

# Caso Clínico

## *Clinical Case*

Sónia Serra<sup>1</sup>  
Graça Banha<sup>2</sup>

### Défice de alfa-1 antitripsina. A propósito de dois casos clínicos

#### *Alpha-1 antitrypsin deficiency. Two cases report*

Recebido para publicação/*received for publication*: 07.10.01

Aceite para publicação/*accepted for publication*: 07.10.26

#### **Resumo**

O défice de alfa-1 antitripsina é uma doença hereditária autossómica codominante. O fenótipo Pi ZZ está associado com maior frequência à doença pulmonar, sendo responsável pelo aparecimento precoce de enfisema, sobretudo nos fumadores. Os autores apresentam dois casos de diagnóstico tardio e em que estiveram presentes outros factores que terão contribuído para o aparecimento de manifestações clínicas.

Rev Port Pneumol 2007; XIV (2): 295-302

**Palavras-chave:** Défice de alfa-1 antitripsina, fenótipo Pi ZZ, enfisema.

#### **Abstract**

The alpha-1 antitrypsin deficiency is an hereditary autosomic codominant disease. The phenotype Pi ZZ is associated more frequently with pulmonary disease and is responsible for the presence of emphysema early in life, particularly in smokers. The author's present two cases which diagnosis were performed later in life and in which other factors could be also responsible for clinical manifestations.

Rev Port Pneumol 2007; XIV (2): 295-302

**Key-words:** Alpha-1 antitrypsin deficiency, phenotype Pi ZZ, emphysema.

<sup>1</sup> Interna do Complementar de Medicina Interna

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia

Serviço de Pneumologia. Directora: Dr.ª Paula Duarte

Centro Hospitalar de Setúbal, EPE

Rua Camilo Castelo Branco

2910-446 Setúbal – Portugal

## Introdução

O défice de alfa-1 antitripsina é uma doença hereditária, responsável por patologia respiratória e hepática<sup>1</sup>, tendo sido descrita pela primeira vez em 1963.

A alfa-1 antitripsina (AAT) é uma proteína produzida principalmente a nível hepático e que tem um papel preponderante ao inibir a actividade da elastase neutrofílica, protease presente nos neutrófilos, que apresenta uma potente actividade destrutiva da matriz extracelular pulmonar. A inexistência de níveis protectores de AAT (> 80 mg/dl) condiciona uma progressiva destruição da arquitectura do parênquima pulmonar com aparecimento de enfisema panacinar, sobretudo a nível dos lobos inferiores.

O gene responsável pela AAT localiza-se no cromossoma 14 e é transmitido de forma autossómica codominante. A presença de mutações condiciona a existência de variantes genéticas, estando identificados cerca de uma centena de fenótipos. O fenótipo predominante é o MM, presente em 94 a 96% de caucasianos e com níveis normais de AAT no soro do indivíduo. As variantes deficitárias mais comuns são a variante Z e a variante S. O fenótipo Pi ZZ está associado com maior frequência à doença pulmonar, sendo habitual valores de AAT abaixo dos 50mg/dl (11 µmol/L). Há também a variante Pi (nulo), em que não há AAT doseável e que é rara. Estima-se que 3,4 milhões de indivíduos mundialmente apresentem os fenótipos Pi ZZ, Pi SS e Pi SZ<sup>2</sup>. Na Península Ibérica a variante S é predominante<sup>3</sup>. Em Espanha existem 1/4500 indivíduos Pi ZZ. A estimativa para a prevalência do gene em Portugal relativamente à incidência de défice de AAT para as cinco principais classes fenotípicas de alelos deficientes PiS e PiZ

(Pi MS, Pi MZ, Pi SS, Pi SZ e Pi ZZ) é de 1 em 3,8 indivíduos<sup>4</sup>.

O défice de AAT conduz ao aparecimento de enfisema pulmonar precocemente, sobretudo nos fumadores, e é a principal causa de morte nestes doentes. Num estudo efectuado, em 246 doentes a média de idades dos que faleceram foi de 40 anos para os fumadores e 60 para os não fumadores<sup>5</sup>. O enfisema surge nos fumadores<sup>6</sup> entre os 32-41 anos, em média, sendo raro antes dos 25 anos, havendo, no entanto, casos de fumadores que têm sobrevidas maiores e poucos sintomas respiratórios. Pensa-se que o tabaco provoca uma deterioração pulmonar marcada nestes doentes por inibir a actividade da AAT e provocar simultaneamente uma maior concentração de células inflamatórias no pulmão. Há também outros factores que podem contribuir para o aparecimento e agravamento do quadro respiratório: a exposição ambiental e ocupacional a produtos nocivos<sup>7</sup>, a atopia e as infecções respiratórias<sup>8,9</sup>.

