# 25 DEFICIÊNCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

***Maria Vera Cruz de Oliveira***

*Médica Pneumologista e Responsável pelo Setor de Reabilitação Pulmonar e Pré-Operatório do HSPE-SP*

**Introdução**

A alfa 1 antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína produzida pelo fígado, cuja principal função é proteger o pulmão da ação degradadora da elastase produzida pelos neutrófilos. A sua deficiência causa uma doença hereditária autossômica recessiva, como a maioria dos erros metabólicos, mas que pode raramente também ter expressão dominante. Ocorre um aumento do risco de desenvolvimento de enfisema pulmonar bolhoso predominante nas bases pulmonares, doença hepática (hepatite, cirrose, e carcinoma hepático) e mais raramente paniculite e vasculite caracterizadas por ulcerações na pele.

Foi descrita inicialmente em 1963 por Laurell e Eriksson, que fizeram a associação entre a deficiência homozigótica de A1AT e o desenvolvimento prematuro de enfisema severo (1).

**Estrutura e Função**

A A1AT faz parte do grupo das inibidoras de proteinases séricas que inclui outras proteínas como a a1 antiquimotripsina, o inibidor da C1 esterase, a anti trombina e o inibidor do ativador do plasminogênio. A A1AT inibe muitas enzimas proteolíticas, incluindo a elastase pancreatica, tripsina, quimotripsina, elastase granulocítica e colagenoses da pele e sinovia. É o principal inibidor da elastase neutrofílica, e age competindo na ligação da elastase neutrofílica com o carboxi terminal da molécula, inativando-a rapidamente (2). A A1AT tem um papel importante nos estados inflamatórios e sua concentração pode aumentar em determinadas situações : gravidez, infecções, queimaduras severas e neoplasias.

Os níveis séricos e a função da A1AT são determinados pelo gen 12.2 kilobase com 7 exons situados no cromossomo 14 at q 32.1. É provável que sejam múltiplos codominantes alelos num único locus autossômico, e são as mutações destes exons que resultam em menor nível sérico e pulmonar de A1AT. A transcrição e translação do A1AT é similar a de outras glicoproteínas. A regulação da transcrição ocorre em pelo menos 2 diferentes locais do gen, e como fatores moduladores temos enzimas hepáticas específicas e citoquinas(IL-1$\beta$,IL-6 e TNF$\alpha$) . A translação do A1AT mRNA resulta numa proteína com 394 aminoácidos com sequência completa conhecida e com peso molecular de 52 kilodaltons. Embora o principal sítio de síntese seja o parênquima hepático, a síntese também ocorre em fagócitos mononucleares, no epitélio intestinal e parênquima renal. A A1AT penetra no pulmão por difusão passiva.

A cadeia primária é arranjada como uma estrutura composta por 8 $\alpha$ hélices e 3 $\beta$ sheets, o mais importante deles sendo o complexo A-sheet. O centro reativo da molécula quando na forma ativa assume o formato de um “laço” móvel, incorporando um resíduo metionina na posição 358, ligado a um resíduo serino na posição 359 (2). Este ”laço” age como substrato, onde se liga a proteinase que é então completamente inativada. As mutações podem desestabilizar o $\beta$ sheet A permitindo a incorporação de outras moléculas resultando na retenção intracelular

de cadeias de polímeros, o que está bem exemplificado na deficiência severa de A1AT com retenção desta glicoproteína pelos hepatocitos e conseqüente cirrose (3) Fig. 1 e 2.

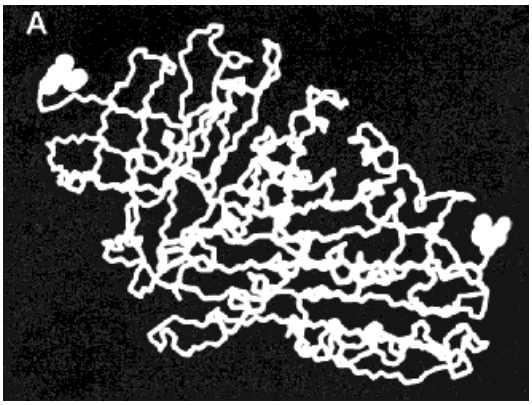



Fig. 1 - Estrutura cristalizada da A1AT (Ref.2)

