

## **DEFICIÊNCIA DE ALFA<sub>1</sub>-ANTITRIPSINA. 3: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL**

M Needham, RA Stockley

---

THORAX 2004;**59**:441-445. doi: 10.1136/thx.2003.006510

Reproduzido com autorização de BMJ Publishing Group.

*Um artigo sobre as manifestações clínicas da deficiência de alfa<sub>1</sub>-antitripsina (AAT), incluída a doença pulmonar e hepática, e os factores de risco que afectam o grau de declive da função pulmonar em pacientes deficientes de AAT.*

---

Se reconhece já há bastante tempo que a deficiência de alfa<sub>1</sub>-antitripsina (AAT) está relacionada com um aumento nos sintomas clínicos e com doenças em vários sistemas. Neste artigo tratamos as afecções pulmonares e hepáticas que podem manifestar-se em pacientes com esta deficiência e outras doenças associadas menos comuns, e exploramos os factores que podem influenciar o progresso da doença com ênfase na enfermidade respiratória.

### **DOENÇA PULMONAR**

#### **Apresentação clínica**

Os pacientes podem ser diagnosticados com deficiência de AAT depois da apresentação de sintomas ou através de estudos familiares dum caso índice. A proporção de pacientes identificados através dos programas de crivado (screening) está influenciada pelas práticas locais e nacionais, razão pela qual os estudos de grupos de pacientes podem amostrar algumas diferenças. No registo da deficiência de AAT do Reino Unido, o 76% de pacientes Pi Z foram identificados por meio da investigação de sintomas respiratórios ou de doença e um 19% através de estudos familiares. Proporções similares foram reportadas no registo do Instituto Nacional do Coração, Pulmões e Sangue (NHLBI, por suas siglas em inglês)<sup>1</sup>. Se identificou um pequeno número de sujeitos mediante provas radiológicas, pulmonares ou serológicas que registaram resultados anormais ou pelo desenvolvimento de uma doença hepática. No registo do Reino Unido só o 3% dos pacientes foram identificados como resultado de uma doença hepática, embora é possível que um número maior destes pacientes haja sido identificado noutros lugares.

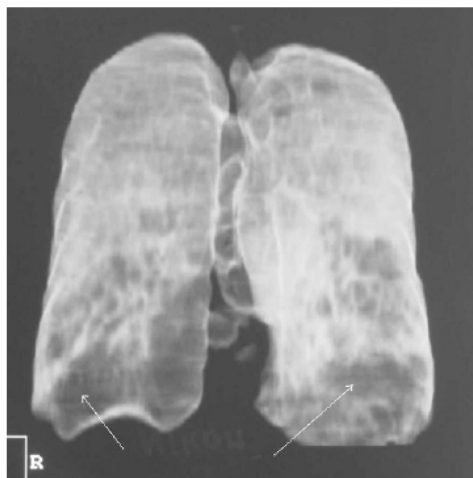
Com frequência pode haver um atraso no diagnóstico da deficiência de AAT. Um estudo assinalou um período de 7 anos entre o promédio de idade da aparição dos sintomas e o promédio de idade do subsequente diagnóstico<sup>2</sup>. Os pacientes apresentam frequentemente entre a terceira e quarta década sintomas de falta de ar e outros sintomas comuns, tais como tosse, fleumas, respiração sibilante (com ou sem infecção) e fadiga<sup>1,3</sup>.

Uma limitação dos estudos que utilizam registos de pacientes e coortes é o risco de gravidade de selecção dos sujeitos estudados. Os grupos de pacientes não são totalmente representativos da população com esta deficiência, já que ao realizar o recrutamento através de médicos especialistas em pneumologia é mais provável que sejam seleccionados e estudados os pacientes com clara sintomatologia. Muitas pessoas com deficiência de AAT não amostraram sintomas nem terão alterada de maneira significativa a função pulmonar e actualmente estas pessoas só podem ser detectadas através de estudos familiares<sup>4</sup>. A supervivência é outro tipo de gravidade na selecção que poderia afectar os estudos que incluem registos de pacientes, porque os pacientes na população estudada poderiam manter certo grau de saúde com tal de continuar a sua participação.

