

Enfisema pulmonar em deficientes de Alfa-1 Antitripsina

Rogério Gastal Xavier *

Tese apresentada à finalização de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 17 de dezembro de 1975. Aprovada com graus A, B e C.

Agradecimentos

O Curso de Mestrado traduziu-se para mim em importante experiência, enriquecida no amplo convívio com mestres, alunos e colaboradores. Sem eles, não me teria sido possível preparar o presente trabalho.

Nessa intenção, desejaria particularmente agradecer a:

— Luis Fernando Jobim, pela realização das provas imunológicas e coletânea da Família 3;

— Bruno Palombini, pelo estímulo ao estudo do tema escolhido e à documentação bibliográfica;

— Carlos A. M. Gottschall, meu professor orientador;

— Mário Rigatto, Rosemary P. Pereira, J. C. Felicetti e Denis Martínez, pela contínua colaboração no laboratório de fisiologia cardio-pulmonar;

— Ubiratan F. Neiva de Lima, pelo apoio e revisão crítica em inúmeras etapas da tese;

— Neivo da Silva e Osvaldo Estrela, pela realização dos cintilogramas;

— Nelson Porto, pela interpretação radiológica;

— Luiz C. Correa da Silva, pela identificação da Família 1 e dados funcionais dos indivíduos 4, 12 e 24;

— Leo Tossin e Ivan Dalla Costa, na identificação e colheita de dados da Família 5;

— Edgard Wagner, pela análise de dados e estatística, e Angela Bacchieri Duarte pelas representações gráficas;

— J. Valente Barbas Filho (São Paulo), Bruno Palombini (Porto Alegre) e Aquilino Roncoroni (Buenos Aires), professores que compuseram a banca examinadora, pela crítica construtiva, que permitiu a feição final desse texto.

Índice

Sumário

Lista de abreviaturas citadas no texto

1. Introdução

2. Material e Método

3. Resultados

3.1 Análise sérica de alfa-1 antitripsina

3.2 Avaliação pulmonar em deficientes: enfisematosos e familiares

4. Discussão

4.1 Metodologia para alfa-1 antitripsina

4.2 Os casos índices de enfisema

4.3 Os familiares e a patogênese do enfisema hereditário

4.4 Aspectos hereditários

4.5 Aspectos terapêuticos

5. Conclusão

* Professor Auxiliar de Ensino, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Sumário

Foram investigados quarenta e nove indivíduos quanto à deficiência de alfa-1 antitripsina. Seis famílias foram identificadas com casos índices de enfisema pulmonar associados a essa deficiência. Nos seis casos índices de enfisema e em seis familiares sadios ou pouco sintomáticos procedeu-se investigação pulmonar complementar. Atribui-se que esses indivíduos sejam incapazes de inativar a liberação de proteases, levando à destruição dos septos interalveolares do pulmão. Os portadores de deficiência de alfa-1 antitripsina apresentam enfisema em idade precoce, que afeta primordialmente as bases pulmonares. O estudo desses indivíduos conduziu ao melhor entendimento da gênese do enfisema.

Summary

Pulmonary emphysema associated with alpha-1 antitrypsin deficiency was identified in six unrelated families. Serum alpha-1 antitrypsin was determined in 49 individuals. Complementary lung investigation was undertaken in the six emphysematous probands and in six apparently normal members of one of these families. Admittedly such deficient subjects lack an inhibitor to leukocyte proteases leading to destruction of pulmonary alveolar septa. Emphysema developing mostly in the lung bases at early age. This study may shed more light on the genesis of emphysema.

LISTA DE ABREVIATURAS CITADAS NO TEXTO:

A1AT	alfa-1 antitripsina
d-A1AT	deficiência de alfa-1 antitripsina
Pi	gene do sistema inibidor de proteases
DBPOC	doença broncopulmonar obstrutiva crônica
CV	capacidade vital
VR	volume residual
CPT	capacidade pulmonar total
VR/CPT	razão volume residual e capacidade pulmonar total
CRF	capacidade residual funcional
VEF ₁	volume expiratório forçado no 1º segundo

VEF ₁ /CV	razão volume expiratório forçado no 1º segundo e capacidade vital
FEF ₂₅₋₇₅	fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%
VVM	ventilação voluntária máxima
VO	volume de oclusão
R _{va}	resistência das vias aéreas
C _{va}	condutância das vias aéreas
D _{CO}	difusão fracional para monóxido de carbono
PaCO ₂	pressão parcial arterial de gás carbônico
PaO ₂	pressão parcial arterial de oxigênio.

1. INTRODUÇÃO

A associação entre enfisema pulmonar e de deficiência de alfa-1 antitripsina (d-A1AT) foi primeiramente descrita por Laurell e Eriksson em 1963 (51). Na ocasião, esses autores procediam um levantamento na população de escandinavos, com a finalidade de determinar o padrão eletroforético normal das proteínas do soro. Foi então constatado que em alguns indivíduos a banda correspondente à fração alfa-1 globulinas era anormal, estando quase completamente ausente e de mobilidade reduzida. Já sendo sabido que o soro normal tem a propriedade de inibir a tripsina (Hildebrandt, 1893), e que 90 por cento da atividade antitriptica do soro depende da fração alfa-1 (Jacobsson, 1955), esses indivíduos deficientes foram cuidadosamente examinados a seguir, revelando características, comuns que compreendem: enfisema pulmonar de início em idade precoce, (anterior aos 40 anos), incidência familiar com carácter de herança codominante, acometimento de ambos os sexos, ausência eventual de antecedentes de bronquite crônica ou tabagismo, e predileção do enfisema pelas bases pulmonares, podendo ser identificados pela dosagem sérica de alfa-1 antitripsina (12, 13, 27, 37).

Foi experimentalmente comprovado por Kueppers (45) que a alfa-1 antitripsina (A1AT) inibe as enzimas proteolíticas intracelulares dos leucócitos, e que tam-

bém possui atividade anti-elastase e anti-colagenase. Outros papéis fisiológicos atribuídos a A1AT são de atividade inibitória da trombina, plasmina e calicreína, interferindo na reação inflamatória, podendo também influenciar os fenômenos da coagulação pela inibição dos precursores plasmáticos da tromboplastina (38, 46, 92).

Gross e col. (32) foram capazes de induzir enfisema experimental em ratos pela instilação endotraqueal de papaina, essa observação havendo sido confirmada por outros autores (30, 73, 79). Da mesma forma, atribuiu-se que o enfisema hereditário ligado a d-A1AT seja devido à ausência de atividade antiprotease efetiva ao nível dos septos interalveolares do pulmão, sem resistência à ação destruidora das proteases bacterianas ou às liberadas pelos macrófagos seqüestrados nos alvéolos (13, 45, 55).

Embora os relatos de anatomia patológica ainda sejam escassos, todos parecem confirmar as especulações iniciais de Mazodier de que o enfisema panacinar deva ser a lesão característica da d-A1AT. A presença, de grande número de macrófagos ricos em hemossiderina nesses casos, tem sido interpretada como evidência de que o vaso capilar pulmonar seja o local inicial na patogênese do enfisema associado a d-A1AT (62, 67).

Uma d-A1AT possivelmente adquirida foi verificada em soro de recém-nascidos com membrana hialina. As membranas examinadas, fortemente coradas por anticorpos para A1AT marcados com fluoresceína. Presencia-se essa deficiência no período de sofrimento respiratório, o nível sérico de A1AT retornando ao normal com a convalescença (16, 61).

É excepcional o acometimento de outros órgãos na d-A1AT. No fígado, tem sido encontrado depósitos de A1AT independentemente de doença hepática. Tratam-se de inclusões citoplasmáticas reveladas por imunosoro específico e PAS positivas, e que à microscopia eletrônica situam-se em retículoendoplasmas muito dilatados, consubstanciando a hipótese de aprisionamento hepático de A1AT (14, 28, 56).

Qual seria o defeito primário na d-A1AT? Segundo Bell e Carrel, haveria incapacidade em adicionar ácido siálico à terminal glicoproteica de A1AT, por de-

ficiência de sialiltransferase (5). Por outro lado, Morel observou que a remoção de ácido siálico das glicoproteínas circulantes parece ser o sinal para o hepatócito reagir, removendo essas glicoproteínas assializadas do soro. Assim, a d-A1AT tanto poderia resultar de uma falência de secreção, quanto de uma depuração sérica exagerada, resultando em acúmulo hepático de A1AT assializada (68, 94). Lesões do tipo fibrose portal, evolutivas até cirrose, ou mesmo hepatomas, têm sido confirmadas em alguns doentes, permanecendo bem mais difícil de explicar nesse caso qualquer relação com os depósitos de A1AT (29, 80). Sharp observou alterações hepáticas majoritariamente do tipo cirrose biliar em crianças (86).

A síntese de A1AT é controlada por um sistema autossômico de alelos codominantes (18, 61). Recentes avanços nas técnicas eletroforéticas, tais como a imunoletroforese cruzada de Laurell e Fagerhol (19) tem revelado um número cada vez maior de mutantes para o locus A1AT. Constituem um sistema genético conhecido como Pi (sistema inibidor de proteases). A forma usual de A1AT é controlada por um gen designado PiM, e o alelo deficiente designado PiZ. Outras variantes incluem PiS, PiF, PiV, PiW, como exemplo, havendo sido descobertas mais de dez até o momento. As primeiras letras do alfabeto indicando mobilidade mais veloz em direção ao ânodo, e mais lenta as mais finais. Heterozigotos mostram o genotipo PiM/PiZ, PiS/PiZ, resultando os fenotipos MZ, SZ, etc.. O alelo PiM é o mais comumente encontrado nas diversas populações examinadas, com uma frequência gênica de aproximadamente 0,9 (para um somatório gênico de 1,0 para o locus A1AT). Assim, Fagerhol em 2.830 noruegueses encontrou 0,946 para PiM, 0,013 para PiF, 0,001 para PiI, 0,023 para PiS, 0,0004 para PiV, e 0,016 para Piz (17).

Os alelos PiF e PiZ são relativamente frequentes entre os escandinavos, o PiS entre espanhóis e portugueses, e somente PiM foi encontrado entre asiáticos (20). A existência de um alelo PiO (Zero) descrito por Talamo, explicaria os «deficits» totais. Uma possível ligação genética entre o locus Pi e Gm, esse último responsável pela síntese das cadeias pesadas de IgG, foi citado por Pierce (76).

