



Deficiência de alfa-1 antitripsina num grupo de crianças com patologia respiratória: experiência da consulta de Pediatria/Alergologia do hospital de Vila Real

JC Fernandes Fraga, Aida Sá, Vânia Martins, Juan Calvino, António Pereira, Márcia Quaresma

Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE; Unidade de Vila Real

Resumo

Introdução: A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma doença genética frequente mas subdiagnosticada. Em Portugal não existem dados consistentes de prevalência da doença. O objectivo é a determinação da frequência e a caracterização do fenótipo de deficiência de AAT numa população pediátrica.

Métodos: Foram incluídas todas as crianças e adolescentes referenciados à consulta de Pediatria/Alergologia com patologia respiratória baixa entre Julho de 2004 e Julho de 2009. Em todos os doentes foi feito doseamento sérico de AAT. Nos doentes com défice de AAT foi efectuada imunofenotipagem e foram analisados vários parâmetros clínicos e laboratoriais.

Resultados: Foram incluídas no estudo 657 crianças. Identificaram-se 19 indivíduos com défice de AAT (2,9%), 13 (68%) do sexo masculino, com média de idade de 8.85 ± 4.82 anos. Tinham história de sibilância recorrente/asma 14 (74%) doentes, de infecções respiratórias baixas 6 (32%) doentes e de atopia 9 (47%). Quanto à história familiar, foi detectado tabagismo em 6 (32%) casos, enfisema pulmonar em idade precoce em 3 (16%) e colestase neonatal em 1 (5,3%). A imunofenotipagem permitiu detectar o alelo M, Z, S e Mmalton em, respectivamente 14 (73,7%), 15 (79,0%), 8 (42,1%) e 1 (5,3%) doentes, sendo que 10 (52,6%) dos indivíduos apresentaram o fenótipo MZ, 4 (21,1%) o fenótipo SZ, 4 (21,1%) o fenótipo MS e 1 (5,3%) o fenótipo ZMmalton.

Conclusões: A frequência de deficiência de AAT na população estudada foi de 2,9%; sendo o alelo patológico mais frequente o Z e fenótipo predominante o MZ.

Palavras-chave: alfa-1 antitripsina, imunofenotipagem, vacinação

Acta Pediatr Port 2011;42(3):99-103

Alpha-1 antitrypsin deficiency in a group of children with respiratory pathology: a paediatric/allergy out-patient clinic experience

Abstract

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AAT) is a common but underdiagnosed genetic disease. In Portugal there are no solid epidemiological data on the prevalence of the disease. This study aimed to determine the prevalence and to characterize AAT deficiency phenotype in a pediatric population.

Methods: The study included all children and adolescents referred to outpatient Pediatrics/Allergology with lower respiratory disease between July 2004 and July 2009. In all patients AAT serum assay was done. In patients with AAT deficiency phenotyping was performed and some clinical and laboratory parameters were analyzed.

Results: The study included 657 children. We identified 19 individuals with AAT deficit (2,9%), 13 (68%) males, mean age 8.85 ± 4.82 years. There was history of recurrent wheezing/asthma in 14 (74%) patients, lower respiratory infections in 6 (32%) and atopy in 8 (47%). Regarding family history, passive smoking was detected in 6 (32%) cases, pulmonary emphysema at an early age in 3 (16%) and neonatal cholestasis in one (5,3%). The study allowed to detect the allele M, Z and S, respectively in 14 (73,7%), 15 (79,0%), 8 (42,1%) and 1 (5,3%) patients. Ten (52,6%) patients had MZ phenotype, 4 (21,1%) SZ phenotype, 4 (22%) MS phenotype and 1 (5,3%) ZMmalton phenotype.

Conclusions: The frequency of AAT deficiency in our population was 2,9%; the pathological allele Z was found to occur more frequently and the MZ phenotype the most predominant.

Key-words: alpha-1 antitrypsin, phenotyping, immunization

Acta Pediatr Port 2011;42(3):99-103

Recebido: 19.01.2011

Aceite: 19.05.2011

Correspondência:

José Carlos Fernandes Fraga
Bairro da Saíssa, nº 39
5450-341 Campo de Jales
zefraga@iol.pt

Introdução

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma doença de origem genética frequente mas subdiagnosticada. Estudos epidemiológicos realizados demonstraram que a deficiência de AAT é tão frequente como a fibrose quística, afectando um em cada 2000 a 4000 indivíduos¹.

