

# COMPARAÇÃO DA ACTIVIDADE DO ENZIMA CONVERSOR DA ANGIOTENSINA (ECA) NO SORO DE DOENTES COM SARCOIDOSE VS. GRANULOMATOSSES PULMONARES EXTRÍNSECAS

JOSEFINA CRUZ, JOSÉ COUCELLO, RAMIRO ÁVILA, CARLOS MANSO

Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria. Lisboa  
Instituto de Química Fisiológica, F.M.L. Lisboa

## RESUMO

A actividade sérica do ECA foi estudada em doentes com sarcoidose, com granulomatoses pulmonares extrínsecas e num grupo controlo normal. Usou-se o método fluorimétrico de Friedland. Os resultados mostram um aumento significativo ( $p > 0,001$ ) no soro de doentes com sarcoidose em relação aos outros grupos.

## SUMMARY

**Comparison of the Angiotensin Converting Enzyme Activity in the serum of patients with Sarcoidosis vs. Extrinsic Pulmonary Granulomatosis**

Angiotensin converting enzyme activity was measured in serum of patients with sarcoidosis, extrinsic pulmonary granulomatosis (EPG) and in a control group by Friedland's fluorimetric assay. There is a statistically significant difference between sarcoidosis and both EPG and the control group ( $p > 0,001$ ).

## INTRODUÇÃO

O enzima conversor da angiotensina (ECA) ou Cininase II é uma dipeptidil carboxipeptidase que contém zinco. Este enzima catalisa a clivagem do dipéptido terminal da extremidade carboxilica de vários oligopéptidos. Tem um peso molecular entre 130 e 150 000.<sup>1</sup>

O ECA foi isolado por Skeggs, em 1956,<sup>14</sup> a partir do plasma de cavalo. Ng. e col. demonstraram, mais tarde, que o enzima era responsável in vivo pela conversão da angiotensina I (AI) circulante em angiotensina II (A II) e que se localizava em especial no pulmão. Posteriormente, foi identificado no endotélio vascular de outros órgãos como: fígado, córtex supra-renal, pâncreas, rim e baço.<sup>2, 3, 4</sup>

Lieberman, em 1974, ao estudar a actividade sérica do ECA em várias doenças pulmonares verificou existir um aumento significativo da actividade do enzima, no soro de doentes com sarcoidose.<sup>5</sup>

O nosso trabalho teve como objectivo estudar a actividade sérica do ECA em doentes com sarcoidose e com granulomatoses pulmonares extrínsecas — criadores de aves e trabalhadores de cortiça — em comparação com um grupo controlo normal.

## MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de sangue foram obtidas de três grupos de indivíduos:

- um grupo de 39 doentes com sarcoidose (15 ♂, 24 ♀ com média de idade 36 anos, em diversos estadios da doença. Estavam a fazer terapêutica com corticosteróides 15 doentes.
- um grupo de 44 doentes (17 ♂, 27 ♀) com média de idade  $\pm 40$  anos, com granulomatoses pulmonares extrínsecas (GPE). Estavam a fazer terapêutica com corticosteróides 10 doentes.

Nestes dois grupos foram excluídos doentes com hipertensão arterial(15) e diabetes(16).

- um grupo controlo de 44 adultos (17 ♂, 27 ♀) média de idade 30 anos, dadores de sangue que são observados periodicamente no Serviço de Transfusões de Sangue do Hospital de Santa Maria.

O sangue foi colhido em tubos e mantido durante uma hora à temperatura ambiente, sendo depois centrifugado 10 minutos a 3000 r.p.m. e o soro armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$ , até se determinar a sua actividade enzimática.

Controlos realizados no nosso Laboratório permitiram verificar que a actividade enzimática é estável durante um ano, em soros congelados a -20 °C.

Usou-se o método fluorimétrico adaptado de Friedland.<sup>6</sup> Este método baseia-se na conversão de substrato Hipuril-L-Histidil-L-Leucina em ácido hipúrico e L-Histidil-L-Leucina, o qual é quantificado espectrofluorimetricamente por formação de um composto fluorescente com o O-ftaldialdeído.

