

# Alteraciones hepáticas por déficit de alfa-1-antitripsina en adultos. Estudio de 5 pacientes y análisis de los casos publicados en la bibliografía española

A. Cosme<sup>a</sup>, E. Ojeda<sup>b</sup>, J. Torrado<sup>c</sup>, A. Carrera<sup>d</sup>, A. Castiella<sup>e</sup> y E. Zapata<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. <sup>d</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Donosti. San Sebastián (Guipúzcoa). <sup>e</sup>Unidad de Digestivo. Hospital Comarcal de Mendaro. Mendaro (Guipúzcoa). España.

## RESUMEN

**FUNDAMENTO:** Conocer las características epidemiológicas de la enfermedad hepática secundaria a déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) y los procesos asociados en la población española.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se revisaron las historias clínicas de los adultos con alteración hepática por déficit de AAT diagnosticados entre 1981 y 2001 en el Hospital Donosti de San Sebastián, así como los casos con esta enfermedad publicados en la bibliografía española hasta 1999. El diagnóstico se estableció según los datos clínicos, bioquímicos y las pruebas de imagen, biopsia hepática y estudio necrópsico, junto con los valores séricos de AAT y el fenotipo de los enfermos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 50 casos (45 de la bibliografía y cinco propios) con hepatopatía secundaria a déficit de AAT. En total eran 34 varones y 16 mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 77 años. En 15 pacientes (30%) se hallaron familiares con déficit de AAT. Se comprobó la presencia de hepatitis y/o colestasis neonatal en 4 pacientes y hábito alcohólico en 17. De la serie, 8 enfermos (16%) tenían fibrosis portal y 29 (58%) cirrosis. Ésta era fundamentalmente macromicronodular y estaba descompensada en el 48% de los casos. De los pacientes con cirrosis, 12 eran homocigotos ZZ y 12 heterocigotos, sobre todo MZ y SZ. La enfermedad respiratoria (enfisema y bronquitis crónica) fue el proceso asociado más frecuente, en 25 de los 50 casos (50%).

**CONCLUSIONES:** La presencia de la cirrosis en el déficit de AAT es baja, aproximadamente de 2,2/100.000 para los homocigotos ZZ. La edad en el momento del diagnóstico de cirrosis o fibrosis superó los 50 años. La proporción varón:mujer fue de 2:1. El alcohol en una tercera parte de los pacientes pudo ser un factor coadyuvante o agravante de la

hepatopatía. No hemos encontrado diferencias entre los fenotipos homo y heterocigotos de los pacientes con cirrosis. Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron las respiratorias propias del déficit de AAT.

## LIVER ALTERATIONS DUE TO ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN ADULTS. STUDY OF 5 PATIENTS AND ANALYSIS OF THE CASES REPORTED IN THE SPANISH LITERATURE

**BACKGROUND:** To determine the epidemiological characteristics of liver disease secondary to alpha-1-antitrypsin deficiency and associated processes in the Spanish population.

**PATIENTS AND METHOD:** We reviewed the medical records of adults with liver abnormalities due to alpha-1-antitrypsin deficiency diagnosed between 1981 and 2001 in the Hospital Donosti in San Sebastian (Spain) as well as the cases published in the literature before 1999. Diagnosis was based on clinical and biochemical data, imaging tests and/or liver biopsy and/or necroscopy together with serum values of alpha-1-antitrypsin and phenotyping.

**RESULTS:** Fifty cases of liver disease secondary to alpha-1-antitrypsin deficiency (45 from the literature and 5 from our hospital) were included. There were 34 men and 16 women aged between 18 and 77 years. Fifteen (30%) had relatives with alpha-1-antitrypsin deficiency. Hepatitis and/or neonatal cholestasis were confirmed in 4 and alcoholism was confirmed in 17. Of the series, 8 (16%) had portal fibrosis and 29 (58%) had cirrhosis. Cirrhosis was mainly macro-micronodular and was decompensated in 48% of the cases. Of the patients with cirrhosis, 12 were ZZ homozygotes and 12 were heterozygotes, mainly MZ and SZ. The most frequent associated process was respiratory disease (emphysema and/or chronic bronchitis) in 25 of the 50 cases (50%).

