através de rastreio familiar, será também alvo de análise.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, com 73 anos, não fumador, reformado de pedreiro durante 50 anos, orientado pela medicina geral e familiar para a consulta de pneumologia, em 2016.

Apresentava um quadro clínico com 4 meses de evolução de dispneia para esforços ligeiros a moderados (mMRC 2-3), associada a dispneia paroxística noturna ocasional, tosse produtiva matinal com expectoração mucosa, pieira diária com predomínio noturno e ainda congestão nasal e rinorreia anterior e posterior aquosa. Ao exame objetivo, mostrava-se eupneico em repouso e em ar ambiente, mas com pieira audível. À auscultação pulmonar, apresentava murmúrio vesicular mantido e simétrico, com ligeiras crepitações inspiratórias na base direita.

Apresentava como antecedentes pessoais hipertensão arterial, dislipidemia, sinusite e hiperplasia benigna da próstata. Sem sintomas respiratórios na infância. Como medicação habitual tomava perindopril 8 mg id, sinvastatina 20 mg id, fluroato de fluticasona 27,5 µg 1 inalação id, ácido acetilsalicílico 100 mg id, cloxazolam 2 mg id e dutasterida/cloridrato de tansulosina 0,5/0,4 mg id.

Este quadro clínico levantou como principais hipóteses de diagnóstico a DPOC e a asma.

Perante as hipóteses de diagnóstico colocadas, efetuou radiografia do tórax, que revelou reforço broncovascular bilateral (Fig. 1) e um estudo funcional respiratório (EFR), que sugeria um padrão misto com componente obstrutivo, prova de broncodilatação negativa, diminuição da difusão e sem alterações das trocas gasosas em repouso (Tabela I). Apesar de não ser fumador, a exposição ocupacional, o quadro clínico e os achados do EFR, orientaram para o diagnóstico provisório de DPOC. Porém, devido ao diagnóstico diferencial de asma e aos sintomas de rinite concomitantes, optou-se como primeira abordagem a terapêutica inalada com a associação de fluroato de fluticasona com vilanterol 92/22 µg 1 inalação id. Uma vez que apresentava difusão diminuída e para melhor estudo do parênquima pulmonar, foi pedida tomografia computadorizada (TC) torácica, observando-se enfisema parasseptal e centrolobular com distribuição apicocaudal e, ainda, um ligeiro espessamento das paredes brônquicas, mas sem imagem sugestiva de bronquiectasias (Fig. 2).

Dois meses após o início da terapêutica, apresentava evolução clínica favorável, com melhoria da dispneia (mMRC 1), remissão da pieira e sem exacerbações.

Perante o diagnóstico de DPOC e enfisema, equacionou-se a hipótese de DAAT. Doseou-se a proteína no soro, cujo resultado foi de 20 mg/dL. Estabelecida a deficiência foi pedida genotipagem, que revelou ausência dos alelos Z ou S, sugerindo um genótipo MM, o que era discordante com o nível sérico. Repetiu-se o doseamento de AAT que confirmou a

deficiência com 19 mg/dL. Pediu-se, seguidamente, a fenotipagem e sequenciação do gene *SERPINA1* ao Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), que revelou genótipo M_{malton} M_{malton}. Assim, foi encaminhado para a consulta especializada de DAAT.



Figura 1 - Radiografia do tórax realizada em 2016.

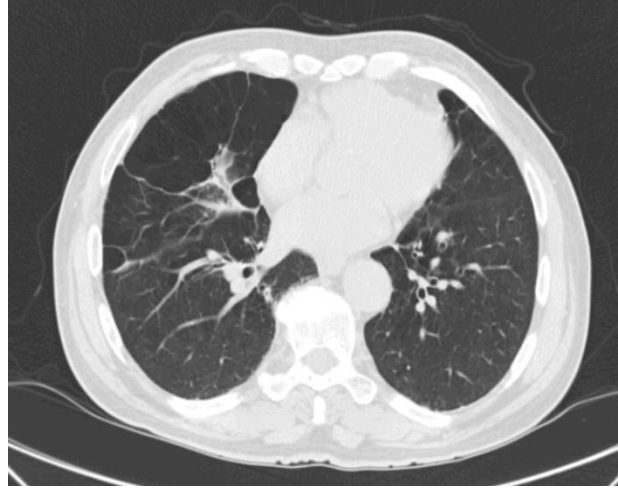


Figura 2 - Tomografia computadorizada torácica realizada em 2016.

