

Artigo de Revisão

Review Article

Carla Alves Costa¹
Cristina Santos²

Défice de alfa-1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição

Alpha-1 antitrypsin deficiency. The experience of Pulido Valente Hospital with augmentation therapy

Recebido para publicação/received for publication: 08.09.24
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.12.31

Resumo

A alfa-1 antitripsina (AAT) é sintetizada pelo fígado, com uma semivida plasmática de 4-5 dias. Apresenta acção inibidora das proteases, com particular afinidade para a elastase dos neutrófilos. A sua deficiência está associada a uma menor protecção pulmonar da acção das enzimas dos neutrófilos activados.

A deficiência de AAT é uma doença genética resultante da herança de dois alelos deficientes. Dos alelos deficientes, o mais frequente é o Pi*Z, sendo a forma homozigótica Pi*ZZ responsável por níveis séricos mais baixos, habitualmente inferiores a 50 mg/dl. O limiar de protecção é 80 mg/dl. O tabagismo aumenta francamente o risco de enfisema nestes doentes.

Abstract

Alpha-1 antitrypsin (AAT) is synthesised in the liver and has half-life of 4-5 days. AAT has antiprotease activity, with particular affinity for neutrophil elastase. Its deficiency leads to a lack of effective lung protection against activated neutrophil enzymes.

Deficiency of AAT is a genetic disorder that occurs as a result of the inheritance of two protease inhibitor deficient alleles. Of the deficient alleles, Pi*Z is the most common, and the homozygous form Pi*ZZ results in the lowest serum levels, usually below 50 mg/dl. The “protective threshold” is 80 mg/dl. Smoking increases the risk of emphysema.

The current goal of augmentation therapy is to raise the plasma levels, above protective threshold and slow disease progression.

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia

Hospital de Dia de Insuficientes Respiratórios; Unidade de Reabilitação Respiratória, Responsável: Fátima Rodrigues
Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente, CHLN, EPE,
Director: Jaime Pina
Departamento de Pneumologia
Hospital de Pulido Valente EPE
Alameda das Linhas Torres, n.º 117, 1769-001 Lisboa

O objectivo da terapêutica de reposição é a manutenção de níveis séricos de AAT acima do limiar protector, retardando a progressão da doença.

Os autores apresentam a experiência do Hospital de Dia de Insuficientes Respiratórios do Hospital de Pulido Valente, de cinco doentes com enfisema por deficiência de AAT, fazendo reposição endovenosa semanal com prolastina®.

Foi efectuada uma avaliação clínica, funcional respiratória e radiológica dos doentes entre 2003 e 2007. Verificou-se estabilidade clínica e radiológica e menor declínio anual de FEV₁ após início do tratamento.

A reposição com prolastina® é um tratamento de custos elevados, havendo falta de estudos aleatorizados e controlados que demonstrem a sua eficácia clínica. A evidência do benefício é baseada em estudos observacionais. A nossa **experiência é positiva, com benefícios clínicos, funcionais e radiológicos**. Apesar de estar descrita na literatura uma redução da mortalidade, ainda não foi possível fazer essa inferência na nossa pequena amostra.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 473-481

Palavras-chave: Alfa-1 antitripsina, terapêutica de reposição, enfisema.

The authors present the experience of the Day Care Hospital of the Pulido Valente Hospital with five male patients presenting emphysema due to AAT deficiency, receiving weekly intravenous treatment with Prolastin®. We performed a clinical, respiratory functional and radiological evaluation between 2003 and 2007.

The results point to a slower progression of the disease, with clinical and radiological stability and a reduced rate of FEV₁ decline.

Augmentation therapy is an expensive treatment and its use is lacking supportive evidence of efficacy by randomized controlled clinical trials. Evidence that it confers benefits is based on observational studies.

Our experience is positive, showing clinical, radiological and functional benefits. The literature available points to a decrease in mortality, but we could not affirm so in our small population.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 473-481

Key-words: Alpha-1 antitrypsin, augmentation therapy, emphysema.