O quadro respiratório quando surge é inespecífico, com presença de tosse seca, tosse produtiva crónica, dispneia e por vezes sibilos. O doente pode também estar assintomático. Na radiografia de tórax, a localização das áreas de hipertransparência surge sobretudo nos andares inferiores. A TC permite identificar melhor a presença de enfisema e, através de estudos densitométricos, quantificá-lo e avaliar melhor a sua progressão.

As manifestações hepáticas são devidas ao acumular de AAT anormal no retículo endoplasmático do hepatócito e que alguns doentes com défice de AAT não conseguem eliminar. O défice de AAT é responsável por manifestações hepáticas no recém-nascido, geralmente benignas, mas que se revelaram fatais nalguns casos, nomeadamente em

---

**O gene responsável pela AAT localiza-se no cromossoma 14 e é transmitido de forma autossómica codominante**

---

**O défice de AAT conduz ao aparecimento de enfisema pulmonar precocemente, sobretudo nos fumadores**

crianças que desenvolvem cirrose hepática<sup>10</sup>. No doente idoso que não apresentou manifestações respiratórias importantes ao longo da vida é frequente o aparecimento de doença hepática, particularmente a cirrose hepática e o carcinoma hepático primitivo e que são muitas vezes a causa da morte nesta faixa etária.

Este défice enzimático está também associado a vasculites C-ANCA positiva, à paniculite necrotizante, não estando bem documentada a associação a aneurismas aórticos, aneurismas intracranianos, pancreatite e doença celíaca<sup>1</sup>.

## Casos clínicos

### 1.º caso

MLS, de 60 anos, sexo feminino, recepcionista, não fumadora. Foi referenciada à consulta de pneumologia em 2005, por apresentar quadro com cerca de 10 anos de evolução e de agravamento progressivo, de tosse irritativa, por vezes acompanhada de expectoração mucosa e com acessos de pieira esporádicos. Negava dispneia ou outra sintomatologia acompanhante. Foi informada em consultas anteriores de que era “alérgica” ao pó e pólenes. Já tinha feito tratamento esporádico com broncodilatador e corticóide inalado, sem melhoria significativa.

Dos antecedentes pessoais havia a salientar história de neoplasia da mama operada em 1998 com o diagnóstico de carcinoma ductal invasivo bem diferenciado I/III, sem invasão linfática, com reintervenção cirúrgica 3 anos depois, tendo recusado terapêutica adicional e abandonado a consulta de oncologia.

Antecedentes familiares: pai com “bronquite”, não fumador.

O exame objectivo não revelou alterações significativas, nomeadamente a nível do tórax. Dos exames complementares destaca-se: Radiografia do tórax evidenciando maior hipertransparência nas bases pulmonares (Fig. 1); TC torácica com referência a “alteração da arquitectura pulmonar nas bases com áreas de rarefacção vascular” e a “áreas com aparência enfisematosa associada a zonas de densificação linear” (Fig. 2).

**Fig. 1** – Evidência de áreas de maior hipertransparência nas bases pulmonares na radiografia da doente com défice de alfa-1 antitripsina

**Fig. 2** – TC torácica com áreas de enfisema associadas a zonas de densificação linear

O estudo funcional respiratório inicial evidenciou a presença de obstrução brônquica moderadamente grave com insuflação pulmonar, sem resposta significativa ao broncodilatador, e redução ligeira da difusão: CVF: 1930 ml (84,7% do previsto), FEV1: 1,070 ml (56,3%), FEV1% CVF: 69,6%, V. residual: 3,250 ml (199,8%), VGIT: 4,200 ml (173,8%), TLCOC/VA: 1.23 (74,9%), TLCOC/SB: 4,16 (61,7%); gasimetria arterial em ar ambiente: pH: 7,46; pO<sub>2</sub>: 80 mmHg; pCO<sub>2</sub>: 35 mmHg, Sat. de O<sub>2</sub>: 96%.

