



Déficit de alfa-1-antitripsina

DIFERENCIAS CLÍNICAS Y DE TRATAMIENTO EN NIÑOS Y ADULTOS *pág. 127*

Puntos clave

El déficit PiZZ de alfa-1-antitripsina (A1ATDZZ) es la causa genética más frecuente de enfermedad crónica hepática, pero sólo el 10-15% de los individuos PiZZ desarrolla enfermedad hepática en la infancia.

El A1ATDZZ, u homocigota para el alelo mutante α_1 -ATZ, está asociada con desarrollo prematuro de enfisema pulmonar, siendo la causa más común de enfisema pulmonar en el adulto; los heterocigotos también pueden presentar afectación pulmonar en épocas tardías.

En el período neonatal, la presentación suele ser de una colestasis grave, aunque hay neonatos con A1ATDZZ sin clínica.

Se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial con la atresia de vías biliares, para no prolongar la intervención de derivación biliar, que puede ser curativa en la atresia.

En épocas posteriores de la vida, se puede presentar como una hepatitis de otro origen, con grado mínimo o sin colestasis.

El tratamiento se basa en el soporte de la función hepática, la administración de vitaminas liposolubles, el control de la protrombina y, en casos avanzados, la preparación para el trasplante de hígado.

Enfermedad digestiva

RAMÓN TORMO

Unidad de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. Hospital Quirón. Barcelona. España.

Unidad de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. Vía Augusta. Barcelona. España.

tormo42@yahoo.es

El descubrimiento del déficit de alfa-1-antitripsina (α_1 -ATZ), como causa de enfermedad hepática y pulmonar, tuvo lugar en 1963, y ayudó mucho a comprender la enfermedad del enfisema pulmonar. El déficit PiZZ de alfa-1-antitripsina (A1ATDZZ) es la causa genética más frecuente de enfermedad crónica hepática, pero sólo el 10-15% de los individuos PiZZ desarrolla enfermedad hepática en la infancia¹. Varios estudios han demostrado patrones diferentes de progresión de la enfermedad en hermanos con fenotipo PiZZ. Es conocido el estudio de Hinds et al¹, en el que los autores analizaron retrospectivamente los casos aislados publicados de pacientes diagnosticados de α_1 -ATZ, homocigosis PiZZ, en los años 1978-2002, y compararon el patrón de afectación hepática entre hermanos con esta enfermedad. Identificaron a 29 familias con más de un hijo afectado con el fenotipo PiZZ, en las que 21 (72%) hermanos PiZZ de esas 29 familias tenían afectación hepática, con una gravedad similar en 6 (29%), mientras que en 8 (28%) no había afectación hepática. Cinco de los 7 niños que requirieron trasplante hepático tenían hermanos sin disfunción hepática persistente. Su estudio indica que hay un grado variable de afectación hepática en hermanos con alteraciones del hígado, relacionadas con la A1ATDZZ, por lo que se concluye que factores ambientales y genéticos deben influir en la progresión de la enfermedad. Es la causa metabólica más frecuente de trasplante hepático en la infancia.

El déficit PiZZ de α_1 -ATZ (A1ATDZZ), u homocigoto para el alelo mutante α_1 -ATZ, está asociado con el desarrollo prematuro de enfisema pulmonar², y es la causa más común de enfisema pulmonar en el adulto, como lo es en la infancia, como causa genética más frecuente de afectación hepática. En uno de los estudios

más extensos, realizado en Suecia, la incidencia es aproximadamente de 1 en 1.639 nacidos vivos³. En Estados Unidos, se cifró en 1 por 2.000 recién nacidos vivos⁴.

La α_1 -antitripsina (α_1 -AT) es una glucoproteína secretora de aproximadamente unos 55 kD, que inhibe las proteasas destructivas de los neutrófilos, incluidas las elastasas, la cathepsina G y la proteinasa 3. La α_1 procede, sobre todo, del hígado y puede ascender sobre sus valores normales unas 3-5 veces ante agresiones tisulares o inflamación. La proteína α_1 -ATZ queda retenida en el retículo endoplasmático, más que secretarse en la sangre o fluidos corporales.