Introdução

A alfa-1 antitripsina (AAT) é uma glicoproteína de 52 kDa, codificada no cromossoma 14 (q31-32,3), que apresenta actividade inibidora das proteases, com particular afinidade para a elastase dos neutrófilos. Pertence à família de proteínas SERPIN (*serine proteinase inhibitor*), sendo sintetizada no fígado ao ritmo de 34 mg/kg/dia. É distribuída por todos os tecidos, tendo

especial importância fisiológica no interstício pulmonar. A sua semivida é de 4 a 5 dias.

Os níveis séricos normais variam entre 150-350 mg/dL (20-53 µmol/L), sendo o limiar para protecção pulmonar de 80 mg/dL ou 50 mg/dL (11 µmol/L), consoante a técnica utilizada, nomeadamente radioimunoensaio ou nefelometria, respectivamente. Abaixo deste valor, não há protecção pulmonar ade-

quada contra a actividade da elastase, com risco acrescido de enfisema.

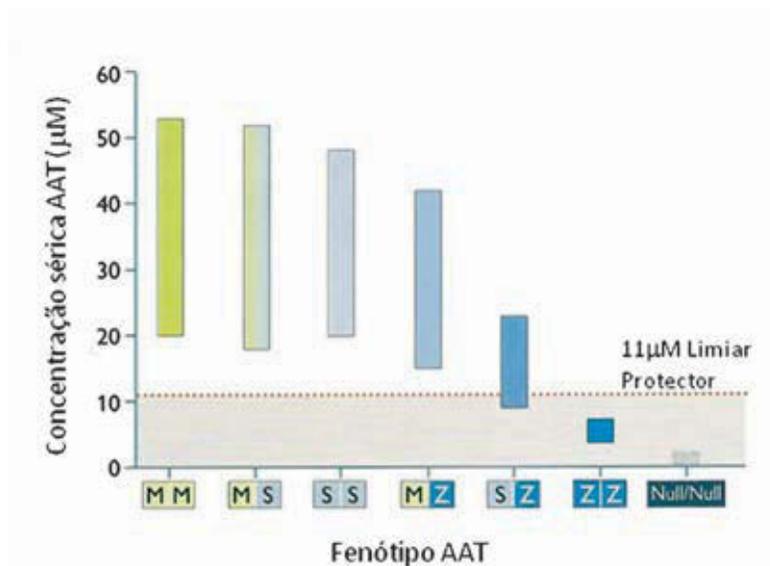
É ainda uma proteína de fase aguda, encontrando-se elevada em situações de inflamação aguda ou crónica, infecção, algumas neoplasias, queimaduras graves e extensas, na gravidez e aquando da toma de anticoncepcionais orais.

O *active site* da AAT é destruído por oxidantes (como os do fumo do tabaco), com diminuição da sua afinidade para a elastase dos neutrófilos, contribuindo para o desequilíbrio proteases/antiproteases¹.

A deficiência de AAT é uma doença genética descrita pela primeira vez em 1963 por Carl-Bertil Laurell e Stern Eriksson e transmitida de forma autossómica codominante. Estão descritos mais de 100 alelos, sendo os mais frequentes classificados pela mobilidade electroforética em categorias:

- M: função e níveis séricos normais;
- Z: níveis séricos baixos, acumulação intracelular hepática;
- S: níveis séricos baixos, sem acumulação hepática;
- Null: níveis séricos indetectáveis;
- Disfuncional: níveis séricos normais, função anormal.

O fenótipo predominante é o *proteinase inhibitor* (PI) MM, presente em 94 a 96% dos indivíduos caucásicos. As variantes deficitárias são mais frequentes em caucasianos de descendência europeia. O alelo mais frequente em **indivíduos afectados** é o Z, predominando no Norte da Europa (Suécia, Holanda, Dinamarca). O segundo alelo mais frequente em **indivíduos afectados** é o S, com domínio no Sul da Europa (Portugal e Espanha). A prevalência do défi-



Adaptado de¹⁶

Fig. 1 – Níveis séricos de AAT em função do fenótipo

ce de AAT na Europa diminui de norte para sul e de oeste para este. Cerca de 95% dos indivíduos doentes apresentam o fenótipo PI*ZZ¹ (Fig. 1).