**CONCLUSIONS:** The presence of cirrhosis in alpha-1-antitrypsin deficiency is low, approximately 2.2/100,000 for ZZ homozygotes. Age at diagnosis of cirrhosis or fibrosis was more than 50 years. The male-to-female ratio was 2 to 1. In one-third of the patients alcohol could have been a coadju-

Correspondencia: Dr. A. Cosme.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donosti.  
P.º del Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián (Guipúzcoa). España.

Recibido el 3-6-2002; aceptado para su publicación el 15-10-2002.

TABLA I. Síntomas, datos analíticos, fenotipo, lesión hepática y enfermedades asociadas de los pacientes con deficiencia de alfa-1-antitripsina

Caso	Sexo/edad (años)	Familiares portadores de AAT	Clínica	Datos analíticos (U/l)	AAT/fenotipo (mg/dl)	Lesión histológica	Enfermedad asociada
1	M/36	Madre	Dispepsia, síndrome constitucional	P. totales 7,6 g/dl, $\alpha_1$ -globulina 0,09 g/dl, FA 394, GOT 69, GPT 92	69/ZZ	Fibrosis portal	
2	V/39		Asintomático	P. totales 7 g/dl, $\alpha_1$ -globulina 0,17 g/dl, GOT 48, GPT 89, GGTP 174	79/MS	Fibrosis portal	
3	V/53	Cuatro hermanos	Asintomático	P. totales 6,8 g/dl, $\alpha_1$ -globulina 0,05 g/dl, GOT 50	56/ZZ	Esteatosis	Enfisema pulmonar. Alcoholismo
4	M/44	Cuatro hermanos	Asintomática	P. totales 7,2 g/dl, $\alpha_1$ -globulina 0,08 g/dl, FA 318, GPT 55	41/ZZ	Hígado normal	Enfisema pulmonar
5	V/74	Hermano y tres sobrinos	Ictericia, ascitis, melenas y dolor HD	P. totales 5,6 g/dl, $\alpha_1$ -globulina 0,07 g/dl, Bi 8,6 mg, FA 434, GOT 49, GPT 57, GGTP 68	39/ZZ	Cirrosis macromicronodular	Enfisema pulmonar, necrosis del intestino delgado

M: mujer; V: varón; P: proteínas; Bi: bilirrubina; AAT: alfa-1-antitripsina.

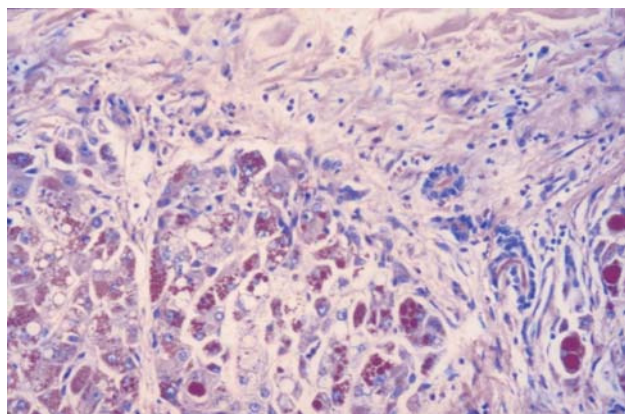


Fig. 1. Extensos cambios de fibrosis con nodulación. Presencia de abundantes gránulos hepatocitarios PAS positivos-diastasa resistentes (PAS-diastasa,  $\times 100$ ).

vant or aggravating factor in the liver disease. No differences were found between homo- and heterozygote phenotypes in patients with cirrhosis. The most frequently associated processes were respiratory diseases due to alpha-1-antitrypsin deficiency.

## INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es un trastorno hereditario que se transmite de forma autosómica codominante y se manifiesta por enfisema panacinar, afección hepática y paniculitis. Normalmente se heredan dos alelos codominantes en un mismo *locus*, situado en el cromosoma 14q32.1<sup>1</sup>. El *locus* se denomina Pi (*protease inhibitor*) y los alelos son identificados con las letras del alfabeto según la movilidad electroforética de la AAT hacia el ánodo. Las letras S y Z designan variantes de la glucopro-

teína con desplazamiento muy lento. Se conocen más de 100 variantes alélicas responsables de las diferentes moléculas de AAT.

