

Enfermedades metabólicas

DÉFICIT DE α -1-ANTITRIPSINA

J. IGNACIO HERRERO
Servicio de Hepatología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Pamplona. España.

Puntos clave

La afectación hepática en el déficit de alfa-1-antitripsina (A1AT) se produce por la acumulación de polímeros de A1AT en los hepatocitos. El fenotipo que se asocia más frecuentemente a afectación hepática y enfisema es el PIZZ.

El déficit de A1AT es la segunda causa de colestasis neonatal. Habitualmente remite en 6-12 meses. Un 5% desarrolla cirrosis y fallece en el primer año de vida. También puede causar cirrosis juvenil.

El riesgo de cirrosis en el adulto aumenta con la edad y con la asociación de infecciones virales o el consumo de alcohol. El riesgo de hepatocarcinoma es similar al de otras cirrosis.

El diagnóstico del déficit de A1AT se basa en unas concentraciones plasmáticas bajas, pero éstas pueden variar, por lo que es necesario estudiar el fenotipo. El rasgo histológico característico es el hallazgo de glóbulos de A1AT intrahepatocitarios, PAS-positivos.

No existe ningún tratamiento específico para la afectación hepática por déficit de A1AT. En las hepatopatías avanzadas, se indica el trasplante hepático, que normaliza las concentraciones de A1AT.

ENFERMEDAD DE WILSON pág. 193

HEMOCROMATOSIS pág. 200

PORFIRIAS pág. 210

Déficit de alfa-1-antitripsina

En la década de los años sesenta se estableció la relación entre el déficit de alfa-1-antitripsina (A1AT) y el desarrollo de enfisema pulmonar¹ y cirrosis hepática². Desde entonces se ha comprobado que es una causa frecuente de enfermedad hepática en niños y adultos. Es la enfermedad metabólica con afectación hepática más prevalente en la población general, sobre todo en personas procedentes del norte de Europa, y se estima que afecta uno de cada 2.000 nacidos vivos³.

Fisiopatología

La A1AT es una glucoproteína plasmática de síntesis casi exclusiva en el retículo endoplásmico del hepatocito, secretada a través del aparato de Golgi. Su función fisiológica más importante es inhibir competitiva e irreversiblemente la elastasa leucocitaria.

La A1AT es una proteína con un gran polimorfismo genético: se han descrito al menos 90 variantes⁴, que se clasifican según su migración electroforética (tabla 1). La expresión de los alelos es codominante. El fenotipo normal es el Pi (*protease inhibitor*) MM. Existen distintos alelos Pi*M, con idéntica migración electroforética.

El alelo deficiente más frecuente en España y Portugal (10-15% de la población) es el Pi*S⁵. Esta proteína se degrada más fácilmente⁶, por lo que disminuyen sus concentraciones plasmáticas, pero no se acumula en los hepatocitos y funcionalmente es normal. El alelo más frecuente en patología humana es el Pi>Z; un 5% de la población del norte de Europa⁷ y un 0,2-2% de la población española⁵ son portadores de este alelo. La proteína que se forma se polimeriza y no se exporta del retículo endoplásmico al aparato de Golgi, por lo que se acumula en el hepatocito, de forma que disminuyen las concentraciones plasmáticas de la proteína; además, esta proteína tiene menor afinidad

por la elastasa que la Pi*M. Existe otro alelo deficiente (Pi>P) más infrecuente.

Los alelos Pi*Q0 (*null*) son raros. En éstos no se produce la transcripción a una cadena de ARN mensajero, por lo que no se produce síntesis proteica. Salvo el Pi*Q0_{Hong Kong}, no se conoce que se asocien a enfermedad hepática⁸. Para que se produzca afectación hepática por déficit de A1AT es preciso que se acumulen polímeros de A1AT en el retículo endoplásmico de los hepatocitos⁹. Por ello, se asocian a enfermedad hepática los alelos cuya proteína se acumula en los hepatocitos (Pi>Z y Pi*M_{Malton}, sobre todo). Es posible que otros factores, como una menor velocidad de degradación de la A1AT intrahepática, puedan aumentar la predisposición a la afectación por déficit de A1AT¹⁰. Además, la coexistencia con otra causa de afectación hepática se asocia a una progresión más rápida de la enfermedad^{11,12}. El fenotipo que más frecuentemente se asocia a enfermedad hepática por déficit de A1AT es el PiZZ, y también se observa en los heterocigotos PiMZ¹³ y PiSZ, aunque con menor frecuencia. La enfermedad pulmonar es la consecuencia de un aumento de la destrucción de la elastina por la elastasa, cuya actividad está aumentada por la existencia de bajos valores circulantes de A1AT. Por ello, los fenotipos que se asocian a esta manifestación con más frecuencia son PiZZ y PiQ0Q0. Los pacientes heterocigotos (PiMZ y PiSZ, sobre todo) tienen una mayor prevalencia de enfisema, sobre todo si son fumadores¹⁴.