- PI*MM – normal;
- PI*MS – sem risco acrescido de doença pulmonar ou hepática;
- PI*MZ – sem risco significativo de enfisema;
- PI*SS – sem risco significativo de enfisema;
- PI*SZ – risco de enfisema (20-50%);
- PI*ZZ – risco elevado de enfisema (50-100%)².

A nível mundial, estima-se que 3,4 milhões de indivíduos apresentem os fenótipos Pi*ZZ, Pi*SS e Pi*SZ³. Na Península Ibérica, a variante S é predominante⁴. Em Portugal, segundo os trabalhos de de Serres (2003) relativos ao nosso país, estima-se que um em cada 3,8 indivíduos possua um dos cinco fenótipos com alelos deficientes (Pi*MS, Pi*MZ, Pi*SS, Pi*SZ e Pi*ZZ) (Quadro I)⁵.

Quadro I – Estimativa da prevalência em Portugal dos diferentes fenótipos de AAT

Fenótipo	Prevalência em Portugal
Pi*MS	1 em 5
Pi*MZ	1 em 43
Pi*SS	1 em 60
Pi*SZ	1 em 288
Pi*ZZ	1 em 5535

Adaptado de de Serres *et al*⁴

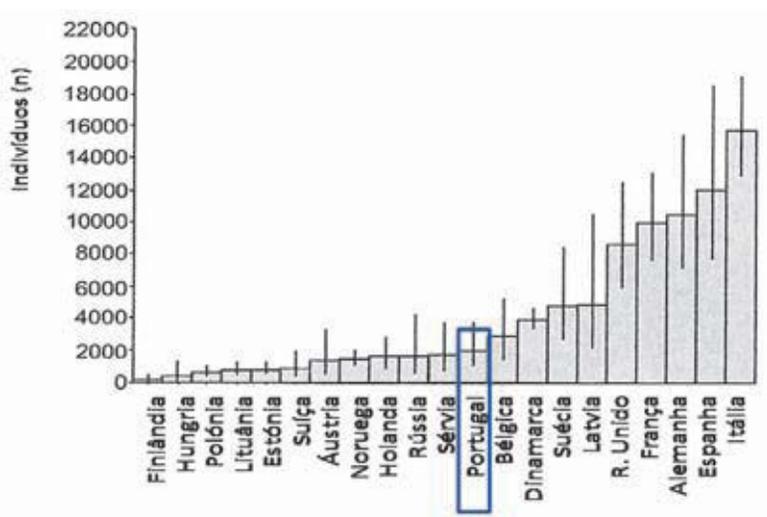
Em Espanha, um em cada 11 680 indivíduos apresenta o fenótipo Pi*ZZ⁵. Uma publicação recente, sobre a prevalência dos genes e fenótipos com alelos deficientes de AAT, demonstra que em Portugal seriam de esperar 2005 (entre 1054 e 3774) indivíduos com o fenótipo Pi*ZZ⁶ (Fig. 2). Infelizmente, não há um registo dos doentes com défice de AAT em Portugal, embora tenha sido proposto e esteja em fase inicial de funcionamento o registo denominado Núcleo Alfa-Registo (NAR), lançado pela Faculdade de Medicina de Coimbra (www.naregisto.org)⁷.

O défice de AAT é ainda largamente subdiagnosticado. Num estudo publicado, verificou-se que existia um intervalo de 7,2 anos entre início de sintomas e o diagnóstico, que cerca de 43% dos doentes consultaram três médicos diferentes e 12% consultaram 6-10 médicos. Esta tendência de subdiagnóstico e atraso no mesmo não se modificou ao longo dos anos, apesar dos esforços educativos e da publicação de recomendações sobre o tema^{4,8}.

Manifestações clínicas

O défice de AAT afecta primariamente o pulmão, o fígado e, mais raramente, a pele. A nível pulmonar, predispõe para o desenvolvimento de enfisema precoce (idade média de 45 anos). Os fumadores apresentam risco acrescido, pois o fumo do tabaco leva a um aumento dos neutrófilos no pulmão (e consequentemente da elastase) e ainda os seus oxidantes vão inibir a acção da AAT, por sua vez já com níveis baixos. Os fumadores com défice de AAT vão desenvolver enfisema cerca de 10 anos mais cedo do que os não fumadores. Manifesta-se clinicamente por doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). O enfisema é de tipo panlobular, de predomínio basal, surgindo em 75-85% dos indivíduos com défice grave de AAT. Há estudos que demonstram prevalência de bronquiectasias em 45% na mesma localização do enfisema. Verifica-se um declínio acelerado do volume expiratório forçado no 1.º segundo (FEV₁), que no indivíduo não fumador é cerca de 60 ml/ano, no ex-fumador, 70 ml/ano e no fumador activo pode atingir 130 ml/ano³.