Esses refinamentos genéticos não devem obscurecer a observação primária de que a maioria dos enfisematosos são deficientes homozigóticos ZZ. Nos países escandinavos, um levantamento serológico realizado em 16.190 indivíduos sadios evidenciou 13 (aproximadamente 0,8 por mil) com fenotipo ZZ. Nessa população, bem como na América do Norte, a frequência dos heterozigotos para o gen deficiente é em torno de 2 a 5 por cento (19, 55, 78, 89).

Os indivíduos homozigóticos que conseguem conservar íntegra a sua saúde têm quase sempre menos de 45 anos de idade, podendo-se prever que 90 por cento dos mesmos terão enfisema antes de atingir os 50 anos de idade. De regra, tornam-se sintomáticos entre os 30 e 40 anos, cerca de 15 anos antes dos enfisematosos em geral (22, 67). Na série de Lieberman surpreendeu-se 10 por cento de homozigóticos ZZ entre os casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (54). Quando se somam os homo e heterozigóticos oscila entre 16 e 25 por cento (8, 54). E tomando como termo a idade de 50 anos, a prevalência de deficiência total ou parcial entre os pacientes com DBPOC pode ser elevadíssima: 33 ou 48 por cento conforme diversos autores (33, 54).

2. MATERIAL E MÉTODO

A deficiência de alfa-1 antitripsina foi determinada através de imunodifusão radial pela técnica de Mancini (59), usando imunoplasmas partigen (Behringwerke). Dois microlitros de uma diluição a 1:7 dos soros testados foram incubados nas placas à temperatura ambiente, com leitura do diâmetro final em 48 horas. Para elaboração da curva básica foi utilizado soro humano (Behringwerke) em três diluições. Os soros que mostraram anéis de precipitação muito reduzidos, foram repetidos como diluições a 1:5 e 1:3. Resultados preliminares nesse método foram submetidos a publicação por Jobim e col. (39).

A seguir, as amostras de soro testados foram classificadas em três categorias, utilizando como critérios os seguintes valores à imunodifusão radial (40, 67):

- 1 — A1AT-deficientes: menor que 35 mg por 100 ml de soro (i.e.,

- homozigoto deficiente ou ZZ),
- 2 — A1AT-intermediários: entre 35 e 180 mg por 100 ml de soro (i.e., heterozigoto deficiente que inclui MZ, MS e outros),
- 3 — A1AT-normais: maior que 180 mg por 100 ml de soro (i.e., homozigoto não deficiente ou MM).

Examinaram-se 49 indivíduos: 14 portadores de enfisema pulmonar, e 35 familiares diretos dos portadores de enfisema pulmonar que mostraram deficiência para A1AT (ver Tabela 1). Os casos de enfisema pulmonar foram selecionados a partir de evidências clínicas sugestivas (Laurell e Eriksson, 1963), ou seja: apresentação em idade precoce ou no sexo feminino, ou possibilidade de comprometer as bases pulmonares.

Jones e Thomas (40) reuniram critérios objetivos para o diagnóstico de enfisema associado a d-A1AT, que seguimos no presente trabalho:

a — Radiológicos: abaixamento da base pulmonar, retificação das cúpulas diafragmáticas, aumento da transparência retrosternal (manifestando alteração da CPT e VR), atenuação dos grandes vasos intrapulmonares (áreas de enfisema ou presença de bolhas) e aumento do tronco ou ramos da artéria pulmonar no hilo (Simon 1964);

b — Cintilográficos: áreas basais hipocaptantes, difusas e simétricas, com diversão apical circulatória ou do padrão usual perfusional, demonstrando zonas adicionais de enfisema por vezes equivocadas ao radiograma de pulmões (Welch, 1969);

c — Fisiopatológicos: redução de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da razão VEF₁/CV (menor que 60 por cento); aumento da CRF por aumento do VR, capacidade pulmonar total (CPT) e da razão VR/CPT (maior que 45 por cento); redução da difusão gasosa alveolo-capilar.

A investigação, se utilizou de:

- 1 — Estudo radiológico de pulmões, que incluiu exame em expiração máxima, além do par convencional (posteroanterior e perfil em inspiração profunda), que permite opinar sobre a CPT e VR (24),

2 — Cintilograma perfusional com partículas (0,5 — 2,0 mCi) de hidróxido de ferro marcado com índio 113m, injetado em posição sentada (96),

3 — Provas de função pulmonar, em posição sentada, através de espirômetros tipo Collins de 13,5 l e Pulmonet Godard com circuito fechado de Hélio para avaliação do VR, segundo Gaensler e Wright (26). Valores espirométricos previstos pela tabela de Baldwin e col. (3), complementada pela de Lindall e col. (57), e a de Kory e col. (43) para valores de VEF₁. Análise de gases arteriais segundo Petrik e col. (75),

4 — Eletrocardiograma, exames de sangue e escarro, provas de função hepática, e eventualmente estudo radiológico do aparelho digestivo ou biópsia hepática foram também realizados, quando julgados necessários.

Dados particulares aos enfisematosos não-deficientes não foram incluídos no presete trabalho.

Todos os familiares examinados tratavam-se de indivíduos aparentemente hígidos. Em 6 voluntários, representando a primeira filiação da família 5, foi procedida investigação pulmonar completa, à semelhança dos enfisematosos deficientes.

Aspectos particulares dessa investigação incluíram:

5 — Pletismografia de corpo inteiro, segundo Dubois e col. (11), para determinação da resistência das vias aéreas, e volume gasoso torácico, durante respiração tipo arfejante («panting»). Volume gasoso torácico ao final de expiração normal (CRF), e condutância das vias aéreas, pela divisão da R_v pelo respectivo VGT a cada mensuração (média de 7 mensurações). Valores previstos conforme Briscoe e col. (7),

6 — Teste da difusão fracionada pelo monóxido de carbono:

$$(D_{co} = \frac{Fi_{co} - Fex_{co}}{Fi_{co}}), \text{ valores previstos se-}$$

gundo Bates e col. (4). havendo sido também construída uma reta de regressão para correlacionar a perda da capacidade

difusional com a progressão da idade segundo McGrath e Thomson (63),

7 — Determinação do volume de oclusão das vias aéreas («closing volume»), conforme o método adaptado de Dollfus (1967) por Anthonisen (2), que articula as modificações de P_{A_N} 2 com os volumes

pulmonares à expiração. É expresso como percentual da CV, com valores previstos pela tabela de Buist e col. (9).

3. RESULTADOS

3.1 *Análise sérica de alfa-1 antitripsina*

A análise sérica de alfa-1 antitripsina pela imunodifusão radial permitiu subdividir os 49 indivíduos que compõem a presente série em 6 categorias: 3 enfisematosos A1AT deficientes, 3 enfisematosos A1AT intermediários e 8 enfisematosos A1AT normais; 1 familiar A1AT deficiente, 18 familiares A1AT intermediários e 16 familiares A1AT normais.

A Tabela 2 apresenta os valores que descrevem os resultados observados nos diversos grupos, bem como a conclusão sobre os testes de significância utilizados.

No grupo de enfisematosos, as médias das concentrações séricas de A1AT foram de 272,00 mg/100 ml para os normais, de 126,00 mg/100 ml para os intermediários e de 24,00 mg/100 ml para os deficientes (Fig. 1).

No grupo de familiares dos enfisematosos acima, as médias das concentrações foram 253,50 mg/100 ml para os normais e de 111,17 mg/100 ml para os intermediários. O único familiar deficiente demonstrou concentração de 35 mg por 100 ml de soro (Fig. 2).

Através do teste t de Student-Fisher, os grupos de enfisematosos foram comparados com seus familiares, segundo mostra a mesma tabela 2. Verificaram-se diferenças significativas entre enfisematosos deficientes e intermediários ($p < 0,05$), entre enfisematosos intermediários e normais ($p < 0,01$) e entre familiares intermediários e normais ($p < 0,001$).

A Tabela 1 registra os valores de A1AT em mg por 100 ml de todos os soros, o número de cada caso devendo ser

tomado para imediato reconhecimento dos indivíduos deficientes nos heredogramas das seis famílias (fig. 3).

3.2 Avaliação pulmonar em deficientes: enfisematosos e familiares

Os dados clínicos, radiológicos, cintilográficos e funcionais de cada indivíduo estão expostos nas Tabelas 3, 4, 5 e 6 respectivamente. As figuras 4 e 5 ilustram radiograma e cintilograma típicos dessa deficiência (Caso 5).

Dados referentes à família 1 foram objeto de publicação (74).

A investigação dos 6 casos índices de enfisema associados a d- AlAT , 5 eram do sexo masculino, todos de raça branca, com idade média de 45 anos (36 a 51 anos), à época do diagnóstico, e de 37 anos e meio ao início da doença atual (30 a 45 anos). Dispnéia em todos foi a queixa principal e o sintoma inicial em quatro, os outros 2 indivíduos com tosse crônica precedente, ambos sendo os únicos atópicos. Quatro eram fumantes. Todos manifestaram infecções respiratórias graves: em 3, um quadro de pneumonia precedeu a história atual: em 2, pneumonias de repetição sobrevieram após o início da dispnéia aos esforços, a única paciente do sexo feminino, havendo sido tratada com tuberculostáticos na juventude, restando com mínimo espessamento pleural e micronódulos apicais.

Emagrecimento significativo (acima de 10 por cento do peso corporal) presente nos casos 2, 4, 5 e 6. Incapacidade física para esforços levando à abstenção do trabalho foi queixa comum.

Casos 5 e 6 com doença péptica, gastrectomia por úlcera e gastrite crônica respectivamente. Biópsia não acusou doença hepática no caso 5. Alterações eletrocardiográficas de campo elétrico em todos examinados, com evidência de Cor pulmonale em dois casos (casos 2 e 5) e cardiopatia isquêmica em um (caso 5). Outros dados de investigação complementar não foram considerados importantes.

