



**Health
Residencies
Journal (HRJ).
2023;4:1-7**

Relato de Caso

DOI:
[https://doi.org/10.51723/
hrj.v3i18.341](https://doi.org/10.51723/hrj.v3i18.341)

ISSN: 2675-2913

Qualis: B2

Recebido: 12/11/2021

Aceito: 22/11/2022

Hepatocarcinoma em portador de Deficiência de Alfa-1 Antitripsina: relato de caso

Hepatocellular carcinoma in a patient with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: case report

Renata Gizani de Moura Leite¹ , Sara Cardoso Paes Rose¹ , Amália Maria de Amorim Viana² , Evandro Sobroza de Mello³ , Natália Carvalho Trevizoli⁴ , Marcos de Vasconcelos Carneiro⁵ , Liliana Sampaio Costa Mendes⁶ 

¹ Médica residente do Programa de Residência em Gastroenterologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Fundação em Pesquisa e Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital de Base, Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (HB-IGESDF).

² Membro titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia e da Federação Brasileira de Gastroenterologia.

³ Médico Patologista do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e do Centro de Imuno-histoquímica, Citopatologia e Anatomia Patológica (CICAP), Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo.

⁴ Médica Preceptora do Programa de Residência Médica em Hepatologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Fundação em Pesquisa e Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital de Base, Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (HB-IGESDF). Médica Hepatologista do Hospital Brasília.

⁵ Médico Supervisor do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Fundação em Pesquisa e Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital de Base, Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (HB-IGESDF). Professor Adjunto de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁶ Médica Supervisora do Programa de Residência Médica em Hepatologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Fundação em Pesquisa e Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital de Base, Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (HB-IGESDF). Médica Hepatologista do Hospital Sírion Libanês e Rede D'or, Brasília-DF.

Correspondência: reh_gizani@hotmail.com

RESUMO

A Deficiência de Alfa-1 Antitripsina é um distúrbio genético autossômico recessivo, na qual existem alelos de deficiência no locus dos inibidores de proteases (Pi), localizados no braço longo do cromossomo 14. Dentre todas as variantes relacionadas à doença clínica, a mutação Z é a mais comum e deriva da substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 do gene SERPINA1. No fígado, o acúmulo da proteína mutante nos hepatócitos pode levar à colestase neonatal, hepatopatia crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico da doença requer, além da medição dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, reconhecimento do padrão clínico, exame físico, história familiar, identificação e interpretação dos resultados dos exames com realização de fenotipagem/genotipagem. O relato tem como objetivo abordar o caso de um paciente portador de Deficiência de Alfa-1 Antitripsina que evoluiu com cirrose hepática e carcinoma hepatocelular identificado no explante hepático, bem como discutir os achados laboratoriais, clínicos, de imagem e histológicos, identificando a repercussão da doença nos indivíduos, complicações e a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras-chaves: Deficiência de Alfa-1 Antitripsina; Cirrose hepática; Carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency is an autosomal recessive genetic disorder in which there are deficiency alleles at the protease inhibitor (Pi) locus, located on the long arm of chromosome 14. Among all the variants related to clinical disease, the Z mutation is the most common and derives from the substitution of glutamic acid for lysine at position 342 of the SERPINA1 gene. In the liver, accumulation of the mutant protein in hepatocytes can lead to neonatal cholestasis, chronic liver disease, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The diagnosis of the disease requires, in addition to measuring serum levels of alpha-1 antitrypsin, recognition of the clinical pattern, physical examination, family history, identification and interpretation of test results with phenotyping/genotyping. The report aims to address the case of a patient with alpha-1 antitrypsin deficiency who developed liver cirrhosis hepatocellular carcinoma identified in the liver explant, as well as to discuss the laboratory, clinical, imaging and histological findings, identifying the repercussion of the disease in individuals, complications and the best diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Hepatic cirrhosis; Hepatocellular carcinoma.

INTRODUÇÃO

A Deficiência de Alfa-1 Antitripsina (A1AT) é um distúrbio genético autossômico recessivo, no qual existe alelos de deficiência no locus dos inibidores de proteases (Pi), localizados no braço longo do cromossomo 14. Dentre todas as variantes relacionadas à doença clínica, a mutação Z é a mais comum (cerca de 95% dos casos) e deriva da substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 do gene SERPINA1¹. A doença predomina em brancos de origem européia, e sua frequência é comparável à da fibrose cística, afetando 1 em cada 2.000-5.000 indivíduos.

