

Déficit de alfa-1 antitripsina

JOSÉ ANTONIO SOLÍS HERRUZO Y PABLO SOLÍS MUÑOZ
Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España.

La deficiencia de alfa-1 antitripsina (α_1 AT) es un trastorno hereditario codominante, frecuente entre caucásicos, originado por mutaciones del gen de la α_1 AT que cursa con tasas bajas de α_1 AT en suero y que se manifiesta clínicamente por enfisema pulmonar y hepatopatía crónica.

Etiopatogenia, fisiopatología y etiopatogenia

La α_1 AT es una glucoproteína inhibidora de las serina proteasas, que es producida por los hepatocitos y, en menor cuantía, por los monocitos de la sangre y los neutrófilos broncoalveo-

lares¹⁻³. Es una proteína reactante de fase aguda, por lo que su producción puede quintuplicarse en los procesos inflamatorios, tumorales, embarazo y con la toma de anticonceptivos orales. Se han descrito más de 100 variantes de esta proteína resultantes de otras tantas mutaciones en el gen *SERPINA1* o *PI*, pero, afortunadamente, la mayoría de ellas carecen de significación clínica; son las llamadas *variantes genéticas normales* (PiM). Otras variantes determinan que esta proteína no se detecte en la sangre; son las *variantes alélicas nulas* (Pi_{null}). En un punto intermedio se encuentran las *variantes alélicas deficientes* (PiS y PiZ), que pueden provocar enfisema pulmonar o enfermedad hepática. Finalmente, hay *variantes alélicas disfuncionales*, en las que la concentración de α_1 AT es normal pero su actividad es baja. La mayoría de individuos con enfermedad clínica son homocigotos nulos, Z o S (ZZ, SS) o heterocigotos MS, MZ, SZ. Según su movilidad electroforética, estas variantes alélicas se pueden diferenciar en variante normal (α_1 AT-M), que tiene una movilidad electroforética media, y las variantes α_1 AT-S y α_1 AT-Z, cuya movilidad electroforética es lenta o muy lenta, respectivamente.

La variante alélica PiZ, responsable de la α_1 AT-Z (Glu342Lys), se encuentra en uno de cada 1.800 nacidos vivos en países del norte de Europa y América. Los portadores de dicha mutación de forma homocigótica (PiZZ) tienen tasas de α_1 AT en suero del 10-15% de lo normal. Las mutaciones responsables de las variantes PiM_{malton}, PiM_{duarte}, PiM_{heerlen}, PiM_{procida}, o Pi_{null} se asocian con concentraciones séricas de α_1 AT del 0 al 15% de las normales. En la variante PiS o α_1 AT-S (Glu264Val), frecuente en el área mediterránea, la concentración en suero desciende al 60% de lo normal y su repercusión clínica es nula.

El principal sustrato de la α_1 AT es la elastasa de los neutrófilos, aunque puede también inactivar a otras proteasas. Mediante esta inactivación enzimática, la α_1 AT protege a los alvéolos pulmonares de su destrucción por la elastasa de los neutrófilos broncoalveolares. En ausencia de α_1 AT en sangre o cuando sus concentraciones son muy bajas, las paredes alveolares se encuentran desprotegidas frente a estas enzimas y se produce la destrucción del tejido pulmonar, lo que se sigue de enfisema panlobulillar y bronquiectasias. En los fumadores, esta destrucción pulmonar es más rápida. Además, la α_1 AT polimerizada se comporta como proinflamatoria y contribuye a la destrucción pulmonar^{4,5}.