No fígado, o fenótipo Pi*ZZ pode manifestar-se por hiperbilirrubinemia conjugada neo-



Adaptado de I Blanco *et al*⁶

Fig. 2 – Estimativa da prevalência do fenótipo Pi*ZZ em diferentes países

natal, por acumulação intracelular; no entanto, a maioria é assintomática, com elevação das transaminases séricas. A cirrose pode surgir em qualquer idade, sendo mais frequente em indivíduos mais velhos, não fumadores, que não desenvolveram enfisema grave. Pode ainda manifestar-se por paniculite necrotizante e vasculite ANCA-c positiva, que são manifestações raras³.

Diagnóstico

Devemos suspeitar de deficiência de AAT na presença de³:

- Enfisema de início precoce (< 45 anos);
- Enfisema na ausência de factor de risco identificável;
- Enfisema de predomínio basal;
- Doença hepática não esclarecida;
- Bronquiectasias de etiologia não esclarecida
- História familiar de enfisema e doença hepática;
- Vasculite ANCA-c positiva;
- Paniculite necrotizante.

Perante a suspeita clínica, deve ser efectuado o doseamento sérico de AAT e, em simultâneo, da proteína C reactiva. Visto ser uma proteína de fase aguda, em situações inflamatórias pode ter um valor “falsamente” normal. Se o nível sérico for baixo, deve ser pedida a fenotipagem da AAT. Após confirmação do diagnóstico, o doente deve ser avaliado do ponto de vista funcional respiratório e radiológico.

A avaliação funcional deve englobar espirometria, pletismografia, capacidade de difusão CO (DLCO) e gasometria arterial. A avaliação radiológica deve incluir a tomografia computadorizada (TC) do tórax, com ava-

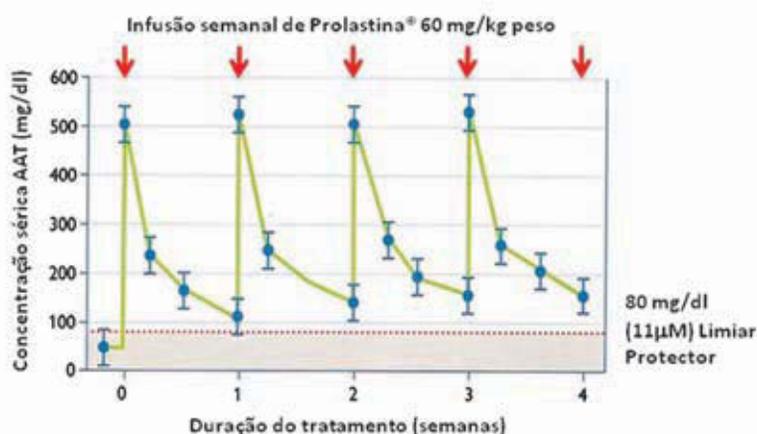
liação da densidade pulmonar através do índice de pixels (IP). O IP corresponde a uma avaliação quantitativa da densidade pulmonar. Resulta da aplicação de uma máscara de densidade na área pulmonar, em dois cortes de TC, ao nível da crossa da aorta (IP superior) e das veias pulmonares inferiores (IP inferior). É feita uma avaliação da percentagem de pixels nessa área com densidade < -910 UH, valor esse que corresponde a enfisema⁹. Pode ainda ser feita uma avaliação qualitativa, o *score* visual, que resulta de uma estimativa da percentagem de enfisema calculada em cortes de TC aos mesmos níveis do IP. Esta avaliação é subjectiva e sujeita a variabilidade interobservador⁹. Permite classificar o enfisema em graus, de acordo com a sua percentagem na área pulmonar avaliada (Grau 0 – sem enfisema; grau 1 – 1 a 25% de enfisema; grau 2 – 25 a 50%; grau 3 – 50 a 75%; grau 4 – 75 a 100%).