A A1AT é uma proteína cuja principal função é inibir uma série de enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofílica e a protease-3, e sua ausência causa diversas implicações clínicas que afeta especialmente pulmões e fígado¹. As manifestações pulmonares aparecem sob a forma de enfisema, bronquite crônica ou bronquiectasia, e a gravidade da doença, a idade de apresentação dos sintomas respiratórios, a obstrução ao fluxo aéreo e a mortalidade, variam e estão associados ao tabagismo².

No fígado, o acúmulo da proteína mutante nos hepatócitos pode levar à colestase neonatal, hepatopatia crônica, cirrose (CH) e carcinoma hepatocelular (CHC). Variações no início e na gravidade da doença hepática sugerem que os modificadores genéticos e ambientais têm efeitos dramáticos nas manifestações clínicas da doença hepática, que geralmente são manifestadas durante a meia-idade ou velhice³.

O diagnóstico da doença requer a medição dos níveis séricos de A1AT associado à realização da sua fenotipagem ou genotipagem⁴. A abordagem terapêutica da doença está estabelecida para o acometimento pulmonar e inclui o uso de broncodilatadores, vacinação para vírus e bactérias que agravam a pneumopatia, suspensão do tabagismo, e infusão intravenosa de inibidor de alfa-1 proteinase humana combinada. Até o momento, não há tratamento específico para acometimento hepático¹.

Este estudo descreve o caso de um paciente portador de A1AT que evoluiu com CH e CHC identificado no explante hepático após transplante hepático. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Base, Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (HB-IGESDF) CAAE 51510921.5.0000.8153.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 54 anos, portador de dislipidemia, porém sem critérios para síndrome metabólica, sem história de tabagismo, etilismo, hemotransfusões ou alergias. Em exames de rotina notou-se valores persistentemente elevados de transaminases. A investigação complementar detectou CH, inicialmente atribuída a esteatohepatite não alcoólica por 3 anos.

Após esse período, em dezembro de 2019, evoluiu com ascite volumosa, e nova avaliação etiológica levantou as hipóteses de hepatite autoimune

(ERDHA1: escore revisado para o diagnóstico de hepatite autoimune de 14 pontos) ou deficiência de A1T1 (tabela 1). Tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste evidenciou moderada ascite, hepatopatia crônica, hipertensão portal, esplenomegalia, sem evidência de lesões hepáticas sugestivas de CHC; TC de tórax mostrava presença de discretas bronquiectasias e sinais de pneumopatia intersticial fibrosante. E endoscopia digestiva alta revelava varizes esofágicas de grosso calibre.

Pela suspeita de HAI, fez uso de prednisona 40 mg/dia, e para o manejo da ascite furosemida 40 mg/dia e espironolactona 100 mg/dia. Porém não houve resposta, necessitando de algumas internações por ascite e hidrocele, e submeteu-se a transplante hepático em fevereiro de 2020, com escore MELD (Modelo para Doença Hepática Terminal) de 14 pontos.

O histopatológico do explante do 1º transplante identificou CHC, com neoplasia composta por hepatócitos com moderada atipia nuclear, em parte circuns-

crita por pseudocapsulas, sem evidência de invasão vascular (Figuras 1a e 1b); o restante do fígado revelou-se cirrótico, com nódulos por vezes de padrão geográfico separados por septos fibrosos espessos, minimamente inflamado sem evidências de atividade de interface, plasmócitos ou rosetas (Figuras 2a e 2b). Além disso, a imuno-histoquímica revelou a presença de depósitos de alfa-1 antitripsina de distribuição irregular em hepatócitos perisseptais corados de cor acastanhada (Figuras 3a e 3b), favorecendo o diagnóstico de Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

O paciente evoluiu com trombose da artéria hepática e 10 dias após, foi submetido a retransplante. Desde então não apresentou outras intercorrências.

A descoberta do diagnóstico nesse paciente levou a uma investigação da doença na sua família, ao total foram testados 15 pacientes, entre filhos, netos, irmãos e sobrinhos, constatando deficiência de alfa-1-antitripsina em seis deles (Figura 4).

