

Cirrose hepática secundária à deficiência de alfa-1 antitripsina em idoso

Cirrhosis secondary to deficiency of alpha-1 antitrypsin deficiency in elderly

MARÍLIA MATOS OLIVEIRA,¹ RODRIGO KAMIMURA DE CASTRO,¹ JOSÉ DO CARMO JÚNIOR,² FABRÍCIO FREDERICO MENDES MARTINS,³ FELIPE PRATA MISIARA,⁴ ERIKA KIYOMI YUYAMA,¹ SÂNZIO DUPIM SOARES¹

RESUMO

A deficiência de alfa-1 antitripsina é um distúrbio de herança autossômica codominante que afeta principalmente pulmão e fígado. É uma das mais comuns de desordens genéticas, não sendo frequentemente reconhecida. O caso relatado é de uma mulher de 69 anos, com história de dor e aumento do volume abdominal há cinco meses. Durante investigação evidenciou-se que se tratava de cirrose hepática Child-Pugh C. Foi realizado protocolo de investigação de hepatopatia crônica e diagnosticado deficiência de alfa-1 antitripsina. Paciente recebeu alta após 60 dias de internação hospitalar e segue acompanhamento ambulatorial.

Unitermos: Deficiência de Alfa-1 Antitripsina, Doença Hepática, Idoso.

SUMMARY

A deficiency of alpha-1 antitrypsin deficiency is a disorder of autosomal co-dominant herança that primarily affects the lung and liver. It is one of the most common genetic disorders, is often not recognized. The case reported is from a woman of 69 years old with a history of pain and increased abdominal volume five months ago. During inves-

tigation it became clear that it is liver cirrhosis Child-Pugh C. We conducted research protocol diagnosed chronic liver disease and alpha-1 antitrypsin. The patient was discharged after 60 days of hospitalization and outpatient follow.

Keywords: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Liver Disease, Elderly.

INTRODUÇÃO

A alfa-1 antitripsina é uma glicoproteína produzida principalmente no fígado. Ela tem como função inativar enzimas, principalmente elastase neutrofílica, impedindo dano tecidual. Caso haja deficiência da glicoproteína, ocorrem polimerização e acúmulo dentro dos hepatócitos, causando dano tecidual. A doença afeta principalmente pulmões e fígado. Há relato de ocorrência de 1:2000/5000 indivíduos,¹ porém somente 10% deles apresentam sinais e sintomas de doença hepática. A doença frequentemente não é diagnosticada.

OBJETIVO

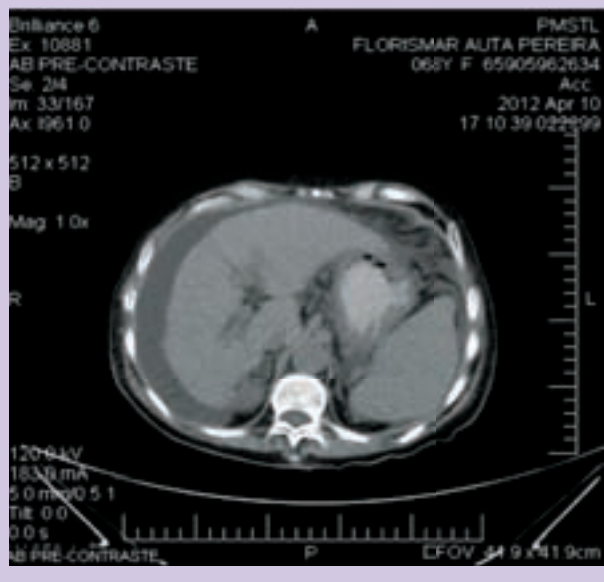
Relatar um caso de paciente idosa admitida com cirrose hepática secundária à deficiência de alfa-1 antitripsina.

1. Residente em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil. **2.** Coordenador da Disciplina de Gastroenterologia do Curso de Medicina da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil. **3.** Professor de Clínica Médica e Hematologia do Curso de Medicina da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil. **4.** Coordenador da Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil. **Endereço para correspondência:** Hospital Universitário da Universidade de Uberaba - Rua Santo Antônio, 182 - CEP: 38010-160 - Uberaba - MG. **Recebido em:** 15/01/2013. **Aprovado em:** 07/03/2013.