La mutante α_1 -ATZ se caracteriza por la alteración de un nucleótido, debido a la sustitución anormal de glutamina 342 por lisina; esto conduce a una disminución selectiva de la secreción de α_1 -AT, con acumulación anormal de proteína en el retículo endoplasmático, debido al plegamiento anormal que esa sustitución produce.

Patogenia de las lesiones

Origen de la enfermedad pulmonar

Muchos individuos deficientes en α_1 -AT desarrollan enfermedad pulmonar y enfisema en la edad adulta. Como cita Perlmutter², el enfisema se debe a una disminución de las moléculas α_1 -AT en el tracto respiratorio distal, lo que permite un ataque elastolítico desregulado a la matriz del tejido conectivo del pulmón, al no poderse inhibir la actividad elastásica de los neutrófilos por la deficiente presencia de α_1 -AT; esta proteína representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la elastasa de los neutrófilos. La inactivación oxidativa de las

Lectura rápida



Introducción

La alfa-1-antitripsina (α_1 -AT) es una glucoproteína secretora de aproximadamente unos 55 kD, que inhibe las proteasas destructivas de los neutrófilos. La α_1 -AT procede, sobre todo, del hígado, y está codificada por un gen o pseudogén de aproximadamente 12,2 kb, localizado en el cromosoma 14q31-32.3. Al parecer, la inhibición de la elastasa de los neutrófilos es la función más importante de la α_1 -AT.

La proteína α_1 -ATZ está retenida en el retículo endoplasmático, más que secretarse en la sangre o los fluidos corporales. La mutante α_1 -ATZ se caracteriza por la alteración de un nucleótido, debido a la sustitución anormal de glutamina 342 por lisina; esto conduce a una disminución selectiva de la secreción de α_1 -AT, con acumulación anormal de proteína en el retículo endoplasmático. El déficit de α_1 -ATZ es la causa genética más frecuente de enfermedad crónica hepática, pero sólo el 10-15% de los afectados desarrolla la enfermedad hepática en la infancia; incluso hay patrones diferentes de progresión en hermanos con fenotipo PiZZ. Por ello, se considera que factores ambientales y genéticos han de influir en la progresión de la enfermedad.



moléculas residuales de α_1 -AT por el humo de tabaco desempeña un papel importante en la patogenicidad del enfisema en estos pacientes.

Origen de la enfermedad hepática

No está tan claro como en el caso del origen de la enfermedad pulmonar. Según la bibliografía, no se debe a un déficit de actividad anti-elastásica, sino, más bien, al efecto hepatotóxico de la retención de los agregados de la molécula mutante α_1 -ATZ en el retículo endoplasmático de la célula hepática. Este defecto, debido a la anormal sustitución de glutamina por lisina, no es específico de las células hepáticas, sino que también afecta a otros dominios de síntesis de α_1 fuera del hígado, como macrófagos y otras líneas celulares. Una vez trasladada al lumen del retículo endoplasmático, la proteína mutante α_1 es incapaz de atravesar el resto de las vías secretoras, debido a su plegado anormal. Además, esta molécula, anormalmente plegada, ve reducida su estabilidad, y forma polímeros por mecanismos de inserción. Su acumulación a largo término puede conducir a una liberación de enzimas lisosomiales y a una autofagia, con aparición de autofagosomas.

Otras teorías sobre la patogenicidad de la lesión hepática se centran en la inmunidad, debido a una respuesta anormal inmunitaria ante antígenos hepáticos, fundamentada en la observación de que linfocitos de pacientes PiZZ son citotóxicos en hepatocitos aislados; probablemente, éste sea un efecto inespecífico debido a que linfocitos de niños PiMM, pero con similar grado de lesión hepática de otro origen, son también citotóxicos en hepatocitos aislados.

Otros estudios han demostrado un aumento de la expresión del antígeno de histocompatibilidad, haplotipo HLA-DR3-DW25 en paciente con déficit de α_1 -AT y afectación hepática⁵.