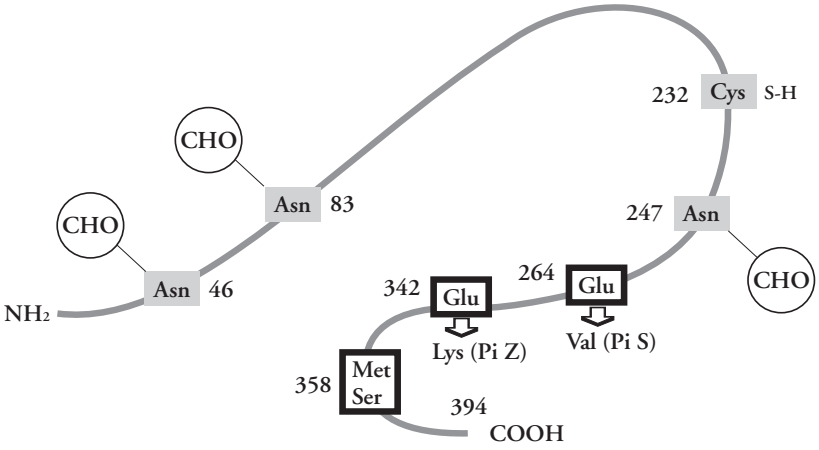


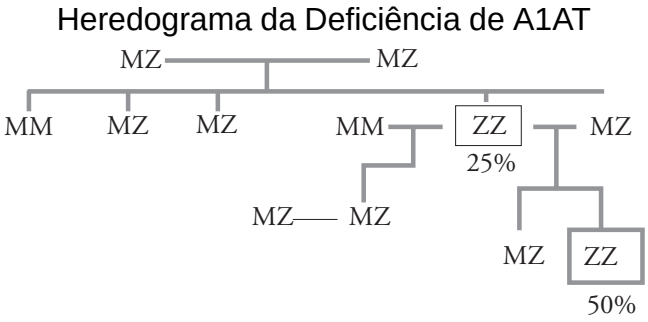

Fig. 2 – Estrutura esquemática da A1AT. Na deficiência PiZ ocorre a substituição do $^{342}$ Glu por Lys e no fenótipo PiS ocorre a substituição do $^{264}$ Glu por Val (Ref.7)

A A1AT exibe um alto grau de polimorfismo genético com 75 variantes, a maioria resultado de substituições isoladas de um aminoácido. As variantes deficientes mais comuns são S e Z resultando de mutações do gene 14 e fazendo com que a proteina migre mais lentamente nas faixas de imunoeletroforese do que a A1AT normal M. A A1AT S ($^{264}$ Glu→ Val) é encontrada em 28% da população do Sudeste Europeu e embora resulte em niveis plasmatico de A1AT 60% menor que o normal não leva a manifestações patológicas. A variante Z (342Glu→Lys) resulta em deficiência severa de A1AT ( níveis menores que 10% do normal na alteração homozigótica e 60% na heterozigótica MZ). Os alelos M normais ocorrem em 90% da população européia, com níveis normais de A1AT, e este fenótipo é designado PiMM ( níveis séricos de A1AT de 150 a 350 mg/dL ou 20 a 40 μmol). Mais que 95% das pessoas com deficiência severa são homozigotos para o alelo Z (PiZZ) com níveis de A1AT de 2,5 a 7 μmol. Indivíduos com fenótipo PiSZ ou com alelos não expressos (Pinull – homozigótico Pinull-null ou heterozigótico PiZ-null) não apresentam níveis tão baixos de A1AT. Os fenótipos heterozigotos que combinam M com gen null são dificilmente diferenciados do tipo MM sem a análise do DNA e os termos PiM, PiS ou PiZ são usados para casos aparentemente homozigotos mas onde o gen null não pode ser excluído. Algumas combinações possíveis entre diferentes fenótipos estão no heredograma mostrado na Fig. 3.

O nível protetor de 11μmol ou 80 mg/dL é baseado no conhecimento de que PiSZ (A1AT 8 a 19 μmol) ou PiMZ (12 a 35 μmol) não tem risco elevado de desenvolver enfisema. Os fenótipos PiSS tem A1AT variando de 15 a 33 μmol, não estando associado a maior incidência de enfisema.

A classificação da A1AT é : Normal (nível sérico normal de A1AT), Deficiente (nível sérico de A1AT abaixo do normal), Null (associado com níveis quase indetectáveis de A1AT) e disfuncional (A1AT em concentração normal porém com função alterada).

Fig. 3 – Neste Heredograma observa-se nas diferentes uniões a probabilidade de ocorrência do fenótipo PiZZ



A condição PiZZ está associada mais freqüentemente à presença de enfisema e à menor sobrevida, porém não está claro ainda quais são as conseqüências dos níveis intermediários, havendo evidências de que provavelmente não representam fator de risco para doença pulmonar.

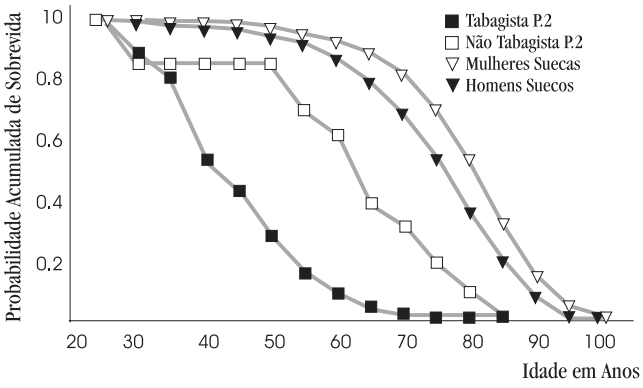
**História Natural**

A história natural da deficiência de A1AT ainda não é totalmente definida devido ao grande número de casos não diagnosticados. Sabe-se porém que a sobrevida é bem menor entre estes pacientes, uma vez que apenas 16% de indivíduos com deficiência de A1AT padrão PiZZ, não tratados, sobrevivem até os 62 anos, enquanto 85% dos indivíduos normais vivem até esta idade (4).