A tabela 4 mostra os aspectos radiológicos e cintilográficos. Sinais sugestivos de enfisema difuso presentes em quatro, com áreas de predominância nas bases (um) ou mista (três). Bolhas de enfisema

localizadas nas bases em todos, exceto no sexto, em que o radiograma era aparentemente normal, exceto quanto a aumento da CPT. A CPT como dado isolado indubitavelmente aumentada em quatro, o mesmo ocorrendo para o VR nesses casos. Marcada redução da perfusão nas bases pulmonares em todos (não foi obtido cintilograma unicamente no caso 4), outras áreas hipocaptantes também nos casos 2 e 6, o padrão perfusional ficando alterado em todos, notando-se inversão crânio-caudal particularmente no caso 2.

Os dados de função pulmonar foram sugestivos de obstrução das vias aéreas com padrão irreversível nos casos 1, 2, 4, 5 e 6, com pequena melhora após uso de broncodilatador no caso 3 (18 por cento). Hipoxemia em repouso presente nos casos 1, 2, 4 e 5 acompanhada de hipercapnia marcada apenas nesse último (Tabela 5).

A investigação pulmonar procedida em familiares voluntários incluiu 6 irmãos (família 5), 4 do sexo feminino e 2 masculinos, de idade de 13 a 30 anos, com peso e altura dentro do previsto. Embora hígidos, 4 referiram possível dispnéia a grandes esforços (indivíduos 28, 29, 30 e 31), 3 desses eram tossidores crônicos, indivíduos 28, 29 e 31), todos eles fumantes. Ansiedade e epigastria foram queixas constantes, havendo sido documentada úlcera péptica em uma das mulheres (indivíduo 28). Dois eram expostos a poluentes minerais em indústria de cromados (indivíduos 27 e 30).

Em todos o cintilograma perfusional e radiograma pulmonares foram normais, exceto em um (indivíduo 28) que mostrou hipoperfusão na base direita, não obstante seu radiograma ser normal.

Ao estudo da função pulmonar os valores de CV, VEF_1 , FEF_{25-75} , VVM, R_v e C_v , situaram-se dentro dos limites da normalidade. A CRF apresentou valores acima do previsto nos indivíduos 28 e 30 à pletismografia de corpo inteiro nos três irmãos mais velhos (indivíduos 27, 28 e 29), em dois dos quais se observou elevação da linha de base à CV seriada e à VVM, sugerindo «alçapamento de ar». A difusão alveolo-capilar foi inferior ao valor médio previsto em três dos irmãos (indivíduos 28, 29 e 31). No entanto, à Fig. 6, vê-se que acompanharam a reta de regressão esperada por idades.

4. DISCUSSÃO

4.1 Metodologia para alfa-1 antitripsina

Embora o método empregado proporcione uma especificidade significativa (76,89), é mister estar alerta para algumas condições em que a concentração sérica de A1AT se modifica. Durante o período de gestação, a concentração de A1AT pode até duplicar a partir do valor basal, possivelmente por ação estrínica (55). Os anticoncepcionais teriam ação semelhante, não havendo porém variação no decurso de um ciclo ovariano normal (47). Grandes cirurgias, infecções ou vacinações costumam também elevar os níveis séricos de A1AT (46, 61). Aumento da atividade inibidora da elastase sérica parece ocorrer com o envelhecimento (77).

Concentrações inferiores à normais de A1AT são encontradas no síndrome nefrótico (37) e na cirrose hepática avançada (51).

Laurell e Eriksson tornaram possível determinar bioquimicamente os níveis de A1AT ao idealizar o método que mede a capacidade inibidora da tripsina, numa modificação de técnica original de Erlanger (15). Esse passo facilitou o exame de grandes populações, dificilmente realizável pelas técnicas eletroforéticas laboriosas utilizadas por aqueles autores (12, 13). Através dos proteinogramas séricos rotineiros é possível avaliar grosseiramente a fração alfa-1, com variações de pH e de leitura facilmente induzindo a erro, não sendo recomendado para o diagnóstico dessa deficiência (61, 76)). Nesse sentido, a imunodifusão radial substitui com vantagem os outros métodos, pela facilidade de execução e acuidade (60, 76). Róehr e Obrutsky na Argentina (84) não conseguiram correlacionar os níveis séricos de A1AT com a capacidade inibitória da tripsina, exceto nas deficiências totais, e recomendam esse segundo método.

O método da imunoeletroforese cruzada de Fagerhol (18, 19) tem sido empregado na tipificação genética das populações estudadas, ainda não se encontrando em uso corrente para a detecção clínica da d-A1AT (67, 88). Usando-se o teste da capacidade inibidora da tripsina, Talamo (88) encontrou maior elastério da variabilidade de A1AT em indivíduos com

DBPOC do que nos controles normais, demonstrando alguma superposição para os fenotipos MS e MZ com MM, fato que não ocorreu com os controles.

4.2 Os casos índices de enfisema

Levantamentos multinacionais sobre enfisema pulmonar têm sucessivamente demonstrado que a idade média dos doentes, quando iniciam a procurar tratamento respiratório, é de 55 anos 53 a 59 anos) (4, 66).

Na presente série, a idade média dos enfisematosos com d-A1AT, quando foram hospitalizados por insuficiência respiratória ou para investigação mais acurada, essa se antecede em 10 anos da população geral de enfisematosos, a média havendo sido 45 anos (36 a 51 anos). E, se levado em conta o momento inicial da doença atual, a idade média cai ainda mais para 37 anos e meio (30 a 45 anos). Essa observação tem se repetido desde os trabalhos originais de Laurell e Eriksson (51, 59, 33, 88) por todos investigadores e se impõe, portanto, como um dos critérios mais úteis para o diagnóstico dessa entidade.

Outro aspecto interessante é o de que as alterações alveolares caracterizadas como enfisema panacinar são idênticas às encontradas pelo processo irrevogável de senilidade, não havendo distinção maior como assim chamado «pulmão do velho» (4,82). Desse modo, parece legítimo inferir que um muito provável envelhecimento precoce pulmonar esteja de fato a ocorrer nos pacientes com deficiência de alfa-1 antitripsina. O caso mais jovem da literatura registrado foi aos 22 anos de idade, em indivíduo com ausência quase completa de A1AT (59).

Homozigotos para Pi Z com início muito precoce do enfisema parecem possuir níveis significativamente menores de A1AT que aqueles homozigotos que não chegam a desenvolver enfisema importante mesmo em idade avançada (28).

Já a importância da heterozigose (M Z) é colocada em disputa em recente estudo procedido numa comunidade de mais de 2.500 indivíduos brancos no Arizona (69), em que nenhuma relação foi encontrada entre os níveis intermediários de

A1AT e a função ventilatória, mesmo entre fumantes.

Eriksson inicialmente não conseguiu demonstrar que concentrações A1AT-intermediárias predispuessem ao enfisema (13). Porém, autores (21, 48, 49, 54) como Lieberman encontraram 18 por cento de prevalência para d-A1AT-intermediária em 66 pacientes hospitalizados, e Kuipers em 25 de 98 pacientes com DBPOC, comparativamente com 4 e 11 por cento de grupos controles de indivíduos sadios doadores de sangue ($p < 0,01$), e em ambulatório de previdência social ($p < 0,001$).

Enfisema associado a fenótipos mais raros (S S, M S, e F Z) também foram descritos, uma visão mais ampla do problema a ser permitida no futuro pela determinação mais freqüente dos fenótipos (46).

Dos seis enfisematosos da presente série, apenas um era do sexo feminino. Os primeiros trabalhos sobre d-A1AT enfatizavam igual prevalência de sexos, tendo como base a expectativa genética (12, 51). Estudos procedidos por Welch e col. (95) e por Kowalyshyn e Sataline em 1969 pareciam firmar essa hipótese (44). Porém tais estudos foram passíveis de crítica por possível pesquisa desproporcionada no sexo feminino (1, 40). Mais recentemente, uma proporção de 2,5:1 tem sido admitida como a mais provável (46), o que ainda favoreceria o sexo feminino, admitindo-se uma proporção de 7:1 para a população geral de enfisematosos (4, 66). Outros autores, porém, têm encontrado predominância masculina, em idêntica proporção à da população geral (40).

Queixas de incapacidade física com emagrecimento importante, acrescidos a perda da libido e do tônus muscular são sabidamente freqüentes em enfisematosos com grau severo de insuficiência respiratória (4, 66). Em serviço médico pericial de Hamburgo (48), a freqüência inusitada de 15 por cento de d-A1AT foi encontrada entre indivíduos que procuravam aposentadoria por DBPOC. Esses dados apontam para a d-A1AT como grave afecção capaz de levar à invalidez.

Dispnéia é o sintoma inicial na maioria desses pacientes, alguns no entanto referindo bronquite crônica antecedente, esses na sua maioria fumantes (22). A importância do tabagismo para o desenvol-

vimento precoce dos sintomas na d-A1AT é inegável, os não fumantes tendendo a ter sintomas mais tardiamente (1,59). Formas graves de enfisema podem ocorrer apesar da abstenção ao fumo, sendo infreqüente em algumas séries a associação de enfisema por d-A1AT e bronquite crônica (12, 87). Porém, em fase tardia da doença, é regra geral expectoração abundante e contínua (1, 40, 87).

Em espécimes de necropsia, além dos achados difusos de enfisema, por vezes envolvimento brônquico e bronquiolar tem sido observado, com proliferação ou dilatação vascular brônquica, hipersecreção glandular e metaplasia extensa do epitélio e ainda surpreendente atipia estrutural das placas cartilaginosas (29, 59). Modificando a estabilidade das vias aéreas, esse achado seria fator contributivo na patogênese do enfisema associado a d-A1AT. Tais alterações de cartilagem também foram notadas em coelhos, secundariamente à injeção endovenosa de papaina (91), e bem poderiam explicar a predominância de bronquiectasias difusas em alguns pacientes com d-A1AT (12, 40, 58).

O quadro clínico da d-A1AT em jovem pode mimetizar asma brônquica (59), a presença de sinais asmáticos mascarando o diagnóstico de enfisema hereditário. Três dos 25 pacientes originais de Eriksson teriam asma, sendo que, num deles que foi necropsiado, os brônquios estavam repletos «com massas de muco, contendo numerosos polimorfonucleares eosinófilos» (12). É interessante notar que, embora aspectos hereditários envolvam asma e outras manifestações alérgicas, não se tem encontrado relação de d-A1AT e atopia (1, 40).