Las variantes más importantes son la M (Pi M), que está presente en el 90% de la población, y las deficitarias S y Z (Pi S y Pi Z). El 95% de los sujetos con déficit agudo de AAT son del fenotipo ZZ. La prevalencia de homocigotos ZZ es de 1/1.575 individuos en Escandinavia<sup>2</sup> y de 1/3.000 a 1/1.600 en la población de raza blanca de los EE.UU.<sup>3</sup>. El 15% de los adultos homocigotos de fenotipo ZZ son susceptibles de desarrollar cirrosis hepática. Los heterocigotos portadores del alelo Z, sobre todo los ligados a los fenotipos MZ y SZ, y los sujetos de fenotipo Pi MMalton, MDuarte y QO Hong Kong, también pueden presentar lesiones del hígado con relevancia clínica<sup>4</sup>.

En este trabajo se estudian las lesiones hepáticas de 5 pacientes con déficit de AAT y distintos fenotipos. Se revisan las características epidemiológicas y enfermedades asociadas de 45 adultos con déficit de AAT como causa de alteración hepática, publicados en la bibliografía española durante el período 1974-1999<sup>5-23</sup>.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Durante los últimos 20 años se han diagnosticado en nuestro hospital 5 casos (3 varones y 2 mujeres) de alteraciones hepáticas por deficiencia de AAT (tabla I). Los enfermos tenían una edad media de 49 años (rango, 39-74 años). De los cinco, dos eran hermanos (casos 3 y 4) y otros dos tenían familiares heterocigotos del alelo «Z» de la deficiencia de AAT. Los valores séricos de AAT de los parientes de primer grado eran bajos, siendo su exploración física, analítica y función pulmonar normales.

En un paciente (caso 3) se recogía el antecedente de hábito alcohólico, y todos presentaban una hipertransaminasemia de varios años de evolución. La serología de hepatitis B y C, y los anticuerpos no órgano específicos fueron negativos. La afección hepática no era importante, ya que sólo un paciente presentaba cirrosis hepática y falleció tras el desarrollo de un episodio de necrosis isquémica del intestino delgado, junto con fallo hepático. Los valores más bajos de AAT correspondieron a los enfermos de fenotipo ZZ.

El diagnóstico se estableció en 4 pacientes por biopsia hepática y en otro (caso 5) por estudio necrópsico. En todos los casos se observaron depósitos intrahepatocitarios de gránulos PAS-positivos diastasa resistentes de localización preferentemente periportal (fig. 1). Respecto al

**TABLA II. Hepatopatía en adultos con déficit de alfa-1-antitripsina. Revisión de la bibliografía española (1974-1999) y casuística propia**

Autor y referencia bibliográfica	Año de publicación	Casos	Sexo/edad (años)	Lesión histológica	AAT (mg/dl)	Fenotipo	Enfermedades asociadas
Rodríguez et al <sup>5</sup>	1974	1	V/69		80,7		Enfisema pulmonar
Guardia et al <sup>6</sup>	1976	1	V/67	C. micronodular		Z «-«	Enfisema bilateral panacinar de predominio basal. Linfoma histiocítico poco diferenciado, difuso, estadio IV
Sáenz et al <sup>7</sup>	1979	3	V/48 V/69	Fibrosis portal Fibrosis portal		Homocigoto Heterocigoto	Enfisema centrolobulillar Enfisema centrolobulillar
Milicua et al <sup>8</sup>	1981	1	M/74	C. macromicronodular	30	ZZ	
Ojeda et al <sup>9</sup>	1982	1	V/48	C. mixta	37	ZZ	Enfisema pulmonar. Alcoholismo
Rodrigo et al <sup>10,11</sup>	1978/1982	24	V (16 casos) M (8 casos) Edad 51,6 <sup>a</sup>	C. macro y micronodulares 14 Fibrosis portal 2 Hepatitis granulomatosa 1 Hígado normal 7 C. mixta	33 109,9 <sup>b</sup>	ZZ (10 casos) MZ (7 casos) SZ (1 caso) MS (1 caso)	Endometriosis Bronquitis crónica (14 casos) Alcoholismo (14 casos)
Cordero et al <sup>12</sup>	1983	1	V/64		22		Enfisema pulmonar. Enfermedad de Paget
Torre et al <sup>13</sup>	1984	1	V/55		52	ZZ	
Carballo et al <sup>14</sup>	1986	1	V/46	Hígado normal	50	MS	Enfermedad de Whipple
Martín et al <sup>15</sup>	1988	1	V/36	C. macronodular	208	MM	HBs Ag con actividad replicativa viral e histológica
Aliaga et al <sup>16</sup>	1989	3	V/60 V/41	C. macronodular C. micronodular	47 28	MZ SZ	
Zurdo et al <sup>17</sup>	1989	1	V/19 V/37	Hígado normal C. hepática	39 89	MS	HBc Ac (+), resto VHB (-). Alcoholismo
Riestra et al <sup>18</sup>	1989	1	M/29	C. hepática	63	SS o SZ	Trastorno y depósito difuso de los lípidos
Baena et al <sup>19</sup>	1990	1	M/72	Fibrosteatosis	156	MS	Enfisema pulmonar. Adenoma de los conductos biliares
Raya et al <sup>20</sup>	1992	1	M/29	C. macromicronodular	44	ZZ	HBc Ac (+), HBs Ac (+), restoVHB (-). Liquefacción
Gómez et al <sup>21</sup>	1993	1	M/71	C. micronodular	120		
Bataller et al <sup>22</sup>	1996	1	V/34	Esteatosis	106	MZ	
Aniés et al <sup>23</sup>	1999	1	V/59	C. micronodular	35	ZZ	Bronquitis crónica. Alteración del metabolismo del hierro
Cosme et al	2002	5	M/36 V/39 V/53 M/44 V/74	Fibrosis porta. Fibrosis portal Esteatosis Hígado normal C. macromicronodular	69 79 56 41 39	ZZ MS ZZ ZZ ZZ	Enfisema pulmonar. Alcoholismo Enfisema pulmonar Enfisema pulmonar. Necrosis del intestino delgado