Iniciou terapêutica de substituição com AAT (Prolastin®) 9 g ev 15/15 dias, visto ter indicação clínica e laboratorial, sendo previamente confirmados valores normais da imunoglobulina A (IgA: 3,89 g/dL). Uma vez que apresentava DAAT, foi realizada avaliação hepática com exames analíticos e imagiológicos. Em termos analíticos, destaca-se função hepática e nível de alfa-fetoproteína (AFP: 2,5 ng/mL) normais. As serologias (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana) foram negativas. A ecografia abdominal não identificava esteatose, cirrose nem lesões nodulares sólidas nos segmentos hepáticos adequadamente objetivados.

Como exames complementares de seguimento, efetuou prova da marcha dos seis minutos (Tabela II) e EFR, que mostrava melhoria funcional (Tabela I). Pediu-se TC torácica para quantificação de enfisema, com alterações imagiológicas sensivelmente sobreponíveis e índice de enfisema total (para um cut-off de -950UH) de 15%. Foi também indicada vacinação antipneumocócica e antigripal. O corticoide inalado foi descontinuado e substituído por terapêutica inalatória com brometo de umeclidínio/vilanterol 55/22 µg id, por ser mais adequada para a DPOC. O doseamento dos níveis de AAT, seis meses após o início da terapêutica de substituição, antes de administração quinzenal, eram de 49 mg/dL.

Tabela I - Resultados do estudo funcional respiratório realizado em 2016, antes de ser encaminhado para a consulta especializada, e em 2017, em contexto de seguimento.

2016 (avaliação inicial)				2017 (última avaliação)			
Espirometria				Espirometria			
		Pre%Ref	Post%Ref	Pos%Chg	Pre%Ref	Post%Ref	D%(Pós/Pré)
FVC	[L]	65.9	73.0		96.4	94.9	
FEV₁	[L]	49.6	53.9	8.6 (+120mL)	75.1	72.6	-3.4
FEV₁%FVC	[%]	57.3	56.1		56.7	57,6	
MEF 75	[L/s]	25.2	25.3		47.9	40.4	
MEF 50	[L/s]	15.3	15.4		52.3	42.5	
MEF 25	[L/s]	15.0	20.0		50.2	42.9	
Volumes Pulmonares				Volumes Pulmonares			
		Pre%Ref			Pre%Ref		
TLC	[L]	77.4			87.6		
RV	[L]	71.7			84.0		
RV%TLC	[%]	87.4			90.3		
FRC	[L]	76.0			93.1		
Difusão				Difusão			
		Pre%Ref			Pre%Ref		
DLCO SB	[mL/min/mmHg]	77.0			79.2		
DLCO/VA	[mL/min/mmHg/L]	88.1			82.2		
Gasometria				Gasometria			
FiO₂	0.21				FiO₂	21.0	
pH	7.47				pH	7.44	
PaCO₂	35.2				PaCO₂	33.6	
PaO₂	84.3				PaO₂	83.0	
HCO₃	24.8				HCO₃	22.3	
SatO₂	96.9				SatO₂	96.6	

DLCO SB, Capacidade de difusão de monóxido de carbono pelo método *single breath*; FEV₁, Volume expiratório forçado em 1 segundo; FiO₂, Fração inspiratória de oxigénio; FRC, Capacidade residual funcional; FVC, Capacidade vital forçada; HCO₃, Bicarbonato; MEF, Fluxo expiratório máximo; PaCO₂, Pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂, Pressão arterial de oxigénio; RV, Volume Residual; SatO₂, saturação de oxigénio; TLC, Capacidade pulmonar total; VA, ventilação alveolar.

Tabela II - Prova da marcha dos seis minutos realizada em 2017.

Parâmetros	Inicial	Final	Tempo de recuperação
Distância Percorrida		504 metros	
SatO₂	95%	91%	48 segundos
Frequência Cardíaca	73 bpm	104 bpm	
EVA – dispneia	0	2	
EVA – membros inferiores	0	1	
Escalda de Borg		3	

EVA, Escala visual analógica; SatO₂, Saturação de oxigénio.

Na ecografia abdominal de controlo, realizada em outubro de 2017, foi observada uma formação nodular no segmento IV hepático com extensão à loca vesicular, vindo a falecer em janeiro de 2018 por carcinoma da vesícula biliar irressecável.