Ainda que a concomitância de doença péptica seja freqüente nos doentes com d-A1AT (13, 40), não tem sido confirmada associação particular (54), havendo altas incidências de úlcera péptica, particularmente duodenal, em qualquer forma de DBPOC (66). Aparentemente, a antiprotease atuante no tubo digestivo é diferente da A1AT, possuindo um peso molecular bem menor (6.000) do que o atribuído a A1AT (60.000) (72).

É de consenso geral que o diagnóstico definitivo de enfisema seja firmado em bases exclusivamente anatômicas (81). Assim, desde o Simpósio Ciba em 1958

(81), tem sido definido como todo aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal. A Organização Mundial da Saúde ainda sugeriu depois que esse conceito fosse restringido aos aumentos dos espaços aéreos terminais acompanhados de destruição alveolar (98). Usualmente, não se dispondo de espécime histopatológico, o diagnóstico deverá depender de critérios clínicos confirmados por dados radiológicos e fisiopatológicos. Lynne Reid e Millard (83) mostraram intensa correlação entre esses critérios nos enfisemas moderados e severos.

O aspecto radiológico (12) é um dos achados mais característicos, pelos sinais de enfisema difuso com degeneração bolhosa marcadamente nas bases. Para o Dr. Eugene Robin (67), essa predilação basal deverá tornar-se tão peculiar a d-A1AT, quanto a localização apical tem sido para a tuberculose.

A cintilografia perfusional, por outro lado, vem demonstrando uma importância crescente no diagnóstico da d-A1AT, especialmente nos portadores de enfisema incipiente, onde os radiogramas podem ser praticamente normais, em constante com cintilogramas já definitivamente alterados (95, 96). O padrão usual de incremento perfusional da circulação pulmonar do ápice em direção da base se inverte. A relação entre a ventilação e a perfusão (V/Q) nos ápices pode ficar modificada, (12), pela diversão apical circulatória (Caso Nº 2 exemplifica essa situação).

A hipoxemia é resultante de insuficiência pulmonar alveolar capilar por desuniformidade da relação V/Q. Por obstrução crítica das pequenas vias aéreas, há agravamento da hipoxemia ao exercício, sendo acompanhada ou não de hipercapnia (1, 33). Acredita-se que a obstrução expiratória surge em função da perda da retração elástica pulmonar, com o colapso ulterior das vias aéreas periféricas (36, 53, 71).

4.3 OS familiares e a patogênese do enfisema hereditário

A idade média dos familiares investigados quanto à concentração sérica de A1AT foi inferior a 30 anos (Tab. 1), quando usualmente os indivíduos com d-A1AT iniciam a ter sintomas após esta idade: 37 ± 7 anos para homens (31 ca-

sos) e 41 ± 9 para mulheres (20 casos) em levantamento da literatura realizado por Makino (59). Assim, não seria de estranhar que nos próximos dez ou quinze anos estudo semelhante conduzido viesse a revelar um número maior de enfisematosos entre essas famílias.

Ostrow e Cherniack (71) revelaram modificações definidas da mecânica pulmonar, consideradas indicativas de enfisema inicial, em indivíduos aparentemente saudáveis. Foram esses 10 familiares heterozigotos de indivíduos - índices homozigotos, havendo sido observado redução da pressão de reconhimento elástico e do fluxo expiratório máximo, somente naqueles de idade superior a 30 anos. A presença de resistência normal das vias aéreas nesses indivíduos, à pletismografia, fortalece a hipótese de simples afrouxamento da retração elástica pulmonar, não sendo a redução do fluxo expiratório máximo devida à doença brônquica primitiva.

Black e col (6) determinaram a importância da pressão de recolhimento elástico na limitação do fluxo expiratório máximo em 10 indivíduos A1AT-deficientes. Dois padrões de anormalidade foram encontrados, o primeiro em que foi possível relacionar a redução de fluxo expiratório tão somente à retração elástica, e o segundo em que estavam presentes fatores brônquicos adicionais (5 pacientes em cada grupo).

Na presente série, valores normais de função pulmonar foram observados em 6 familiares A1AT-intermediários de idade inferior a 30 anos. No entanto, pequenas alterações de CRF foram registradas em indivíduos com condutância normal das vias aéreas à pletismografia. Determinação do «closing volume» nesses indivíduos mostrou um atraso na oclusão das vias aéreas, em segmentos broncopulmonares dependentes, sugerindo possível alteração precoce da retração elástica pulmonar (10, 65).

Anthonisen e col. (2) demonstraram que o volume de oclusão costuma aumentar linearmente com a idade nos adultos. Curiosamente, valores mais altos foram por nós registrados nos mais velhos dos irmãos. LeBlanc e col. (52) por sua vez determinaram que, além de aumento linear com a idade, poderia haver influência postural, sendo que o VO excederia a CRF a

partir dos 65 anos de idade quando medido em posição ortostática, e aos 44 anos, em posição supina.

As alterações de VO com idade parecem refletir as modificações das curvas Volume-Fluxo expiratório máximo (65). Sendo assim, as alterações cronoiológicas do VO bem poderiam ser função da retração elástica pulmonar (42), desde que o fluxo máximo — que identicamente se modifica com a idade — é também função direta da retração elástica pulmonar (36).

O fumo, per se, tem sido implicado como o responsável por alterações ao nível de pequenas vias aéreas em indivíduos aparentemente normais, tal informação devendo permanecer em pauta na interpretação de testes de função pulmonar (84, 93).

A importância de utilizar outros testes funcionais para avaliação de indivíduos d-A1AT intermediários e ou assintomáticos tem sido enfatizada (1, 95). Os métodos de difusão de gases (D_{CO})

são índices fidedignos de integridade alveolo-capilar, porém desde que não haja evidente má distribuição da ventilação nesses indivíduos (23, 93). Usando técnica cintilográfica, alterações perfusionais basais são precocemente encontradas na ausência de alterações clínicas ou radiológicas (96). Usando Xe 133m por via inalatória, Fallat (21) encontrou retenção basal em 11 heterozigotos sem outras evidência de DBPOC. Outros autores foram capazes de distinguir os 3 grupos fundamentais de d-A1AT através de padrão cintilográfico correspondente a cada fenotipo (41).

Levine e Col. (53) tem sugerido que a rede capilar-pulmonar altera-se precocemente na dA1AT, por perda das propriedades elásticas intersticiais. A seguir, o comprometimento das pequenas vias aéreas torna-se mais proeminente, pelo colapso do mecanismo elástico de sustentação, manifestando-se sobejamente na quarta ou quinta década da vida (6, 71).

4.4 Aspectos hereditários

Os heredogramas (Figura 3) ilustram como a d-A1AT se faz presente nessas famílias, segundo um padrão de herança mendeliana autossômica, com características de codominância, ou seja:

- a característica aparece em todas as gerações sem saltar nenhuma;
- a ocorrência não é influenciada pelo sexo, homens ou mulheres tendo igual probabilidade de transmiti-la;
- quando um progenitor possui nível A1AT-deficiente, sendo o outro progenitor normal, toda filiação apresenta níveis intermediários (Família 5);
- quando ambos progenitores são A1AT-intermediários, os filhos mostram concentrações deficientes, intermediárias e normais na clássica proporção de 1:2:1 (Famílias 1 e 2).

Kueppers experimentalmente tentou caracterizar o perfil eletroforético de misturas de soros homozigóticos para Pi M e Pi Z, obtendo como resultado um padrão idêntico ao de heterozigotos MZ (46). Essa expressão de codominância é já bem conhecida noutras áreas médicas, como para o grupo sanguíneo ABO: nesse exemplo, atribui-se que ambos alelos do par gênico são totalmente expressados no heterozigoto, uma pessoa de grupo AB possuindo tanto antígenos A quanto B no seu eritrócito, os alelos A e B formando o par codominante (25, 90).

Todas essas observações são consistentes com a interpretação de que concentrações baixas de A1AT são determinadas por homozigose para um gen deficiente (Pi Z), e valores intermediários e normais por heterozigose e homozigose respectivamente para um gen dito normal (Pi M). As técnicas imunoeletroforéticas mais recentes vieram adicionalmente demonstrar que nas concentrações A1AT-intermediárias podem ocorrer outros fenotipos heterozigóticos além de MZ (MS por exemplo), e mais ainda, de homozigotos, tais como SS, FF, WW, etc., não dependentes de alelo Pi M ou Pi Z (19, 55, 88).

Fator étnico, ligado à hereditariedade, foi notado por Lieberman (55), que encontrou menor prevalência de d-A1AT entre os negros norte-americanos. Por outro lado, em estudo que compreendeu os Veteran Administration Hospitals dos EEUU (70), foi possível estimar que a prevalência de DBPOC seja 2 vezes menor em negros do que em brancos.

Larson e col (50) encontraram proporção étnica semelhante, sugerindo que os indivíduos de raça negra sejam menos predispostos ao enfisema, associadamente ou não à d-A1AT. É de notar, entretanto, que em negros do norte da África, foi encontrado incidência particular de enfisema bolhoso (34).

Estudos de genética populacional conduzidos em africanos ainda não foram suficientemente extensos para confirmar menor frequência gênica para Pi Z. Dados preliminares, no entanto, têm sugerido que a mutação inicial para o alelo Z tenha ocorrido na Europa setentrional (20, 46).

Fatores hereditários têm sido evocados, de longa data, pelos profissionais que labutam com enfisematosos, seja pela freqüente constatação de ocorrência familiar, ou seja, pela variabilidade de resistência individual dos pacientes frente ao tabagismo e a infecções respiratórias (4, 50). Porém, é notável a escassez da literatura no assunto. Em parte se justifica, pela dificuldade em avaliar o significado de múltiplos casos índices em famílias isoladas, em vista da ocorrência freqüente de DBPOC na população em geral.

A maioria dos relatos familiares de DBPOC referem-se a casos de degeneração cística ou bolhosa («vanishing lungs»), em muitos com demonstração de obstrução das vias aéreas (8). Price e Teplick (78) em 1946 publicaram 8 casos de enfisema com degeneração bolhosa bilateral, a que agregaram outros 13 da literatura, em que havia características *sui generis*, segundo eles: início entre 30-40 anos, acompanhados de incapacidade física chamativa, progredindo fatalmente em menos de 10 anos. Esses relatos em muito se assemelham a casos índices de enfisema associado a d-A1AT, exceto que não há ocorrência familiar declarada, todos do sexo masculino, muitos com hipocratismo digital e bronquiectasias associadas. A família B de Wimpfheimer e Schneider (97) praticamente preenche todos os critérios diagnósticos para d-A1AT e a relatada por Hole e Wasserman (35) mostra uma proporção inusitada de mulheres com enfisema.