Es una de las causas más frecuentes de afectación hepática neonatal⁶. Sólo un 10-15% de la población deficiente desarrolla una lesión hepática los primeros 20 años de la vida. Otros factores genéticos y ambientales contribuirán al desarrollo de la enfermedad.

Qué es la α_1 -AT

La α_1 -AT es un inhibidor de las proteasas serícas en general, y sobre todo las elastasas de los neutrófilos, la catépsina G y la proteinasa³. Al parecer, la inhibición de la elastasa de los neutrófilos es la función más importante de la α_1 -AT. Se sintetiza principalmente en el hígado⁷. Esta proteína está codificada por un gen de aproximadamente 12,2 kb, localizado en el cromosoma 14q31-32.3; este gen se considera un

pseudogén. También están estrechamente unidos al cromosoma 14 genes para otros 3 miembros de las serpinas: α_1 -antiquimotripsina, inhibidor de la proteína C y globulina captadora de corticoides (*corticosteroid binding globulina*)⁸.

Hay más de 75 variantes genéticas de α_1 -AT, reconocibles por electroforesis de proteínas, que se diferencian por puntos de mutación, que comprenden: el sistema Pi (sistema proteinasa inhibidor); por electroforesis en gel de almidón en pH ácido, hay diferentes emigraciones, que comprenden desde la emigración normal (alrededor de la mitad de lo que sería el alfabeto), sobre la letra M (PiMM) a la que no emigra, porque no existe la última letra Z (PiZ, homocigoto PiZZ), y el déficit heterocigoto PiMZ es el más frecuente, con disminución de la concentración de α_1 -AT en el retículo endoplasmático del hepatocito, la variante más frecuentemente asociada con enfisema en la edad adulta. Los individuos heterocigotos están también predispuestos a presentar, en la adolescencia, cirrosis criptogénica, hepatitis crónica con menor riesgo en el futuro de carcinoma hepatocelular que los homocigotos.

Hace poco se descubrió una anomalía relacionada con el daño hepático. En muchos procesos patológicos donde hay una agregación anormal de proteínas, se ha descrito una lectura anómala⁹, definida como una transcripción defectuosa de la información génica desde el ADN al ARN mensajero, así como su traslación a proteínas mutantes. La proteína anormalmente leída, ubiquitina B (+1) (UBB [+1]), recientemente se ha identificado en muchos trastornos neurológicos. En 12 fragmentos hepáticos de niños afectados de déficit de α_1 -AT, se halló la proteína ubiquitina MM en hígados cirróticos, con lo que se demuestra que, en niños afectados de déficit de α_1 -AT y cirrosis, la ubiquitina MM es un cofactor necesario para la agregación de la isoforma ZZ mutante.

Clínica en la afectación hepática del déficit de α_1 -AT

En 1969, Sharp⁹ describió por primera vez la asociación entre el déficit de α_1 -AT y enfermedad hepática, y observó también los típicos cuerpos de inclusión en el retículo endoplasmático de las células hepáticas.

Sveger³ realizó en Suecia el estudio más importante sobre esta enfermedad en recién nacidos, y revisó las historias de 200.000 recién nacidos; identificó a 127 con déficit de α_1 -AT, PiZZ, y desde entonces les ha realizado el se-

guimiento. Se los evaluó clínicamente a los 6 meses de edad; 14 de los 127 habían tenido una ictericia obstructiva prolongada (grupo I). Nueve de estos lactantes, según la clínica y el laboratorio, tenían una afectación hepática grave, y los 5 restantes presentaban una afectación del hígado leve. Otros 8 lactantes PiZZ (grupo II) tenían elevaciones mínimas de la bilirrubina, las transaminasas y del tamaño del hígado. El 50% aproximadamente de los que quedaban (grupo III) tenía tan sólo cifras algo elevadas de las transaminasas.