O rastreio familiar foi realizado. Dos familiares diretos vivos, rastrearam-se um irmão e dois filhos. O irmão também apresentava genótipo $M_{\text{malton}} M_{\text{malton}}$, com níveis séricos de AAT de 16 mg/dL. A filha, que o acompanhava nas consultas, também revelou genótipo $M_{\text{malton}} M_{\text{malton}}$, com níveis séricos de AAT de 21 mg/dL. O outro filho realizou o estudo noutra zona do país, onde residia, mas não foi possível ter acesso aos resultados. Teria tido interesse realizar o rastreio à esposa do doente, uma vez que eram primos em primeiro grau, porém esta não chegou a comparecer nas consultas.

O irmão do doente já era seguido em consulta especializada, mantendo-se estável e em seguimento, não apresentando ainda indicação para início de terapêutica de substituição. A filha, perante o resultado do rastreio, foi encaminhada para consulta especializada de DAAT, onde foi efetuada avaliação clínica e funcional, vacinação e recomendações relativamente ao estilo de vida e exposição profissional. Passados 3 anos de seguimento, sempre assintomática, iniciou dispneia para esforços moderados (mMRC 1), obstrução sem reversibilidade e diminuição da difusão no EFR e enfisema panlobular nos lobos inferiores e paraseptal nos lobos superiores detetado na TC torácica, apresentando, por isso, indicação para iniciar terapêutica de substituição.

DISCUSSÃO

A manifestação mais comum da DAAT é a DPOC, mais especificamente o enfisema. Este tem como principal fator de risco o tabaco, sendo que o início dos sintomas em fumadores com DAAT surge por volta dos 40 a 50 anos de idade, enquanto que nos não fumadores com DAAT os sintomas iniciam-se na sexta década de vida. Os sinais e sintomas da DPOC relacionada com DAAT severa são, por ordem decrescente de frequência, a dispneia de esforço, pieira (associada ou não a infecção do trato respiratório superior) e tosse com expectoração. Estes sintomas sobrepõem-se aos da DPOC não relacionada com DAAT.^{2,5} O doente deste caso apresentava todos os sintomas mencionados e ausência hábitos tabágicos, o que está em concordância com a idade de início dos sintomas.

O diagnóstico precoce da DAAT é essencial para iniciar tratamento adequado e atempado, não só a nível da DPOC, como também da terapêutica de substituição da DAAT. É também imprescindível para otimizar o acompanhamento e aplicar medidas preventivas, nomeadamente mudanças no estilo de vida que alterem a progressão da doença. Estas incluem a cessação tabágica, diminuição de exposição ocupacional e vacinação.⁴

O primeiro passo para um diagnóstico precoce é a suspeita clínica de DAAT.¹ Suspeitar de DAAT apenas quando presente enfisema de instalação em idade precoce, sem fatores de risco associados ou de classificação panlobular com predomínio basal é limitado e conduz ao subdiagnóstico.^{3,6} Efetivamente, está recomendado rastreio genético para DAAT em todos os indivíduos com enfisema, DPOC, asma com reversibilidade incompleta do padrão obstrutivo, assintomáticos com fatores de risco e padrão obstrutivo no EFR, doença hepática inexplicável, paniculite necrotizante e irmãos de doente diagnosticado com DAAT. O rastreio deve, inclusive, ser discutido e ponderado em casos de bronquiectasias sem causa aparente, adolescentes com obstrução persistente no EFR, assintomáticos sem fatores de risco mas com padrão obstrutivo no EFR, granulomatose com poliangeíte, progenitores, descendência ou parentes afastados de doente com DAAT e história familiar de DPOC ou doença hepática.⁶

Após a suspeita clínica, o próximo passo no algoritmo diagnóstico será o doseamento dos níveis séricos de AAT.¹ No entanto, não está recomendado efetuar unicamente o doseamento de AAT, dado que é importante identificar a mutação em causa para melhor gerir a doença e as suas consequências.³ Assim, aquando níveis de AAT inferiores a 110 mg/dL há indicação para realizar um teste qualitativo, como a fenotipagem e/ou genotipagem.¹ A genotipagem, por métodos alelo-específicos, permite avaliar através da reação em cadeia de polimerase, exclusivamente a presença ou ausência de determinadas mutações. Na maioria dos laboratórios apenas são pesquisados os alelos Z e S, por serem os alelos deficientes mais frequentes, contudo, atualmente, é possível fazê-lo para outros alelos.^{1,7} A fenotipagem utiliza eletroforese para estudar a proteína presente no sangue. As variantes *null* não são