O doseamento de alfa-1 antitripsina foi de 13 mg/dl (N: 90-200 mg/dl). O resultado do exame por biologia molecular revelou o genótipo ZZ.

Apresentava também: IgE: 190 KU/l (<150), IgE específicas para *D. pteronyssinus*: 10,4 KUA/l (classe 3), *D. farinae*: 7,52 KUA/l (classe 3), Timothy 27,0 KUA/l (classe 4); ecografia hepática que mostrou dois cálculos móveis a nível vesicular; mamografia e ecografia mamárias sem alterações significativas. A evolução funcional está assinalada no Quadro I, constatando-se a presença de alguma deterioração do FEV1 e de resposta positiva ao broncodilatador nos dois últimos exames.

Propôs-se a doente para terapêutica de substituição com AAT. Encontra-se medicada com brometo de ipratrópio e budesonido, não aderindo a outra terapêutica broncodilatadora por efeitos colaterais.

## 2.º caso:

ES, sexo masculino, 73 anos, reformado. Trabalhou em pedreiras durante 18 anos e, posteriormente, como operário em fábricas de cimento e de pneus. Ex-fumador desde há 30 anos; carga tabágica de 50 UMA.

Foi orientado para a consulta de pneumologia em 2003 por ter infecções respiratórias de repetição, com recurso habitual a urgências hospitalares. Referia, desde há cerca de 20 anos, tosse produtiva com expectoração mucosa e presença de expectoração muco purulenta durante exacerbações respiratórias. Apresentava dispneia para pequenos e médios esforços, negando queixas de outros órgãos ou sistemas. Estava medicado com broncodilatadores e com deflazacort 6 mg, em dias alternados há vários anos. Sem outras patologias relevantes.

Da história familiar salientava-se um filho de 40 anos não fumador, com queixas esporádicas de pieira, e filha de 45 anos, saudável.

Na observação inicial apresentava-se emagrecido com presença, no tórax, de redução do murmúrio vesicular, roncós e algumas crepitações na base direita.

Destacavam-se os seguintes exames: Radiografia de tórax – áreas de hipertransparência bilateralmente, sobretudo nas bases, e zonas de densificação no parênquima do campo pulmonar direito (Fig. 3); TC torácica: “enfisema panlobular com importante destruição da metade inferior dos campos pulmonares” e “estrias

Quadro I

| ANO  | CVF          | FEV1          | FEV1/CVF | FEV1 Pós BD     | CVF Pós BD     |
|------|--------------|---------------|----------|-----------------|----------------|
| 2005 | 1930 (84,7%) | 1,070 (56,3%) | 69,6%    | +12,3% (130 ml) | +9,5% (110 ml) |
| 2006 | 2,150 (97%)  | 1,000 (54%)   | 47%      | +16% (160 ml)   | +12% (250 ml)  |
| 2007 | 1,790 (82%)  | 0,870 (48%)   | 49%      | +17% (150 ml)   | +17% (300 ml)  |

**Fig. 3** – Presença de enfisema pulmonar, particularmente nas bases pulmonares, na radiografia de tórax de doente com défice de alfa-1 antitripsina

fibróticas com algumas bronquiectasias cicatríciais nas bases pulmonares” (Fig. 4); avaliação funcional inicial com presença de obstrução brônquica e bronquiolar, insuflação pulmonar, diminuição da transferência alvéolo-capilar, resposta pouco significativa ao procaterol e presença de insuficiência respiratória parcial: CVF: 2,120 ml (59,6% do previsto), FEV1: 1100 ml (41%), FEV1% CVF: 51,8% VR: 5,260 ml (198%), TLCO/VA: 0,710 (58,9%), TLCO/VB: 4,050 (50,5%); gasimetria arterial em ar ambiente: pH: 7,45, PaO<sub>2</sub>: 65 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 33mmHg, Sat. de O<sub>2</sub>: 94%.

O doseamento de AAT foi de 29 mg/dl (90-200 mg/dl). O resultado da avaliação por

**Fig. 4** – TC torácica evidenciando enfisema extenso nos lobos inferiores a que se associam algumas bronquiectasias e áreas de densificação parenquimatosa

biologia molecular mostrou um genótipo ZZ.

Apresentava IgE normal; exame bacteriológico da expectoração negativo para *M. tuberculosis* (em 3 amostras), ecografia hepática sem alterações.