A primeira descrição formal da doença ocorreu há cerca de 40 anos, quando Laurell observou a ausência da banda alfa-1 em electroforeses de proteínas séricas de 5 doentes^{2,3}. Desde então, têm surgido avanços significativos no diagnóstico e tratamento dos indivíduos com o défice^{4,6}.

A AAT é uma glicoproteína, da superfamília dos inibidores das proteases serinas, codificada no gene SERPINA1, locus Pi, no braço longo do cromossoma 14 (14q31-32). A sua função principal é inibir a acção de algumas enzimas, como a tripsina, a elastase neutrofílica e a protease-3^{1,7}.

A deficiência de AAT é uma doença hereditária autossómica co-dominante. Estão descritos mais de 100 alelos, sendo os mais frequentes classificados pela mobilidade electroforética em categorias^{7,8}.

O Quadro I mostra as variantes mais frequentes, as mutações e a apresentação clínica associadas.

Quadro I – Alelos frequentemente relacionados com deficiência de alfa-1 antitripsina, mutações envolvidas e apresentações clínicas associadas⁷

Alelos	Tipo de mutação	Patologia(s) associada(s)
Alelos deficientes		
S	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar
Z ^a	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
Mmalton	Deleção (3 pares de bases)	Pulmonar, hepática
Siiyama	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
Alelos nulos		
QO (subtipos)	Deleção ou substituição	Pulmonar, hepática?
Alelos disfuncionais		
Pittsburgh	Substituição (1 par de bases)	Diátese hemorrágica

^aO alelo Z é deficiente e também disfuncional.

A AAT é produzida principalmente no fígado e nos pulmões exerce a sua função antielastolítica⁴. O mecanismo inibitório ocorre por meio de ligação entre a molécula de AAT e a protease. No processo de inibição, ocorre a destruição de uma molécula de AAT para cada protease inibida, de modo que existe uma perda de moléculas de AAT. Apesar disso, em condições fisiológicas, existe um excesso de AAT nos pulmões, o que garante protecção frente à acção elastolítica da elastase neutrofílica⁹.

As variantes com a mutação Z são as que mais vezes provocam doença (cerca de 95% dos casos)⁷. A mutação determina alterações conformacionais na proteína, promovendo a polimerização e acumulação nos hepatócitos^{10,11}, com consequente redução dos níveis séricos, condicionando doença hepática e pulmonar.

A nível pulmonar, a lesão resulta do aumento dos factores agressores (tabagismo, infecções, ocupacionais) e/ou da redução dos mecanismos protectores (níveis de AAT), com desvio no equilíbrio em favor da ocorrência de dano tecidual pulmonar¹. Alguns estudos evidenciaram que indivíduos com níveis séricos de AAT inferiores a 50 ou 80 mg/dL (dependendo do método utilizado) parecem estar especialmente vulneráveis ao desenvolvimento de enfisema¹², sugerindo a ideia da existência de um “limiar protector” nessa ordem¹⁴. Por outro lado, o tabagismo reduz a acção da AAT como antiprotease em cerca de 2000 vezes¹³, o que o torna o factor evitável mais importante para o desenvolvimento de enfisema.

A maioria dos doentes é identificada a partir da investigação de sintomas respiratórios, e em apenas 3% dos casos o diagnóstico se deve à doença hepática¹⁴.

Outro facto importante é o intervalo entre o início dos sintomas e a identificação da doença, que pode ser de oito anos ou mais, com consequências irreparáveis no prognóstico¹⁵.

O Quadro II mostra a relação entre o fenótipo e as manifestações clínicas. Verifica-se também que indivíduos heterozigotos podem apresentar risco aumentado de enfisema.

Quadro II – Principais fenótipos de alfa-1 antitripsina, níveis séricos relacionados e risco associado para desenvolvimento de doença pulmonar e hepática⁵

Fenótipo	Nível sérico de alfa-1 antitripsina mg/dL	Nível sérico de alfa-1 antitripsina µmol/L	Risco de enfisema ^a	Risco de hepatopatia ^a
MM	103-200	20-39	Sem aumento	Sem aumento
MS	100-180	19-35	Aumento?	Sem aumento
SS	70-105	14-20	Aumento?	Sem aumento
MZ	66-120	13-23	Possível leve aumento	Leve aumento
SZ	45-80	9-15	Leve aumento	Leve aumento
ZZ	10-40	2-8	Alto risco	Alto risco
Nulo	0	0	Alto risco	Sem aumento

^aQuando comparados à população normal.