Tabela 1 – Exames laboratoriais

Exames Laboratoriais	2019
ANTI-HCV	Não Reagente
HBS-AG	Não Reagente
ANTI-HBS	Não Reagente
ANTI-HBC TOTAL	Não Reagente
ANTI-HBC IGM	Não Reagente
ANTI LKM-1	Não Reagente
ANTI MITOCONDRIA	Não Reagente
ANTI MÚSCULO LISO	Não Reagente
CERULOPLASMINA (22 – 58 mg/dL)	34,5 mg/dL
Imunoglobulina IGG (650 – 1600 mg/dL)	2530 mg/dL
FAN	1:160
ALFA-1-ANTITRIPSINA (80 - 230 mg/dL)	22 mg/dL
GENOTIPAGEM (PiMM)	PiZZ
Hemoglobina (13 – 17 g/dL)	12.9 g/dL
Leucócitos (4.000 – 11.000/mm ³)	5.100/mm ³
Plaquetas (150.000 – 450.000/mm ³)	47.000/mm ³
INR (0,00 – 1,20)	1,35

Continua na próxima página

Exames Laboratoriais	2019
Bilirrubina total (< 1,00 mg/dL)	1,92 mg/dL
Bilirrubina direta (< 0,2 mg/dL)	0,94 mg/dL
Bilirrubina indireta (< 0,8 mg/dL)	0,98 mg/dL
Albumina (3,5 – 4,8 g/dL)	2,9 g/dL
AST (18 – 38 U/L)	75 U/L
ALT (22 – 41 U/L)	52 U/L
GGT (11 – 50 U/L)	152 U/L
Potássio (3,2 – 5,6 mEq/L)	3,7 mEq/L
Magnésio (1,7 – 2,5 mg/dL)	1,9 mg/dL
PCR (< 0,5 mg/dL)	2,79 mg/dL

FAN: Fator Anti-Nuclear; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; GGT: Gama Glutamiltransferase; PCR: Proteína C Reativa

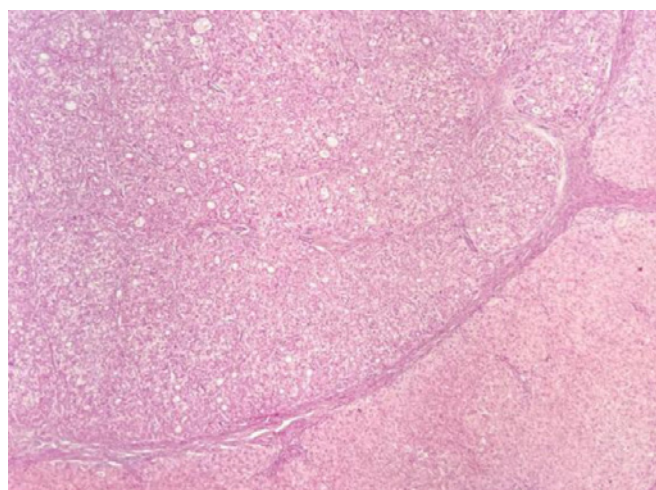


Figura 1a - HE 40x Hepatocarcinoma.