Revisados a los 18 años de edad, 3 del grupo I con ictericia obstructiva prolongada fallecieron antes de los 8 años de edad. Más del 85% de los niños PiZZ restantes tenía las transaminasas persistentemente elevadas, pero ningún signo de afectación de la función hepática.

Generalmente, según nuestra experiencia, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, con 32 niños observados y seguidos, tan sólo se ha realizado trasplante hepático a 5; el resto presenta una afectación hepática entre leve y moderada.

El cuadro clínico inicial suele ser el de una colestasis neonatal persistente, con elevación de las transaminasas y de los parámetros indicadores de colestasis, como la bilirrubina de predominio directo, el colesterol, la lipoproteína X y la fosfatasa alcalina, ya de por sí elevada en esta edad, y pueden alcanzar valores superiores; la protrombina puede estar baja entre el 60 y el 50%, más bien por la colestasis y la malabsorción de vitamina K, liposoluble, que por la insuficiencia hepática. En algunas ocasiones, pueden simular una atresia de vías biliares, con prurito más o menos intenso. Como la proteína α_1 -AT es una proteína inflamatoria, en caso de dosificación en sangre (coincidiendo con una agresión viral u otra), el paciente puede presentar unos valores por encima de los valores típicos del déficit, y simular una falsa normalidad.

En otras ocasiones, se presenta como una elevación de las transaminasas en un lactante, por otra parte completamente sano y sin visceromegalia. En otras ocasiones, al realizar pruebas por tener hermanos afectados, se ha diagnosticado a algunos pacientes heterocigotos u homocigotos. Con mucha menor frecuencia, se presentan con complicaciones hemorrágicas, hematomas, hemorragias gastrointestinales. Entre estos extremos citados, se encuentra el resto del abanico de las formas de presentación.

Diagnóstico

En el período neonatal

El diagnóstico podrá seguir diferentes caminos, según la edad en la que se hace más mani-

fiesto el cuadro. En el período neonatal suele presentarse como un cuadro de colestasis, que con mucha frecuencia hace pensar en la atresia de vías biliares. Se ha de intentar separar ambos cuadros lo antes posible, ya que, si se trata de una atresia, el paciente debe ser intervenido lo antes posible, a lo sumo antes de los 2,5 meses, para evitar daños hepáticos irreparables en el lactante. La bilirrubina directa estará elevada, así como la lipoproteína X, el colesterol y la fosfatasa alcalina, y hallaremos una cierta acolia y coluria. La similitud con la atresia de vías biliares nos obligará a practicar ecografías abdominales, que en caso de atresia no pondrán de manifiesto la vesícula biliar, así como gammagrafías con ácido parahidroximidodiacético (PIPIDA), que, en caso de déficit de α_1 -AT, mostrarán un paso del isótopo al intestino. De todas formas, hay casos descritos de déficit de α_1 -AT sin paso de contraste isotópico al intestino^{2,10,11}. La protrombina suele estar conservada; sus déficit suelen deberse más a malabsorción de la vitamina K liposoluble que a insuficiencia hepática. Esta duda se puede despejar en ocasiones tan sólo administrando vitamina K por vía intramuscular.

La galactosemia suele cursar con cuadros mucho más alarmantes de inicio, ya que al haber un paso de galactosa a través de la placenta, durante la gestación (siempre que la madre tome leche, que es lo habitual en nuestra sociedad) o bien al nacer, se puede ver signos de cirrosis, ascitis o hipertensión portal.

Otro cuadro es la tirosinemia hereditaria, que puede simular clínicamente el déficit de α_1 -AT. La prueba más importante en este cuadro es la dosificación de la succinilacetona en orina, pero teniendo muy en cuenta que la orina ha de ser fresca, recién recogida y conducida de forma inmediata al laboratorio, pues de otro modo se inactiva la succinilacetona y podemos errar el diagnóstico.

En ocasiones, la fibrosis quística del páncreas nos ha inducido a error; la práctica del test del sudor o el estudio de las deleciones más frecuentes nos llevarán al diagnóstico. En ciertas comunidades de España, ha sido de gran ayuda la dosificación de la tripsina inmunorreactiva en sangre, nada más nacer, como método de cribado, junto con el de otras metabolopatías, como galactosemia, fenilcetonuria, etc., pero se debe tener en cuenta que hay un cierto número de falsos negativos.