A apresentação clínica pulmonar (enfisema) é semelhante à da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Quando comparada com a DPOC de origem tabágica, na deficiência de AAT as manifestações têm um início mais precoce^{1,14}. Aos 40 anos, cerca de 60% dos indivíduos não fumadores com fenótipo PiZZ são sintomáticos; nos fumadores, os sintomas surgem 10 anos mais cedo⁵.

O doseamento de AAT é feito através de métodos quantitativos comercialmente disponíveis, que estão representados no Quadro III, assim como os valores normais de referência^{4,16}.

Apesar de diferentes concentrações séricas de AAT sugerirem determinados fenótipos, a presença de níveis baixos de AAT deve ser seguida de estudo de imunofenotipagem (por focagem isoeléctrica) para confirmação do diagnóstico.

Existe ainda o diagnóstico a nível molecular (genotipagem), mas este é um método utilizado excepcionalmente, em situações cujos níveis séricos de AAT e o fenótipo identificado são discrepantes e para a identificação de variantes raras ou estudo de novas variantes⁵.

Quadro III – Métodos utilizados para o doseamento sérico de alfa-1 antitripsina*

Método	Valores normais
Teste padrão purificado (NHLBI) ^a	20-53 µmol/L
Nefelometria	88-120 a 200-220 mg/dL
Imunodifusão radial	150-200 a 350-400 mg/dL

*NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute

Além do tratamento usual para DPOC, existe actualmente terapêutica específica com infusão de concentrados de alfa-1 antitripsina. Essa terapia de reposição, aparentemente segura, ainda não teve a eficácia clínica definitivamente comprovada e o custo-efectividade também é um tema controverso e ainda pouco abordado. Tal como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁷, a atitude actual passa sobretudo pela prevenção do desenvolvimento de DPOC secundária à deficiência de AAT, com medidas de evicção tabágica, vacinação contra o vírus *influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* e optimização da qualidade de vida dos indivíduos.

Objectivos

Foi objectivo determinar a frequência e caracterizar o fenótipo de deficiência de AAT numa população pediátrica com patologia respiratória baixa.

Material e métodos

O estudo incluiu todas as crianças e adolescentes referenciados à consulta de Pediatria/Alergologia entre Julho de 2004 a Julho de 2009 com patologia respiratória baixa e que foram submetidas a doseamento de AAT.

Patologia respiratória baixa foi definida como a presença de pelo menos um dos seguintes problemas: sibilância recorrente, asma e/ou infecções respiratórias baixas de repetição.

O doseamento de AAT sérica foi efectuado pelo método de nefelometria, utilizando-se o equipamento IMAGE Immunochemistry System (Beckman Instruments®, Inc., Fullerton, CA, EUA). Os valores de referência de normalidade para este teste e com este equipamento estão entre 88 e 144 mg/dL.

Do grupo inicial seleccionou-se o subgrupo daqueles que apresentaram valores séricos de AAT inferiores a 88mg/dL, e sobre o qual incide a restante análise. Em todos os doentes do subgrupo foi efectuada imunofenotipagem para AAT, por técnica de focagem isoeléctrica¹⁸, e foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, patologia, nível sérico de AAT, atopia, história de tabagismo passivo e/ou activo, fenótipo e história familiar de doença pulmonar, hepática ou deficiência de AAT. As provas de função respiratória não foram incluídas no presente estudo.

Foi criada uma base de dados, em folha de cálculo Excel® (Microsoft Office 2007®), onde foi inserida e analisada a informação obtida.

Resultados

Foram incluídas no estudo 657 crianças com patologia respiratória baixa que foram sujeitas a doseamento de AAT. Identificaram-se 19 doentes (2.9%) com valores séricos de AAT inferiores a 88mg/dL, 13 do sexo masculino (68%), sendo a média de idades de 8.96 ± 4.82 anos, com uma idade mínima de 9 meses e uma máxima de 17 anos.

Tinham história de sibilância recorrente e/ou asma, infecções respiratórias baixas de repetição e atopia, 74% (14/19), 32% (6/19) e 47% (9/19) dos doentes, respectivamente. Tabagismo passivo estava presente em 32% (6/19) da amostra.