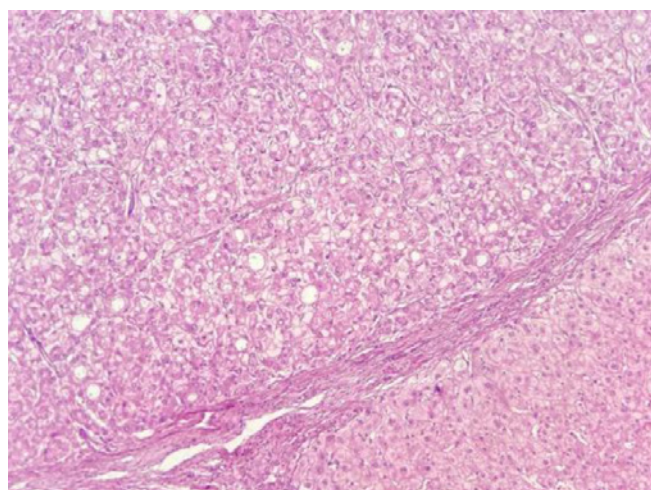
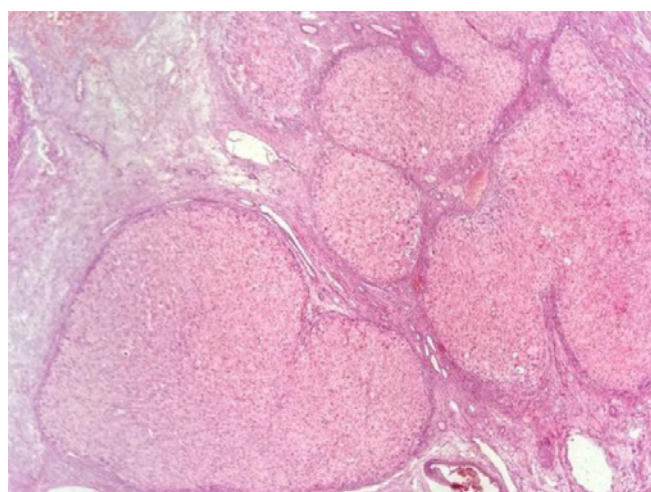
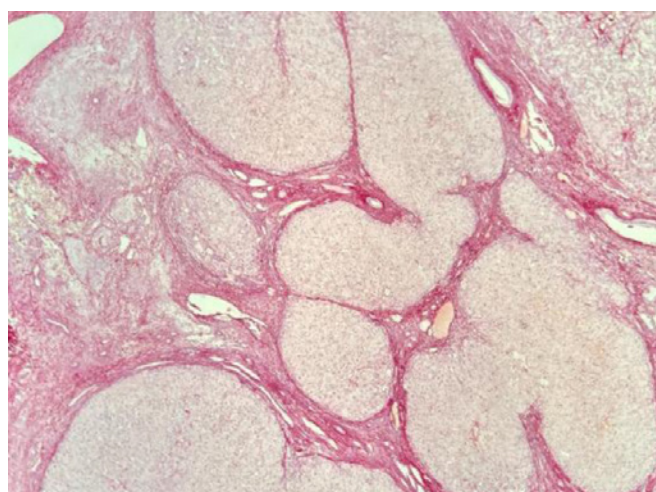
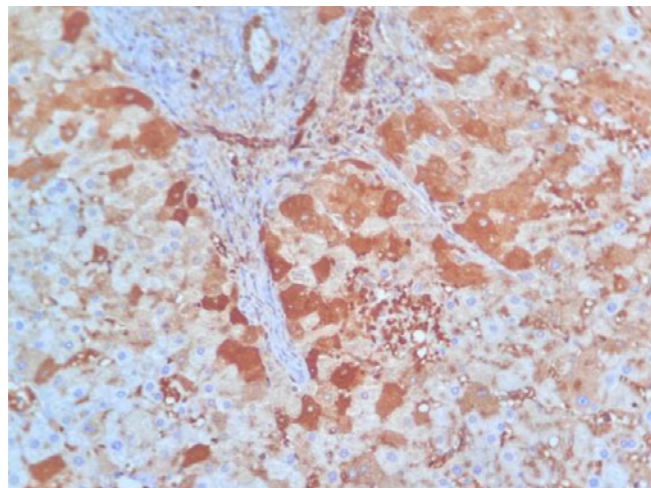
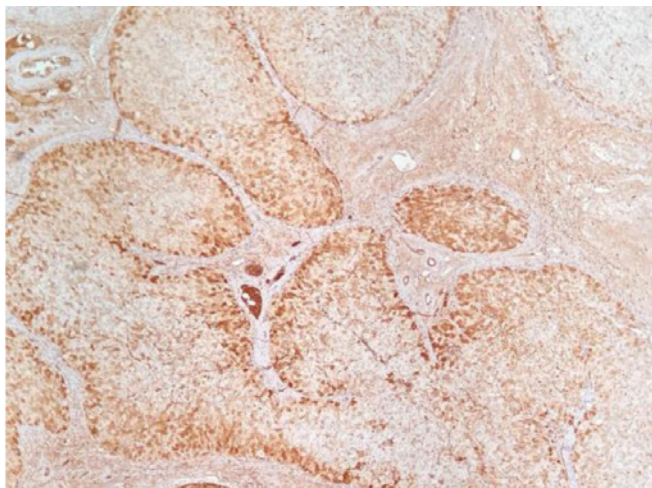


Figura 1b - HE 100x Hepatocarcinoma.



Figuras 2a e 2b - Reticulina 40x: nódulos por vezes de padrão geográfico separados por septos fibrosos compatível com cirrose hepática.



Figuras 3a e 3b – 40x e 100x: Imunohistoquímica: presença de depósitos de alfa-1 antitripsina de distribuição irregular em hepatócitos perisseptais corados de cor acastanhada.