O aparelho utilizado foi um espectrofotómetro de fluorescência Perkin-Elmer modelo 1000.

Foram utilizadas cuvets de sílica cilíndricas de 3 ml de volume e de 10 mm de diâmetro.

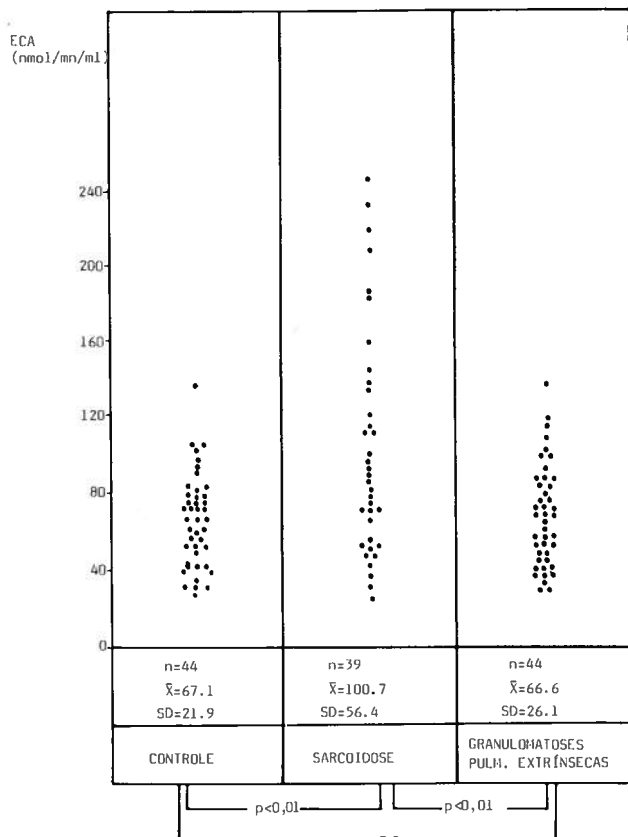
**RESULTADOS**

Na Tabela 1 comparamos os dados obtidos na sarcoidose com os obtidos em granulomatoses pulmonares extrínsecas. Há uma diferença significativa (p<0,001), da actividade do enzima, entre os grupos controlo e GPE vs sarcoidose.

Esta significância mantém-se (p<0,001) depois de retirados do estudo os doentes que na ocasião da colheita do sangue estavam sujeitos a terapêutica com corticosteróides.

Analisando os valores encontrados para os vários estadios (Tabela 2), verificamos o aumento de actividade do ECA no estadio I da sarcoidose, contudo sem valor significativo em relação aos outros estadios.

**TABELA 1 Comparação da actividade do enzima conversor da angiotensina (ECA) no soro de doentes com sarcoidose vs granulomatoses pulmonares extrínsecas.**



**TABELA 2 Actividade do enzima conversor da angiotensina (ECA) em diversos estadios da sarcoidose (ECA nmol/mn/ml).**

Estadios		0	I	II	III
sarcoidose	n	4	14	12	4
	X̄	87.4	132.2	100.4	82.9
	D	68.4	62.1	51.9	65.8
GPE	n	8	5	15	
	X̄	47.3	89.2	80.9	
	D	12.8	18.1	28.1	

Só em dois doentes nos foi possível dosear a actividade do enzima, antes e depois da terapêutica com corticosteróides, tendo-se verificado uma diminuição da actividade do ECA (Figura 1).

A média geral dos nossos resultados é superior à descrita por Friedland, não tendo sido encontrada explicação técnica para o facto.