Na história familiar de doença observou-se que 16% (3/19) tinha pelo menos um familiar com enfisema pulmonar em idade precoce, 5.3% (1/19) tinha um familiar com doença hepática neonatal (colestase neonatal) e 5.3% (1/19) tinha familiares com deficiência de AAT conhecida (Pi*ZZ).

Todos os doentes (100%) do subgrupo em estudo (valores de AAT inferiores a 88mg/dL) apresentavam fenótipos com pelo menos um alelo patológico. O alelo Z foi detectado em 15 dos 19 doentes (79,0%), o alelo S em 8 doentes (42,1%) e o alelo Mmalton em 1 doente (5,3%) (Quadro IV).

Quadro IV – Frequência alélica nos doentes do subgrupo em estudo (valores de alfa-1 antitripsina inferiores a 88mg/dL) (n=19)

Alelo	Nº	%
M	14	77,8
Z	14	77,8
S	8	44,4
Mmalton	1	5,3

No grupo estudado, 52,6% (10/19) dos indivíduos apresentaram o fenótipo MZ, 21,1% (4/19) o fenótipo SZ, 21,1% (4/19) o fenótipo MS e 5,3% (1/19) o fenótipo ZMmalton.

A relação entre os valores médios de concentração sérica de AAT e o fenótipo encontra-se descrita no Quadro V. Verificou-se que indivíduos portadores do alelo S ou Z, isoladamente, apresentaram valores médios de AAT superiores quando comparados com os indivíduos portadores de dois alelos patológicos.

Quadro V – Valores da concentração de alfa 1-antitripsina vs. fenótipo

Fenótipo	AAT (mg/dL) média	AAT (mg/dL) mínimo	AAT (mg/dL) máximo
SZ	65	40	78
MZ	76,5	56	87
MS	79,5	56	87
ZMmalton	33	33	33

Em todas as crianças e adolescentes foram implementadas medidas de evicção tabágica e proposta imunização para o vírus *Influenzae* e para o *Streptococcus pneumoniae*.

Discussão

A frequência de deficiência de AAT no grupo de doentes com patologia respiratória baixa foi de 2,9%, valor semelhante ao encontrado na literatura¹ para a prevalência da doença. No entanto, o presente estudo não apresenta características de um estudo de prevalência pelo que não se pode extrapolar para a população em geral.

Verificou-se maior prevalência do fenótipo Pi*MZ (em 52,6% dos casos) e do alelo Z (em 80% dos casos). Estes resultados não estão concordantes com os de de Serres, realizados na Península Ibérica, que apontam o fenótipo Pi*MS e o alelo S como os mais frequentes¹⁹. Esta discrepância pode ser explicada pela diferença nos critérios de selecção, sendo que de Serres estudou a população em geral, e por esse motivo estes resultados não são representativos da população portuguesa.

As implicações clínicas da deficiência de AAT, sobretudo na forma heterozigótica, ainda não estão totalmente esclarecidas. O subdiagnóstico tem sido uma importante limitação no estudo do défice. No entanto, existem países que já deram o primeiro passo com a criação do Registo Internacional de AAT²⁰.

Também existem países, como a Suécia e alguns estados dos EUA, que incluíram na política de saúde infantil o rastreio universal neonatal da deficiência. Esta atitude vai contra as indicações actuais da (American Thoracic Society/European Respiratory Society) ATS/ERS para quantificação dos níveis séricos de AAT (Quadro VI)⁴.

Quadro VI – Indicações da American Thoracic Society/European Respiratory Society para quantificação dos níveis séricos de alfa 1-antitripsina

- Enfisema de início precoce (menos de 45 anos)
- Enfisema na ausência de exposição a factores de risco conhecidos (tabagismo, factores ocupacionais)
- Enfisema predominantemente basal
- Caso de deficiência de alfa-1 antitripsina confirmado na família
- História familiar de enfisema, dispneia e tosse, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite
- Todos os indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica
- Pacientes com asma cujos testes de função respiratória não normalizam apesar de tratamento adequado
- Adultos com bronquiectasias de etiologia desconhecida
- Doença hepática de etiologia desconhecida
- Paniculite necrosante
- Vasculite associada à presença de ANCA +
- Confirmação de ausência de banda alfa-1 em electroforese de proteínas séricas