detetadas através de fenotipagem, pois resultam na ausência de produção da proteína AAT, pelo que heterozigóticos *null* são identificados como normais (*Mnull*) ou como doentes (*Znull*, *Snull*). A mobilidade da proteína na eletroforese é definida por letras diferentes consoante a variante da mutação. No entanto, o padrão migratório da variante normal M é o mesmo que as variantes de deficiência M_{Malton} , M_{Palermo} , $M_{\text{Würzburg}}$ e M_{Heerlen} , dificultando, assim, a sua distinção. O teste qualitativo a realizar imediatamente após o teste quantitativo depende do país e da metodologia do laboratório.^{1,8} Neste caso clínico, dosearam-se os níveis séricos de AAT. Perante níveis de 20 mg/dL, realizou-se genotipagem com pesquisa dos alelos deficitários mais frequentes, que revelou ausência dos alelos Z e S, logo subentendeu-se o genótipo MM, visto que em Portugal os alelos mais frequentes são o M (80 a 86%), o S (12 a 18%) e o Z (1 a 2,5%).¹

Porém, o genótipo MM, ou seja, compatível com a normalidade, não vai ao encontro dos níveis séricos de AAT do doente. Perante este cenário de incompatibilidade há que ter em consideração a possibilidade de estarmos perante alelos raros.^{1,7} Nesta situação, deve-se prosseguir com o algoritmo diagnóstico, realizando fenotipagem.⁹ Esta revelou padrão migratório equivalente ao da proteína M, o que continua incompatível com o nível sérico. Muitos dos alelos raros só conseguem ser detetados através da sequenciação do gene *SERPINA1*. Esta técnica diagnóstica não está disponível nos laboratórios de rotina, mas sim em laboratórios de referência.^{7,10} No caso deste doente o laboratório de referência foi o IPATIMUP que identificou homozigotia para a variante M_{Malton} .

De forma a realizar a sequenciação genética é necessário agendar uma nova consulta e assim proceder-se à recolha de uma nova amostra sanguínea e ao envio para o laboratório de referência. Sendo este um processo consumidor de tempo, o que atrasa ainda mais o diagnóstico. Assim, de modo a alcançar um diagnóstico mais precoce, uma medida a implementar no algoritmo diagnóstico poderia ser a genotipagem com deteção de mais alelos específicos, por exemplo, os alelos raros mais frequentes, em vez de serem apenas os alelos Z e S.⁷

De entre todos os alelos raros, a variante M_{Malton} é a mais frequente. A sua clínica é semelhante à da variante Z, mas o diagnóstico é demorado devido à sua semelhança estrutural com a variante M na fenotipagem. Doentes com homozigotia para a variante M_{Malton} normalmente apresentam clínica não só de DPOC ou enfisematosa, como também de doença hepática.¹¹ Apesar de não se verificarem alterações hepáticas neste caso clínico, seria importante efetuar monitorização hepática anual através do exame físico, ecografia/elastografia transitória hepática, que pode evidenciar esteatose, hipertensão portal, cirrose e carcinoma hepatocelular, e estudo analítico com aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina,

albumina, bilirrubina, plaquetas, testes de coagulação e AFP.^{1,12} Quanto à monitorização pulmonar, esta efetua-se através de avaliação clínica, EFR e prova da marcha dos seis minutos a cada 6 a 12 meses. No início do diagnóstico acrescentam-se ainda exames imagiológicos, como a radiografia do tórax e tomografia computadorizada, se possível com quantificação do enfisema.^{1,2}

O tratamento da DAAT consiste em administração terapêutica de substituição com a proteína em falta, com posologia semanal de 60 mg/Kg. Em Portugal, as fórmulas disponíveis são a Prolastin[®] e a Respreeza[®]. Porém, nem todos os doentes têm indicação para iniciar terapêutica de substituição com AAT, sendo requisitos uma idade mínima de 18 anos, ser não-fumador ou ex-fumador há pelo menos seis meses, ter níveis séricos de AAT inferiores a 58 mg/dL, genótipo ZZ, Znull, nullnull, SZ ou outras combinações com alelos raros, ter diagnóstico de DPOC ou enfisema associados a DAAT e FEV₁ entre os 30 a 65%. Não está recomendada terapêutica de substituição com AAT perante deficiência de imunoglobulina A e doença hepática por DAAT (sem doença pulmonar associada).^{1,12} O doente cumpria, assim, todos os critérios necessários para iniciar terapêutica de substituição, que neste caso foi Prolastin[®].