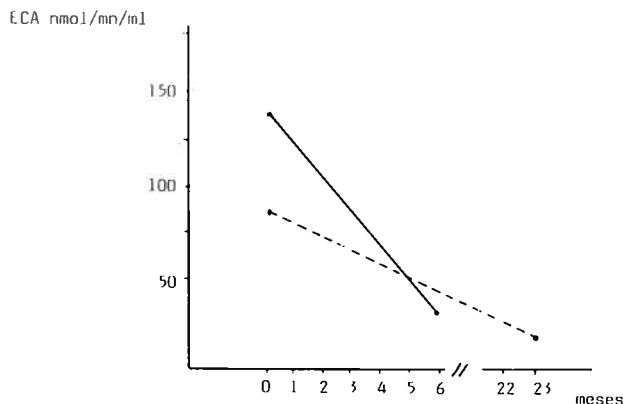
**DISCUSSÃO**

Níveis elevados de ECA no soro foram referidos em doentes com lepra e doença de Gaucher.<sup>7, 8</sup> Na tuberculose pulmonar a actividade do ECA apresenta valores normais ou baixos, assim como na granulomatose de Wegener, hapatite granulomatosa e granulomatose linfomatoide.<sup>9, 10</sup>

Tendo em consideração os resultados obtidos e outros referidos na literatura, o ECA, embora não sendo um teste específico para a sarcoidose, parece ter alguma utilidade como auxiliar de diagnóstico e de diferenciação com outras doenças granulomatosas.<sup>10</sup>

Além disso, a maioria dos autores propõe que doseamentos seriados do ECA, são um bom índice de evolução da doença e da resposta à terapêutica com corticosteróides.<sup>11, 12</sup>

A causa do aumento do ECA na sarcoidose não está esclarecida. A provável relação com a actividade dos macrófagos tem sido apresentada por vários autores, quer com o macrófago do granuloma, cuja actividade ou origem poderia estar alterada, quer com o macrófago que acompanha a fase de alveolite que antecede a formação de granuloma.<sup>9, 13</sup>



**Figura 1:** Variações da actividade do ECA com terapêutica corticosteróide em dois casos.

## BIBLIOGRAFIA

1. SOFFER, R.; DAS, M.: Pulmonary angiotensin-converting enzyme and catalytic properties. *J. Biol. Chem.* 1971; 250: 6762.
2. SKEGGS, L.; MARSH, W.; KAHN, J.; SHUMMAY N.: Existence of two forms of hypertensin. *J. Exp. Med.* 1954; 99: 275.
3. NG, K.; VANE, J.: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 1967; 216: 762.
4. WALLACE K.; BAILIC, M.; HOOK, J.: Angiotensin-converting enzyme in developing lung and kidney. *Am. J. Physiol.* 1978; 243(3): R-141.
5. LIEBERMAN, J.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (AEC) level in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 1975; 59: 365.
6. FRIEDLAND, J.; SILVERSTEIN, E.: Sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; 66: 416.
7. LIEBERMAN, J.; REA, T.: Serum angiotensin-converting enzyme in leprosy and coccidioidomycosis. *Ann. Int. Med.* 1977; 87: 422.
8. LIEBERMAN, J.; BEUTLER, E.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's Disease. *New Engl. J. Med.* 1976; 294: 1442.
9. STUDDY, P.; BIRD, R.; JAMES, D.; SHERLOCK, S.: Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet* 1978; 23 e 30: 1331.
10. SHULTZ, T.; MILLER, W.; BEDROSSIAN, C.: Clinical application of measurement of angiotensin-converting enzyme level. *JAMA* 1979; 242: 439.
11. LIEBERMAN, K.; NOSAL, A.; SCHLESSNER, L.; SASTRE-FOKEN, A.: Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1979; 120: 329.
12. DeREMEE, R.; ROHRBACH, M.: Serum angiotensin-converting enzyme activity in evaluating the clinical course of sarcoidosis. *Ann. Int. Med.* 1980; 92: 361.
13. SILVERSTEIN, E.; FRIEDLAND, J.: Serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. *Lancet* 1979; 17: 382.

Pedido de separatas: Josefina Cruz  
Instituto de Química Fisiológica  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
1600 Lisboa  
Portugal