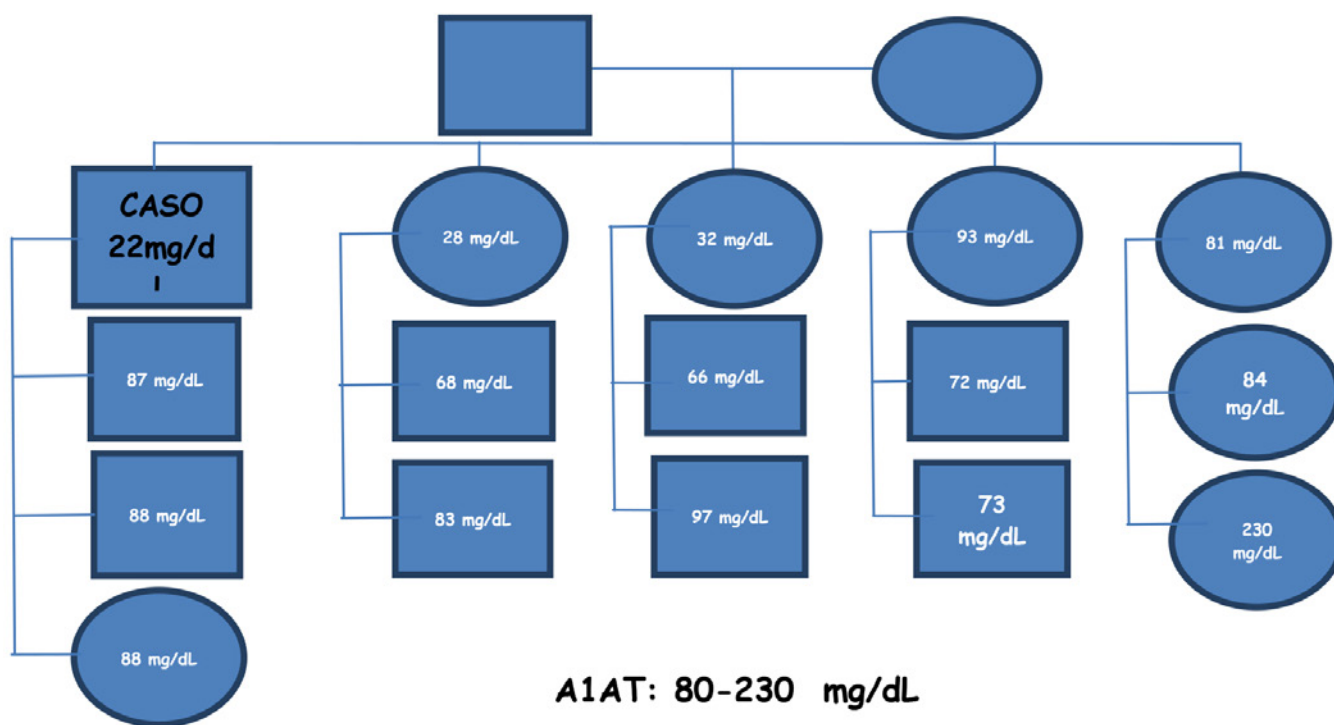


Figura 4 – Avaliação familiar

DISCUSSÃO

A doença hepática ocorre como uma complicação do acúmulo de polímeros de A1AT nos hepatócitos, que associada ao fenótipo PiZZ tem duas formas de apresentação, uma na primeira infância caracterizada pela colestase neonatal e outra na idade adulta, quando há o desenvolvimento de doença hepática crônica com progressão para fibrose⁵ e CHC em 3% dos casos⁸, tendo como fatores de risco o sexo masculino, idade acima de 50 anos e resultados de testes de função hepática persistentemente elevados⁵.

Um estudo retrospectivo com base em 17 indivíduos autopsiados com diagnóstico de deficiência A1AT na cidade de Malmö, Suécia, entre 1963 e 1982, encontrou uma prevalência de CH de 41% e de câncer primário de fígado de 29%⁵. A deficiência de A1AT é uma das doenças genéticas mais comuns que leva à doença hepática em crianças, é a doença genética mais comum que requer transplante de fígado⁶ e a mortalidade pelas causas hepáticas gira em torno de 10-12%⁷.