A doença hepática ocorre em aproximadamente 10% de todos recém nascidos PiZZ, inicialmente pode ocorrer hepatite com colestase, que em alguns casos progride para cirrose e insuficiência hepática na infância e na adolescência. Os adultos também tem risco de desenvolver doença hepática crônica e carcinoma hepato celular.

No estudo de Larsson demonstrou-se que pacientes com deficiência de A1AT , tabagistas vivem em média 10 anos menos que os não tabagistas (4) Fig. 4. A exposição ao tabaco e a poeiras e fumos nos ambientes de trabalho explicam a mortalidade maior e mais precoce entre os homens (5,6).

Fig. 4 – Influência do tabagismo na sobrevida dos indivíduos com deficiência de A1AT (ref. 7)




A história natural da deficiência de A1AT é baseada nos estudos longitudinais avaliando perda funcional em pacientes deficientes não fumantes, fumantes e ex-fumantes. Nestes estudos é evidente que a velocidade e a intensidade de diminuição do VEF1 é maior entre os tabagistas (6,7,8), havendo também diferenças entre o grupo diagnosticado por levantamento epidemiológico ou por sintomas respiratórios, sendo que o último tem pior prognóstico.

As informações sobre a história natural do enfisema em deficientes de A1AT são provenientes principalmente de grandes séries de casos – os casos PiZ com sintomas pulmonares são chamados de casos index e os casos não index são aqueles descobertos através de estudos populacionais ou estudos em grupos específicos como doadores de sangue ou familiares de pacientes PiZ. Com certeza podemos afirmar que sintomas e sinais de doença pulmonar raramente ocorrem antes dos 18 anos, como mostra o estudo de Wall realizado com 22 indivíduos de 12 a 18 anos com diagnóstico de deficiência de A1AT descoberto num "screening" neonatal, que mostrou que todos tinham volumes pulmonares, espirometria, e difusão normais (9).

**Manifestações Clínicas**

O desenvolvimento prematuro de enfisema severo é a manifestação mais importante de deficiência homozigótica de A1AT no adulto.

O enfisema é definido como uma alteração pulmomar caracterizada pelo alargamento permanente dos espaços alveolares acompanhado por destruição de suas paredes. Na fisiopatologia do enfisema é fundamental o balanço protease-antiprotease, onde o macrófago, e mais intensamente o neutrófilo liberam elastases, que no indivíduo normal são neutralizadas pela A1AT. À agressão representada pela elastase ocorrem mecanismos de resposta que incluem inflamação, fibrose e destruição tissular. O enfisema, que frequentemente se associa a bronquite crônica, é uma resposta anormal a diferentes tipos de agressão, sendo o mais importante o tabaco. O enfisema relacionado à deficiência de A1AT é panlobular e afeta lobos inferiores predominantemente, enquanto o secundário ao tabagismo é principalmente centro lobular e inicialmente afeta os lobos superiores.

O aparecimento da dispnéia, inicialmente aos esforços ocorre por volta dos 40 anos nos PiZ tabagistas e aos 53 anos nos não tabagistas. Funcionalmente é como o enfisema em um paciente com

fenótipo normal, com limitação ao fluxo aéreo expiratório, diminuição da difusão de CO e aumento do volume residual (10). A perda do VEF1 nos PiZZ é de aproximadamente 55mL/ano, podendo chegar a 70mL/ano entre os PiZZ tabagistas (11). Num estudo longitudinal realizado por Piitulainen (12) confirmou-se que a função pulmonar está preservada até os 50 anos, quando um grupo de indivíduos deficientes desenvolve obstrução das vias aéreas, relacionada com tabagismo, história de chiado e exposição ocupacional a irritantes. Isto levanta a possibilidade que a asma seja um fator predisponente para o desenvolvimento de obstrução permanente de vias aéreas em não tabagistas com deficiência de A1AT (13). Outros fenótipos não ZZ (MZ, MS, SZ)parecem não apresentar risco aumentado para enfisema em comparação com a população normal.

Esta afirmação foi confirmada parcialmente no estudo recente de Seersholm (14) que mostrou que indivíduos heterozigotos só teriam risco aumentado para patologias pulmonares se fossem parentes em primeiro grau de casos índices PiZ. Eriksson conclui em seu estudo que os portadores do fenótipo PiMZ tabagistas tem declínio mais rápido da função pulmonar que os tabagistas com fenótipo PiMM (7).