La mutación PiZ impide el correcto plegamiento de la α_1 AT, determina su retención y polimerización en el retículo endoplásmico celular y su ausencia en el medio extracelular^{1,6}. Estos polímeros se visualizan en los hepatocitos como inclusiones PAS positivas⁷ y se relacionan con las lesiones, ya que inducen apoptosis y autofagia de los hepatocitos^{8,9}. Por ello, son las variables alélicas con mayor tendencia a originar polímeros

Puntos clave

El déficit de alfa-1 antitripsina (α_1 AT) es un trastorno genético codominante que se debe a la existencia de variantes alélicas en el gen de la α_1 AT (SERPINA1 o PI) que producen una concentración o función deficiente de dicha enzima y que se asocian a enfisema pulmonar y a hepatopatía crónica.

Las manifestaciones respiratorias (enfisema, asma y bronquiectasias) se relacionan con una concentración insuficiente de α_1 AT y un predominio de su principal sustrato, la elastasa de los neutrófilos, la cual es causante de las lesiones pulmonares. Sin embargo, las lesiones hepáticas (hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma) se relacionan con la el plegamiento y polimerización de la α_1 AT en el retículo endoplásmico, las cuales aparecen como inclusiones PAS positivas en la biopsia e inducen apoptosis y autofagia de los hepatocitos.

El diagnóstico ha de descartarse en pacientes con hepatopatía de origen no aclarado, enfermedad pulmonar asociada y en casos de hepatitis neonatal o ictericia prolongada. Los valores de α_1 AT < 40 mg/dl no deben sugerir la presencia de variantes alélicas graves, como PiZZ o PiNull, aunque pueden ser falsamente normales en caso de inflamación o embarazo.

Los tratamientos recomendados en la enfermedad pulmonar por déficit de α_1 AT, como la supresión del tabaco, los broncodilatadores o la administración de α_1 AT en aerosol o intravenosa, benefician poco a las alteraciones hepáticas, que se deben a la polimerización de α_1 AT en los hepatocitos. Las medidas actuales se basan en la administración de sustancias que eviten dicha polimerización, como el glicerol o el fenilbutirato, el tratamiento de las complicaciones y el trasplante hepático.