<sup>a</sup>Promedio de edad (rango, 18-77 años). <sup>b</sup>Promedio de 9 casos. <sup>c</sup>Fenotipo de 19 casos: cirrosis 14 (6 ZZ, 6 MZ, 1 SZ y 1 MS), fibrosis portal 1 (ZZ) e hígado normal 4 (3ZZ y 1MZ). AAT: alfa-1-antitripsina; V: varón; M: mujer; C: cirrosis.

grado de fibrosis hepática, un caso presentaba cirrosis macromicronodular y dos tenían fibrosis de predominio portal en diferentes estadios. En otro paciente existía una esteatosis mínima, probablemente relacionada con su hábito alcohólico.

En 3 casos se comprobó la presencia de una enfermedad respiratoria asociada a la deficiencia de AAT.

## PACIENTES Y MÉTODO

Hemos revisado la bibliografía respecto a las alteraciones hepáticas por déficit de AAT en adultos, en la población española, desde 1974 hasta 1999. Se han utilizado como métodos la base de datos del Index Medicus (Medline) y el Índice Médico Español. Se analizan, además del número total de casos, otros datos epidemiológicos, como el sexo, la edad, los antecedentes familiares y personales, el tipo de lesión histológica, la concentración sérica de AAT, el fenotipo y las enfermedades asociadas de los pacientes con hepatopatía secundaria a déficit de AAT.

## RESULTADOS

El número total de adultos con hepatopatía por déficit de AAT publicados en la bibliografía española es de 45<sup>5-23</sup>, a los que se añaden 5 casos propios (tabla II). El diagnóstico se estableció en 39 pacientes por biopsia hepática, en nueve por estudio necrópsico<sup>6,7,11,21</sup> y en dos sólo por la historia clínica, la bioquímica y las pruebas de imagen<sup>5,13</sup>. De los 50 pacientes, 34 eran varones y 16 mujeres. Un total de 29 tenían cirrosis (58%) y ocho fibrosis portal (16%). En ambos grupos, el promedio de edad superaba los 50 años en el momento del diagnóstico. En 15 enfermos de la serie (30%)<sup>6,8-10,20,21</sup> se comprobó que algunos familiares (33 de 73), estudiados mediante cuantificación de AAT y fenotipo, eran heterocigotos del alelo «Z», dos parientes homocigotos tenían ya una cirrosis<sup>10,20</sup> y otro, un hepatocarcinoma<sup>21</sup>.