No período de tempo considerado, a maioria dos doentes com patologia respiratória baixa que foram referenciados à consulta de Pediatria/Alergologia fizeram o doseamento de AAT. Os argumentos para esta atitude sistemática de rastreio, apesar de muito controversa, e a amostra ser pequena, prendem-se com os seguintes factos:

– o doseamento de AAT é feito através de uma técnica laboratorial simples, acessível, rápida e de baixo custo;

– o diagnóstico precoce, nomeadamente em idade pediátrica, permite modificar comportamentos susceptíveis de agravar o risco de doença pulmonar, sobretudo o tabagismo, que se sabe ser o principal factor de risco para o desenvolvimento de enfisema nestes doentes^{4,21-23}. De facto, por um lado existem estudos que demonstraram que o rastreio neonatal permite diminuir a prevalência de tabagismo activo neste grupo de doentes²³⁻²⁷. Por outro lado, existem estudos que mostram baixas taxas de cessação tabágica em indivíduos com deficiência de AAT que já eram fumadores aquando do diagnóstico;

– o diagnóstico precoce permite aos médicos assistentes monitorizar e tratar adequadamente estes doentes^{1,4}. Além disso, também parece evitar efeitos psicossociais negativos associados ao diagnóstico e intervenção tardios²⁸.

No que diz respeito ao doente asmático, o doseamento sérico de AAT parece ser ainda mais importante. É o que demonstrou um estudo recente²⁹ que concluiu que doentes portadores de dois alelos deficientes de AAT têm maior probabilidade de desenvolver asma, dado que 50% desses indivíduos apresentaram reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo em provas de função respiratória e 22% preencheram critérios de diagnóstico de asma, quando comparados com os 4.5% dos controlos (p<0.05).

Tal como recomendado pela OMS, em todas as crianças com deficiência de AAT foram reforçadas as medidas de evicção tabágica e foi proposta a vacinação anual contra o vírus *influenzae* e vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, medidas estas, que tal como está demonstrado no mesmo documento, podem adiar e minimizar o impacto da doença na qualidade de vida dos doentes.

Se por um lado são necessários estudos mais amplos e multicêntricos, para determinar a frequência das principais mutações associadas à deficiência de AAT, por outro, seria interessante a realização de estudos prospectivos que avaliassem o impacto que o diagnóstico precoce teria na prevenção de complicações e na qualidade de vida deste grupo de doentes.

Referências

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365: 2225-36.
2. Kuzemko JA. Chopin's illnesses. *J R Soc Med* 1994;87:769-72.
3. Carrell RW. What we owe to alpha(1)-antitrypsin and to Carl-Bertil Laurell. *COPD* 2004;1:71-84.
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.
5. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
6. Costa X, Jardí R, Rodriguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J* 2000;15:1111-5.
7. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-64.

8. Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:904-9.
9. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1494-8.
10. Dafforn TR, Mahadeva R, Elliott PR, Sivasothy P, Lomas DA. A kinetic mechanism for the polymerization of alpha1- antitrypsin. *J Biol Chem* 1999;274 :9548-55.
11. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998;53: 501-5.
12. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154 (6 Pt 1):1718-25.
13. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, Straus SD, Crystal RG. Z-type alpha 1-antitrypsin is less competent than M1-type alpha 1-antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987;80:1366-74.
14. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004;59:441-5.
15. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005;128:1989-94.
16. Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF, Hubbard RC, Fells GA, Crystal RG. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes. *Chest*. 1991;100:703-8.
17. Alpha-1 Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997, 75: 397-415.
18. Rocha J, Pinto D, Santos MT, Amorim A, Amil-Dias J, Cardoso-Rodrigues F, Aguiar A: Analysis of the allelic diversity of a (CA)_n repeat polymorphism among alpha-1-antitrypsin gene products from northern Portugal. *Hum Genet* 1997; 99: 194-8.
19. 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.
20. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P; Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007;29:582-6.
21. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1998;87:1120-4.
22. 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.
23. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha 1- antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007;62:806-13.
24. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M Jr. Lung function in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994;83:1170-3.
25. Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr* 1996;85:1207-12.
26. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1990;116:248-51.
27. Bernspang E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2007;101: 1971-6.
28. Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med* 1994;61:461-7.
29. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M, Grieco MH, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:68-74.