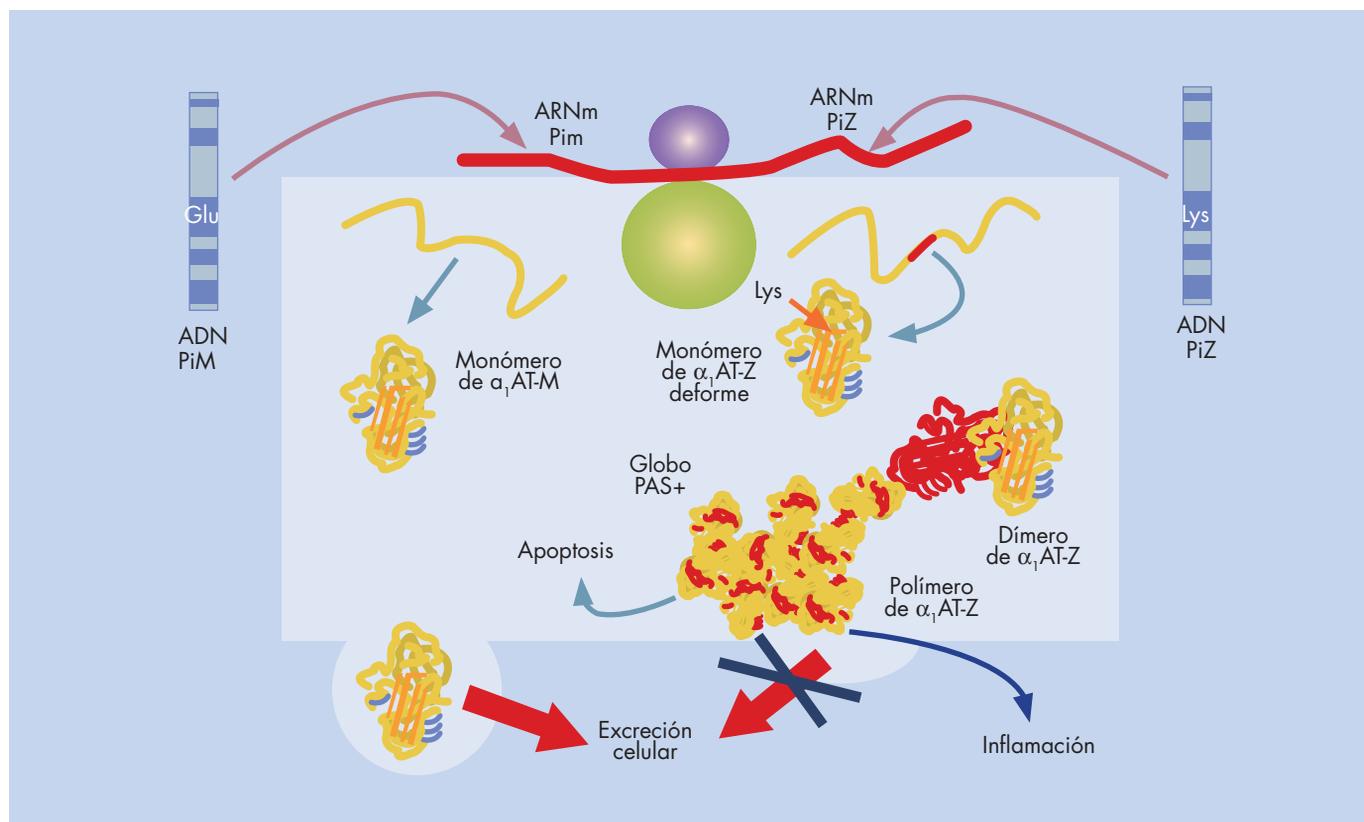


Figura 1. El ARNm de la α_1AT-M determina la formación de un polipéptido que se va plegando hasta formar un ovillo que sale del retículo rugoso y pasa al aparato de Golgi antes de ser excretado al exterior y pasar a la sangre. Los monómeros de α_1AT resultantes de la expresión del alelo PiZ tienen una morfología diferente a la de los monómeros derivados del alelo PiM. En su superficie hay una depresión en la que se engarza el asa de otro monómero, dando lugar, primero, a un dímero y, luego, a grandes polímeros. Éstos no pueden salir del retículo endoplásmico, quedan retenidos en él y son visibles microscópicamente en forma de globos PAS positivos. Su presencia contribuye a la degeneración y muerte de los hepatocitos por apoptosis y estimulan la respuesta inflamatoria. Los polímeros son visibles microscópicamente en forma de globos PAS positivos. La formación de estos polímeros es esencial para que haya hepatopatía, por ello, sólo las mutaciones que favorecen la formación de estos polímeros de α_1AT-Z son las que se asocian a lesión hepática.

(homocigotos PiZZ, PiM_{malton}, PiS_{iiyama}, PiM_{heerlen}, PiM_{procida}, heterocigotos PiSZ) los que más se asocian con lesiones hepáticas. No obstante, sólo el 10-15% de los sujetos PiZZ tiene hepatopatía clínica antes de los 20 años de edad. Entre los factores que contribuyen a la aparición de lesiones hepáticas se encuentran todos aquellos, ambientales o genéticos, que estimulan la síntesis de α_1AT defectuosa o que retrasan su degradación (infecciones, fiebre)¹⁰.