Alguns estudos seguiram a evolução de indivíduos com deficiência de AAT depois de serem detectados por meio de programas de crivado neonatais. Estes estudos são mais representativos da população afectada. Não obstante, a coorte mais grande leva apenas 25 anos em estudo<sup>5</sup>, subministrando pouca informação sobre a história natural da afecção.

### **Enfisêma**

A estreita relação entre a deficiência de AAT e o desenvolvimento de enfisêma foi descrita por primeira vez em 1963<sup>6</sup>. Com frequência a doença aparece antes nestes pacientes que naqueles com doença pulmonar obstructiva crónica (DPOC) e frequentemente sem relação proporcional aparente com os seus historiais de tabagismo. O padrão típico amostra uma predominância na afectação da parte baixa dos pulmões (Fig. 1) apesar de que a enfisêma pode afectar qualquer região pulmonar. As radiografias do tórax podem amostrar evidência de distensão marcada com diminuição das sombras vasculares. A formação de bulhas também pode associar-se al pulmão enfisematoso<sup>7</sup>. As análises da função pulmonar em pacientes sintomáticos amostram frequentemente evidência de volumes pulmonares aumentados e retenção de ar, assim como também uma transferência do CO alterada. Não obstante, este quadro não é universal e incluso pacientes com obstrução respiratória severa e enfisêma proeminente na tomografia computadorizada (TC) podem ter uma transferência gasosa normal.



**Figura 1**

Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada (TC) dum paciente com deficiência severa de AAT. A enfisêma, representada pelas áreas escuras, aparece predominantemente na zona inferior dos pulmões, tal como se assinala com as flechas.

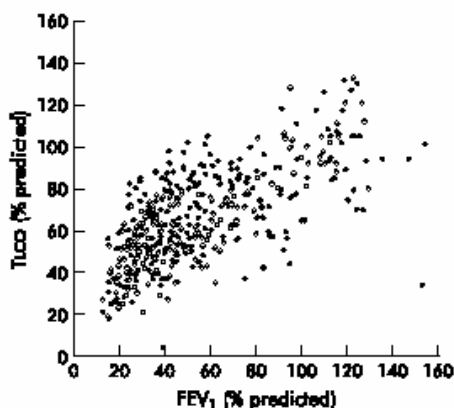
### **Doença das vias respiratórias e reversibilidade broncodilatadora**

A obstrução das vias respiratórias, indicada quando existe uma diminuição da relação entre o FEV<sub>1</sub> (volume espiratório forçado no primeiro segundo) e a capacidade vital forçada (FVC), pode observar-se em sujeitos com deficiência de AAT. Apesar de que a medida registada da limitação do fluxo respiratório pode situar-se entre os parâmetros da não-obstrução e a obstrução severa, com frequência esta encontra-se fora de proporção com o historial de tabagismo do paciente.

A limitação (de obstrução) do fluxo respiratório não é sempre fixa e os sintomas e sinais em casos de deficiência de AAT podem ser similares áqueles que se produzem com a asma. Os pacientes costumam ser diagnosticados com asma na infância ou na primeira idade adulta. Numa coorte sueca que utilizou o crivado (screening) neonatal, o 15% dos pacientes identificados foram diagnosticados com asma aos 22 anos de idade<sup>5</sup>. Na mesma coorte o 29% do grupo de pacientes reportaram ter sibilâncias frequentes. No amplo registo da NHLBI o 21% do total e o 12.5% daqueles com um FEV<sub>1</sub> normal tinham asma definida como obstrução reversível das vias respiratórias, sibilância frequente e um diagnóstico informado de asma ou alergia com ou sem elevados níveis de imunoglobulina E (IgE)<sup>3</sup>. Os estudos de hiperreactividade bronquial nestes pacientes são poucos e agrupam a pacientes com diferentes fenotipos, mas sugerem que a hiperreactividade não é mais predominante nestes pacientes que em sujeitos control<sup>9</sup>.

Existe uma ampla variação na resposta broncodilatadora nestes pacientes. No registo da NHLBI o 28% dos pacientes amostraram reversibilidade de  $\geq 2\%$  e  $>200$  ml no FEV<sub>1</sub> durante a primeira visita e isto foi observado no 49% do total de visitas contempladas pelo estudo<sup>3</sup>. Nestes pacientes o incremento médio no FEV<sub>1</sub> foi de 330 ml (rango 202-1492), o que explica porquê muitos pacientes jovens receberam um diagnóstico inicial de asma. De facto, as respostas broncodilatadoras também se podem dar em pacientes que não têm uma diminuição em FEV<sub>1</sub> menor que 80% do predito normal, e muito bem pode ser que seja mais comum nos primeiros estadios da doença.