Por outro lado, alterações fibrocísticas associadas a enfisema têm sido observadas nas doenças hereditárias do tecido conectivo, erros metabólicos comprometen-

do também o pulmão na Síndrome de Marfan e de Ehlers-Danos, na Cutis laxa, Osteogenesis imperfecta, Esclerose tuberosa de Bourneville, e Doença de Recklinghausen (35, 64, 97).

Mc Kusick (64) afirma que para o aparelho respiratório, como ocorre com outros sistemas, as doenças com aspectos familiares podem ser divididas em 2 categorias que compreendem:

1 — As afecções herdadas por caracteres mendelianos relativamente simples, mas que são indubitavelmente raras;

2 — As afecções mais comuns, em que fatores genéticos colaboram com fatores ambientais, tanto na etiologia como na patogênese, nesse último caso a contribuição genética sendo complexa, freqüentemente de natureza poligênica.

Com relação a DBPOC, poderíamos inferir que o enfisema associado a d-A1AT se classificaria na primeira categoria, ficando as outras formas mais usuais situadas provavelmente na segunda.

No entanto, observe-se que essa divisão em somente duas categorias, ainda que conveniente, é arbitrária. Mais provavelmente, a doença é resultante da interação de fatores genéticos e ambientais que se conjugam ao longo de um espectro de variabilidade, atuando de forma desigual em cada condição.

4.5 Aspectos terapêuticos

Não há tratamento específico para a d-A1AT até o presente momento (46, 55, 61, 67). Os pacientes descritos nessa série foram tratados com as medidas usuais utilizadas no tratamento da DBPOC: umidificação e drenagem de secreções, broncodilatadores, antibióticos e corticosteróides. Esses últimos teriam particular ação pela estabilidade conferida às membranas lisossômicas, ainda que por uso prolongado possam favorecer a instalação de infecção.

Ênfase, porém, pode ser tomada em medidas prolifáticas capazes de reduzir o risco de desenvolver enfisema nos indivíduos com d-A1AT. Dessas, as mais importantes seriam: proscricção do fumo, controle da exposição profissional a irritantes inaláveis e ambiental, tratamento racional das infecções respiratórias, sendo evitado o uso de preparações proteolíticas.

Em considerando somente o achado de A1AT-deficientes (Z Z), trata-se de problema aparentemente limitado de saúde pública, dada a frequência gênica de 0,016. Os A1AT-intermediários compõem, no entanto população mais freqüente, embora carreguem consigo risco possivelmente menor (46).

Quando um caso índice de enfisema associado a d-A1AT é descoberto, todos os familiares devem ser orientados quanto aos riscos envolvidos. Medidas de aconselhamento genético devem ser invocadas para planejamento familiar. Mazodier sugeriu a identificação de A1AT como teste pré-nupcial (62).

Ainda que levantamentos populacionais, extensos e contínuos, não possam merecer prioridade para toda e qualquer população, medidas objetivas podem ser aplicadas no entanto pelos profissionais que atuam na área de pneumologia.

5 CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu:

- 1 — Identificação em 6 famílias de um tipo especial de DBPOC, geneticamente controlada, com caracteres clínicos e laboratoriais descritos segundo Laurell e Ericksson (50);
- 2 — Confirmação diagnóstica por simples determinação imunológica de deficiência de alfa-1 antitripsina sérica;
- 3 — Discriminação dos indivíduos-índices portadores de enfisema pulmonar em oposição aos seus familiares com aparente higidez, sem evidências inequívocas de doenças broncopulmonar obstrutiva crônica;
- 4 — Observação de modificações precoces de integridade alveolo-capilar, à investigação de familiares, ainda que fatores outros, especialmente o fumo, possam estar envolvidos na gênese desses achados;
- 5 — Afirmação da utilidade de uma avaliação sistemática em familiares com deficiência de alfa-1 anti-tripsina.

BIBLIOGRAFIA

1. Annual 13th Aspen Conference on Research in Emphysema, Session IV. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Chest, Chicago 59. 15 S 24 S, 1971.
2. Anthonisen NR, Danson J, Robertson PL, e Ross WRD: Airway closure as a function of age, Respiration Physiology, North Holland Publishing CO, 8:58 — 65, 1969/1970.
3. Baldwin EF, Cournand A, e Richards DW: Pulmonary insufficiency I. Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects, Medicine, Baltimore 27: 243 — 278, 1948.
4. Bates DV, Macklem PT, e Christie RV: Clinical features and clinical diagnosis of pulmonary emphysema, IN: Respiratory function in disease, WB Saunders CO, Filadelfia, p. 176 — 214, 1971.
5. Bell DF, e Carrel RW: Basis of the defect in alpha-1 antitrypsin deficiency, Nature, Londres 243: 410 — 411, 1973.
6. Black LF, Hyatt RE, Stubbs SE: Mechanism of expiratory airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, Amer Rev Resp Dis Baltimore 105: 891 — 898, 1972.
7. Briscoe WA, e Dubois AB: The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size, J Clin Invest 37: 1279 — 1285, 1958.
8. Brun J, Kofman J, Biot N, e Perrin-Fayolle M: L'emphysème essentiel destructif, ses facteurs génétiques et familiaux, EI Torax, Montevideo 20: 21 — 31, 1971.
9. Buist AS, e Ross BB: Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test, Amer Rev Resp Dis, Baltimore 107: 744 — 752, 1973.
10. Burger EJ Jr, e Macklem P: Airway closure, Demonstration by breathing 100 per cent oxygen at low lung volumes and by nitrogen washouts, J Appl Physiol 25: 139 — 148, 1968.
11. Dubois AB, Botelho SY e Comroe JH Jr: A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph, Values in normal subjects and in patients with

1. Annual 13th Aspen Conference on Research in Emphysema, Session IV.

- respiratory diseases, *J Clin Invest* **35**: 327 — 335, 1956.
12. Ericksson S: Studies in alpha-1 antitrypsin deficiency, *Acta Med Scand*, Estocolmo, Suppl Vol **177**: 85, 1965.
13. Eriksson S: Pulmonary emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency *Acta Med Scand*, Estocolmo **175**: 197 — 205, 1964.
14. Eriksson S, e Larsson C: Purification and partial characterization of PAS-positive inclusion bodies from the liver in alpha-1 antitrypsin deficiency, *New Engl J Med*, Boston, **292**: 176 — 180, 1975.
15. Erlanger B, Kokowsky N, e Cohen W: The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin, *Arch Biochem*, Nova Iorque, **95**: 271, 1961.
16. Evans HE, Keller S, e Mandl I: Serum trypsin inhibitory capacity and idiopathic respiratory distress syndrome, *J Pediatr* **81**: 588, 1972.
17. Fagerhol MK: Serum P_i types in Norwegians, *Acta Path Microbiol Scand*, Copenhagen **70**: 421, 1967.
18. Fagerhol MK, e Braend MM: Serum prealbumins polymorphism in man, *Science Washington DC* **149**: 986 — 987, 1965.
19. Fagerhol MK, e Laurell CB: The P_i System, Inherited variants of serum alpha-1 antitrypsin, IN: *Progress in Medical Genetics*, Edit A. G. Steinberg e A. G. Bearn, vol. 7, Grune e Stratton, Nova Iorque, p. 96, 1970.
20. Fagerhol MK, e Tenjford OW: Serum P_i types in some European, American, Asian, and African populations, *Acta Path Microbiol Scand*, Copenhagen **72**: 601 — 608, 1968.
21. Fallat RJ, Powell MR, Kueppers F, e Lilker E: Xe 133 ventilatory studies in alpha-1 antitrypsin deficiency, *J Nucl Med*, Chicago. **14**: 5, 1973.
22. Falk GA, e Briscoe WA (Editorial): Alpha-1 antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease, *Ann Int Med*, Ann Arbor **72**: 427 — 429, 1970.
23. Forster RE: Interpretation of measurements of pulmonary diffusing capacity IN: *Handbook of Physiology*, vol 2, section A, Washington DC, American Physiol Society, 1965.
24. Fraser RG, e Paré JAP: Roentgenographic manifestations of diseases of the airways, IN: *Diagnosis of diseases of the chest*, WB Saunders CO, Filadelfia, p. 1002 — 1005, 1970.
25. Fraser Roberts JA: Why intermediate inheritance though probably common is not often observed, IN: *An introduction to medical genetics*, 4th ed, Oxford University Press, Londres, p. 64, 1967.
26. Gaensler EA, e Wright GW: Respiratory impairment, *Arch Environm Health*, Chicago **12**: 146 — 189, 1966.
27. Ganrot PO, Laurell CB, e Eriksson S: Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1 antitrypsin deficiency, *Scand J Clin Lab Invest*, Oslo **19**: 205 — 207, 1967.
28. Gherardi GJ: Alpha-1 antitrypsin deficiency and its effects on the liver *Human Path*, **2**: 173 — 175, 1971.
29. Glasgow JFT, Lynch MJ, Hercz A, Levison H, e Sass-Kortsak A: Alpha-1 antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs, *Amer J Med*, Nova Iorque **54**: 181 — 194, 1973.
30. Goldring IP, Greenburg L, e Ratner IM: On the production of emphysema in syrian hamster by aerosol inhalation of papain, *Arch Environm Health*, Chicago **16**: 59 — 60, 1968.
31. Gottschall CAM, e Rigatto M: Provas de função pulmonar; Valor, limitações, e interpretações fisiopatológica, *Rev AMRIGS*, Porto Alegre **9**: 73 — 100, 1965.
32. Gross, P, Pfitzer EA, Tolker E, Babyak MA, e Kaschak M: Experimental emphysema, *Arch Environm Health*, Chicago **11**: 50 — 58, 1965.
33. Hepper NG, Black LF, Gleich GJ, e Kueppers F: The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in groups of patients with obstructive lung disease, *Mayo Clinic Proceed*, Rochester, **44**: 697 — 710, 1969.
34. Herbeuval R, e Debry G: L'emphyseme bulleux; Étude critique des données cliniques, anatomiques et pathogéniques, *Anat Path*, Paris **2**: 182 — 229, 1957.
35. Hole BV, e Wasserman K: Familial