La deficiencia de α_1AT es una de las enfermedades hereditarias más frecuente entre los caucásicos. Se estima que en el mundo hay unos 116 millones de portadores de PiMS y PiMZ y 3,4 millones de personas con alelos deficientes. Los alelos PiS o PiZ se encuentra en el 25% de la población ibérica y en el 7% de la nórdica europea¹¹, pero el homocigoto PiZZ se halla en 1 de cada 9.069 habitantes y el doble heterocigoto (PiSZ) en 1 de cada 426 españoles. Un estudio epidemiológico realizado a escala mundial ha revelado que los alelos PiS y PiZ pueden encontrarse en todos los países y razas¹¹. En un estudio poblacional realizado en Suecia se hallaron 122 homocigotos ZZ entre 200.000 nacidos, es decir, 1 de cada 1.639¹². No obstante, el número de pacientes que desarrolla enfermedad clínica es mucho menor, quizá, no más del 10-35%.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de α_1AT origina, principalmente, manifestaciones hepáticas y respiratorias. La frecuencia y gravedad clínica de estas manifestaciones dependen de la variante genética, el carácter homo o heterocigótico y la presencia de factores asociados. Los síntomas pulmonares y hepáticos son constantes en los individuos con variantes nulas, son muy frecuentes en los portadores de α_1AT-ZZ o α_1AT-SZ , ocasionales en los α_1AT-SS y muy raras en los heterocigotos de un alelo normal y otro anormal¹³.

Manifestaciones hepáticas

Una minoría de niños homocigotos de variantes alélicas que provocan la polimerización de la α_1AT (Z, M_{malton}, S_{iiyama}) desarrollan un cuadro de *hepatitis neonatal* hacia la cuarta-octava semana de la vida, con ictericia prolongada, hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de las transaminasas y hepatomegalia. Tras unas semanas de evolución, este cuadro desaparece y es raro que al año de edad persistan signos clínicos de enfermedad hepática. No obstante, en algunos niños esto no ocurre, y el cuadro progresa hasta cirrosis hepática. En otros casos, el cuadro clínico y

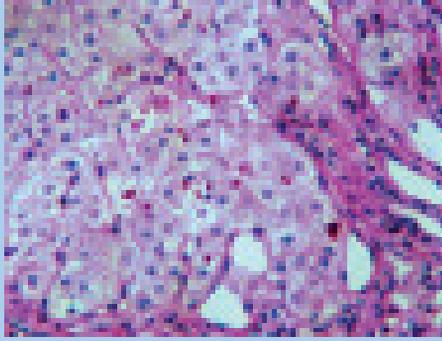


Figura 2. Tinción PAS positiva en un paciente con cirrosis hepática por deficiencia de α_1 AT. Son evidentes las inclusiones intrahepatocitarias, globulosas, PAS positivas y resistentes a la diastasa, preferentemente en los hepatocitos más próximos a los septos fibrosos.

analítico es el de una *colestasis*. En ellos, se suelen encontrar lesiones en el epitelio biliar y desaparición de los conductos biliares en los espacios porta, por lo que la lesión se puede confundir con la de una atresia biliar¹⁴.

La deficiencia de α_1 AT puede pasar desapercibida hasta la edad adulta, pasados los 50 años de edad, cuando la enfermedad hepática se encuentra ya en fase de cirrosis descompensada y terminal. Por lo que la supervivencia puede ser muy corta y fallecer en los próximos 2 años.

La historia natural de la enfermedad se conoce sólo parcialmente. En el estudio poblacional de Suecia se siguió la evolución de los 170 recién nacidos portadores del alelo Z. Inicialmente, el 11,7% presentaba un cuadro de colestasis prolongada, algunos de ellos con signos de hepatopatía grave, y el 10,8% diversos cambios que indicaban la presencia de hepatopatía. Cuando estos enfermos fueron controlados a los 6 meses de edad, se hallaron alteraciones analíticas en el 60% de los niños PiZZ y en el 4,5% de los PiZS¹². A los 16 años, se encontraron alteraciones analíticas hepáticas en el 17% de los PiZZ y en el 8% de los PiZS, pero 5 PiZZ y 1 PiSZ habían fallecido en la primera infancia, 2 de ellos por cirrosis hepática. Diez años más tarde, se les ha vuelto a estudiar, pero los cambios que se encontraron fueron escasos. Sólo el 13% de los PiZZ y de los PiZS seguía con algunos cambios analíticos leves en la alanina aminotransferasa (ALT) o en la gammaglutamil transpeptidasa (GGT)¹⁵. En otro estudio que incluyó a 246 sujetos PiZ seguidos durante 11 años, se halló cirrosis en el 11,8% de los casos y carcinoma hepatocelular en el 3,3%. Este tumor se descubre en el 34% de los cirróticos por deficiencia de α_1 AT. Estos estudios indican que, en general, la colestasis prolongada de la infancia debida a deficiencia de α_1 AT tiene buen pronóstico. No obstante, hay pacientes que desarrollan una enfermedad hepática grave, incluida la cirrosis y el cáncer hepático. El riesgo de este tumor, existente en todas las variantes genéticas que forman polímeros en el interior de los hepatocitos, no parece existir en las personas heterocigotas PiMZ.