Apesar de que a obstrução do fluxo respiratório e a destruição del parénquima podem dar-se simultâneamente no mesmo paciente, não sempre é assim. Alguns pacientes apresentam uma enfisêma extensa com muito pouca doença das vias respiratórias, sendo pouco claras as razões de dito mantimento relativo da função pulmonar. Em contraste, alguns pacientes sofrem obstrução severa do fluxo respiratório com pouca doença parenquimatosa e demostram ter preservada a transferência do CO. (Fig. 2)



**Figura 2**

Os datos da função pulmonar basal para cada um dos 398 pacientes Pi Z do conjunto do registo do Reino Unido se identificam pelo volume espiratorio forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) e pelo factor de transferência de monóxido de carbono (TLCO) em porcentagem teórico. Apesar de detectar-se uma correlação significativa em total entre % FEV<sub>1</sub> teórico e TLCO ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ), alguns pacientes têm fisiologias discordantes (FEV<sub>1</sub>  $< 80\%$  do predito normal e TLCO  $> 80\%$  do predito normal y viceversa) como amostram os pontos de datos com recheio.

### Bronquite crónica

Certos registos de pacientes com deficiência de AAT amostam que ao menos o 43% dos pacientes têm expectoração crónica de esputo, segundo define o critério do Conselho de Investigação Médica (Medical Research Council, MRC), inclusive em não fumadores. Os pacientes com bronquite crónica tendem a ter uma obstrução de fluxo respiratório mais severa e uma enfisêma mais extensa que aqueles que não a padecem, apesar das semelhanças na idade e no historial de tabagismo<sup>10-11</sup>.

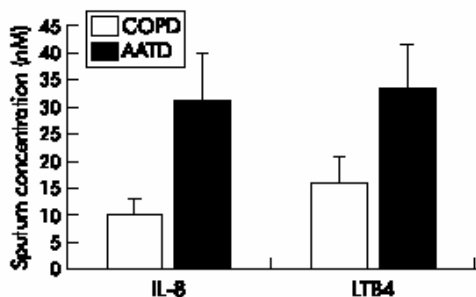
### Bronquiectasia

A presença de bronquiectasia em pacientes com deficiência de AAT está bem reconhecida e em séries que utilizam o TC para a sua detecção a incidência varia de 41 a 43%<sup>12-13</sup>. Entretanto, o estudo mais amplo sobre a incidência da bronquiectasia arrojou um 26%<sup>10</sup>, que é similar ao que se encontrou em pacientes com DPOC comum<sup>14</sup>, o que sugere que a incidência não é maior. Para sustentar-lo, Cuvelier e colegas realizaram uma comparação entre um grupo de pacientes com bronquiectasia, a maioria diagnosticados por TC, e um grupo de pacientes control e encontraram fenotipos AAT similares assim como frequências genéticas parecidas nos dois grupos<sup>15</sup>. Uma maior frequência de alelos Pi Z foi observada em pacientes com bronquiectasia que ademais tinham enfisêma, mas o número de pacientes com fenotipo Pi Z foi demasiado pequeno para chegar a conclusões firmes. Apesar de que as bronquiectasias observadas podem ser severas e associadas á produção crónica de esputo, a própria expectoração de esputo em si mesma não é uma característica sensível nem específica para detectar a presença de bronquiectasia e o TC continua sendo o método mais fiável para o seu diagnóstico<sup>10</sup>.

### Exacerbações

As exacerbações têm lugar normalmente em episódios de 15 dias de duração (datos não publicados) e afectam aproximadamente ao 50% dos pacientes participantes do registo do Reino Unido. As

exacerbações ocorrem com mais frequência em pacientes com bronquite crônica<sup>10</sup>, em pacientes índice identificados como resultado da sua doença pulmonar e naqueles com doença mais severa, segundo valorado pela Iniciativa Global para a Doença Obstrutiva Pulmonar (GOLD, por suas siglas em inglês)<sup>16</sup>. Os episódios estão associados com um maior grau de inflamação que em pacientes não deficientes de AAT (Fig.3)<sup>17</sup>.