Entre los antecedentes personales de los casos de esta serie destacaron hepatitis y/o colestasis neonatal en 4 pa-

cientes<sup>11,18</sup> y alcoholismo en 17 (34%)<sup>8,11,17</sup>, 14 de ellos pertenecientes a la revisión de Rodrigo et al<sup>11</sup>, en 1982, de 24 casos propios. De los adultos con cirrosis, la tercera parte refería hábito alcohólico y 14 tuvieron una hepatopatía descompensada con ascitis (48%), de los que ocho fallecieron por complicaciones durante los 3 años siguientes al diagnóstico. No hubo hepatocarcinomas. No se dispone de los datos clínicos de siete de los 29 pacientes con cirrosis.

La cirrosis fue macromicronodular en la mayoría de los casos y, excepto en un paciente<sup>22</sup> de la serie, siempre se observaron inclusiones hepatocitarias PAS-diastasa positiva de AAT en zonas periportales. La presencia de esteatosis se confirmó en 6 casos (12%), ya fuese en pacientes con cirrosis<sup>8,17,18</sup> o fibrosis<sup>19</sup>, o como lesión hepática predominante en dos adultos, uno con hábito alcohólico y otro sin factores de riesgo para desarrollar esteatosis. Este último fue diagnosticado de déficit de AAT mediante el estudio del retículo endoplásmico por microscopia electrónica<sup>22</sup>.

De los 29 pacientes con cirrosis, 13 eran homocigotos (12 ZZ y uno MM) y 12 heterocigotos, sobre todo MZ y SZ. Otros factores etiológicos, como serología positiva de hepatitis B, se confirmaron en 3 cirróticos (uno con fenotipo MM y hepatitis B con actividad replicativa) y alcoholismo en 17, algunos con déficit heterocigótico.

En 25 casos se apreció enfermedad respiratoria (enfisema y/o bronquitis crónica), evaluada por la historia clínica, radiografía de tórax y pruebas funcionales respiratorias. De éstos, la cuarta parte eran fumadores.

Por otra parte, la deficiencia de AAT se asoció en algunos adultos de la serie a procesos poco habituales, como liquen plano, enfermedad de Whipple o trastorno del metabolismo de los lípidos.

## DISCUSIÓN

La AAT humana, sintetizada sobre todo por el hígado, constituye el principal inhibidor de las proteasas séricas. Esta glucoproteína consta de una cadena de 394 aminoácidos codificada por el gen AAT, situado en el brazo largo del cromosoma 14. Se han caracterizado más de 100 variantes genéticas de AAT mediante inmunoelectroforesis o secuenciación de ADN. Las variantes alélicas se agrupan en normales (cifra sérica normal de AAT), nulas (no se detecta AAT en el suero) y deficitarias (valores reducidos de AAT). Los sujetos con fenotipo MM tienen una concentración normal en el suero de AAT, los MZ del 50-60%, los SZ del 40-50% y los ZZ del 15-20%.

La variante alélica Z (PiZ), una de las alteraciones hereditarias más comunes en la población, resulta de la sustitución de la lisina por el ácido glutámico en la posición 342, localizada en el exón 5. La distribución geográfica de la prevalencia de los sujetos de fenotipo Pi ZZ en Europa sigue un gradiente norte-sur que oscila entre un caso por 1.600 personas en los países escandinavos y uno por 5.000 en los países mediterráneos. La asociación de homocigotos ZZ y enfermedad hepática es bien conocida

en recién nacidos, niños y adultos. La forma de presentación es heterogénea en cuanto a la edad, sexo y a los órganos afectados.

La cirrosis y/o fibrosis portal sucede aproximadamente en el 3% de los niños homocigotos ZZ con déficit de AAT, lo que representa el 30% de los recién nacidos que desarrollan colestasis<sup>24</sup>. En un estudio prospectivo de 200.000 recién nacidos suecos se identificaron 127 de fenotipo ZZ. De éstos, el 70% tuvo pruebas hepáticas anormales y el 2,5% falleció de cirrosis hepática después de 8 años de enfermedad. El seguimiento de esta cohorte a los 12 y 18 años de edad reveló que el 10-15% presentaban enzimas hepáticas alteradas, pero sin clínica de hepatopatía<sup>25</sup>. En los adultos homocigotos ZZ, la manifestación más frecuente es la enfermedad pulmonar obstructiva (65-75% de los casos), sobre todo el enfisema basal panacinar, pero hasta el 40% puede desarrollar una hepatopatía que evoluciona hacia cirrosis y hepatocarcinoma. Los varones presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad hepática que las mujeres. Otros factores predisponentes, como hepatitis autoinmune o hemocromatosis, son raros en los adultos homocigotos. Muchos de éstos rebasan la edad de 50 años cuando se diagnostica la cirrosis. El pronóstico de la enfermedad es similar al de otras hepatopatías de etiología diferente. Los pacientes suelen fallecer por complicaciones hepáticas a los 2 o 3 años del diagnóstico. De los 29 cirróticos de esta serie, ocho fallecieron en los primeros 3 años posteriores al diagnóstico y 12 (41%) eran homocigotos ZZ.