Es posible que los heterocigotos PiMZ también desarrollen enfermedad hepática¹⁶, ya que entre los trasplantados por cirrosis criptogenéticas es frecuente hallar estos heterocigotos.

Manifestaciones

Manifestaciones respiratorias

Cuando las tasas en sangre de α_1 AT son < 80 mg/dl, se puede esperar que a partir de los 30-40 años de edad los enfermos presenten enfisema¹⁷, disnea de esfuerzo, tos, expectoración, asma y, eventualmente, bronquiectasias. Este cuadro progresa hasta la insuficiencia respiratoria crónica. Las infecciones respiratorias, el tabaco y la contaminación ambiental aceleran este proceso, por lo que la supervivencia de los homocigotos ZZ y SS fumadores es de 10 a 15 años menor (48-52 años) que en los no fumadores (60-68 años). El enfisema en estos pacientes tiene unas características especiales: a) se desarrolla antes de los 50 años, e incluso en la infancia; b) predomina en las bases pulmonares; c) tiene un carácter panacinar, y d) tiene un gran componente inflamatorio⁵.

Las pruebas de función pulmonar están alteradas, y hay un aumento de la capacidad pulmonar total y una alteración de la difusión de los gases por la destrucción del parénquima pulmonar. El descenso del VEF₁ se utiliza para establecer la gravedad de la lesión pulmonar.

Otras manifestaciones

La deficiencia de α_1 AT se ha hallado también en asociación con otras enfermedades, incluida la paniculitis, la vasculitis, el síndrome nefrótico, los aneurismas intracraneales, la hemocromatosis hereditaria y la enfermedad celíaca.

Paniculitis necrosante. En raras ocasiones, los pacientes con déficit de α_1 AT presentan nódulos cutáneos profundos, múltiples, dolorosos, fiebre, náuseas y vómitos. La biopsia cutánea muestra la presencia de necrosis y un intenso infiltrado neutrofílico. Estas lesiones se producen por las enzimas proteolíticas liberadas por los neutrófilos que no son inhibidas por la α_1 AT.

Vasculitis. Se han descritos varios síndromes vasculíticos asociados al déficit de α_1 AT como la púrpura de Schönlein-Henoch, la neuropatía IgA o la granulomatosis de Wegener, relacionados, quizá, con el efecto proinflamatorio de los polímeros de α_1 AT.

Diagnóstico

El déficit de α_1 AT se debe descartar en todo paciente con hepatopatía crónica de causa no aclarada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en especial si hay antecedentes familiares de estas enfermedades. En el período neonatal se debe considerar en los casos de hepatitis neonatal y de ictericia prolongada. La presencia de unos valores séricos < 120 mg/dl apoyan el diagnóstico, aunque enfermedades que cursen con pérdida grave de proteínas son causa de falsos positivos. Las concentraciones en plasma de 75-100 mg/dl deben hacer pensar en la variante PiSZ, las < 40 mg/dl en la variante

PiZZ o Pi_{null}. No obstante, los valores de α_1 AT pueden ser falsamente normales en caso de infección o embarazo. El diagnóstico se debe confirmar por electroforesis y por la búsqueda de mutaciones mediante PCR.