MÉTODO

FAP, feminino, 69 anos, branca, foi admitida no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba (UNIUBE), com quadro de dor e aumento do volume abdominal há 5 meses. Previamente hipertensa, sem história de etilismo e tabagismo. Ao exame físico apresenta-se com icterícia, abdome globoso, ausência de visceromegalias e piparote positivo. Após avaliação laboratorial e de imagem, foi confirmada a hipótese de cirrose hepática Child-Pugh C e a investigação iniciada. A tomografia de abdome mostrava fígado de dimensões reduzidas, com contornos irregulares e lobulados (foto 1). A análise do líquido ascítico realizada através de paracentese evidenciou gradiente soro-ascite,^{3,6} ausência de células neoplásicas e de peritonite, sugerindo hipertensão portal.

Foto 1: Tomografia computadorizada de abdome.



As sorologias (anti-HCV, HbsAg, anti-Hbc IgM, anti-Hbc IgG e anti-HIV) foram negativas. Na endoscopia digestiva alta, foram visualizadas varizes esofagianas sendo uma de fino calibre e duas incipientes, além de gastropatia hipertensiva leve. Os marcadores CEA, alfa fetoproteína, anti-LKM 1, anti-mitocôndria, antimúsculo liso e FAN foram negativos. Exames laboratoriais, como ferritina, cobre urinário e ceruloplasmina, vieram normais além de exame oftalmológico, descartando presença de anel de Kayser-Fleischer.

A dosagem sérica de alfa-1 antitripsina apresentou valor de 10% abaixo do limite inferior de normalidade. Realizado biópsia hepática, na qual foram evidenciadas inclusões PAS positivas resistentes à digestão com amilase, corroborando para o diagnóstico final. A mutação apresentada através do

exame de genotipagem foi alelos MZ. Exame de imuno-histoquímica do material confirmou o diagnóstico (fotos 2, 3 e 4). A paciente recebeu alta após 60 dias de investigação hospitalar, ascite refratária e síndrome hepatorenal revertida. Encaminhada para o ambulatório de gastroenterologia para prosseguir acompanhamento, segue clinicamente estável.

Foto 2: Imuno-histoquímica evidenciando corpos eosinófilos no citoplasma dos hepatócitos.

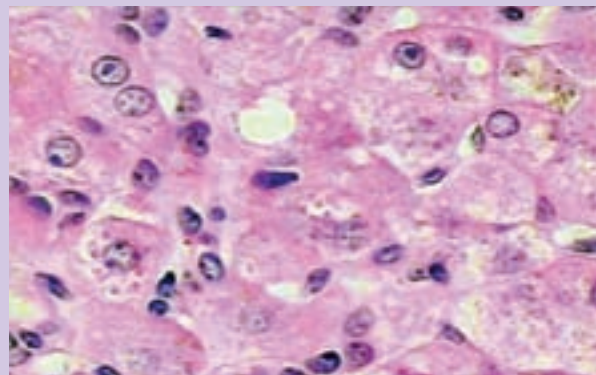


Foto 3: Imuno-histoquímica mostra presença de PAS resistentes à diastase.

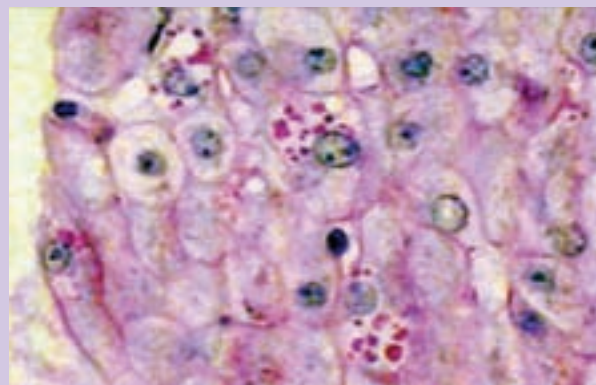
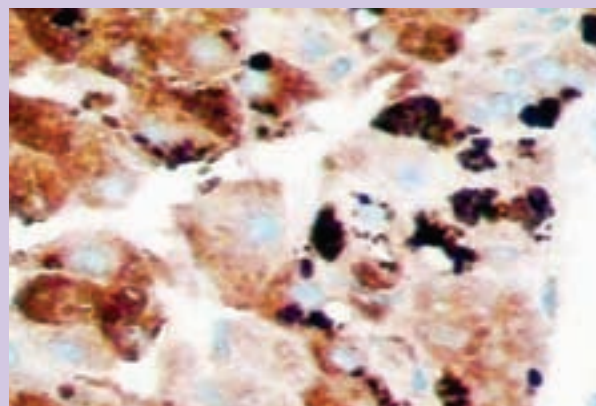


Foto 4: Imuno-histoquímica evidenciando presença de alfa-1 antitripsina.