A bronquite crônica é um achado frequente entre os indivíduos com deficiência de A1AT, o que ocorre por ser a A1AT uma proteína da fase aguda da inflamação e em normais a concentração de A1AT estar aumentada nas exacerbações. Em dois recentes estudos realizados por Hill e colaboradores (15, 16) foi comparada a inflamação das vias aéreas em pacientes com bronquite crônica associada ou não a deficiência severa de A1AT, e nos pacientes com deficiência observou-se maior inflamação nas grandes vias aéreas com maior concentração de leucotrienos(LTB4) e mieloperoxidase, e maior atividade da elastase neutrofílica, mostrando que a A1AT é responsável pela proteção contra os efeitos da inflamação nas vias aéreas.

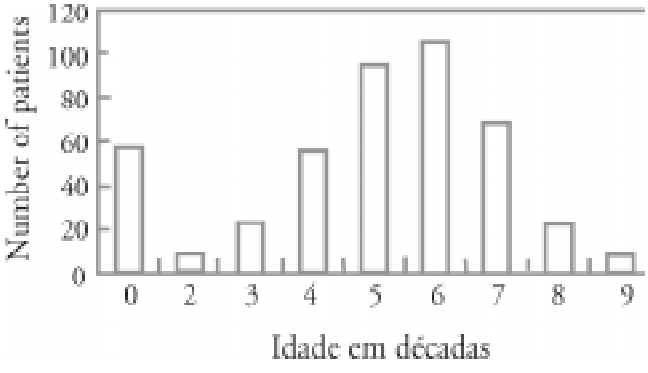
A presença de bronquiectasias foi descrita em alguns pacientes com deficiência de A1AT embora sua patogênese não esteja bem elucidada, podendo ser secundária ao enfisema nos pacientes PiZ, ou conseqüência de infecções e inflamações de repetição. Cuvelier avaliou 202 pacientes com diagnóstico de bronquiectasias, classificando-os segundo o fenótipo A1AT, e não encontrou diferença na distribuição de alelos ou fenótipos entre os bronquiectásicos e os controles(1030) (17).

A deficiência de A1AT homozigótica é sempre associada na infância com hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia, com evidência de colestase e elevação de enzimas hepatocelulares. Estas alterações se devem a incapacidade da proteína A1AT normal ser secretada pelos hepatócitos, resultando em acúmulo intracelular que acaba por lesar os mesmos causando cirrose em 15% dos casos. Cirrose com hepatoma é a segunda causa mortis neste grupo de pacientes, sendo a primeira a doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Diagnóstico**

Alguns estudos mostram que indivíduos com deficiência de A1AT podem apresentar sintomas por até 7 anos antes de ter seu diagnóstico concluído, e isto ocorre pelo desconhecimento da patologia entre os médicos e justifica a faixa etária na qual o diagnóstico ocorre mais frequentemente (18) Fig. 5. No Registro sueco 30% dos indivíduos Pizz foram identificados por sintomas extra-pulmonares, 25% em estudos familiares ou levantamentos populacionais, e 45% devido sintomas respiratórios.

Fig. 8 – Diagnóstico de deficiência de A1AT X Idade (ref.18)




A deficiência de A1AT pode ser diagnosticada acidentalmente quando é realizada a eletroforese das proteínas séricas e observa-se a ausência da banda alfa. Atualmente se utilizam imunoensaios específicos que medem a concentração de A1AT no plasma ou soro. Níveis de A1AT menores que 11 uM (80mg/dL) são considerados diagnóstico de deficiência de A1AT.

Os heterozigotos tem níveis intermediários de A1AT, havendo uma sobreposição dos níveis de A1AT entre normais e heterozigotos.

A fenotipagem é feita através do método de difusão isoelétrica. Além de confirmar o diagnóstico de deficiência de A1AT, identifica os alelos atípicos e heterozigotos.

A genotipagem oferece uma determinação precisa do perfil genético no locus Pi, baseado na análise do DNA. Ao contrário da fenotipagem permite o correto diagnóstico mesmo em indivíduos que estejam recebendo tratamento de reposição de A1AT.

Por último temos a avaliação funcional da A1AT, que é feito apenas experimentalmente.

A avaliação radiológica e funcional é a mesma que é realizada para qualquer paciente com diagnóstico de DPOC, incluindo RX de tórax e prova de função pulmonar com avaliação da difusão de CO e dos volumes pulmonares. A TC de tórax de alta resolução é de fundamental importância, devido as carcterísticas do enfisema na deficiência de A1AT, panlobular e predominantemente em lobos inferiores. Fig. 6 e 7.