La biopsia hepática es característica por la presencia, en hepatocitos periportales, de glóbulos redondeados u ovals, eosinófilos, que se tiñen con PAS y que son resistentes a la acción de la diastasa. Mediante técnicas de inmunofluorescencia se puede confirmar que los glóbulos PAS positivos están formados por polímeros de α_1 AT. Se trata de lesiones que no son totalmente específicas, ya que ocasionalmente se pueden encontrar en otras hepatopatías (hepatopatía alcohólica, hepatitis virales, autoinmunes).

Prevención y tratamiento

En todos los pacientes se debe recomendar la *supresión completa del tabaco*. Una vez instaurada la enfermedad hay pocos tratamientos específicos. Por supuesto, las *infecciones respiratorias* se deben prevenir, y tratar precozmente y enérgicamente con antibióticos. En algunos pacientes, puede estar justificado el empleo de *broncodilatadores* y *oxigenoterapia* crónica. Los *corticosteroides* inhalados no han demostrado que sean eficaces. Se ha recomendado la administración de α_1 AT intravenosa (60 mg/kg/semana)¹⁶ o en aerosol, ya que aumenta las concentraciones en plasma y en esputo, y pudiera enlentecer la pérdida anual de VEF₁. Su administración en forma pegilada es prometedora, ya que asegura una vida media más prolongada¹⁸. Las indicaciones del *trasplante pulmonar* por déficit de α_1 AT son las mismas que para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de otras etiologías.

Ninguno de estos tratamientos favorece a la enfermedad hepática de estos pacientes, ya que no influyen sobre la polimerización y acumulación de la α_1 AT en los hepatocitos¹. Por ello, frente a estas lesiones sólo se puede actuar previniendo y tratando las complicaciones hepáticas que puedan surgir. Si ello no es posible, el *trasplante hepático* es una opción para los pacientes con hepatopatía terminal. La supervivencia al año (90%) y a los 5 años (80%) es alta. Se ha demostrado que tras el trasplante aumentan las concentraciones séricas de α_1 AT y mejora la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las estrategias actuales está dirigida a evitar la polimerización y a facilitar la salida de α_1 AT al exterior. Con esta finalidad se han empleado determinados péptidos sintéticos¹⁹ y moléculas "chaperonas" o "acompañantes" que se unen a la α_1 AT e impiden su polimerización. A pesar de que varios estudios en ratones transgénicos han demostrado que el glicerol o el 4-fenilbutirato, entre otras moléculas, producen un aumento de la excreción hepática de α_1 AT y de sus concentraciones séricas²⁰, un estudio piloto realizado en enfermos no ha demostrado que sean de utilidad²¹. No obstante, se buscan moléculas similares que puedan ser más eficaces.

La *terapia génica* y el *trasplante de hepatocitos* abren nuevas expectativas en la prevención y tratamiento de esta deficien-

cia²²⁻²⁴. Si se demostrara su utilidad, serían los enfermos con enfermedad pulmonar los que preferentemente se podrían beneficiar de ella²⁵.

