

Deficiência de Alfa 1 – Antitripsina, causa rara de cirrose hepática no adulto

Alpha1- anti-trypsin deficiency –a rare case of
hepatic cirrhosis in an adult

Eugénia Silva*, Paulo Marcelino**, Assunção
Elvas**, Lurdes Pereira**, José Costa***, Antó-
nio Coutinho de Miranda§

Resumo

Os AA. apresentam um caso de cirrose hepática de etiologia rara no adulto – deficiência de alfa 1-antitripsina ($\alpha 1$ -AT) – sem doença pulmonar associada.

M.T.G., do sexo feminino, de 47 anos, caucasiana, sem factores de risco para doença hepática, foi internada por quadro de ascite e edemas dos membros inferiores, apresentando alterações ligeiras das provas de função hepática. A ecografia abdominal revelava alterações sugestivas de cirrose hepática. Procedeu-se ao estudo diagnóstico, realizando-se finalmente biopsia hepática que mostrou aspectos compatíveis com deficiência de $\alpha 1$ -AT.

Esta doença resulta de mutações (existindo cerca de 90 diferentes) no gene responsável pela síntese de $\alpha 1$ -AT. As mutações mais comuns são: PiSS, PiZZ, PiSZ e PiMZ. A doente em causa apresenta o fenótipo PiMF.

Dados recentes apontam para uma nova perspectiva da doença: o incorrecto pregueamento (“folding”) da proteína condiciona a sua acumulação no retículo endoplasmático rugoso do hepatócito, lesando-o.

Palavras chave: deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina, cirrose hepática, biopsia hepática

Abstract

The authors present a rare clinical case report of liver cirrhosis in an adult patient with alpha1-

antitrypsin deficiency ($\alpha 1$ -AT), without associated lung disease.

M.T.G., 47-year-old caucasian female patient, without risk factors for liver disease, was admitted with ascites and lower limb oedema, as well as altered liver function tests. The abdominal ultrasound suggested liver cirrhosis. Liver biopsy revealed features compatible with $\alpha 1$ -AT deficiency.

This disease results from genetic mutations (around 90 different types) responsible for the synthesis of $\alpha 1$ -AT. The most common mutations are: PiSS, PiZZ, PiSZ and PiMZ. The patient presented the phenotype PiMF.

Recent data supports a new perspective of this disease: the incorrect folding of the protein leads to its accumulation in the rough endoplasmic reticulum of the hepatocyte and consequently damages it.

Key words: alpha1-antitrypsin deficiency, hepatic cirrhosis, hepatic biopsy

Introdução

Apresenta-se um caso clínico raro de cirrose hepática no adulto, por deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina ($\alpha 1$ -AT), sem doença pulmonar associada.

Salientam-se a importância de se considerar esta etiologia no diagnóstico diferencial de cirrose hepática, mesmo na presença de níveis séricos de $\alpha 1$ -AT normais e o papel da biopsia hepática no diagnóstico definitivo.

Revêm-se ainda os dados mais recentes sobre os mecanismos patogénicos da doença.

Caso clínico

M.T.G., do sexo feminino, de 47 anos, foi admitida no Serviço de Medicina I do Hospital de Curry Cabral, por ascite e edemas dos membros inferiores, de início insidioso. A doente negava febre, náuseas e vômitos, colúria e acolia, prurido ou alterações do trânsito intestinal. Negava ainda queixas do foro cardio-respiratório (nomeadamente tosse, expectoração, dispneia e dor torácica), edema da face e dos membros superiores, bem como urina espumosa e queixas dos demais órgãos e sistemas. Negava insistentemente consumo de álcool, ingestão habitual de fármacos, toxicod dependência, transfusões sanguíneas ou promiscuidade sexual. Não referia antecedentes familiares relevantes, nomeadamente de doença hepática. No entanto, tinha um filho com aplasia medular, seguido em Consulta de Hematologia, e uma filha com doença inflamatória intestinal.

As análises revelavam pancitopenia e alterações ligeiras das provas de função hepática e das provas de coagulação (Quadro I). O proteinograma electroforético mostrava hipergamaglobulinemia policlonal, sendo os restantes valores normais. As serologias para hepatites virais foram

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§ Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 28/03/2001

Quadro I - Avaliação laboratorial geral

	1ª análise	2ª análise	3ª análise
WBC (x10 ⁹ /L)	7400	3400	5600
RBC (x10 ¹² /L)	2.55	2.63	3.55
Hg (g/dL)	7.6	7.6	10.4
Htc (%)	23.6	24.2	32.6
MCV (fL)	92.6	92.1	91.6
MCH (pg)	29.8	28.8	29.2
MCHC (%)	32.2	31.3	31.9
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	168	133	164
TP (%)	67	59.8	46.9
aPTT (seg.)	36	40.6	39.2
Fibrinogénio (mg/dL)		216	247
GOT (U/L)	75	71	50
GPT (U/L)	22	23	27
Bilirrubina tot. (mg/dL)	1.8	2.7	5.3
Bilirrubina dir. (mg/dL)	1.0	1.3	2.8
LDH (U/L)		285	267
G-GT (U/L)		178	58
F. alcalina (U/L)		121	73

persistentemente negativas. A PCR do vírus da hepatite C foi também negativa.