Cuadro clínico

Manifestaciones hepáticas

Pediátricas

- Hepatitis neonatal. El déficit de A1AT es la segunda causa de colestasis neonatal, tras la atresia biliar¹⁵, y es más frecuente entre los varones. El 70% de los neonatos presenta alteraciones de las pruebas hepáticas¹⁶, pero única-

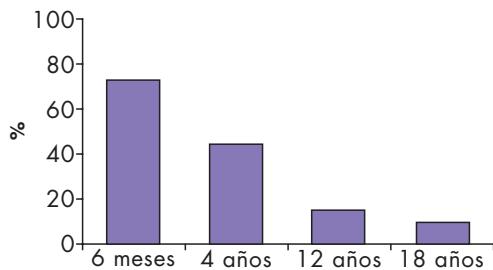


Figura 1. Proporción de niños con déficit de alfa-1-antitripsina y fenotipo PiZZ, que presentan alteraciones de las pruebas hepáticas a distintas edades^{16,17}.

mente un 10% de los recién nacidos con fenotipo PiZZ desarrolla hepatitis neonatal colestásica y un 6%, hepatitis no colestásica¹⁷. Suele iniciarse 1-6 semanas tras el nacimiento, cursa con elevaciones de los valores de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina y remite antes de los 6-12 meses, salvo que se asocie a ductopenia. Histológicamente, existe un predominio de la colestasis¹⁸ y puede existir proliferación de conductos biliares (aunque en un 10% se produce ductopenia) y fibrosis; puede haber transformación gigantocelular de los hepatocitos, un ligero infiltrado inflamatorio y esteatosis. Un 5% desarrolla cirrosis y fallece por complicaciones de ésta durante el primer año de vida¹⁹. Un 20% de los niños heterocigotos PiMZ presenta afectación hepática autolimitada subclínica²⁰.

- Cirrosis juvenil. Las alteraciones de las pruebas hepáticas que presentan los recién nacidos con déficit de A1AT disminuyen al aumentar la edad (fig. 1). Sin embargo, los pacientes con déficit de A1AT pueden evolucionar progresivamente hacia la cirrosis, incluso en ausencia de hipertransaminasemia. Los que tienen antecedentes de ictericia neonatal presentan mayor riesgo (30%) de evolucionar hacia una cirrosis juvenil⁷, sobre todo los que tienen una importante alteración de las pruebas hepáticas, icteri-

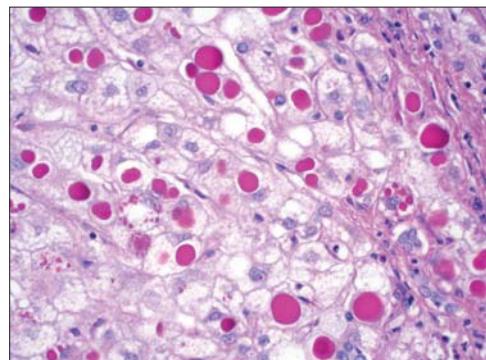


Figura 2. Aspecto histológico del hígado en un paciente con déficit de alfa-1-antitripsina. Se observa el depósito de alfa-1-antitripsina en forma de glóbulos PAS-positivos, resistente a la digestión con diastasa en el citoplasma de los hepatocitos. (Cortesía del Dr. I. Sola).

cia muy precoz, ictericia de larga duración o alteración persistente de las pruebas hepáticas²¹. En la biopsia hepática suelen encontrarse glóbulos de A1AT en los hepatocitos, PAS-positivos y resistentes a la digestión con diastasa (fig. 2), cuya naturaleza puede confirmarse por inmunohistoquímica. Suelen ser visibles a partir del tercer mes de vida¹⁸, con predominio periportal, y con el tiempo se van haciendo más numerosos y se generalizan por todo el lobulillo. El infiltrado inflamatorio y las imágenes de necrosis hepatocitaria suelen ser escasos. En la cirrosis infantil suele haber una desaparición progresiva de los conductos biliares.