**Figura 3**

Concentrações médias de quimiotáticos ao início duma exacerbação aguda em pacientes control com DPOC não deficientes e em pacientes com DPOC com deficiência de AAT. Observaram-se níveis significativamente maiores de IL-8 e leucotrieno B4 em pacientes com deficiência de AAT ( $p=0,01$  e  $p=0,02$ , respectivamente). Dados provenientes de Hill e colegas<sup>17</sup>.

## DOENÇA HEPÁTICA

Só uma pequena subpopulação de pacientes Pi Z desenvolve dano hepático que afecta a saúde e isto pode dever-se a diferenças genéticas ou ambientais na resposta hepatocelular á acumulação nos hepatocitos da proteína AAT Z.

### Doença hepática aguda e doença neonatal

A deficiência de AAT é a causa mais frequente da colestase neonatal em países com uma alta incidência de deficiência de AAT. Um estudo epidemiológico populacional em 200.000 recém nascidos deu seguimento á evolução de 127 crianças Pi Z desde o seu nascimento até aos 18 años<sup>18-20</sup>. Catorze crianças tinham icterícia obstrutiva prolongada, 8 tiveram anormalidades bioquímicas mínimas como recém nascidos e 2 das 22 crianças morreram precozmente de cirrose. Descubriu-se que as anormalidades enzimáticas eram mais frequentes na primeira idade e, aos 6 meses, o 60% das crianças sãs tinham incrementadas as transaminasas no sangue. Aos 18 anos, o 12% dos pacientes Pi Z apresentaram resultados anormais em provas de função hepática, mas nenhum destes pacientes apresentou evidência clínica de doença hepática.

Podem existir outros factores genéticos que predisponhem ao desenvolvimento da doença hepática na infância já que algumas familias parecem ter um maior risco. Num determinado estudo pôde-se observar doença hepática significativa no el 21% dos irmãos "em risco"<sup>21</sup>. Perlmutter e colegas demonstraram que um incremento na síntese das proteínas de estresse ocorre num subgrupo de individuos Pi Z com doença hepática<sup>22</sup>, mas continua pouco claro se se trata de uma causa ou de um efeito. A lactância materna pode proporcionar alguma protecção contra o desenvolvimento doença hepática severa e a morte prematura na infância<sup>23</sup>, apesar de que outros estudos demonstraram que não existe diferença alguma enquanto aos resultados ao comparar com aquelas crianças que foram alimentadas com biberão<sup>21</sup>.

### Doença hepática crónica e fibrose

A deficiência de AAT explica a alta proporção de transplantes em crianças com doença hepática crónica quando se excluiu a atresia biliar<sup>24</sup>. Levaram-se a cabo dois estudos necroscópicos de casos controlados para analizar o risco que têm os homozigotos adultos de padecer a doença hepática e se encontrou uma razão *odd* para cirrose de 8.3 (95% CI 3.8 a 18.3)<sup>25-26</sup> apesar de que alguns de ditos pacientes eram assintomáticos. A aparição de pacientes com doença hepática crónica ocasionada pela deficiência de AAT é indistinguível á ocasionada por outras causas e, apesar de que isto pode ocorrer em qualquer momento da vida, vê-se com mais frequência com o avance da idade. Se observa em pacientes que nunca fumaram uma associação com a doença hepática crónica, mas isto poderia

deverse a uma sobrevivência mais prolongada nestes pacientes quem não desenvolveram doença pulmonar severa. Aparte da maior incidência em homens que em mulheres, nenhum factor inerente ou ambiental (incluidos a hepatite viral ou o abuso do álcool) foi associado com o desenvolvimento da doença hepática nos pacientes homozigotos adultos estudados.

### **Carcinoma hepatocelular**

Estudos necroscópicos revelaram uma razão *odd* para o desenvolvimento de câncer primário de fígado de 5.0 (95% CI 1.6 a 15.8) em pacientes com deficiência de AAT. O câncer primário de fígado ocorre com más frequência em associação com cirrose, embora também se haja visto em pacientes sem cirrose<sup>27</sup>.