- emphysema, *Ann Int Med*, *Ann Arbor* **63**: 1009 — 1017, 1965.
36. Hyatt RE, e Rodarte JR: Closing volume, One man's noise, Other men's experiment, *Mayo Clinic Proceed*, Rochester **50**: 17 — 27, 1975.
37. Jacobsson K: Studies on trypsin and plasmin inhibitors in human serum, *Scand J Clin Lab Invest*, Oslo Supplem **14**, 1955.
38. Janoff A: Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha-1 antitrypsin, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **105**: 121 — 122, 1972.
39. Jobim LF, Xavier RG, e Palombini BC: Deficiência de alfa-1 antitripsina, Prêmio Sociedade de Medicina 1975, *Rev AMRIGS*, Porto Alegre (nobrelo).
40. Jones MC, e Thomas GO: Alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema, *Thorax*, Londres **26**: 652 — 662, 1971.
41. Kanner RE, Klauber MR, Watanabe S, Renzetti AD Jr, e Bigler A: Pathologic patterns of chronic obstructive pulmonary disease in patients with normal and deficient levels of alpha-1 antitrypsin *Amer J Med*, Nova Iorque **54**: 706, 1973.
42. Knudson RJ, e Burrows B: Early detection of obstructive lung diseases, IN: Symposium on chronic obstructive lung diseases, *Med Clin N Amer*, **57**: 681 — 690, 1973.
43. Kory RC, Callahan R, Boren HG, e Syner JC: Clinical spirometry in normal men, I. The Veterans Administrations Army Cooperative Study of Pulmonary Function, *Amer J Med*, Nova Iorque **30**: 243 — 258, 1961.
44. Kowalyshyn T, e Sataline LR: Familial emphysema associated with antitrypsin deficiency, *Chest*, Chicago **55**: 285 — 289, 1969.
45. Kueppers F, Bearn AG: A possible experimental approach to the association of hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema, *Proc Soc Exp Biol Med*, Nova Iorque **121**: 1207, 1966.
46. Kueppers F, e Black LF: Alpha-1 antitrypsin and its deficiency *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **110**: 176 — 194, 1974.
47. Kueppers F, Brackertz D, e Czygan PJ: Serum alpha-1 antitrypsin levels during the ovarian cycle, *Clin Clem Acta*, Amsterdam **39**: 131, 1972.
48. Kueppers F, e Donhardt A: Obstructive lung disease in heterozygotes for alpha-1 antitrypsin deficiency, *Ann Int Med*, *Ann Arbor* **80**: 209 — 212, 1974.
49. Kueppers F, Fallat R, e Larson RK: Obstructive lung disease and alpha-1 antitrypsin gene heterozygosity, *Science*, Washington DC **165**: 889 — 901, 1969.
50. Larson RK, Barman ML, Kueppers F, e Fudenberg HH: Genetic and environmental determinantes of chronic obstructive lung disease, *Ann Int Med*, *Ann Arbor* **72**: 627 — 632, 1970.
51. Laurell CB, e Ericksson: The eletrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency, *Scand J Clin Lab Invest*, Oslo **15**: 132 — 140, 1963.
52. LeBlanc P, Ruff F, e Milic-Emili J: Effects of age and body position on «airway closure» in man, *J Appl Physiol*, **28**: 448, 1970.
53. Levine BW, Talamo RC, Shannon DC, e Kazemi H: Alteration in distribution of pulmonary blood flow, Early manifestation of alpha-1 antitrypsin deficiency, *Ann Int Med*, *Ann Arbor*, **73**: 397 — 401, 1970.
54. Liebermann J: Heterozygous and homozygous alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema, *New Engl J Med*, Boston **281**: 279 — 284, 1969.
55. Lieberman J: Alpha-1 antitrypsin deficiency, IN: Symposium on chronic obstructive lung diseases, *Med Clin N Amer*, **57**: 691 — 706, 1973.
56. Lieberman J, Mittman C, e Gordon HW: Alpha-1 antitrypsin in the livers of patients with emphysema, *Science*, Washington DC **175**: 63 — 65, 1972.
57. Lindall A, Medina A, e Grismer JT: A re-evaluation of normal pulmonary function measurements in the adult female, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **95**: 1061 — 1064, 1967.
58. Longstreth GE, Weitzman SA, Bro-

- wning RJ, e Lieberman J: Bronchiectasis and homozygous alpha-1 antitrypsin deficiency, *Chest*, Chicago **67**: 233 — 235, 1975.
59. Makino S, Chosy L, Valdivia E, e Reed CE: Emphysema with hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency masquerading as asthma, *J Allergy*, St Louis **46**: 40 — 48, 1970.
 60. Mancini G, Vaerman JP, Carbonara AO, e Heremans JF: A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins, IN: *Protides of the biological fluids*, Proceedings of the 11th Colloquium Bruges 1963, Edit. H. Peeters, Elsevier Press Inc, Amsterdam, p. 370, 1964.
 61. Martin JP (Editorial): Le systeme P₁ et les états déficitaires en alpha-1 antitrypsine, *La Nouvel Pres Med*, Paris **36**: 2375 — 2377, 1973.
 62. Mazodier P: L'alpha-1 antitrypsine et son déficit, *Méd et Hyg*, Genebra **24**: 1238 — 1240, 1966.
 63. McGrath MW, e Thomson ML: The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusion capacity in man, *J Physiol*, Londres **146**: 572, 1959.
 64. McKusick VA, Goodman RM, e Danks DM: Genetic aspects of respiratory disease, *Arch Environm Health*, Chicago **6**: 25, 1963.
 65. Mead J, Turner JM, Macklem PT, e Little JB: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow, *J Appl Physiol*, **22**: 95 — 109, 1967.
 66. Mitchell RS, e Filley GF: Chronic obstructive bronchopulmonary disease, 1. Clinical features, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **89**: 360 — 371, 1964.
 67. Mittman C (Editorial): Summary of the Symposium on pulmonary emphysema and proteolysis, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **105**: 430 — 448, 1972.
 68. Morel AG, Gregoriadis G, e Scheinberg IH: the role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in circulation, *J Biol Chem*, Baltimore **246**: 1461 — 1467, 1971.
 69. Morse JO, Lebowitz MD, Knudson RJ, e Burrows B: A community study of the relation of alpha-1 antitrypsin levels to obstructive lung diseases *New England J Med*, Boston **292**: 278 — 281, 1975.
 70. Murphy RE, Katz S, Massaro DJ, e Luchsinger PC: Is emphysema a disease predominantly of the white male? *J Amer Med Ass*, Chicago **181**: 726 — 727, 1962.
 71. Ostrow DN, e Cherniack R: The mechanical properties of the lungs in intermediate deficiency of alpha-1 antitrypsin deficiency, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **106**: 377 — 383, 1972.
 72. Ozawa K, e Laskowski M Jr: The reactive site of trypsin inhibitors, *J Biol Chem*, Baltimore **241**: 3955, 1966.
 73. Palecek F, Palecekova M, e Aviado DM: Emphysema in immature rats, A condition produced by tracheal constriction and papain, *Arch Environm Health*, Chicago, **15**: 332 — 342, 1967.
 74. Palombini BC, Jobim LF, Silva LCC, e Porto NS: Primeiro caso de enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina observado no Rio Grande do Sul, *Rev AMRIGS*, Porto Alegre **16**: 291 — 299, 1972.
 75. Petrik RR, Lugon L, e Rigatto M: Gasometria arterial, Técnica, interpretação e aplicações, *Rev. Med ATM*, Porto Alegre **6**: 37-58, 1971.
 76. Pierce JA: (Editorial): More on antitrypsin, *New Engl J Med*, Boston **287**: 1095 — 1096, 1972.
 77. Pretolani E: L'attività antielastasi-ca sierica in condizioni normali, *Boll Soc Ital Biol Sper* **36**: 571, 1960, IN: Agostoni E, e Margaria R: Aspects and problems of respiratory physiology in the aged, Edit. Herman Blumenthal, Columbia University Press, Nova Iorque, p. 138, 1962.
 78. Price AH, e Teplick G: Progressive bilateral bullous emphysema, *Arch Int Med*, Chicago **77**: 132, 1946.
 79. Pushpakom R, Hogg JC, Woolcock AJ, Angus AE, Macklem PT, e Thurlbeck WM: Experimental papain-induced emphysema in dogs, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **102**: 778, 1970.

80. Rawlings W Jr, Moss J, e Cooper HS: Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of alpha-1 antitrypsin (MZ), *Ann Int Med*, Ann Arbor **81**: 771 — 773, 1974.
81. Report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium: Terminology, definitions, classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions, *Thorax*, Londres **14**: 286 — 299, 1959.
82. Reid L: The aged lung, IN: The pathology of emphysema, Lloyd-Luke Ltd, Londres, p. 22, 1967.
83. Reid L, e Millard FJC: Correlation radiological diagnosis and structural lung change in emphysema, *Clin Radiol*, Edimburgo **15**: 307 — 311, 1964.
84. Roehr EE e Obrutsky CW: Evaluación de la deficiencia de alfa-1 antitripsina del suero, *Medicina*, Buenos Aires **34**: 451 — 456, 1974.
85. Seely JE, Zuskin E, e Bouhuys A: Cigarette smoking, Objective evidence for lung damage in teenagers, *Science*, Wastington DC **172**: 741 — 743, 1971.
86. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, e Freier EF: Cirrhosis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, A previously unrecognized disorder, *J Lab Clin Med*, St. Louis **73**: 934, 1969.
87. Talamo RC, Allen JD, Kaham MG, e Austen KF: Hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency, *New England J Med*, Boston **278**: 345 — 351, 1968.
88. Talamo RC, Langley CE, Levine BW, e Kasemi H: Genetic versus quantitative analysis of serum alpha-1 antitrypsin, *New Engl J Med*, Boston **287**: 1067 — 1069, 1972.
89. Tarkoff MP, Kueppers F, e Miller WF: Pulmonary emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency, *Amer J Med*, Nova Iorque, **45**: 220 — 228, 1968.
90. Thompson JS, e Thompson MW: Co-dominância, IN: *Genética médica*, Livraria Atheneu S/A., Rio de Janeiro, p. 44, 1972.
91. Tsultas TT, e Greenawald KA: Comparison of changes in the chemical composition of rabbit cartilage matrix with age and following intravenous papain, *Nature*, Londres **210**: 1237, 1966.
92. Turino GM, Senior RM, Garg BD, Keller S, Levi MM, e Mandl I: Serum elastase inhibitor deficiency and alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with obstructive emphysema, *Science*, Washington DC **165**: 709 — 711, 1969.
93. Van Ganse WF, Ferris BG Jr, e Cotes JE: Cigarette smoking and pulmonary diffusion capacity (transfer factor), *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore **105**: 30 — 41, 1972.
94. Weiser MM, Lamont JT, e Walker WA (Editorial): Alpha-1 antitrypsin deficiency, A defect of secretion, *New Engl J Med Boston* **292**: 205 — 206, 1975.
95. Weiser MH, Reinecke ME, Hammersten JF, e Guenter CA: Alpha-1 antitrypsin in pulmonary disease, The significance of intermediate levels, *Ann Int Med*, Ann Arbor **71**: 533 — 542, 1969.
96. Welch MH, Richardson RH, Whitcomb WH, Hammersten JF, e Guenter C: Lung scan in alpha-1 antitrypsin deficiency, *J Nucl Med*, Chicago **10**: 687 — 690, 1969.
97. Wimpfheimer F, e Schneider L: Familial emphysema, *Amer Rev Resp Dis*, Baltimore, **83**: 697 — 703, 1961.
98. World Health Organization, Report of an Expert Committee: Definition, and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema, IN: *Chronic cor pulmonale*, World Health Organization Technical Report series **213**: 14 — 19, 1961.