Del adulto

- Cirrosis. Igual que las manifestaciones pediátricas, predomina entre los varones. El riesgo de cirrosis puede ser de hasta el 40% en personas de edad avanzada²². Su prevalencia aumenta con la edad y con la existencia de otras causas de afectación hepática, como el consumo etílico y las hepatitis virales¹². Histológicamente es similar a la cirrosis juvenil, salvo porque puede cursar con proliferación de

Lectura rápida



La A1AT es una proteína con un gran polimorfismo genético. El fenotipo normal es el PiMM. El alelo deficiente más frecuente en España es el Pi*S, que no se asocia a enfermedad hepática.

El alelo patológico más frecuente es el Pi*Z. Se encuentra en el 0,2-2% de la población española. La proteína anómala no se secreta y se acumula en el hepatocito.

La afectación hepática por déficit de A1AT se produce por la acumulación de la proteína en los hepatocitos. La afectación pulmonar es la consecuencia de un descenso de las concentraciones plasmáticas.

El déficit de A1AT es una de las causas más frecuentes de colestasis neonatal. Se produce en el 10% de los niños con fenotipo PiZZ. Comienza en las primeras 6 semanas de vida y suele remitir en 6-12 meses. Un 5% desarrolla cirrosis en el primer año de vida.

La cirrosis juvenil es más frecuente en los niños con antecedentes de hepatitis neonatal. Puede producirse en ausencia de hipertransaminasemia.

El rasgo histológico característico es el hallazgo de glóbulos de A1AT en los hepatocitos. Son PAS-positivos y resistentes a la digestión con diastasa. Su naturaleza puede confirmarse por inmunohistoquímica. Aparecen a partir del tercer mes de vida.

La incidencia de cirrosis en el adulto aumenta con la edad y con la coexistencia de infecciones virales o consumo etílico.



Tabla 1. Alelos más frecuentes de la alfa-1-antitripsina (A1AT)

Alelo	Concentración de A1AT (%)	Enfermedad hepática	Enfermedad pulmonar
M	50	No	No
S	30	No	No
P	25	No	No
Z	10	Sí	Sí
M _{Malton}	< 5	Sí	Sí
Q0	< 5	No	Sí
Q0 _{HongKong}	< 5	Sí	Sí

Lectura rápida



En pacientes con fibrosis o cirrosis puede desarrollarse hepatocarcinoma. Su prevalencia es similar a la de otros pacientes con cirrosis. También existe un aumento del riesgo de colangiocarcinoma.

La manifestación extrahepática más frecuente es el enfisema. Otras manifestaciones extrahepáticas son bronquiectasias, asma, paniculitis, aneurismas intracraneales y glomerulonefritis.

En la hepatitis colestásica debe intentar evitarse la desnutrición y el déficit de vitaminas liposolubles. Si existe prurito, puede mejorar con fenobarbital, resincolestiramina y ácido ursodesoxicólico.

En los pacientes con déficit de A1AT debe recomendarse evitar el tabaco y el alcohol.

Se han investigado varias sustancias que pueden aumentar los valores circulantes de A1AT (danazol, tamoxifeno, ácido 4-fenilbutírico, castanospermina), pero su papel en la patología humana no está claro.

En los pacientes con enfisema secundario al déficit de A1AT, la administración de A1AT procedente de plasma de donantes aumenta la supervivencia.

En los pacientes con hepatopatía avanzada está indicado el trasplante hepático. Despues del trasplante se normalizan las concentraciones plasmáticas de la proteína



conductos biliares. Habitualmente, los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina e inmunoglobulina A suelen estar ligeramente elevados. - Hepatocarcinoma. Hasta un 15% de los pacientes con fenotipo PiZZ y enfermedad hepática crónica puede desarrollar un hepatocarcinoma²², habitualmente si tienen fibrosis o cirrosis²³. La prevalencia de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis asociada a déficit de A1AT es similar a la de otros pacientes con cirrosis²³. También se ha comunicado un aumento del riesgo de colangiocarcinoma y de tumores mixtos hepatocolangiocarcinoma en pacientes heterocigotos con el alelo PiZ, incluso en ausencia de cirrosis²⁴.

Manifestaciones extrahepáticas

Pulmonares

La manifestación pulmonar más frecuente en el déficit de A1AT es el enfisema panlobular, frecuentemente con ampollas de predominio en las bases pulmonares⁹. También puede asociarse a bronquiectasias y asma. Todas estas manifestaciones respiratorias tienen lugar en la edad adulta.