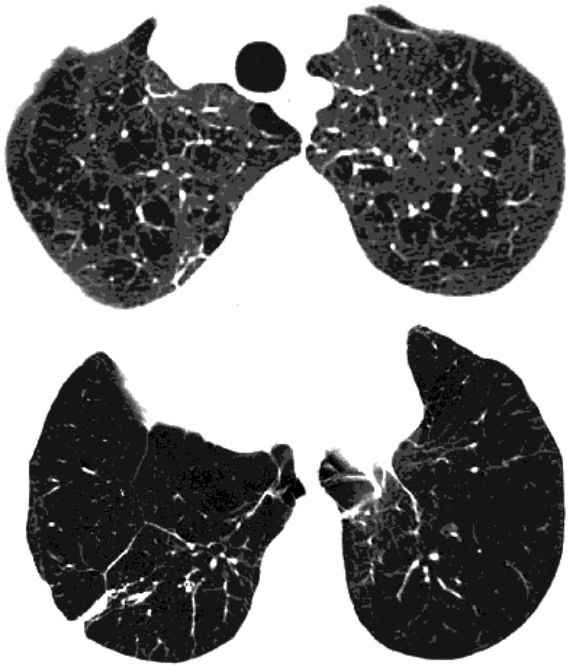


Fig.6 - JMB, 47 anos, acompanhada por 10 anos com diagnóstico de asma, apresentando piora progressiva dos sintomas. Há 2 anos diagnosticada a deficiência de A1AT (30 mg/dL).
TC de Tórax de alta resolução – Enfisema panlobular bilateral

**Tratamento**

Os objetivos do tratamento são : 1.prolongar a sobrevida, 2 tratar os sintomas(dispnéia, tosse, etc) e 3. prevenir a progressão do enfisema. O ponto mais importante na prevenção do enfisema em pacientes com deficiência de A1AT e perfil homozigótico PiZ é a orientação para que não se tornem tabagistas, ou que interrompam o tabagismo (19).

Os pacientes com deficiência de A1AT e enfisema devem ser tratados como os pacientes portadores de DPOC, com orientação para interrupção do tabagismo, uso de broncodilatadores, corticóides , oxigenioterapia domiciliar e transplante pulmonar. O tratamento precoce das infecções e a vacinação contra influenza e pneumococo são medidas importantes uma vez que levam ao menor influxo de neutrófilos no pulmão.

Fig. 7 - NGM, 52 anos com queixa de dispnéia progressiva há 3 anos. Sem antecedentes pessoais de tabagismo ou pneumopatia prévia. Doença reumatóide há 5 anos. Mãe e 2 irmãs falecidas com enfisema. Dosagem de A1AT menor que 20 mg/dL.
TC de tórax de alta resolução – Enfisema paraseptal predominando em lobos inferiores e bronquiectasias.

O tratamento de reposição com A1AT derivado do plasma humano foi inicialmente licenciado nos EUA pelo FDA em 1989, e indicado para indivíduos com níveis séricos <11um e função pulmonar alterada, estando disponível também em alguns países europeus. A antiprotease plasmática humana disponível é o Prolastin – Bayer. A dose recomendada é de 250 mg/kg/peso EV semanalmente, embora alguns centros ainda a utilizem mensalmente. A terapia de reposição de A1AT humana purificada está baseada no conceito de restaurar a proteína até níveis protetores. Seu efeito impedindo a progressão do enfisema é provável mas não está totalmente comprovado por falta de estudos com número adequado de pacientes e acompanhamento dos mesmos por períodos prolongados (20,21). Outro fator limitante para o uso em maior escala do tratamento de reposição com A1AT é seu alto custo, o tratamento com Prolastin para um paciente de 70kgs por 1 ano é US$25000 . Os estudos com A1AT recombinante para uso por via inalatória não são conclusivos e o seu uso não é recomendado.

Os indivíduos homozigóticos com função pulmonar normal devem ser monitorados, mas não tratados com reposição de A1AT. Os pacientes idosos ou com função pulmonar muito alterada (VEF1<0,8l/min) devem ser avaliados criteriosamente antes da indicação da reposição.

A medida do VEF1 não parece ser o parâmetro de escolha para avaliar tratamentos que previnam a progressão da doença pulmonar crônica. Atualmente se consideram outros parâmetros como adequados para avaliação de pequenas modificações na evolução da doença crônica obstrutiva, como o VR, DLCO, teste de exercício e CI. A tomografia computadorizada é específica para avaliar a extensão do enfisema e se relaciona muito bem com os testes para avaliar obstrução das vias aéreas e DLCO. Da mesma forma a qualidade de vida é um parâmetro importante, principalmente porque reflete o ponto de vista do paciente e não só alterações morfológicas (CT) ou fisiológicas (espirometria), embora se correlacione bem com os mesmos. Os trabalhos que avaliam o tratamento com reposição de A1AT até o presente não utilizam estes parâmetros (qualidade de vida, CI, etc.), o que dificulta análise dos resultados.

O Registro americano de pacientes com deficiência severa de A1AT publicou resultados nos quais a terapia de reposição é associada a maior sobrevida e menor taxa de declínio do VEF1 naqueles indivíduos com VEF1 entre 35 e 49% do predito.

No estudo randomizado de Dirksen e colaboradores, realizado na Dinamarca e Holanda, verificou-se que o grupo tratado com reposição de A1AT apresentou uma perda significativamente menor de parênquima pulmonar (avaliada por CT de tórax de alta resolução), embora a perda de VEF1 não tenha diferido. Neste estudo o autor mostra que o nível protetor de A1AT (11um) se mantêm até 23º/24º dia após a infusão e no 28º dia o nível de A1AT era 6,2um para o grupo placebo e 8,8um para o grupo tratado, ou seja a reposição mensal não teria efeito protetor durante o mês inteiro(22).