## **OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

### **Paniculite**

Produziram-se muitos casos de paniculite associados á deficiência de AAT<sup>28-31</sup>. Comumente, a doença conduz á aparição de nódulos vermelhos dolorosos nos músculos de um adulto com deficiência de AAT. Estas lesões podem ulcerar-se e drenar fluido claro estéril. Pode aparecer necrose do tecido adiposo associado com as lesões e poder-se-ão dar recaídas.

As opções de tratamento para a paniculite incluem corticosteroides, dapsona e tetraciclina, apesar de que a terapia substitutiva AAT parece ser particularmente eficaz<sup>32-34</sup>.

### **Vasculite**

Foi detectado uma grande incidência de fenotipos AAT deficientes em grupos de pacientes com vasculite sistémica, particularmente naqueles com anticorpos antiprotease 3 e granulomatose de Wegener<sup>35-39</sup>. Não obstante, a incidência de anticorpos antiprotease 3 em pacientes com deficiência de AAT é baixa, e muitos deles não desenvolvem rasgos de vasculite sistémica<sup>37-40</sup>. Portanto, parece ser que a deficiência de AAT é um factor de risco menor para o desenvolvimento de vasculite.

### **Pancreatite**

Uma associação entre a deficiência de AAT e a pancreatite foi objecto de algumas informações de caso e estudos caso-control<sup>41-42</sup>, mas outros estudos não encontraram diferenças no fenotipo de AAT em pacientes com pancreatite comparado com os grupos de control<sup>44</sup>. Recentemente Witt e colegas não encontraram diferenças na frequência de alelos entre um grupo de pacientes com pancreatite crónica e os sujeitos de control<sup>45</sup>.

### **Enfermidade cardiovascular**

Existe uma associação teórica entre o aneurisma aórtico e a deficiência de AAT por causa da desinibida actividade da elastase sobre o tecido elástico das paredes arteriais, mas esta associação ainda não foi validada por datos publicados<sup>46</sup>, assim como também não se chegou a relacionar a deficiência com as aneurismas intracraniais. De facto, tanto os fenotipos Pi Z como os Pi MZ foram relacionados com uma pressão sanguínea mais baixa nos homens e o fenotipo Pi MZ pode associar-se com um risco reduzido de isquemia cerebrovascular e doença coronária isquémica<sup>47</sup>. O risco de doença cardiovascular em pacientes com deficiência de AAT severa não foi suficientemente estudado para chegar a conclusões firmes.

### **Doença renal**

Numerosos casos informados descreveram pessoas com deficiência de AAT y glomerulonefrite, particularmente em crianças e adultos jovens<sup>48-51</sup>. Se descreveu com más frequência a glomerulonefrite membranoproliferativa, embora também outras formas de glomerulonefrite fossem observadas<sup>52</sup>. Não obstante, a maior parte dos casos informam sobre pessoas que ademais apresentam complicações hepáticas e poderia muito bem ser que a doença renal é uma consequência da doença hepática. Um estudo sobre grupos de pacientes Pi MZ e Pi Z sem doença hepática não amostrou diferenças em nefropatías entre os dois grupos, embora o número de pacientes estudados tenha sido pequeno<sup>53</sup>. Os

pacientes com deficiência e vasculite positiva a anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA, por suas siglas em inglês) podem desenvolver também doença renal.

## **FACTORES DE RISCO QUE AFECTAM O GRAU DE MUDANÇA NA FUNÇÃO PULMONAR**

O grau de deterioração da função pulmonar pode variar muito entre pacientes com o mesmo fenotipo para a deficiência de AAT<sup>54</sup>, e pode ser significativamente diferente em irmãos com o mesmo fenotipo. Se demonstrou que existem alguns factores medioambientais que afectam o desenvolvimento e a progressão da doença nestes pacientes, mas é provável que outros factores inerentes sejam também importantes.