A evolução funcional do doente está assinalada no Quadro II.

A avaliação realizada ao filho mostrou uma diminuição de AAT (65 mg/dl) com um genótipo Pi MZ, sendo o estudo funcional normal. A filha mostrou um doseamento de AAT discretamente diminuído (80 mg/dl) com um genótipo Pi MZ, sendo a avaliação funcional também normal.

**Quadro II**

| ANO                        | CVF           | FEV1       | FEV1/CVF |
|----------------------------|---------------|------------|----------|
| 2005 (basal)               | 2,120 (59,6%) | 1100 (41%) | 51,8%    |
| 2006 (sob broncodilatador) | 2,760 (78%)   | 1250 (47%) | 45%      |
| 2007 (sob broncodilatador) | 2,600 (74%)   | 1080 (41%) | 42%      |

## Discussão

O défice de alfa-1 antitripsina é com frequência subdiagnosticado<sup>11,12</sup>, impedindo que os portadores possam beneficiar de medidas de prevenção e de terapêutica precoces, de forma a evitar e a minimizar as manifestações daí resultantes.

AATS/ERS<sup>1</sup> recomenda que se deve suspeitar desta entidade perante as seguintes situações: 1 – enfisema de aparecimento precoce (<45 anos), na ausência de um factor de risco conhecido (tabagismo, exposição ocupacional, etc.) ou de predomínio basal bilateral; 2 – doença hepática inexplicada; 3 – paniculite necrotizante; 4 – vasculite C-ANCA; 5 – história familiar de enfisema, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite; 6 – bronquiectasias sem etiologia evidente.

Nos casos descritos, o diagnóstico foi tardio, apesar de os doentes terem sido já avaliados em consultas anteriores e apresentarem alterações radiológicas características com predomínio de lesões de enfisema a nível das bases pulmonares. A clínica era sobreponível à referida na literatura. No primeiro caso, a doente tinha sintomatologia que sugeria asma brônquica; contudo, a TC torácica e a avaliação funcional respiratória não eram concordantes com este diagnóstico. A presença de atopia nesta doente, não fumadora, contribuiu muito provavelmente para o agravamento do quadro clínico e do prognóstico.

O défice de AAT em doentes com história de asma brônquica tem sido descrito. Um estudo que avaliou a presença de sibilos, a resposta ao broncodilatador, a atopia e o aumento da IgE verificou que estavam presentes três ou mais destes marcadores para asma em 22% dos indivíduos com défice de AAT, quando comparados com 5% em doentes com DPOC sem este défice<sup>8</sup>.

A rinite alérgica, mesmo sem obstrução brônquica, também tem sido um achado comum. Pensa-se que o componente inflamatório associado à atopia e à hiperreactividade pode contribuir para o agravamento do quadro respiratório, pelo que se recomenda uma terapêutica anti-inflamatória eficaz para reduzir o declínio do FEV1. A presença de resposta aos broncodilatadores constitui também um factor de pior prognóstico<sup>1</sup>.

A existência de obstrução brônquica com componente de irreversibilidade num doente com uma história que sugere asma deve colocar a indicação para se realizar o doseamento de AAT.

No segundo caso, existiam como factores coadjuvantes para aparecimento de enfisema pulmonar o tabagismo no passado e a exposição ocupacional. Curiosamente, este doente apresenta uma sobrevida acima da média. Para este facto terá contribuído, muito provavelmente, o abandono dos hábitos tabágicos. O declínio do FEV1 reduz-se significativamente quando tal acontece. Foi descrito um declínio do FEV1 de 130 ml/ano para os fumadores, 70 ml/ano para os ex-fumadores<sup>13</sup>, demonstrando a importância da evicção tabágica nesta patologia. Noutras séries o declínio foi de 70 ml nos fumadores, 47 ml nos não fumadores e 41 ml em ex-fumadores<sup>14</sup>. O FEV1 é, aliás, o factor mais importante na avaliação do prognóstico destes doentes. Quando se situa abaixo dos 35%<sup>15</sup> está descrito um agravamento exponencial da mortalidade aos dois anos.