Tratamento

O tratamento do enfisema por défice de AAT compreende a cessação tabágica, terapêutica dirigida à DPOC segundo as normas existentes e a terapêutica de reposição com alfa-1 antiprotease humana.

A terapêutica de reposição tem como objectivo a manutenção de níveis séricos de AAT acima do limiar protector, retardando a progressão da doença.

Estudos efectuados para avaliar a eficácia clínica demonstraram uma redução da taxa de declínio do FEV₁ e da mortalidade em indivíduos com FEV₁ entre 35-65%. Esse benefício é menos evidente em indivíduos com FEV₁ < 35% e > 65%³. Existe um estudo que verificou uma diminuição da taxa de infecções respiratórias nos doentes sob tera-



Adaptado de Wewers *et al*¹²

Fig. 3 – Concentração sérica de AAT com infusões semanais de antiprotease humana

pêutica de reposição, comparando com doentes não submetidos a esta terapêutica¹⁰. A terapêutica de reposição endovenosa com antiprotease humana é neste momento o único tratamento específico aprovado para esta situação. Existem actualmente três fármacos destinados à terapêutica de reposição, a prolantina®, a zemaira® e a aralast®, que diferem entre si apenas no método de purificação e inactivação viral. A prolantina® está aprovada desde 1989, a aralast® desde 2003 e a zemaira® desde 2004. Não existem estudos comparativos de eficácia entre eles¹¹. A terapêutica com antiprotease inalada está em estudo, mas não está aprovada a sua utilização. Existe um estudo que demonstra que a deposição periférica de antiprotease atinge 60% do fármaco inalado (comparado com 2% por via endovenosa). Não existem estudos comparativos de eficácia entre as terapêuticas endovenosa e a inalada¹².

A dose recomendada é de 60 mg/kg/semana de antiprotease humana. A eficácia desta dose e a periodicidade de administração foram demonstradas em vários estudos pela

manutenção dos níveis séricos acima do limiar de protecção¹³ (Fig. 3).

Os custos desta terapêutica são elevados, cerca de 250€/ampola, contendo 1g de anti-protease humana. São necessários cerca de 50 000 a 70 000€/ano para que se possa fazer o tratamento de substituição apenas num doente, causando dificuldades financeiras aos hospitais que realizam este tipo de tratamento. A decisão de iniciar terapêutica de reposição deve assentar em rigorosos critérios de selecção dos candidatos, atendendo a que é uma terapêutica com custos elevados e para manter durante o resto da vida do doente. Os critérios exigidos são^{1,3,14}:

- Idade > 18 anos;
- AAT < 80 mg/dL;
- Não fumador ou ex-fumador (há > 6 meses);
- Obstrução brônquica estabelecida ou rápido declínio de FEV1 (> 120 mL/ano).

Estes critérios englobam os fenótipos Pi*ZZ, Pi*ZNull, Pi*Null Null e outros fenótipos associados a níveis inferiores a 80 mg/dL, nomeadamente Pi*SZ. Os fenótipos Pi*MS e Pi*MZ não são considerados candidatos a esta terapêutica, visto não apresentarem risco significativo de desenvolverem enfisema. Está contra-indicada a terapêutica de reposição em indivíduos que mantenham hábitos tabágicos e com défice de IgA, pelo risco de anafilaxia aquando da infusão de antiprotease humana, que poderá conter vestígios de IgA. Não está indicada esta terapêutica na doença hepática ou cutânea. Os efeitos adversos associados à terapêutica de reposição são raros, podendo no entanto ocorrer febre, calafrios e mal-estar generalizado, que revertem com a suspensão da perfusão. Não há registo de

Quadro II – Caracterização da população sob terapêutica de reposição com antiprotease humana no HPV

	Idade	FEV ₁ L; %	IMC	Fenótipo	Duração do tratamento
AT	52	1,10; 32	28,1	Pi* ZZ	4 anos
JP	39	3,30; 44	25,8	Pi* ZZ	4 anos
LD	50	0,84; 21	17,4	Pi* ZZ	10 anos
PM	39	4,28; 102	21,6	Pi* ZZ	4 anos
JC	57	0,71; 21	20,1	Pi* ZZ	8 anos
Média ± desvio-padrão	47,4 ± 8,0	2,15 ± 1,82; 44 ± 33,7	22,6 ± 4,3		

infecções virais, nomeadamente hepatite B ou C ou infecção pelo VIH, e apenas há registo de um pequeno número de casos de anafilaxia por formação de IgE anti-AAT¹.