Infecciones neonatales, como la producida por el citomegalovirus, el toxoplasma, el virus Epstein Barr, etc., obligarán a practicar serologías.

En el lactante y el niño de más edad

El cuadro se manifiesta tan sólo como el de una citólisis, generalmente sin ningún signo

Lectura rápida



Por otra parte, muchos individuos deficientes desarrollan enfermedad pulmonar y enfisema en la edad adulta. Es decir, las manifestaciones de esta enfermedad son dobles, afectan a 2 sistemas diferentes y, en general, a edades diferentes.

Patogenia

La afectación pulmonar se debe a la disminución de las moléculas α_1 -AT en el tracto respiratorio distal, lo que induce un ataque elastolítico irregular a la matriz del tejido conectivo del pulmón, al no poderse inhibir la actividad elastásica de los neutrófilos por la presencia deficitaria de α_1 -AT.

La teoría más aceptada de la etiopatogenia de la lesión hepática es por el efecto hepatotóxico de la retención de los agregados de la molécula mutante α_1 -ATZ en el retículo endoplasmático de la célula hepática. Este defecto, debido a la sustitución anormal de glutamina por lisina, no es específico de las células hepáticas, sino que también afecta a otros dominios de síntesis de α_1 fuera del hígado, como macrófagos y otras líneas celulares. Una vez trasladada al lumen del retículo endoplasmático, la proteína mutante α_1 es incapaz de atravesar el resto de las vías secretoras debido a su anormal plegado. Además, esta molécula anormalmente plegada ve reducida su estabilidad, y forma



Lectura rápida



polímeros por mecanismos de inserción. Su acumulación a largo término puede conducir a una liberación de enzimas lisosomiales y a una autofagia, con aparición de autofagosomas.

Manifestaciones clínicas

Como punto clave a recordar, desde el punto de vista hepático, esta afección cursa en ocasiones con un cuadro de colestasis neonatal grave, que debe plantear el diagnóstico diferencial con otros cuadros semejantes, como el de la atresia de vías biliares. Otras manifestaciones pueden ser ictericia destructiva prolongada, si bien la mayoría de los pacientes solo presentan transaminasas elevadas sin otros signos de afectación hepática.

Tratamiento

La afectación hepática debe tratarse según el grado de lesión; no se puede hacer nada para frenar la evolución. Como en todas las colestasis, hay que controlar los valores de vitaminas liposolubles A, D, E y K, la posibilidad de disminución de la protrombina por falta de absorción de la vitamina K, liposoluble. El ácido ursodesoxicólico (Urschol® o Ursobilane®) puede ayudar a mantener bajos los signos de colestasis.

Con la continuidad de la evolución, la única solución es el trasplante hepático.



ni síntoma más asociados, hasta que de forma bastate más tardía aparezcan signos de una cirrosis, afortunadamente en escasas ocasiones.

En adultos, es una de las causas frecuentes de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma hepatocelular, en pacientes en los que nunca se había diagnosticado afectación hepática previa.

Heterocigosis y daño hepático

No hay una evidencia clara de que la heterocigosis α_1 -AT MZ cause daño hepático en niños. Tampoco está claro si los adultos heterocigotos MZ están predispuestos a la agresión hepática. En un estudio retrospectivo interesante de la Clínica Mayo, se mostró que había una amplia prevalencia de heterocigosis para la α_1 -ATZ en un grupo de estos pacientes, sin ninguna otra causa etiológica que explicara su enfermedad¹¹. En otro amplio estudio realizado en un hospital austriaco universitario¹², se volvió a estudiar a pacientes previamente diagnosticados con los métodos más sofisticados y con las pruebas más sensibles, y se llegó a la conclusión de que la heterocigosis puede influir en caso de coinfección con virus de la hepatitis B, C o en presencia de enfermedades autoinmunitarias. Aunque hay la impresión general de que la heterocigosis para la α_1 -ATZ puede predisponer a la afectación hepática¹³, no se pueden extraer resultados concluyentes de que la agresión pueda explicarse por el déficit aislado.