### **O fumar**

O factor de risco mais importante para o desenvolvimento de enfisema e obstrução das vias respiratórias na deficiência de AAT é o tabagismo activo. Pittulainen e colegas encontraram um maior pioramento anual na deterioração do FEV<sub>1</sub> em fumadores habituais (70 ml/ano, CI 58 a 82) comparado com ex-fumadores (41 ml/ano, CI 36 a 48) e não fumadores (47ml/ano, CI 41 a 53)<sup>55</sup>. Outros estudos informaram inclusive maiores graus de pioramento na deterioração da função pulmonar em fumadores<sup>56, 57</sup>. Ademais, parece haver uma relação doses-resposta entre o consumo de cigarros e a alteração do FEV<sub>1</sub> com o tempo. O fumar activamente pode afectar a função pulmonar tão cedo como aos 18 anos, com um significativo descenso do FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/VC em fumadores respeito a não fumadores<sup>58</sup>. Não obstante, o facto de fumar activamente não acaba de explicar a variabilidade e pacientes que nunca fumaram ainda continuam amostrando variação no curso do seu seguimento clínico<sup>59</sup>.

Fumar passivamente durante um período de exposição de mais de 10 anos foi relacionado com o desenvolvimento de bronquite crónica em não fumadores<sup>60</sup>, mas não se encontrou evidência de que exista uma relação entre fumar passivamente na idade adulta e a deterioração da função pulmonar. Não obstante, se associou aos pais fumadores com algumas alterações na função pulmonar em adolescentes com este transtorno<sup>58</sup>, e pode ser que o fumar passivamente durante a infância reduza o potencial máximo da capacidade pulmonar na primeira idade adulta.

### **Exacerbações**

As infecções das vias respiratórias inferiores podem afectar também o curso clínico da doença<sup>4</sup>. Os sintomas de tosse e sibilâncias estão associados com passadas infecções<sup>61</sup>. O efeito das exacerbações pode evidenciar-se mais em pacientes com doença de leve a moderada e se demonstrou uma correlação entre um aumento no número das exacerbações e a deterioração da transferência gasosa<sup>62</sup>. Portanto, é provável que as intervenções que reduzem a frequência das exacerbações também possam reduzir esta deterioração. De facto, a terapia substitutiva AAT, a qual pode diminuir a perda de função pulmonar nalguns pacientes<sup>63</sup>, também pode associar-se com uma redução na frequência e severidade das exacerbações<sup>63</sup>, embora sejam necessários ensaios clínicos prospectivos para sustentar esta suposição. Não obstante, se demonstrou que infusões intravenosas de AAT reduzem as concentrações de leucotrieno B4 nas vias respiratórias<sup>65</sup>, e pensa-se que este factor quimiotáctico do neutrófilo é central nos episódios de exacerbação.

### **Factores medioambientais**

O uso doméstico de estufas de querosene assim como haver trabalhado na agricultura durante pelo menos 10 anos foram associados com um incremento de sintomas e uma função pulmonar deteriorada nos pacientes Pi Z não fumadores do registo sueco<sup>60</sup>. Encontrou-se que a exposição ocupacional auto reportada a gases, vapores ou pó é um factor de risco independente para a deterioração da função pulmonar em pacientes maiores que nunca haviam fumado<sup>66</sup>. Também se demonstrou que a exposição ao pó mineral, segundo detectado por questionários auto administrados, está independentemente associada com tosse crónica e limitação do fluxo respiratório depois de ajustar por idade e tabagismo num grupo de pacientes americanos com doença mais severa.<sup>61</sup> Entretanto, ainda não se tem claro se é consequência de uma alta exposição total á inalação de muitos agentes ou a um efeito específico do pó mineral. Em conjunto, estes estudos sugerem que as exposições medioambientais podem ser

associadas ao desenvolvimento de sintomas respiratórios nestes pacientes e também podem ser factores que contribuam á deterioração da função pulmonar. São necessários mais estudos para isolar os efeitos dos agentes individuais para identificar aos grupos de pessoas que possam ser mais susceptíveis a ditos efeitos.

### **Reversibilidade broncodilatadora**

---

Demonstrou-se que a reversibilidade broncodilatadora está associada com uma caída mais rápida em FEV<sub>1</sub> e é um factor independente de predição de caída depois de se ajustar por idade, sexo e tabagismo<sup>3, 62, 63</sup>. Outros rasgos da asma como os ataques de sibilâncias e IgE elevado não foram associados com uma maior deterioração da função pulmonar.