Alrededor del 15% de los adultos homocigotos ZZ y algunos heterocigotos pueden tener un hepatocarcinoma, incluso en ausencia de cirrosis<sup>26</sup>. En un trabajo reciente de Zhou y Fischer<sup>27</sup> (1998), donde se analizan 164 tumores de hígado y la existencia de inclusiones de AAT por anticuerpos monoclonales contra la variante alélica Pi Z, se recogieron 13 casos (7,9%) con esta asociación: 4 hepatocarcinomas, 4 colangiocarcinomas y 5 hepatocolangiocarcinomas. En 12 de los casos con déficit de AAT, el carcinoma asentaba sobre un hígado no cirrótico, y tres de los enfermos eran heterocigotos de fenotipo MZ. Otras neoplasias que se relacionan, en menor grado, con la deficiencia de AAT son el hamartoma y los adenoma biliares, así como el adenoma quístico de los conductos biliares.

La frecuencia de sujetos con la variante alélica S en España (Galicia, 14,9%) es la mayor de Europa<sup>28</sup>. El déficit de AAT en los adultos de fenotipos MS y SZ, junto con otros cofactores etiológicos de enfermedad hepática crónica, puede aumentar el riesgo de desarrollar cirrosis. En una serie de 599 pacientes con fallo hepático crónico en lista de espera para trasplante hepático ortotópico, en el subgrupo de individuos con cirrosis criptogenética la prevalencia del fenotipo MZ fue superior a la de la población general<sup>29</sup>. También se ha comprobado la mayor frecuencia de estos fenotipos heterocigotos en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica<sup>30</sup>, hepatopatía crónica viral<sup>31</sup> y enfermedad hepática alcohólica<sup>31</sup>. Existe algún caso publicado de hemocromatosis hereditaria heterocigota para la mutación C282Y en un enfermo con hepatitis crónica C y déficit de AAT de fenotipo MZ<sup>32</sup>. La frecuencia de la he-



mocromatosis genética es similar entre los pacientes con déficit de AAT que tienen enfermedad hepática y los que no la presentan<sup>33</sup>.

El mecanismo patogénico del daño hepático en esta enfermedad se debe a los depósitos intrahepatocitarios de moléculas de AAT, PAS-díastasa positivos, más que a un efecto proteolítico. La afección hepática ocurre en los sujetos con alelos Z y M (Malton) y no en los de fenotipo Null-Null, que no tienen AAT circulante y no presentan acumulación en los hepatocitos. El depósito intrahepatocitario de moléculas de clase Z tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso. Éste, al parecer, sufre un plegamiento anormal y la agregación de moléculas por un mecanismo denominado polimerización asa-lámina<sup>34</sup>. En los pacientes con lesión hepática también hay menor degradación de las moléculas tipo Z, con la acumulación posterior en los hepatocitos<sup>35</sup>. Se debe diferenciar los depósitos hepatocelulares de AAT de las acumulaciones intrahepatocitarias de alfa-1-antitripsina que a veces se asocian a la hepatitis crónica C y cirrosis<sup>36</sup>.

La ausencia de inclusiones hepatocitarias PAS-díastasa positiva de AAT por microscopía óptica no excluye el diagnóstico de déficit de AAT. No se ha comprobado que exista una correlación entre la alteración hepática y los valores séricos de AAT. La lesión hepática varía desde hepatitis hasta esteatosis aislada (como sucedió en algún caso de la serie), fibrosis o cirrosis.

La deficiencia de AAT se ha relacionado con enfermedades de los vasos<sup>37</sup> (aneurismas y hematomas disecantes de las arterias), del intestino<sup>38</sup> (colitis ulcerosa), del riñón<sup>39</sup> (glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía IgA asociada a cirrosis hepática), del árbol biliar<sup>40</sup> (hipoplasia de la vía biliar extrahepática) y de la piel<sup>41</sup> (prurigo nodular, psoriasis, dermatitis atópica, vasculitis, urticaria al frío y síndrome de Marshall, además de paniculitis).