O estudo de Barker avaliou o uso da A1AT em 14 pacientes num período de 14 a 48 meses, sendo que 12 tiveram estabilização do estado funcional, 4 tiveram redução das hospitalizações e 3 apresentaram efeitos colaterais devido ao tratamento (23).

No estudo alemão-dinamarquês, com 198 pacientes homozigotos PiZ tratados (60 mg/kg/semana) comparados com 97 não tratados, a perda funcional (VEF1) no grupo tratado foi de 53 ml/ano e 74,5ml/ano no grupo não tratado (p<0,04) Esta diferença foi significativa no grupo com VEF1 entre 31 e 65% do predito e não significativa no grupo com VEF1 < 30% ou > 65% (21).

Ao analisarem o custo-efetividade do tratamento com reposição de A1AT, Alkins conclui que o custo elevado do tratamento é menor que o valor que seria gasto pelas seguradoras no caso de óbito do paciente, uma vez que este ocorreria mais tardiamente (24).

Está indicado também em alguns casos o transplante pulmonar bilateral, inclusive observando-se menos complicações pós operatórias no grupo com DPOC e deficiência de A1AT em relação ao grupo não deficiente, provavelmente devido à menor idade e a ausência de comorbidades. A sobrevida, a função pulmonar e a tolerância ao exercício após a transplante, foi semelhante nos dois grupos DPOC/deficiência de A1AT, no estudo de Trulock (25). A reposição com A1AT no pós operatório é recomendada embora alguns autores achem que deva se observar a evolução do paciente para se decidir sobre o uso desta terapêutica adjuvante.

Aguarda-se a conclusão de estudos que apon-

tem para a terapia genética, não disponível no momento (26).

**Epidemiologia e Prevalência**

Embora a prevalência da deficiência de A1AT não seja bem definida, sabe-se que ela varia em diferentes regiões geográficas e diferentes grupos raciais. Existem muitas variantes da proteína, porém o mais frequente alelo deficiente é o alelo Z, sendo a maior parte dos pacientes detectados homozigóticos.

Foi realizado um grande estudo na Suécia, entre 1972 e 74, com 200000 recém nascidos, com o objetivo de avaliar a incidência na população geral da deficiência de A1AT. Foram encontrados 1 homozigótico ZZ por 1600 RN (0,06%). Nos EUA em 1988 avaliou-se 20.000 doadores de sangue, sendo encontrados 1 homozigótico ZZ para cada 2850 doadores de sangue (0,03%). Na Europa alguns estudos mostraram uma prevalência maior no sul da Suécia, Dinamarca, Holanda e Inglaterra, chegando em algumas localidades até 2% para o alelo Z (27) . A prevalência é menor no norte da Escandinávia. Encontramos dados mais específicos para Alemanha (1,3%), França (Norte-1,8%; Centro-1,3%; Sul/Lyon-1,4%), e Espanha (1,5%). Na Espanha, França, Escandinávia e Itália parece haver um gradiente com prevalência maior no norte e menor no sul e leste. Nos EUA foram observados números similares para o alelo Z, não sendo encontrado nenhum caso entre negros. No Japão a presença do alelo Z é muito rara, e maioria dos casos é causada por outras variantes como o S siiyama. Um estudo de 1992 feito com a população judia da ilha de Majorca mostrou uma baixa prevalência em torno de 0,35%. O alelo S, menos estudado, parece mostrar na Europa um gradiente maior no oeste e vai diminuindo em direção ao leste (28).

Em números absolutos, segundo dados mostrados em 1999 na Reunião Científica do Alpha One International Registry existem 900 casos de deficiência de A1AT diagnosticados desde 1963 na Suécia, 700 casos na Dinamarca desde 1976, 400 casos na Alemanha desde 1980, 400 na Holanda desde 1990, e EUA e Canadá têm 1129 casos.

Browne estudou a mortalidade devido a deficiência de A1AT nos EUA no período de 79 a 91, encontrando 1930 óbitos, com um crescimento que foi de 4,3/10milhões em 79 para 8,0/10milhões em 91. A deficiência de A1AT foi citada em 2,7% de todos óbitos por DPOC em indivíduos de 35 a 44 anos, e em 1,2% das mortes por doença hepática em crianças de 1 a 14 anos. Este estudo, apesar de apresentar muitos vieses por ser retrospectivo e baseado em atestados de óbitos, forneceu dados sobre a epidemiologia da doença e sobre a maior disseminação de informações sobre a deficiência da A1AT entre os médicos (29).

Conhecendo-se a prevalência da doença podemos calcular o número de indivíduos deficientes esperados numa população através do modelo de equilíbrio populacional de Hardy-Weinberg.