Tabela 1 -- Análise sérica de alfa-1 antitripsina (A1AT) por imunodifusão radial em enfisematosos e seus familiares

GRUPOS	Nº do INDIVIDUO	IDADE (anos)	A1AT (mg/100 ml)
Família 1	1	70	91
	2	40	119
	3	38	196
	4*	36	33
	5	35	56
	6	11	70
	7	7	56
	8	7	215
	9	5	240
Família 2	10	65	91
	11	65	119
	12*	41	12
	13	39	238
	14	38	238
	15	35	196
	16	32	42
	17	29	210
	18	19	35
Família 3	19	66	315
	20	44	287
	21*	40	77
	22	12	329
Família 4	23	51	161
	24*	48	112
	25	40	371
Família 5	26*	51	27
	27	30	91
	28	29	90
	29	28	140
	30	23	180
	31	20	203
	32	13	168
	33	2	175
	34	1	112
	35	6	325
	36	4	170
	37	3	182
	38	2	119
Família 6	39*	51	140
	40	30	217
	41	25	313
Outros Enfisematosos	42	45	217
	43	52	190
	44	52	252
	45	30	357
	46	33	210
	47	54	330
	48	36	340
	49	55	280

(*) Casos índices de enfisema pulmonar associado, à deficiência de alfa-1 antitripsina.

Tabela 2. Valores que descrevem e analisam os resultados de alfa-1 antitripsina sérica em enfisematosos e seus familiares.

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	
n° de indivíduos	8	3	3	16	18	1	
média aritmética	272,00	126,00	24,00	253,50	111,7	§	
desvio padrão	64,66	43,71	10,82	58,23	42,53	§	
comparação entre*	(a) e (b)		(b) e (c)		(d) e (e)		§
diferença significativa para	p < 0,01		p < 0,05		p < 0,001		§

(*) Comparação pelo teste t de Student-Fisher

(§) Não calculado por ter sido estudado um único caso.

Enfisematosos A1AT normais (a), intermediarios (b) e deficientes (c); Familiares A1AT normais (d), intermediarios (e) e deficiente (f).

Tabela 3. Dados de investigação clínica em deficientes de alfa-1 antitripsina

Número do indivíduo	Sexo	Idade (anos)		Sintoma inicial	Taba- gismo	Ato- pia	Pneumonia pré ou pós início da doença atual	Doen- ça pép- tica	Peso (kg)	Al- tu- ra (cm)	Emagre- cimento maior que 10%	Incapacidade física para		Profissão exercida	Insuficiência respiratória			
		diag- nósti- co d-ALAT	início dos sinto- mas									esforços	próprio traba- lho		compen- sada	descom- pensada		
a) Enfi- sema- tosos	4	M	36	30	dispnéia	+	—	+	(pós)	—	63	169	—	+	+	criador de gado	—	+
	12	M	41	41	dispnéia	+	—	+	(pós)	—	51	162	+	+	+	proprietário restaurante	+	—
	21	F	40	36	tosse	—	+	—		—	60	158	—	+	—	bancario	—	—
	24	M	51	45	dispnéia	+	—	+	(pré)	—	58	164	+	+	+	criador de gado	—	+
	26	M	51	38	dispnéia	—	—	+	(pré)	+	50	165	+	+	+	contabilista	—	+
	39	M	51	36	tosse	+	+	+	(pré)	+	61	171	—	+	+	logista	+	—
b) Fami- lia- res	27	M	30	—	—	+	—	—		—	59	171	—	—	—	metalúrgico frisador	—	—
	28	F	29	16	tosse	+	—	—		+	45	155	—	+	—	metalúrgico burocrata	—	—
	29	F	28	24	dispnéia	+	—	—		—	45	152	—	+	—	metalúrgico empacotador	—	—
	30	M	24	?	dispnéia	+	—	—		—	60	168	—	+	—	metalúrgico fundição	—	—
	31	F	21	18	tosse	+	—	—		—	43	150	—	+	—	auxiliar escritório	—	—
	32	F	13	—	—	—	—	—		—	42	144	—	—	—	estudante	—	—

Tabela 4. Avaliação radiológica e nuclear em deficientes de alfa-1 antitripsina

Número do indivíduo	DADOS DE INVESTIGAÇÃO						DADOS DE CAPTAÇÃO CINTILOGRÁFICA				
	Áreas de predominância de enfisema ou bolhas						Áreas com redução da perfusã pulmonar				
	Enfisema			Bolhas				Aumen- to da CPT	Aumen- to do VR	Aumento do tronco ou ramos da arte- ria pulmo- nar no hilo	
	Superior	Inferior	Mista	Superior	Inferior	Mista					
a)	4			X			X	Presente	Presente	Ausente	Ambas as bases Ambas as bases e áreas latero-superior esquerda Alterações difusas mais acentuadas na base direita (não foi realizado cintilograma) Ambas as bases Ambas as bases
	12		X				X	Presente	Presente	Presente	
Enfi.	21		Sem evidencias				X	Ausente	Ausente	Ausente	
sema-	24						X	Presente	Presente	Ausente	
tosos	26						X	Presente	Presente	Presente	
	39		Sem evidencias				Sem evidencias	Duvidoso	Ausente	Ausente	
b)	27		Sem evidências				Sem evidencias	Ausente	Ausente	Ausente	Sem evidencias Alterações difusas mais acentuadas na base direita Sem evidencias idem idem idem idem
	28		idem				idem	idem	idem	idem	
Fami-	29		idem				idem	idem	idem	idem	
lia-	30		idem				idem	idem	idem	idem	
res	31		idem				idem	idem	idem	idem	
	32		idem				idem	idem	idem	idem	

Tabela 5. Resultados de função pulmonar em deficientes de alfa-1 antitripsina

Número do indivíduo	Percentual dos valores previstos							Resposta ao bronco-dilatador	Alcapona-mento de ar	Percentual dos valores obtidos				(mm Hg)		
	CV	CRF	VEF ₁	FEF ₂₅₋₇₅	VVM	R _{va}	C _{va}			VR/ _{cpt}	VEF ₁ / _{cv}	V O	D _{co}	P _a O ₂	P _a CO ₂	
a) Enfi- sema- tosos	4	57	160	20	11	21	438	23	Não	Sim	62	38	—	—	77	44
	12	93	149	34	17	49	—	—	Não	Sim	47	34	—	—	65	35
	21	107	100	83	50	91	—	—	Sim	Sim	29	65	—	—	—	—
	24	115	182	56	30	77	—	—	Não	Sim	51	40	—	—	61	40
	26	54	349	24	10	29	303	33	Não	Sim	53	30	—	28 (50)	54	52
	39	85	154	46	40	58	—	—	Não	Sim	57	50	—	—	83	36
b) Fami- lia- res	27	112	114	100	110	140	77	130	—	Não	—	83	23 (7-16)	56 (50)	—	—
	28	115	149	93	70	122	131	78	—	Sim	—	76	48 (7-16)	49 (52)	—	—
	29	114	109	105	106	154	83	119	—	Sim	—	89	48 (6-16)	49 (52)	—	—
	30	118	142	93	78	155	72	140	—	Não	—	74	13 (5-14)	58 (52)	—	—
	31	102	117	84	71	113	70	143	—	Não	—	77	6,5 (4-13)	54 (57)	—	—
	32	100	97	135	75	104	81	123	—	Não	—	85	8,5 (2-12)	—	—	—

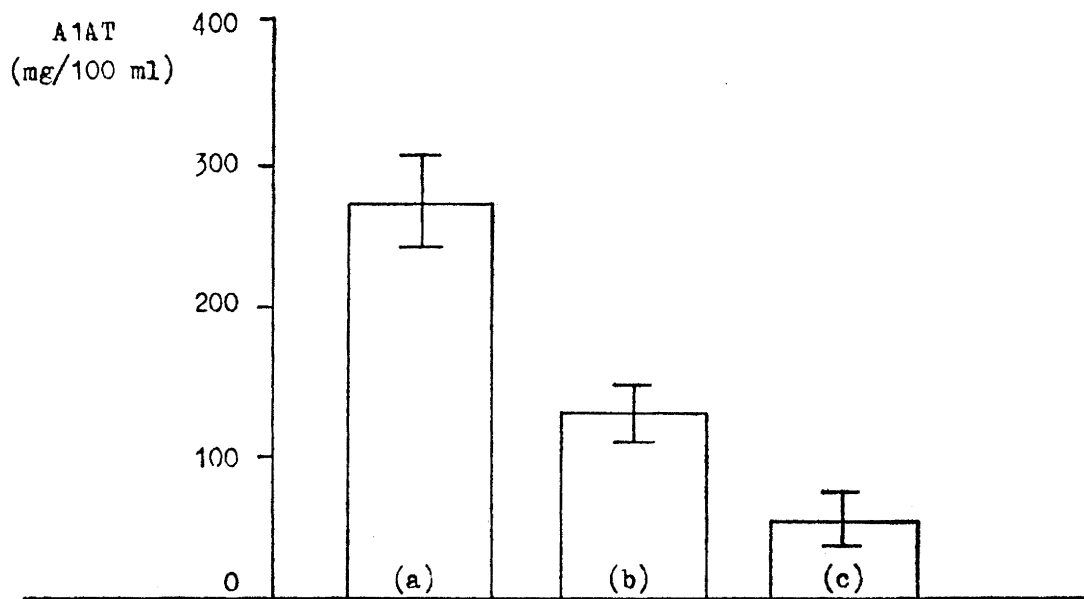


Fig. 1 Concentrações séricas normais (a), intermediárias (b) e deficientes (c) de alfa-1 antitripsina em enfisematosos.