A ecografia abdominal foi compatível com fígado cirrótico, evidenciando ainda esplenomegalia, circulação vicariante exuberante do esófago abdominal e veia cava de calibre mantido e com fluxo visível.

No sentido de estabelecer a etiologia da cirrose hepática efectuaram-se os doseamentos de ceruloplasmina, cobre urinário e α 1-antitripsina, o estudo do metabolismo do ferro, bem como a determinação dos vários anticorpos relacionados com as doenças hepáticas auto-imunes (AMA, ANCA, ASMA e ANA) (*Quadro II*). Dados os resultados normais das provas acima referidas ponderou-se a necessidade de biopsia hepática, que foi realizada e que revelou "material fragmentado com marcada fibrose perilobular e interlobular e regeneração pseudolobular. Nos espaços porta, ligeiro infiltrado inflamatório linfocitário e hiperplasia ductular. Inúmeros corpos de Mallory e alguns corpos globóides eosinófilos intracitoplasmáticos. Observaram-se ainda depósitos de cobre pelo método da orceína e pelo ácido rubiânico. A pesquisa imunocitoquímica para determinação

Quadro II - Estudo Diagnóstico

Ceruloplasmina sérica (N: 20-55)	31.8 mg/dL
Cobre urinário (N: 0-50)	32 g/24 horas
Alfa 1-antitripsina (N: 140-320)	150 mg/dL
Ferro	24 g/dL
Transferrina	313 mg/dL
Ferritina	58 ng/mL
CTFF	398 g/dL
AMA	negativo
ANCA	negativo
ASMA	negativo
ANA	negativo
Serologias para hepatites virais	negativo

da deficiência de α 1-antitripsina foi positiva. Em conclusão: aspectos compatíveis com cirrose hepática não activa, por deficiência de α 1-antitripsina." (*Figs. 1 e 2*).

Perante a suspeita de deficiência de α 1-antitripsina foi pedida a respectiva fenotipagem. O fenótipo revelado foi o PiMF.

Verificando-se melhoria clínica, a doente teve alta medicada com furosemido e espironolactona.

Foi reinternada cerca de seis meses depois, por hemorragia digestiva alta secundária a varizes esofágicas, tendo sido submetida a terapêutica endoscópica com sucesso. Foi-lhe ainda instituída terapêutica com propranolol em ambulatório.

Foi posteriormente proposta para transplante hepático, sendo colocada em lista de espera, mas que viria a recusar.

Mantém-se assintomática, com a terapêutica instituída após a alta.

Discussão

A α 1-antitripsina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso (RER) dos hepatocitos e constitui cerca de 80-90% dos níveis séricos da alfa1-globulina. É um inibidor das proteases, tais com a tripsina e a elastina dos neutrófilos, e o seu défice resulta numa acção sem oposição destes enzimas.

O gene implicado na sua síntese localiza-se no cromossoma 14, existindo cerca de 75 alelos diferentes¹ (que podem ser distinguidos por electroforese ou PCR). Estes ale-

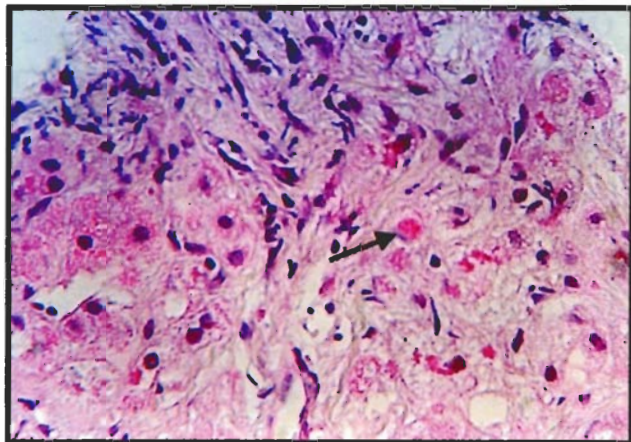


Fig. 1 - PAS (x400). Tecido hepático onde se identificam em alguns hepatocitos alguns grânulos de diferentes tamanhos PAS-positivos.