O tratamento do doente<sup>1</sup> com défice de AAT que apresenta manifestações respiratórias é sobreponível ao do doente com DPOC sem este défice e abrange: terapêutica broncodilatadora, vacinação preventiva para o vírus da *influenza* e para o pneumococo, prescri-

**O défice de alfa-1 antitripsina é com frequência subdiagnosticado**

**O défice de AAT em doentes com história de asma brônquica tem sido descrito**

ção de OLD de acordo com critérios estabelecidos e reabilitação respiratória. A corticoterapia inalatória está indicada em doentes com hiperreactividade brônquica. Em casos seleccionados poderá colocar-se indicação para transplante pulmonar. O recurso a cirurgia de redução pulmonar apresenta resultados pouco animadores e inferiores aos dos doentes com DPOC sem défice de AAT.

Nas exacerbações respiratórias, além de medidas gerais, nomeadamente a utilização de corticosteróides sistémicos e de eventual suporte ventilatório, considera-se haver benefício no uso precoce de antibioterapia, a fim de reduzir o processo inflamatório a nível pulmonar.

No doente idoso, dado o risco de aparecimento de patologia hepática, está indicado proceder-se à monitorização da função hepática, realização de ecografia e de serologias para vírus hepatotrópicos. A vacinação contra a hepatite está apenas recomendada em presença de patologia hepática.

A terapêutica de substituição com AAT é a terapêutica etiológica actualmente disponível. Está indicada em doentes portadores de fenótipos Pi (Nulo)(Nulo), Pi ZZ, Pi Z (nulo) se existir enfisema pulmonar.

Nas avaliações que têm sido realizadas tem-se constatado uma resposta favorável quando existe uma obstrução moderada (FEV1 entre 35-60% do previsto). Os doentes com valores inferiores a 35% ou superiores a 50-60% do previsto não têm demonstrado um benefício tão evidente. Trata-se de uma terapêutica com custos elevados e, dado ser um produto derivado do plasma humano, a sua disponibilidade apresenta algumas limitações. Não é também possível excluir por completo a transmissão de agentes potencialmente nocivos, apesar de todos os cuida-

dos na sua manufactura. Obtiveram-se respostas favoráveis com poucos efeitos secundários com doses de AAT de 60 mg/kg de peso corporal administrados semanalmente<sup>16,17</sup>. A sua administração está contraindicada em doentes com défices selectivos de IGA e com anticorpos anti-IGA devido a reacções graves, nomeadamente anafilaxia. A ATS/ERS não recomenda a obrigatoriedade da vacinação contra a hepatite B nos doentes que vão efectuar esta terapêutica e que não sofrem de doença hepática.

O rastreio de familiares é aconselhado pela ATS/ERS, embora possa desencadear ansiedade e questões de índole legal, com eventuais atitudes discriminatórias, dado que se trata por vezes de indivíduos assintomáticos.

## Bibliografia

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900.
2. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1-antitrypsin deficiency: details of an analysis of published genetic epidemiological surveys. *Chest* 2002; 122:1818-29.
3. Hutchison DC.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367-77.
4. de Serres FJ, Blanco I, Bustillo EF. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet* 2003; 63:490-509.
5. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency, PiZ. *Acta Med Scand* 1978; 204:345-51.
6. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327-36.
7. Kelada SN, Eaton DL, Wang SS, Rothman NR, Khoury MJ. The role of genetic polymorphisms in envi-

**No doente idoso, dado o risco de aparecimento de patologia hepática, está indicado proceder-se à monitorização da função hepática, realização de ecografia e de serologias para vírus hepatotrópicos**

- ronmental health. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1055-1064.
8. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khoulis H, Mejat M, Grieco MH, Turino GM. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:68-74.
9. M Needham, RA Stockley.  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59:441-5
10. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998;53:501-5.
11. Michael A. Campos, Adam Wanner, Guoyan Zhang, Robert A. Sandhaus. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with  $\alpha_1$ - Antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128:1179-86.
12. James K. Stoller, Robert A. Sandhaus, Gerard Turino, Ryan Dickson, Keith Rodgers, Charlie Strange. Delay in diagnosis of  $\alpha_1$ - Antitrypsin deficiency. A continuing problem. *Chest* 2005; 128:1989-94.
13. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax* 1994; 49: 695-8.
14. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J* 1999; 13:247-51.
15. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 1994; 7: 1985-7.
16. Pierce JA. Antitrypsin and emphysema. Perspective and prospects. *JAMA* 1988; 259:2890-5.
17. Talecris Biotherapeutics, Inc.; Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human). Prolastin®. Resumo das características do medicamento.