DISCUSSÃO

Estima-se que a frequência de deficiência de alfa-1 antitripsina seja 1:2000/5000 nascidos vivos.^{1,6} No entanto, somente cerca de 10% dos indivíduos afetados desenvolvem sinais e sintomas de doença hepática.⁸

A deficiência de alfa-1 antitripsina é a causa genética mais comum de doença hepática em crianças, sendo também a causa mais comum de transplante hepático.⁴ O diagnóstico é difícil de ser estabelecido, apresentando média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 8,3 anos.⁵ O primeiro relato da doença ocorreu há cerca de 800 anos, porém só houve relato formal da mesma há cerca de 40 anos.

A investigação se inicia através de uma anamnese detalhada, exame físico minucioso e exames laboratoriais. O primeiro exame a ser realizado é a quantificação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, que está diminuída na doença pulmonar e na hepatopatia. A determinação da mutação apresentada é importante fator diagnóstico, assim como a genotipagem.²

Ao contrário da doença pulmonar, a hepatopatia relacionada à deficiência de alfa-1 antitripsina não é causada pela redução dos níveis séricos da enzima, mas pelo acúmulo de polímeros no interior dos hepatócitos. Dessa forma, somente os portadores de mutações que resultam em polimerização, como S, M e, principalmente Z, podem apresentar hepatopatia.¹ Pacientes com alelo MZ não apresentam risco significativo de doença pulmonar.⁸

A mutação mais importante encontrada é a Z. Ela altera a estrutura da proteína, afeta a função de inativação da elastase e promove a formação de polímeros, com acúmulo dentro do retículo endoplasmático dos hepatócitos.⁵

Além do tratamento habitual da hepatopatia, usado para várias etiologias, o tratamento específico atualmente disponível consiste em infusão intravenosa periódica de concentrados da proteína purificados a partir de plasma humano. No entanto, não há estudos que comprovem custo-efetividade.^{6,7} Além disso, ela não está indicada para o tratamento da doença hepática.⁸

A abstinência alcoólica, dieta adequada, tratamento de varizes esofagianas e peritonite bacteriana espontânea, assim como o transplante hepático, são terapêuticas utilizadas em pacientes cirróticos de várias etiologias.²

A vacinação contra hepatite A e B está indicada para todos os pacientes com deficiência de alfa-1 antitripsina pois apresentam risco aumentado de cronificação de infecção viral.²

CONCLUSÃO

Apesar da deficiência de alfa-1 antitripsina, causando cirrose hepática em paciente idoso, sem doença pulmonar associada, ser considerada rara, deve ser lembrada na investigação de cirrose hepática especialmente quando não há causa definida.

REFERÊNCIAS

1. Camelier A.A., Winter D.H. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(7):514-527.
2. Silverman, E.K., Sandhaus, R.A. Alpha1- Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:26.
3. Serres, F.J. de, Blanco, I., Fernández-Bustillo, E. Estimates of PI*S and PI*Z Alpha-1 antitrypsin deficiency alleles prevalence in the Caribbean and North, Central and South America. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009;71:3,96-105.
4. Perlmutter, D.H. et al. Molecular Pathogenesis of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-Associated Liver Disease: A meeting Review. *Hepatology.* May 2007.
5. Campos, M.A. et al. Trends in the Diagnosis of Symptomatic Patients with α 1 antitrypsin Deficiency Between 1968 and 2003. *CHEST Journal.* September 2005, Vol 128, No. 3.
6. Stoller, J.K., Aboussouan, L.S. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*, Volume 365, Issue 9478, Pages 2225-2236, 25 June 2005.
7. Costa, Carla Alves; Santos, Cristina. Défice de alfa -1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição. *Rev Port Pneumol, Lisboa, v. 15, n. 3, maio 2009.*
8. Hood, J.M. et al. Liver transplantation for advanced liver disease with alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 1980 January 31; 302(5): 272-275.
9. Crystal, R. G. α 1 antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease. *The Journal of Clinical Investigation, Inc.* Volume 85, May 1990, 1343-1352.