### **Idade**

---

Encontrou-se que a idade, o sexo masculino e uma história de sibilâncias foram factores independentes de predição para a deterioração da função pulmonar em 225 pacientes Pi Z que não haviam fumado nunca<sup>66</sup>, mas a relação entre a idade e o grau de declive da função pulmonar é muito menos compreendida devido a diversos factores que confundem. Eden e colegas acharam que os pacientes que tiveram uma deterioração mais rápida da função pulmonar foram aqueles entre as idades de 30 a 44 anos e a idade se manteve como um factor independente para a predição do grau de declive da função pulmonar depois de ajustar para outros factores que confundem<sup>3</sup>.

### **Função pulmonar básica**

---

Num estudo realizado com pacientes Pi Z do registo do Reino Unido se encontrou uma correlação entre o FEV<sub>1</sub> inicial e a sua deterioração subsequente, com os pacientes afectados de forma mais severa amostrando a mínima mudança<sup>62</sup>. Apesar de que esta acelerada deterioração nos pacientes afectados com menor severidade pode ilustrar um mudança no curso da doença através do tiempo, pode ser que a gravidade da supervivência "seleccione" a alguns pacientes severos cuja função pulmonar diminui mais lentamente.

### **Factores genéticos**

---

Outros factores genéticos não identificados podem levar a uma predisposição para uma deterioração acelerada da função pulmonar ou a um aumento na susceptibilidade aos efeitos do fumar<sup>67, 68</sup>. Estes factores se examinam noutros trabajos publicados nesta série de revisão.

## **CONCLUSÕES**

---

A deficiência de AAT é um factor de risco para o desenvolvimento de sintomas respiratórios, uma aparição precoce da enfisema e a obstrução das vias respiratórias na vida adulta. Os factores medioambientais como o fumar cigarros, as exacerbações e a exposição ao pó são factores adicionais de risco e foram relacionados com um acelerado pioramento desta condição. Factores inerentes como a idade, a reversibilidade broncodilatadora e outros factores genéticos têm influência também no desenvolvimento da doença. Os pacientes deficientes com doença pulmonar manifestam sintomas comuns aos experimentados pelos pacientes com DPOC não deficientes, com uma alta prevalência de bronquites crónicas. A deficiência de AAT pode levar também ao desenvolvimento de doença aguda ou crónica do fígado na infância ou na idade adulta e foi relacionada com outras doenças. Um maior conhecimento dos processos que conduzem á manifestação de enfermidade clínica nesta doença ajudar-nos-á a desenhar intervenções nuevas e precoces para melhorar os sintomas e alterar o seu curso.

.....

### **Afiliações dos autores**

M Needham, RA Stockley, Departamento de Medicina Respiratória, Hospital Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido

RA Stockley é membro do Registo Internacional Alfa-1 (AIR, por suas siglas em inglês)

## Envío de correspondência

Prof. RA Stockley, Departamento de Medicina Respiratória, Hospital Queen Elizabeth, Birmingham B152TH, Reino Unido; Correio electrónico: r.a.stockley@bham.ac.uk

## Tradução

Elaine Alfonzo, Fundación Alfa-1 de Puerto Rico, Correio electrónico: ealfonzo@alfa1.org; Jordi Plana Juliachs; e Amadeu José Ferreira Monteiro, Associação Espanhola para o Déficit de AAT, correio electrónico: amadeujfmonteiro@hotmail.com

Con autorização de BMJ Publishing Group.

## REFERÊNCIAS

1. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. aseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997;111:394–403.
2. Stoller JK, Smith P, Yang P, et al. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med* 1994;61:461–7.
3. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2003;123:765–71.
4. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989;111:982–91.
5. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Thorax* 2002; 57:705–8.
6. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1963;175:197–205.
7. Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Radiol* 1992; 45:260–6.
8. Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with Pi ??Z alpha(1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000;118:867–71.
9. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, et al. Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J Intern Med* 2003;253:351–8.
10. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi Z). *Chest* 2002;122:1247–55.
11. Anon. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775–9.
12. King MA, Stone JA, Diaz PT, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology* 1996;199:137–41.
13. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993;104:1384–6.
14. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635–42.
15. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000;117:415–9.
16. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
17. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, et al. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi Z). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1968–75.
18. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316–21.
19. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:847–51.
20. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995;22:514–7.
21. Iburguen E, Gross CR, Savik SK, et al. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. *J Pediatr* 1990;117:864–70.
22. Perlmutter DH, Schlesinger MJ, Pierce JA, et al. Synthesis of stress proteins is increased in individuals with homozygous Pi ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease. *J Clin Invest* 1989;84:1555–61.
23. Udall JN Jr, Dixon M, Newman AP, et al. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. A retrospective analysis of the influence of early breast- vs bottlefeeding. *JAMA* 1985;253:2679–82.
24. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. *Liver Transplant Surg* 1998;4:S18–S23.
25. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:989–94.
26. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736–9.
27. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998;22:742–8.
28. Edmonds BK, Hodge JA, Rietschel RL. Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1991;8:296–9.
29. Rubinstein HM, Jaffer AM, Kudrna JC, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency with severe panniculitis. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1977;86:742–4.
30. Smith KC, Su WP, Pittelkow MR, et al. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1192–6.
31. Su WP, Smith KC, Pittelkow MR, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol* 1987;9:483–90.
32. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha1-antitrypsin

- deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin). *Br J Dermatol* 2002;147:1258–61.
33. Humbert P, Faivre B, Gibey R, et al. Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:189–94.
  34. Smith KC, Pittelkow MR, Su WP. Panniculitis associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Treatment and review of the literature. *Arch Dermatol* 1987;123:1655–61.
  35. Callea F, Gregorini G, Sinico A, et al. Alpha 1-antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 1997;27:696–702.
  36. Esnault VL, Testa A, Audrain M, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329–32.
  37. Lhotta K, Vogel W, Meisl T, et al. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:693–5.
  38. Savige JA, Chang L, Cook L, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency and antiproteinase 3 antibodies in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;100:194–7.
  39. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, et al. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med* 1994;236:543–8.
  40. Audrain MA, Sesboue R, Baranger TA, et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:39–44.
  41. Edmunds SE, Wilkinson ML. Alpha 1-antitrypsin deficiency and pancreatitis in a juvenile. *Aust NZ J Med* 1991;21:345–7.
  42. Novis BH, Young GO, Bank S, et al. Chronic pancreatitis and alpha-1-antitrypsin. *Lancet* 1975;2:748–9.
  43. Rabassa AA, Schwartz MR, Ertan A. Alpha 1-antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1997–2001.
  44. Braxel C, Versieck J, Lemey G, et al. Alpha 1-antitrypsin in pancreatitis. *Digestion* 1982;23:93–6.
  45. Witt H, Kage A, Luck W, et al. Alpha1-antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:356–9.
  46. St Jean P, Hart B, Webster M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in aneurysmal disease. *Hum Hered* 1996;46:92–7.
  47. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Sillesen H, et al. Blood pressure, risk of ischemic cerebrovascular and ischemic heart disease, and longevity in alpha(1)-antitrypsin deficiency: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2003;107:747–52.
  48. Elzouki AN, Lindgren S, Nilsson S, et al. Severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZ homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome, reversible after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26:1403–7.
  49. Loreno M, Boccagni P, Rigotti P, et al. Combined liver-kidney transplantation in a 15-year-old boy with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 2002;36:565–8.
  50. Morz SP, Cutz E, Balfe JW, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Pediatrics* 1976;57:232–8.
  51. Strife CF, Hug G, Chuck G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and alpha 1-antitrypsin deficiency in children. *Pediatrics* 1983;71:88–92.
  52. Davis ID, Burke B, Freese D, et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol* 1992;23:57–62.
  53. Montanelli A, Mainardi E, Pini L, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency and nephropathy. *Nephron* 2002;90:114–5.
  54. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983;77:14–27.
  55. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Eur Respir J* 1999;13:247–51.
  56. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985;1:152–4.
  57. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type Pi Z. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1922–5.
  58. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1998;87:1120–4.
  59. Black LF, Kueppers F. Alpha-1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:421–8.
  60. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Thorax* 1998;53:939–43.
  61. Mayer AS, Stoller JK, Bucher BB, et al. Occupational exposure risks in individuals with Pi\*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:553–8.
  62. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1805–9.
  63. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49–59.
  64. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118:1480–5.
  65. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1494–8.
  66. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997;52:244–8.
  67. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: residual family resemblance beyond the effect of the Pi locus. *Hum Hered* 1990;40:340–55.
  68. Silverman EK, Province MA, Rao DC, et al. A family study of the variability of pulmonary function in alpha 1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1015–21.