**Programas de Detecção de Deficiência de A1AT**

A deficiência de A1AT é uma doença subdiagnosticada no mundo inteiro, e se estima que na Europa e nos EUA apenas 5 a 10% dos indivíduos com deficiência severa estejam identificados. Esta constatação se torna mais grave por impedir a implantação de medidas preventivas com orientação sobre tabagismo e exposição ocupacional e o aconselhamento genético.

A OMS em documento recente recomenda o teste quantitativo em todos pacientes com DPOC ou asma, sendo que aqueles com resultado anormal devem ser encaminhados para tipificação de PiZ e identificação do fenótipo. Esta recomendação se baseia no dado de que 2 a 3% dos pacientes com DPOC são homozigóticos para o alelo PiZ (30).

Para estudos populacionais tem sido utilizado um método para realização de fenotipagem que requer amostras de sangue seco em papel filtro coletadas através da punctura do lobo da orelha ou do dedo. O AAT Deficiency Detection Center em Salt Lake City, UT, USA testou desde março de 1991, 30.000 amostras sendo identificados em torno de 1000 casos de deficiência de A1AT (3,3%) (31).

No momento existe um interesse crescente em se avaliar a presença da deficiência de A1AT, mantendo-se registros e programas de diagnóstico precoce e tratamento para esta patologia. Na Itália existe um programa no qual indivíduos com banda alfa ausente ou reduzida nas eletroforeses de proteína, níveis plasmáticos de A1AT < 80mg/dl, aparecimento precoce de enfisema, ou parentes em primeiro grau de

pacientes deficientes são estudados usando-se o método do sangue seco descrito acima. Em 5 anos foram avaliados 2000 indivíduos e encontrados 151 deficientes (7,5%) (32).

Um centro de registro pode manter outras atividades importantes como a divulgação de informações para leigos e médicos sobre a doença, e desta forma diminuir o hiato entre casos esperados e diagnosticados (33).

Em setembro de 1998 em Genova foi fundado o Alpha One Internacional Registry – AIR com uma central database localizada em Malmo na Suécia, e que congrega 12 países com registros nacionais (Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Itália, Nova Zelândia, África do Sul, Espanha, Suécia, Holanda e Inglaterra).

**A deficiência de A1AT na América Latina**

Temos poucas informações disponíveis sobre a prevalência da doença entre nós. Revisando o Lilacs no período de 1995 a 2000 encontramos um relato de Símon e colaboradores realizado em Cuba. Neste estudo foram avaliados 60 pacientes internados num hospital geral por doença hepática ou pulmonar, encontrando-se 31,7% com níveis diminuídos de A1AT, sendo que 3 pacientes corresponderiam ao fenótipo homozigótico (34).

No XXX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia realizado em outubro de 2000 em Gramado, RS, entre aproximadamente 2000 trabalhos inscritos apenas um era referente ao tema. Neste estudo realizado por Oliveira no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo foi avaliada a prevalência da deficiência de A1AT num grupo de 58 pacientes com diagnóstico de DPOC, participantes de um programa de reabilitação pulmonar. A dosagem de A1AT foi feita por imuno-difusão quantitativa em placa (Teste NOR-Partigen/Laboratório Behring). A incidência de deficiência de A1AT foi de 3,4%; semelhante ao observado entre pacientes com DPOC na Europa e EUA (2 a 3%) (35).

No Brasil os testes genéticos para diagnóstico de deficiência de A1AT (fenotipagem e estudo do genótipo) são realizados em apenas 2 centros localizados no Paraná e no Rio Grande do Sul. São necessários estudos maiores na América Latina para traçarmos a epidemiologia desta doença no nosso meio.

**Conclusão**

É importante que no futuro se conte com um centro de referência em deficiência de A1AT no Brasil, nos moldes dos que existem na Europa e nos Estados Unidos. Estes centros permitem estudos epidemiológicos e um melhor entendimento da história natural da doença, bem como podem ajudar na assistência aos portadores da deficiência, tanto em termos de prevenção das complicações futuras como com programas de educação, diagnóstico precoce e tratamento com reposição de A1AT.

Além da recomendação da OMS de que seja realizada uma dosagem sérica em todos pacientes com diagnóstico de DPOC e em todos asmáticos adultos e adolescentes, é importante atentarmos para algumas situações nas quais a hipótese diagnóstica de deficiência de A1AT deve ser lembrada:

**1.**Enfisema em indivíduos com menos de 45 anos

**2.**Enfisema predominando nas bases

**3.**Enfisema em não tabagistas ou indivíduos que fumaram muito pouco

**4.**História familiar de enfisema em não fumantes

**5.**História familiar de enfisema e hepatopatia

**6.**Paniculite

**7.**Hepatopatias não explicadas pelas causas mais comuns (infecciosa e alcoólica)

**Referência bibliográfica**


1 - Laurell CB, Eriksson S : The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1 antitrypsin deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963; 15: 132-140.

2 - Kueppers F : Proteinase Inhibitors in the Lung. Current Pulmonology 1991; 12 :155-160.