Bibliografía



1. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology*. 2007;45:1313-23.
2. Köhlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
3. Stoller JK, Aboussouan LS. α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-36.
4. Lomas DA. The selective advantage of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1072-7.
5. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166:377-86.
6. Perlmutter DH. Liver injury in alpha-1 antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. *J Clin Invest*. 2002;110:1579-83.
7. Purkayastha P, Klemke JW, Lavender S, Oyola R, Cooperman BS, Gai FI. Alpha-1 antitrypsin polymerization: a fluorescence correlation spectroscopic study. *Biochemistry*. 2005;44:2642-9.
8. Teckman JH, An JK, Blomenkamp K, Schmidt B, Perlmutter D. Mitochondrial autophagy and injury in the liver in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G851-62.
9. Hidvegi T, Schmidt BZ, Hale P, Perlmutter DH. Accumulation of mutant alpha1-antitrypsin Z in the endoplasmic reticulum activates caspases-4 and -12, NF κ B, and BAP31 but not the unfolded protein response. *J Biol Chem*. 2005;280:39002-15.
10. Chappell S, Hadzic N, Stockley R, Guetta-Baranes, Morgan K, Kalsheker N, et al. A polymorphism of the alpha1-antitrypsin gene represents a risk factor for liver disease. *Hepatology*. 2007;47:127-32.
11. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of P1'S and P1'Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006;27:77-84.
12. Sveger T. Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294:1216-21.
13. 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.
14. Emerick KM, Whittington PF. Neonatal liver disease. *Pediatr Ann*. 2006;35:280-6.
15. Pitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest*. 2005;128:2076-81.
16. Kok KF, Wahab PJ, Houwen RHJ, Drenth JPH, de Man RA, van Hoek B, et al. Heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency as a co-factor in the development of chronic liver disease: a review. *Neth J Med*. 2007;65:160-6.
17. 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.
18. Cantin AM, Woods DE, Cloutier D, Dufour EK, Leduc R. Polyethylene glycol conjugation at Cys232 prolongs the half-life of alpha 1 proteinase inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:659-65.
19. Elliott PR, Pei XY, Dafforn TR, Lomas DA. Topography of a 2.0 Å structure of alpha-1-antitrypsin reveals targets for rational drug design to prevent conformational disease. *Protein Sci*. 2000;9:1274-81.
20. Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin Z (alpha 1-AT): a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:1796-801.
21. Teckman JH. Lack of effect of oral 4-phenylbutyrate on serum alpha-1-antitrypsin in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: a preliminary study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:34-7.
22. Zhang G, Song YK, Liu D. Long-term expression of human alpha 1-antitrypsin gene in mouse liver achieved by intravenous administration of plasmid DNA using a hydrodynamics-based procedure. *Gene Ther*. 2000;7:1344-9.
23. Jaffe HA, Danel C, Longenecker G, Metzger M, Setoguchi Y, Rosenfeld MA, et al. Adenovirus-mediated in vivo gene transfer and expression in normal rat liver. *Nat Genet*. 1992;1:368-71.
24. Rosenfeld MA, Siegfried W, Yoshimura K, Yoneyama K, Fukayama M, Stier LE, et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant 1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo. *Science*. 1991;252:431-4.
25. Song S, Wittek RP, Lu Y, Choi Y, Zheng D, Jorgensen M, et al. Ex vivo transduced liver progenitor cells as a platform for gene therapy in mice. *Hepatology*. 2004;40:918-24.

Bibliografía recomendada

Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology*. 2007;45:1313-23.

Se trata de un resumen de una reunión de expertos interesados en la hepatopatía asociada a la deficiencia de alfa-1 antitripsina. Está centrada preferentemente en los mecanismos por los que se producen las lesiones hepáticas y en las posibles vías de tratamiento.

Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.

Es una actualización de la patogenia, manifestaciones clínicas, respiratorias y hepáticas de la deficiencia de alfa-1 antitripsina, así como los medios actuales de diagnóstico bioquímico y genético, y tratamiento.

Sveger T. Liver disease in α 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294:1216-21.

Es el primer estudio poblacional de un número importante de recién nacidos en los que se investigó la frecuencia de las mutaciones asociadas con deficiencia de alfa-1 antitripsina. Estos enfermos han sido seguidos durante más de 26 años, lo que nos ha proporcionado una visión fiable de la historia natural de la enfermedad.

Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest*. 2005;128:2076-81.

En este trabajo, los autores exponen la situación clínica en la que se encuentran los sujetos diagnosticados de deficiencia de alfa-1 antitripsina en su primera infancia cuando alcanzaron los 26 años de edad.