Avaliação da progressão da doença e eficácia da terapêutica

A avaliação da progressão baseia-se em parâmetros clínicos, funcionais, radiológicos e bioquímicos.

O FEV₁ é um parâmetro reprodutível, sendo a sua taxa de declínio o mais utilizado nos estudos que serviram de base às recomendações ATS/ERS³. A DLCO correlaciona-se com a gravidade do enfisema, sendo também um parâmetro utilizado.

A avaliação quantitativa da densidade pulmonar por TC do tórax é feita através do IP. Esta avaliação quantitativa tem uma boa correlação com a DLCO, capacidade de exercício e qualidade de vida do doente com enfisema por défice de AAT^{9,15}.

A desmosina é um marcador inespecífico da destruição da elastina, e um doseamento elevado na urina traduziria destruição pulmonar. Os estudos efectuados não conseguiram demonstrar uma redução da desmosina urinária com a terapêutica de reposição².

Experiência do Hospital de Dia de insuficientes respiratórios (HDIR) com a terapêutica de reposição

Existem actualmente sete doentes com enfisema por défice de AAT sob terapêutica de reposição no HDIR. Foram excluídos dois doentes que à data desta revisão se encontravam sob esta terapêutica há menos de um ano. A população em estudo é constituída por cinco indivíduos do sexo masculino, todos com fenótipo Pi*ZZ, quatro ex-fumadores e um não fumador. A idade média actual dos doentes é de 47,4 ± 8 anos, com FEV₁ médio 2,15 ± 1,82 L (44 ± 33,7 %), encontrando-se sob terapêutica de reposição há 6 ± 2,8 anos (Quadro II). Quatro doentes apresentam insuficiência respiratória parcial. Encontram-se todos sob terapêutica com infusão endovenosa semanal a 60 mg/kg. Foi efectuada uma avaliação clínica, funcional e radiológica dos doentes entre 2003 e 2007. Foi avaliada a evolução clínica por observação periódica dos doentes no HDIR e registo da frequência de internamentos por exacerbação aguda da doença. Verificou-se que durante o período de tratamento houve estabilidade clínica, tendo-se registado quatro internamentos, em dois doentes. Um esteve internado três vezes nos últimos oito anos (duração da terapêutica de reposição). A avaliação funcional baseou-se na variação anual do FEV₁, na taxa de declínio do