3 - Lomas DA : Loop-sheet polymerization : the mechanism of alpha1-antitrypsin deficiency. Respir. Med. 2000; 94(Suppl. C): S3-S6.

4 - Larsson C : Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, PiZ. Acta Med. Scand. 1978; 204: 345-351.

5 - Mayer AS, Stoller JK, Bucher BB et al : Occupational exposure risks in individuals with PiZ alpha(1)antitrypsin deficiency. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000; 162(2Pt1):553-558.

6 - Brantly ML, Paul LD, Miller BH et al : Clinical features and history of destructive lungdisease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. Am. Rev. Resp. Dis. 1988; 138: 327-336.

7 - Eriksson, S. Alpha-1 –antitrypsin deficiency : Lessons learned from the bedside to the gene and back again. Chest 1989; 95: 181-189.

8 - Janus ED, Phillips NT, Carrel RW. Smoking, lung function, and a1-antitrypsin deficiency. Lancet 1985; 1: 152-154.

9 - Wall M, Moe E, Eisenberg J : Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1- antitrypsin deficiency. J. Pediatr. 1990; 116: 248-254.

10 - Tobin MJ, Cook PJL, Hutchison DCS. Alpha1-antitrypsin deficiency : theclinical features and physiological features of pulmonary emphisema in subjects homozygotos for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. Br. J. Dis. Chest 1983; 77: 14-27.

11 - Silverman EK, Pierce JA, Province MA et al. Variability of pulmonary function in alpha1 antitrypsin deficiency : clinical correlates. Ann. Inter. Med. 1989; 111: .982-991

12 - Piitulainen E, Eriksson S : Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe a1 antitrypsin deficiency (PiZZ). Eur. Respir. J. 1999; 13: 247-251.

13 - Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al: Atopy, asthma and emphysema in patients with severe a 1 – antitrypsin deficiency. Am J Resp Cut Care Med 1997; 156:68-74.

14 - Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A et al : Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000; 161(1): 81-84.

15 - Hill AT, Bayley DL, Campbell EJ : Airways inflammation in chronic bronchitis : the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. Eur. Resp. J. 2000; 15(5): 886-890.

16 - Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstrucyive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency(PiZ). Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1999; 160(6): 1968-1975.

17 - Cuvelier A, Muir JF, Hellt MF : Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. Chest 2000; 117(2): 415-419.

18 - Hill AT, Bayley DL, Ward AM et al. Chronic obstructive pulmonary disease, with and without alpha-1-antitrypsin deficiency : management practices in the U.K. Resp. Med. 1999; 93(7): 481-490.

19 - Stockley RA : Alpha-1-antitrypsin deficiency : what next? Thorax 2000; 55: 614-618.

20 - Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000; 161(3 Pt 1): 796-801.

21 - Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does a1-antitrypsin augmentation herapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary a1-antitrypsin deficiency? Eur. Respir. J. 1997; 10: 2260-2263.

22 - Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of a1 antitrypsin augmentation therapy. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1999; 160: 1468-1472.

23 - Barker AF, Siemsen F, Pasley D et el. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. A program for long term administration. Chest 1994; 105(5): 1406-1410.

24 - Alkins SA, O'Malley P : Should health-care sustems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency. A critical review and cost-effectiveness analysis. Chest 2000; 117(3): 875-880.

25 -Trulock EP : Lung transplantation for a1-Antitrypsin deficiency emphysema. Chest 1996; 110: 284s-294s.

26 - Crystal RG. Gene therapy strategies for pulmonary disease. Am J. Med. 1992; 92(Suppl. 6A): 44s-51s.

27- Liebman J, Gaidulis L, Garoutte B et al. Identification and characteristics of the common alpha 1 antitrypsin phenotypes. Chest 1972; 62: 557-570.

28 - Miravtlles M. Alpha 1 – antitrypsin deficiency : epidemiology and prevalence. Resp. Med. 2000; 94(suppl. C): S12-S15.

29 - Brownw RJ, Mannino DM, Khoury MJ. Alpha-1-antitrypsin deficiency deaths in the United States from 1979-1991. Chest 1996; 110: 78-83.

30 - World Health Organization. a1 antitrypsin deficiency : memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1997; 75: 397-415.

31 - Campbell EJ. Alpha1-antitrypsin deficiency : incidence and detection program. Resp. Med. 2000; 94(suppl. C): S18-S21.

32 - Wencker M. Screening for alpha1- Pi deficiency in patients with lung diseases. Resp. Med. 2000; 94(suppl. C): S16-S17.

33 - Stoller JK, Brantly M, Fleming LE et al. Formation and current results of a patient organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. Chest 2000; 113(3): 843-848.

34 - Simón DJ, López ES, Cruz EA et al. Defícit de alfa 1 antitripsina : su relación ]con algunas enfermedades hepáticas y pulmonares. Rev. Cuba. Med. 1990; 29(5): 645-652.

35 - Oliveira, MVC: Deficiência de Alfa 1 antitripsima entre pacientes com diagnóstico de DPOC, Jornal de Pneumologia 2000; 26(3):S123.