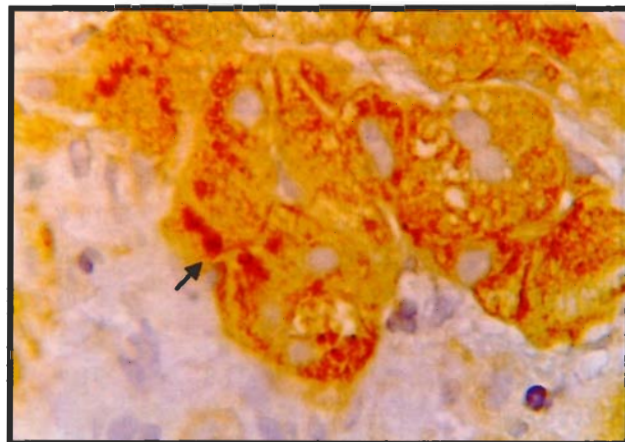


Fig. 2 - Imunocitoquímica anti α 1-AT (x600). Demonstra-se por método de ICQ que os grânulos PAS-positivos são produtores de α 1-AT.

los combinam-se, formando mais de 90 variantes genéticas diferentes da proteína², associadas a concentrações séricas de α 1-AT variáveis. O alelo M é o responsável pela produção de α 1-AT normal e os componentes S e Z são os alelos mutantes mais frequentemente encontrados.

O tipo clássico de mutação é o PiZZ, mas muitas outras mutações estão implicadas na doença.

O mecanismo da doença pulmonar está associado a níveis baixos (inferiores a 20% do normal) de α 1-AT.

A doença hepática associa-se exclusivamente a mutações que condicionam a acumulação da proteína no hepatócito, lesando-o. O motivo desta lesão não está totalmente esclarecido. Parece envolver mecanismos de transporte intracelular e deposição da molécula no retículo endoplasmático rugoso.

Segundo dados recentes, e tal como acontece com outras moléculas, o seu correcto pregueamento (*folding*) é um passo crítico do seu processamento, que lhe confere a estabilidade física e determina a sua actividade biológica³.

No caso da α 1-AT, são as variantes incorrectamente pregueadas (*misfolding*) que se agregam no RER do hepatócito³.

Clinicamente, o atingimento hepático caracteriza-se por icterícia colestática nos primeiros quatro meses de vida, de gravidade variável, que habitualmente regride até aos 6-7 meses de idade, manifestando-se mais tarde (na infância ou no adulto jovem) sob a forma de cirrose.

A doença pulmonar surge habitualmente no adulto jovem sob a forma de enfisema.

A manifestação da doença hepática na idade adulta é infrequente e a sua associação com a lesão pulmonar, no mesmo indivíduo, é rara.

O prognóstico da doença hepática relaciona-se com a cirrose e complicações associadas, havendo a assinalar uma elevada incidência de carcinoma hepato-celular. A associação com a infecção pelo vírus da hepatite C ou com o

consumo de álcool acelera significativamente a progressão da doença hepática^{4,5}.

Encontra-se igualmente descrita lesão glomerular associada a esta doença^{6,7}, assim como doença linfoproliferativa⁸.

O único tratamento eficaz é o transplante hepático, uma vez que o receptor assume o fenótipo do fígado transplantado.

Conclusão

Como comentário final, o presente caso levantou-nos a questão da importância da biopsia hepática como meio essencial de diagnóstico etiológico da doença.

Os valores séricos de α 1-AT estiveram sempre no limite inferior do normal. Com efeito, a sua quantificação sérica não é um método diagnóstico seguro, dado a α 1-AT ser um reagente de fase aguda e poder estar aumentada em indivíduos sob terapêutica com estrogéneos (principalmente em doentes do sexo feminino).

A detecção da acumulação da α 1-AT no hepatócito, por biopsia hepática, é portanto o método diagnóstico mais indicado, a par da fenotipagem da mesma, vindo a favorecer a hipótese mais recente de etiopatogenia da lesão hepática nestes doentes.

Bibliografia

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 9th edition, 1993.
2. Norman MR, Mowat AP, Hutchison DC. Molecular basis, clinical consequences and diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(3): 230-246.
3. Kuznetsov G, Nigam SK. Folding of secretory and membrane proteins. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1688-1695.
4. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(6): 742-748.
5. Serfaty L, Chazouilleres O, Poujal Rober A et al. Risk factors or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997; 26(3):776-779.
6. Os I et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency associated with hepatic cirrhosis and IgA nephritis. *Nephron* 1997; 77(2): 235-237.

7. Elzouki AN et al. Severe alpha 1- antitrypsin deficiency (PiZ homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome, reversible after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1997 ; 26(6): 1407-7.
8. Skoda-Smith S et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in a child with X-linked lymphoproliferative disease. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(9): 996-999.