A função hepática nos pacientes portadores da doença pode ser avaliada por meio da determinação

dos níveis de alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FAL), bilirrubina, albumina e testes de coagulação. Outros exames, como ultrassom, elastografia transitória e angiografia por ressonância magnética do fígado, também podem ser realizados quando necessários e são altamente sensíveis para detectar o envolvimento do fígado⁵.

O diagnóstico precoce pode modificar a história natural da doença e melhorar os resultados dos pacientes, porém é amplamente subdiagnosticada devido à baixa suspeita clínica e ao desconhecimento da doença e de exames diagnósticos adequados. Estima-se que 85% dos indivíduos com deficiência de A1AT não são diagnosticados, e uma proporção significativa de indivíduos é diagnosticada em idade avançada, após anos de sintomas⁵.

Em pacientes com doenças hepáticas cuja etiologia não foi encontrada nos estudos de rotina⁷ e que tenham alterações clínicas sugestivas, a deficiência de A1AT deve ser incluída no diagnóstico diferencial, com quantificação dos níveis séricos de A1AT¹, sendo o valor de referência determinado por nefelometria em adultos saudáveis de 116-232 mg/dL (21-41 $\mu\text{mol/L}$)⁸, e a análise do fenótipo ou genótipo no soro, sangue total ou saliva considerado padrão-ouro para confirmá-lo⁷.

A biópsia é útil para o diagnóstico e as alterações histopatológicas observadas podem ser inflamação lobular, necrose hepatocelular variável, fibrose, cirrose, esteatose e glóbulos PAS positivos (técnica histoquímica de ácido 4-aminosalicílico) após a digestão por diástase, encontrada em alguns dos hepatócitos, predominantemente periportais^{6,7}. Também são rea-

lizadas técnicas de imuno-histoquímica que revelam polímeros intra-hepáticos de alfa 1 antitripsina corados de cor acastanhada⁸.

A terapia de reposição está indicada em caso de acometimento pulmonar, e consiste na administração exógena da proteína A1AT para aumentar seu nível no sangue acima de 11 $\mu\text{mol/L}$, valor considerado limite inferior para evitar o desenvolvimento de doenças pulmonares⁸. Até o momento, as opções terapêuticas para a doença hepática são escassas e se concentram principalmente no suporte clínico, nutricional e no manejo das complicações da doença hepática crônica avançada, com o transplante hepático sendo alternativa nos estágios finais da doença⁷.

Porém, tentativas têm sido feitas para usar a terapia gênica como possíveis alvos terapêuticos com o uso de vetores virais/lipossomais como indutores exógenos para a síntese de A1AT⁷. Além disso, terapias destinadas a inibir a polimerização, com redução do acúmulo de polímero no fígado e consequente aumento dos níveis séricos de A1AT, têm se mostrado promissoras¹.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a presença de deficiência de A1AT, apesar de rara, não pode ser esquecida na avaliação de pacientes com doença hepática crônica, especialmente em casos indefinidos. O diagnóstico precoce pode ter um impacto positivo nos indivíduos, identificando possíveis complicações, assim como pode identificar familiares possivelmente portadores dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J. bras. pneumol.* 2008 jul; 34(7):514-527.
2. Neto LESM, da Silva CT, Cardoso GP, Ferreira AS, Marino GDC, Monteiro NP. Aspectos pulmonares na deficiência de alfa-1-antitripsina. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2004 mar;10(2):145-54.
3. Topic A, Ljujic M, Radojkovic D. Alpha 1 Antitrypsin in Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon.* 2012 Oct 30;12(10 HCC): e7042
4. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J bras pneumol.* 2016 oct;42(5):311-6.

5. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Leon Arrabal Fernandes F, Cruz de O Castellano MV, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021 jun 18;47(3): e20200380.
6. De Tommaso AMA, Rossi CL, Escanhoela CAF, Serra HG, Bertuzzo CS, Hessel G. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency by DNA analysis of children with liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2001 Jan;38(1):63-8.
7. Ramírez-Quesada W, Hevia-Urrutia F, Rojas-Alvarado M, Brenes-Pino F, Alfaro-Alcocer E, Sauma-Rodríguez J et al. Déficit de Alfa-1 antitripsina, una causa de hepatopatía crónica comúnmente insospechada en el adulto: presentación de 9 casos con revisión de literatura. *Rev. Gastroenterol*. 2019 abr; 39(2):127-13.
8. Véliz MA, Rodríguez RR. Las enfermedades metabólicas del hígado. *Acta bioquím. clín. Latinoam*. 2016;50(4):583-608.