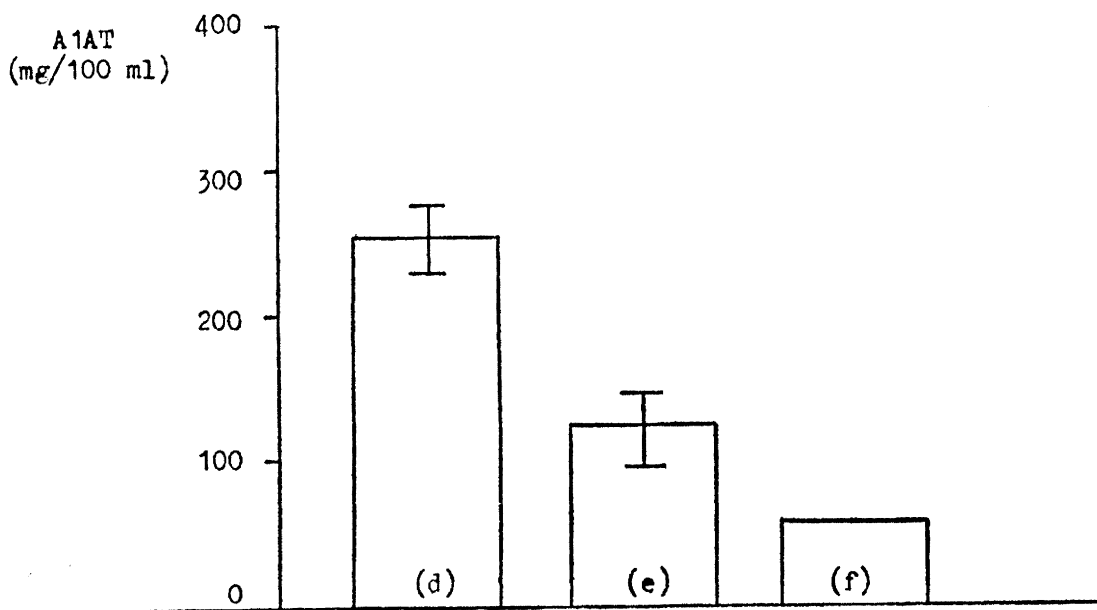


Fig. 2 Concentrações séricas normais (d), intermediárias (e) e deficientes (f) de alfa-1 antitripsina em familiares.

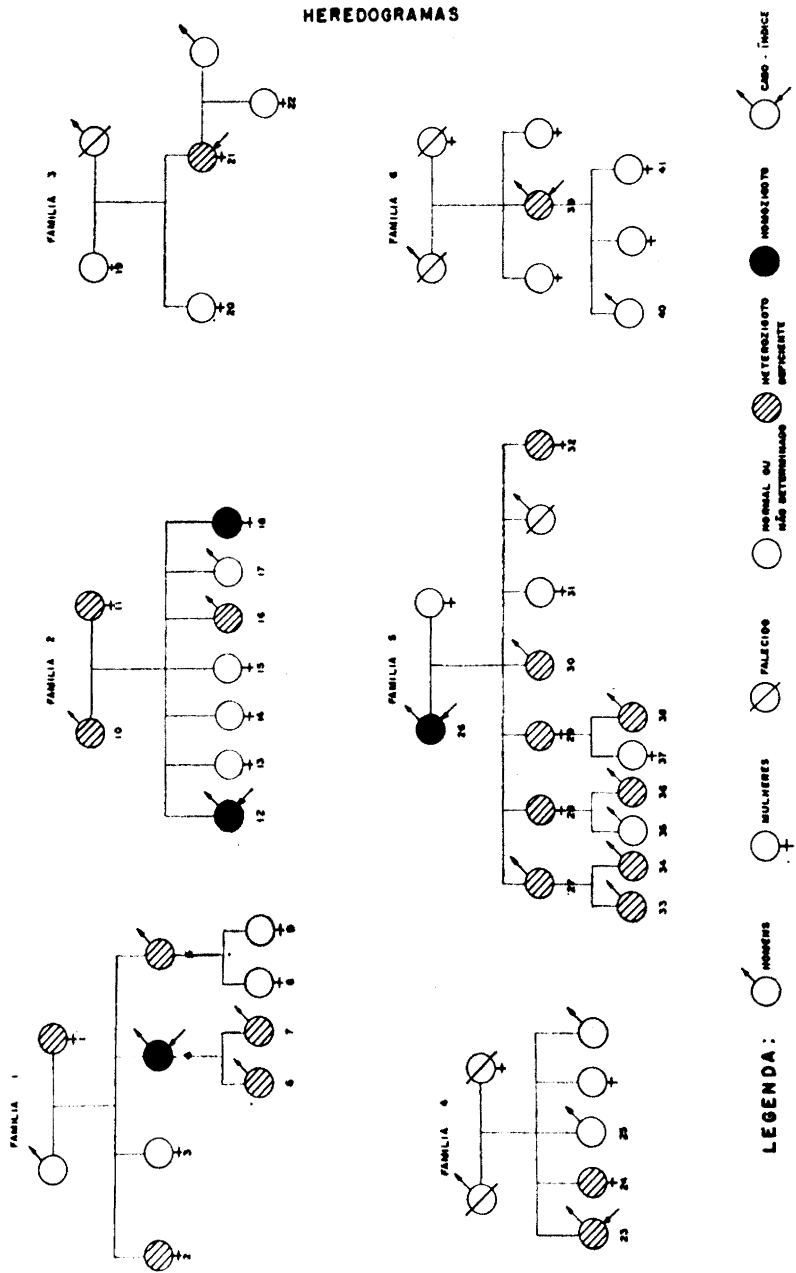


Figura 3 — Heredogramas das famílias estudadas.

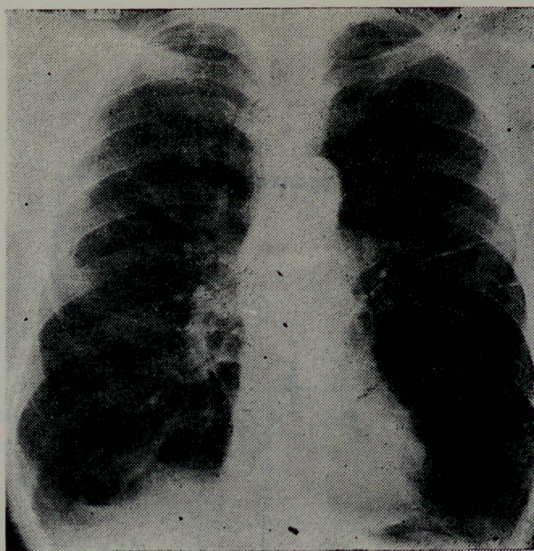


Figura 4 — Radiograma de indivíduo índice (Nº 26) portador de enfisema pulmonar associado à deficiência de alfa-1 antitripsina (27 mg/100 ml de soro) com bolhas de enfisema em ambas as bases.

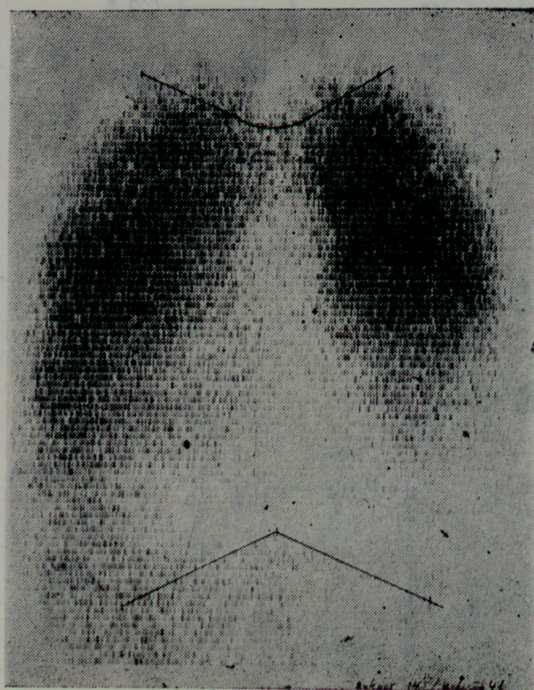


Figura 5 — Cintilograma do mesmo indivíduo (Fig. 4) mostrando exclusão perfusional de ambas as bases pelo enfisema.

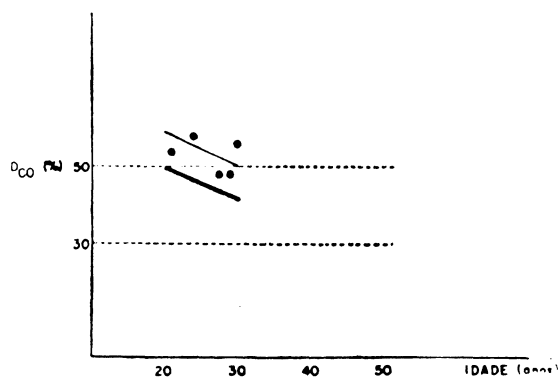


Figura 6 — Difusão alveolo-capilar em 5 irmãos jovens e hígidos (teste fracional pelo monóxido de carbono, D_{CO}): há acompanhamento da reta de regressão normal para idade, embora sejam deficientes intermediários para alfa-1 antitripsina.