Afectación hepática y otras variantes alélicas

También se ha descrito afectación hepática en otras variantes alélicas de α_1 -AT. Niños con una heterocigosis compleja tipo PISZ presentaban una enfermedad hepática similar a niños PIZZ. Hay varias publicaciones de afectación hepática en déficit de α_1 -AT tipo PIM Malton^{14,15}, en la que la proteína anormal α_1 -AT tipo PIM Malton presenta polimerización y retención dentro del retículo endoplasmático.

También se ha descrito afectación hepática en pacientes con otras variantes alélicas α_1 -AT, como la PIM Duarte, PIW, PIFZ, aunque siempre queda la duda de que en realidad se tratara de asociaciones con otras enfermedad, como hepatitis C autoinmunitaria, que requieren pruebas más sofisticadas que las que se realizaron para un diagnóstico seguro.

Diagnóstico de laboratorio y anatomopatológico

El diagnóstico se basará en el análisis de sangre con determinación de α_1 -AT en sangre, que deberá estar por debajo de 25 mg/dl; en ocasiones, en coexistencia con otros procesos intercurrentes, pueden hallarse valores más altos, anormalmente correctos.

Debe practicarse siempre la fenotipificación por electroforesis en gel de agarosa en pH ácido, con las salvedades citadas de las variantes alélicas. Hay que recordar que los PiZZ son los más propensos a desarrollar enfermedad hepática, pero, según la bibliografía citada, no se descarta que los PiZM o SM puedan desarrollarla también.

La biopsia hepática es de gran utilidad en el diagnóstico. En el déficit homocigoto PiZZ, la presencia de glóbulos a la tinción con ácido periódico de Schiff no en todas las ocasiones confirma el diagnóstico. En los primeros meses de vida, a veces no se puede observar, y viceversa. La presencia de estos glóbulos también se halla en individuos PiMM afectados de otras hepatopatías. Las inclusiones son eosinofílicas, redondas u ovales, entre 1 y 40 μ m de diámetro, más patentes en los hepatocitos periportales, aunque también pueden verse en las células de Kupffer y en las de los ductulos. También puede observarse necrosis hepatocelular, infiltración por células inflamatorias, fibrosis periportal y/o cirrosis.

Tratamiento

La afectación hepática debe tratarse según el grado de lesión, y no se puede hacer nada para frenar la evolución. Como en todas las colestasis, hay que controlar los valores de vitaminas liposolubles A, D, E y K, así como la posibilidad de disminución de la protrombina por falta de absorción de la vitamina K liposoluble. El ácido ursodesoxicólico (Urschol® o Ursobilane®) puede ayudar a mantener bajos los signos de colestasis.

La dieta ha de ser normal, y tan sólo en grados avanzados de hepatopatía habrá que vigilar la cantidad de proteínas a administrar, para evitar hiperamoniemias, así como la cantidad de electrolitos, sodio, potasio, etc. Al inicio de las afectaciones graves, podrá ser útil inyectar Konakion® intramuscular para mantener el tiempo de protrombina dentro de unos valores correctos.

Con la continuidad de la evolución, el trasplante hepático es la única solución. En

nuestra unidad de gastroenterología, de los 32 pacientes controlados, tan sólo se ha realizado trasplante hepático a 5. A algunos se les acabó realizando el trasplante sin haber presentado colestasis neonatal, hecho también descrito por otros autores¹⁶. Algunos de nuestros pacientes presentaron problemas banales renales, que evolucionaron bien en el postoperatorio, el cual tampoco presentó ninguna diferencia en la evolución del postoperatorio del trasplante por otras enfermedades. Un punto interesante a citar en el tratamiento es que algunos pacientes, afectados de déficit heterocigoto de α_1 -AT y fibrosis quística, presentaron una evolución mejor de la función pulmonar de esta enfermedad, y requirieron tratamientos menos agresivos, respecto a los no afectados, hecho también descrito por Mahadeva et al¹⁷.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

1. Hinds R, Hadchouel A, Shanmugham NP, Al-Hussaini A, Chambers S, Cheeseman P, et al. Variable degree of liver involvement in siblings with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:136-8.