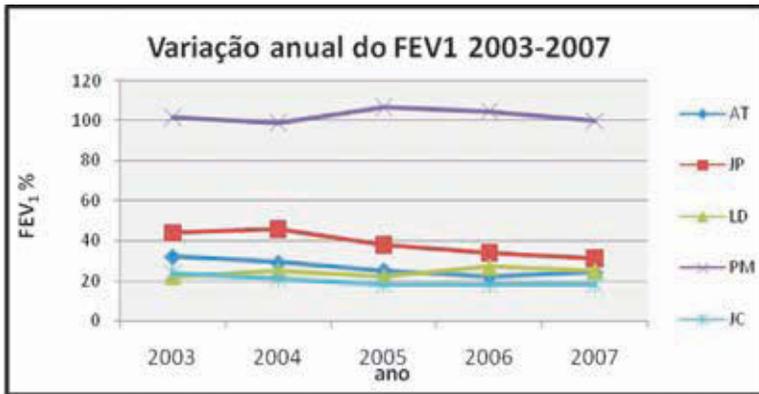


Fig. 4 – Variação anual do FEV₁ entre 2003 e 2007

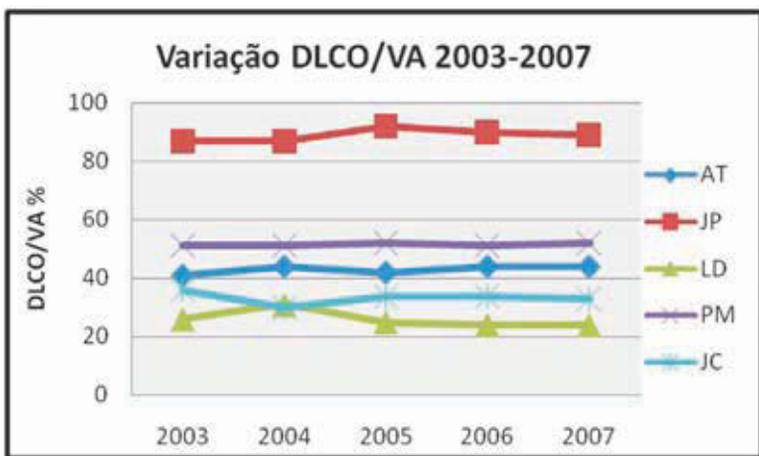


Fig. 5 – Variação anual da DLCO/VA entre 2003 e 2007

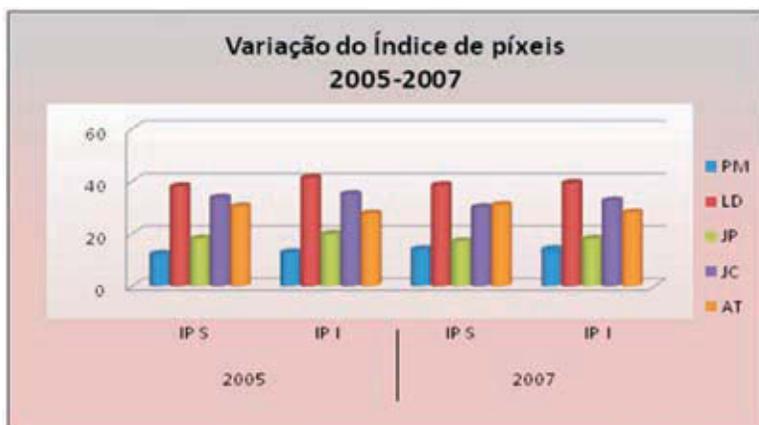


Fig. 6 – Variação do IP entre 2005 e 2007

FEV₁ e na variação anual da DLCO/VA. O declínio médio do FEV₁ antes da terapêutica de reposição foi de 79 ml/ano e após a reposição de 56 ml/ano. Foi assim possível verificar um menor declínio anual de FEV₁ após o início do tratamento (Fig. 4). Verificou-se estabilidade da DLCO/VA o que é a favor da estabilidade do enfisema (Fig. 5).

A avaliação radiológica baseou-se na avaliação do *score* visual (SV) ao longo dos anos, do índice de píxeis (IP) em 2005 e 2007 e na relação entre SV, IP, FEV₁ e DLCO/VA. Não foi calculado o IP nas avaliações radiológicas prévias a 2005, tendo sido apenas possível comparar 2005 e 2007 (Fig. 6). O SV teve agravamento em dois doentes, o que não se verificou no IP, que se manteve estável (Fig. 7). Esta variação poderá ser explicada pelo facto de, antes de 2005, o SV ter sido calculado através da observação de películas de TC e, após essa data, através da observação das imagens na consola do aparelho de TC. Foi possível verificar que o IP é maior no corte inferior, o que está de acordo com o enfisema de predomínio basal.

Assim, durante o período de tratamento verificou-se que não houve agravamento radiológico do enfisema (*score* visual e índice de píxeis). Verificou-se ainda a existência de uma relação directa entre o *score* visual e o índice de píxeis, e uma relação inversa entre o índice de píxeis e a DLCO/VA (Fig. 8).