Está recomendado ou ponderado rastreio de DAAT em irmãos, progenitores e descendência de indivíduos diagnosticados com DAAT, dado que é de maior interesse prevenir o início dos sintomas respiratórios ou hepáticos.^{6,13} Neste caso clínico, o doente apresentava homozigotia para a variante M_{malton}, significando que os progenitores teriam de ser, no mínimo, heterozigóticos para esse alelo, implicando que os irmãos do doente teriam metade de probabilidade de também serem heterozigóticos e um quarto de probabilidade de serem homozigóticos com doença (neste caso M_{malton} M_{malton}).⁸ No rastreio familiar, o algoritmo de diagnóstico deve ser o mesmo que é utilizado nos indivíduos que apresentam sintomas.¹ No caso desta família foi possível identificar mais dois elementos com deficiência grave, que noutras circunstâncias não seriam diagnosticados.

Ao rastrear familiares ainda assintomáticos existe a grande vantagem de aplicar medidas preventivas e mudanças de estilo de vida, como a cessação tabágica e evicção de exposição ocupacional, bem como vacinação antigripal e antipneumocócica de modo a atrasar o início da doença. Para além disso, permite uma monitorização apertada com o intuito de iniciar tratamento da forma mais precoce possível, não só de sintomas e exacerbações, mas também da terapêutica de substituição de AAT, se indicação para tal.^{1,6} O aconselhamento genético deve ser providenciado antes e depois dos testes genéticos, de modo que o doente possa tomar uma decisão consciente de todas as potenciais implicações adjacentes, como por exemplo, discriminação genética, alta carga psicológica ou implicações profissionais se houver exposição ocupacional.^{1,8}

CONCLUSÃO

Este trabalho permite alertar os profissionais de saúde para a suspeita clínica de DAAT, de forma a estabelecer um diagnóstico precoce, pois quanto mais atempada for a introdução do tratamento melhor o prognóstico. Pretende-se, também, chamar a atenção para os erros no diagnóstico aquando da possível discordância entre os níveis séricos de AAT e a genotipagem ou fenotipagem. Por fim, salientar o rastreio familiar como uma ferramenta fundamental para diagnosticar DAAT em indivíduos ainda assintomáticos, dando margem alargada para manobras preventivas e terapêuticas.

CONSENTIMENTO INFORMADO

O termo de consentimento informado foi lido, compreendido e assinado pela filha do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, Gomes J, Santos C, Antunes C, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018;24:1–21.
2. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Summary Diagnosis Suggestive Findings. *US Natl Libr Med*. 2019;1–27.
3. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: Outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–15.
4. Nuñez A, Barrecheguren M, Rodríguez E, Miravittles M, Esquinas C. Diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency not just in severe COPD. *Pulmonology*. 2018;24(6):351–3.
5. Henao MP, Craig TJ. Understanding alpha-1 antitrypsin deficiency: A review with an allergist's outlook. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):98–107.
6. Summary E. 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.
7. Belmonte I, Barrecheguren M, López-Martínez RM, Esquinas C, Rodríguez E, Miravittles M, et al. Application of a diagnostic algorithm for the rare deficient variant Mmalton of alpha-1-antitrypsin deficiency: A new approach. *Int J COPD*. 2016;11(1):2535–41.
8. 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 α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J [Internet]*. 2017;50(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
9. Ye Q, D'Urzo AD. Challenge of α 1-antitrypsin deficiency diagnosis in primary care. *Can Fam Physician [Internet]*. 2016 [citado 10 de Janeiro de 2020];62(11). Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/>
10. Belmonte I, Montoto L, Miravittles M, Barrecheguren M, Esquinas C, Rodríguez E, et al. Rapid detection of Mmalton α 1-antitrypsin deficiency allele by real-time PCR and melting curves in whole blood, serum and dried blood spot samples. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):241–8.

11. Figueira Gonçalves JM, Martínez Bugallo F, Díaz Pérez D, Martín Martínez MD, García-Talavera I. Alpha-1 antitrypsin deficiency associated with the Mmalton variant. Description of a family. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(12):617–8.
12. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2016;3(3):668–82.
13. Da Costa CH, Noronha Filho AJ, Marques E Silva RMF, Da Cruz TF, De Oliveira Monteiro V, Pio M, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: Is systematic screening necessary? *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):1–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-4043-9>