2. ● Perlmutter DH. α_1 -antitrypsin deficiency. En: Walker-BC A, editor. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Hamilton, Ontario: Elsevier Science Australia. 2004. p. 1376-401.
3. ● Sveger T. Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening 200,000 infants. *N Engl J Med.* 1976;294:1316-21.
4. Silverman EK, Mielitch JP, Pierce JA. α_1 -antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by populations screening. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:961-6.
5. Dougherty DG. HLA phenotype and gene polymorphism in juvenile liver disease associated with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1990;12:223-32.
6. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liv Dis.* 2004;8:839-59.
7. Lipska A, Wysocka J. Clinical consequences and diagnosis of congenital alpha 1 anti trypsin deficiency. *Przegl Lek.* 1998;55:537-41.
8. Seralini GE, Berube D, Gagne R, Hammond GL. The human corticosteroid binding globulin gene is located on chromosome 14q31-q32.1 near two other serine protease inhibitor genes. *Hum Genet.* 1990;86:73-5.
9. Sharp HL. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med.* 1969;73:934-9.
10. Johnson K, Alton HM, Chapman S. Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. *Pediatr Radiol.* 1998;28:937-41.
11. Nord KS, Saad S, Joshi VV, Mc Loughlin LC. Concurrence of α_1 -antitrypsin deficiency and biliary atresia. *J Pediatr.* 1987;111:416-8.
12. ● Graziadei IW. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1998;28:1058-63.
13. ● Propst T. High prevalence of viral infections in adults with homozygous and heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency and chronic liver disease. *Ann Intern Med.* 1992;117:641-5.
14. Curiel DT, Holmes MD, Okayama H, Brantly ML, Vogelmeier C, Travis WD, et al. Molecular basis of the liver and lung disease associated with α_1 -antitrypsin deficiency allele Mmalton. *J Biol Chem.* 1989;264:13938-45.
15. Canva V, Pottier S, Aubert JP, Porchet N, Lecmte-Houcke M, Huet G, et al. Heterozygous M3Mmalton alpha 1-antitrypsin deficiency associated with end-stage liver disease: case report and review. *Clin Chem.* 2001;47:1490-6.
16. Németh A. Liver transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 2:S85-8.
17. Mahadeva, R, Stewart B, Bilton D, Lomas DA. Alpha 1 antitrypsin deficiency alleles and severe cystic fibrosis. *Thorax.* 1998;53:1022-4.

Bibliografía recomendada

Graziadei IW. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1998;28:1058-63.

Propst T. High prevalence of viral infections in adults with homozygous and heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency and chronic liver disease. *Ann Intern Med.* 1992;117:641-5.

Son 2 trabajos interesantes, en los que se volvió a estudiar a pacientes diagnosticados previamente con métodos más sofisticados y con las pruebas más sensibles, y se llegó a la conclusión de que la heterocigosis puede influir en caso de coinfección con el virus de la hepatitis B, C o en presencia de enfermedades autoinmunitarias.

Perlmutter DH. α_1 -antitrypsin deficiency. En: Walker-BC A, editor. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Hamilton, Ontario: Elsevier Science Australia. 2004. p. 1376-401.

Explica la estructura de la alfa-1-antitripsina, las variantes alélicas y las variantes disfuncionales, su función y biosíntesis. Es muy interesante la patogenia de las lesiones hepáticas y pulmonares. Es un capítulo de lectura obligada para toda persona interesada en el tema.

Sveger T. Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening 200,000 infants. *N Engl J Med.* 1976;294:1316-21.

Expone las formas de presentación clínica sacadas de 200.000 recién nacidos, de entre los que se encontró a 127 con déficit de alfa-1-antitripsina.