Respecto al tratamiento, el trasplante hepático es la única alternativa para los pacientes con cirrosis descompensada secundaria a déficit de AAT. El fenotipo que se expresa es el del donante y los valores circulantes de AAT se recuperan a las pocas semanas. La evolución de los enfermos trasplantados a largo plazo parece ser favorable<sup>42</sup>. Se desconoce el efecto que puede tener el tratamiento sustitutivo con AAT en aquellos pacientes sin cirrosis establecida para evitar o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cox WD, Johnson M, Faberhol MK. Report of nomenclature meeting for alpha-1-antitrypsin. *Human Genetic* 1980;53:429-33.
- Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316-21.
- Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1997;75:397-415.
- Eriksson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1999;30 (Suppl 1):34-9.
- Rodríguez A, Núñez J. Déficit en alfa-1-antitripsina en un adulto con enfisema pulmonar y cirrosis hepática. *Rev Clin Esp* 1974;133:267-72.
- Guardia J, Moragas A, Latorre-Arteche FJ, Villagrasa M, Martínez-Vázquez JM, Gallart MT, et al. Déficit de alfa-1-antitripsina, cirrosis hepática y enfisema en un adulto afectado de linfoma linfocítico. Estudio familiar de un caso. *Med Clin (Barc)* 1976;66:294-7.
- Sáenz JA, Martínez-Peñuela JM, García E, Puras AM. Patología hepática asociada al déficit de alfa-1-antitripsina. Estudio de tres casos. *Med Clin (Barc)* 1979;73:143-8.
- Milicua JM, Faro MV, Moreno A, García JM, Domínguez A, Capela I, et al. Déficit de alfa-1-antitripsina: aportación de un nuevo caso familiar. *Rev Esp Enferm Dig* 1981;59:497-502.
- Ojeda E, Angulo MT, Eguileor A, Zabalza R, Torrado J. Hepatopatía por déficit de alfa-1-antitripsina en adulto homocigoto ZZ. Estudio familiar. *Med Clin (Barc)* 1982;78:152-5.
- Rodrigo L, Carretero JL, Rodríguez C, Ocio G, Riesgo I, Palacios F, et al. Lesión hepática y déficit de alfa-1-antitripsina en adultos (un estudio de 8 familias y revisión de la literatura). *Rev Clin Esp* 1978;148:373-80.
- Rodrigo L, Pérez R, Sánchez JL, Martínez MC, González M, Ocio G. Deficiencia de alfa-1-antitripsina: descripción de nuestra casuística de 24 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 1982;62:209-16.
- Cordero R, Sáenz FJ, Lozano F, Soria A, Pérez M. Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a enfermedad de Paget. *Rev Clin Esp* 1983;171:437-8.
- Torre JA, Pose A, González JR, Carballo E, Ocio G, Cabezas-Cerrato J. Insuficiencia hepática crónica con deficiencia severa de alfa-1-antitripsina en un paciente con fenotipo Pi ZZ. *An Med Intern (Madrid)* 1984;1:387-90.
- Carballo C, Dieguez P, Murias E, Pérez E, Lado F, Rodríguez I, et al. Enfermedad de Whipple asociada a depósitos hepáticos de alfa-1-antitripsina (fenotipo Pi MS) y melenas. *Rev Esp Enferm Dig* 1986;70:443-7.
- Martín JL, Artiñano E, San Miguel G, Rodríguez C, Pons F. Depósitos de alfa-1-antitripsina en un paciente con cirrosis HBs Ag positivo y fenotipo Pi M. *Gastroenterol Hepatol* 1988; 11: 298-300.
- Aliaga L, Sauras MA, Fernández J, Prieto J. Déficit de alfa-1-antitripsina. Alteraciones hepáticas asociadas a fenotipos diferentes del ZZ. *Gastroenterol Hepatol* 1989;12:54-7.
- Zurdo JR, Sánchez D, Borrego JC, Chimpén V, Paz J, Rodrigo M. Cirrosis hepática por déficit de alfa 1-antitripsina. A propósito de un caso. *Rev Asoc Castellana Apar Dig* 1989;5:37-9.
- Riestra S, Luño E, González M, Suárez A, Rodrigo L. Cirrosis hepática juvenil con depósito de lípidos y déficit de alfa-1-antitripsina. *Gastroenterol Hepatol* 1989;12:396-9.
- Baena JM, Ruiz M, Montaña A, Barea JL. Deficiencia de alfa-1-antitripsina y adenomas de conductos biliares como causa de hepatopatía crónica en el adulto. A propósito de una observación. *Gastroenterol Hepatol* 1990;13:479.
- Raya JM, González E, Santolaria FJ, Moreno A, Abreu J, Méndez R, et al. Cirrosis hepática y déficit de alfa-1-antitripsina: estudio de una familia. *An Med Intern* 1992;9:490-2.
- Gómez E, Espinel ML, De Castro A, Hernández C. Liqueur plano asociado a hepatopatía crónica por déficit de alfa-1-antitripsina. *Actas Dermosifiliogr* 1993;12:626-8.
- Bataller R, Vicente R, Llombart A, Carda C, Gabriel F, Bataller R, et al. Déficit heterocigótico de alfa-1-antitripsina. Presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:313-6.
- Aniés C, Santolaria S, Gómez R, Montoro M, Guirao R, Marigil M, et al. Errónea presunción diagnóstica de hemocromatosis en un paciente con déficit de alfa-1-antitripsina. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:310-1.
- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995;22:514-7.
- Sveger T. The natural history of liver disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:847-51.
- Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 989-94.
- Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in Pi Z alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998;22:742-8.
- Blanco I, Fernández E. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: analysis of the published surveys. *Respir Med* 2001;95:109-14.
- Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, Therau TM, Batts KP, Porayko MK. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1998;28:1058-63.
- Czaja AJ. Frequency and significance of phenotypes for alpha-1-antitrypsin deficiency in type 1 autoimmune hepatitis. *Digest*