Apesar dos custos elevados da terapêutica de reposição nos doentes com enfisema por deficiência de AAT, **a experiência do HDIR do Hospital de Pulido Valente é positiva, tendo havido benefícios clínicos, funcionais (menor declínio do FEV₁) e radiológicos.** Apesar de estar descrita na literatura uma

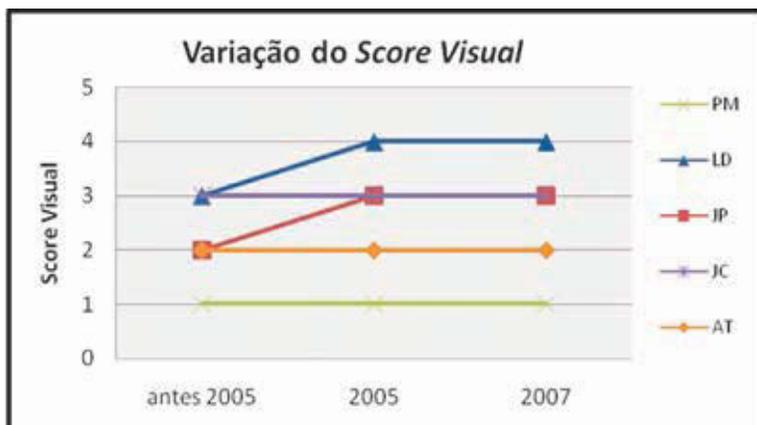


Fig. 7 – Variação do SV até 2007

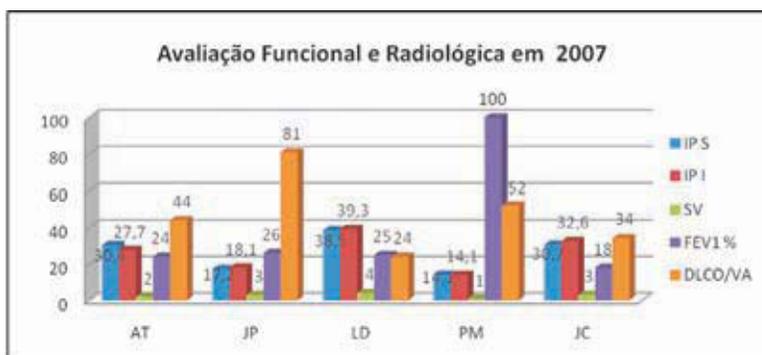


Fig. 8 – Avaliação funcional respiratória e radiológica em 2007

redução da mortalidade, ainda não foi possível fazer essa inferência na nossa pequena amostra.

O desenvolvimento do registo nacional proposto é fundamental, de forma a determinar a frequência do défice de AAT e as caracte-

rísticas desta população em Portugal, e criar recomendações, permitindo a uniformização de procedimentos. Só assim será possível reunir uma população de doentes com dimensão para participar em ensaios clínicos, nacionais e internacionais.

Bibliografia

1. Thomas K, Tobias W. Alpha-1 antitrypsin deficiency – Clinical aspects and management. *Uni-med Science* 2007.
2. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 26(5).
3. 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.
4. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha 1 – antitrypsin deficiency. A continuing problem. *Chest* 2005; 128:1989-1994.
5. 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.
6. Blancov, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of a1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77-84.
7. Marques MA. Proposta de um registo nacional de deficitários em alfa 1-antitripsina. *In XXXI Jornadas de Atualização – 2007*; 89-99. Cadeira de Pneumologia da Universidade de Coimbra, Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos HUC, Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra.
8. Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with α -1 antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128(3):1179-1186.
9. Shaker SB, Dikersen A, Bach KS, Mortensen J. Imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 4(2):143-161.
10. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency. *Chest* 2000, 118: 1480-1485.
11. Cigna Healthcare Coverage Position. Alpha-1 antiprotease inhibitor (human) (Aralast®, Prolastin®, Zemaira®). Coverage Position Number 4037.
12. Brand P, Beckmann H, Enriquez MM, *et al.* Peripheral deposition of α -1 antiprotease inhibitor using commercial devices. *Eur Respir J* 2003; 22:263-267.
13. Wewers M, Casolaro MA, Sellers SE, Swazye SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG. Replacement therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1055-1062.
14. Rovner SM, Stoller JK. Treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency. *UpToDate*®2008; www.uptodate.com.
15. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in α -1 antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001; 17: 1097-1104.
17. Prolastin®, human alpha-1 antitrypsin. Product Monograph 2007. Talecris Biotherapeutics GmbH.