- Dis Sci 1998;43:1725-31.
31. Eigenbrodt ML, McCashland TM, Dy RM, Clark J, Galati J. Heterozygous alpha-1-antitrypsin phenotypes in patients with end stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:602-7.
  32. Banner BF, Karamitsios N, Smith L, Bonkovsky HL. Enhanced phenotypic expression of alpha-1-antitrypsin deficiency in an MZ heterozygote with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1541-5.
  33. Sharrard MJ, Durkie M, Tanner MS. Genetic hemochromatosis in alpha 1-antitrypsin-deficient liver disease. *Hepatology* 1997; 26:1366.
  34. Lomas DA, Finch JT, Seyama K, Nukiwa T, Carrell RW. Alpha-1-antitrypsin Siiyama (Ser 53 (Phe). Further evidence for intracellular loop-sheet polymerization. *J Biol Chem* 1993;268:15333-5.
  35. Teckman JH, Qu D, Perlmutter DH. Molecular pathogenesis of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1996; 24:1504-16.
  36. Thomas RM, Schiano TD, Kueppers F, Black M. Alpha-1-antichymotrysin globules within hepatocytes in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Human Pathol* 2000;31: 575-7.
  37. Martín F, Delgado M, García M, González J, Puig AM, López R, et al. Coronary artery dissection in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Histopathology* 1999;34:376-8.
  38. Elzouki AN, Eriksson S, Lofberg R, Nassberger L, Wieslander J, Lindgren S. The prevalence and clinical significance of alpha-1-antitrypsin deficiency (Pi Z) and ANCA specificities (proteinase 3, BPI) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:246-52.
  39. Noble-Jamieson G, Thiru S, Johnston P, Friend P, Barnes ND. Glomerulonephritis with end-stage liver disease in childhood. *Lancet* 1992;339:706-7.
  40. Torres WH, Lind CD. Extra-hepatic biliary hypoplasia associated with alpha-1-antitrypsin. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 360-1.
  41. Linares-Barrios M, Conejo-Mir JS, Artola JL, Navarrete M. Panniculitis due to alpha-1-antitrypsin deficiency induced by cryosurgery. *Br J Dermatol* 1998;138:552-3.
  42. Esquivel CO, Vicente E, Van Thiel D, Gordon R, Marsh W, Makowka L, et al. Orthotopic liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency: an experience in 29 children and ten adults. *Transplant Proc* 1987;19:3798-802.