Otras

El déficit de A1AT se ha puesto en relación con paniculitis²⁵, aneurismas intracraneales y displasia arterial fibromuscular. No está claro si existe una asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal²⁶. La asociación con glomerulonefritis proliferativa y con nefropatía IgA se produce de forma casi exclusiva en pacientes con cirrosis²⁷.

Diagnóstico

Debe investigarse un posible déficit de A1AT en niños con colestasis neonatal, hepatitis de células gigantes, cirrosis juvenil o enfermedad hepática crónica y en adultos con hepatitis crónica activa o cirrosis con o sin hepatocarcinoma sin marcadores serológicos, así como en los casos de cirrosis familiar o enfisema. Puede sospecharse un déficit de A1AT por un descenso importante de la fracción alfa-1-globulina del proteinograma.

Unas concentraciones de A1AT inferiores al 20% del límite normal sugieren un fenotipo homocigoto PiZZ, PiM_{Malton}M_{Malton}, PiM-Duarte M_{Duarte}, PiQ0Q0 o combinaciones de ellos. Si se encuentran en torno al 40-70%, probablemente se trate de un heterocigoto (PiMZ, PiSZ). De todas formas, el diagnóstico de déficit de A1AT no debe basarse únicamente en sus concentraciones plasmáticas sin hacer un estudio del fenotipo, ya que la síntesis de A1AT puede incrementarse en caso de que

exista una afectación inflamatoria activa o enfermedad hepática. No es necesario estudiar el fenotipo si las concentraciones de A1AT son mayores de 75 mg/dl, ya que todos los sujetos con fenotipo PiMM tienen unos valores superiores a 75 mg/dl y todos los sujetos con fenotipo PiZZ, valores inferiores a 40 mg/dl²⁸. Una vez confirmado el déficit de A1AT, debe realizarse un estudio neumológico para valorar la existencia de enfisema y una biopsia hepática para determinar la presencia de hepatopatía. En los pacientes con cirrosis hay que hacer estudios de diagnóstico temprano de hepatocarcinoma, como en otras cirrosis.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para la afectación hepática por déficit de A1AT. En los niños con hepatitis colestásica debe prestarse atención al mantenimiento nutricional y evitar el déficit de vitaminas liposolubles. En los casos en que persiste colestasis de larga evolución, el prurito puede mejorar con resincolestiramina, fenobarbital o ácido ursodeoxicólico, aunque se desconoce su efecto sobre el pronóstico de la enfermedad.

En los adultos, debe aconsejarse, como norma general, evitar el tabaco para retrasar el desarrollo de enfisema. También es aconsejable evitar un consumo habitual de bebidas alcohólicas, porque parece acelerar la progresión a la cirrosis. En los pacientes con enfisema, se han utilizado danazol²⁹ y tamoxifeno³⁰ para aumentar la síntesis hepática de A1AT. Estos tratamientos aumentan las concentraciones séricas de A1AT únicamente en los heterocigotos, mientras que en caso de hepatopatía, ésta puede empeorar por el aumento de la síntesis de A1AT, por lo que debe contraindicarse su uso en estos casos. La administración de A1AT procedente de plasma de donantes aumenta la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar³¹, pero se desconoce su posible efecto sobre la enfermedad hepática.

El uso de chaperonas, como el ácido 4-fenilbutírico, aumenta la secreción de A1AT en ratones transgénicos para A1AT fenotipo PiZZ³². De esta forma, disminuye la acumulación hepatocitaria y aumentan las concentraciones circulantes. Por el momento, no hay estudios clínicos acerca de este grupo de sustancias. También la castanospermina parece aumentar la secreción de A1AT Pi*Z³³.

En los pacientes con enfermedad hepática avanzada está indicado el trasplante hepático; tras éste, se adquiere el fenotipo del donante y las concentraciones plasmáticas de A1AT se normalizan³⁴. Es una de las indicaciones más

frecuentes de trasplante hepático pediátrico y es una indicación poco frecuente en adultos, en quienes debe tenerse en cuenta la posible coexistencia de enfisema. La supervivencia de los pacientes transplantados por déficit de A1AT es comparable a la de otras indicaciones de trasplante hepático.

El tratamiento génico se plantea como una alternativa esperanzadora en el tratamiento del déficit de A1AT, pero la mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad se centran en el tratamiento y la prevención del enfisema, ya que son menos complejos que el tratamiento génico dirigido al hígado³⁵.

Consejo familiar

Tras el diagnóstico de déficit de A1AT a un paciente se debe recomendar a sus familiares de primer grado que comprueben si ellos también lo presentan, y si es moderado o elevado. Debe recomendarse evitar el tabaco y el alcohol a los familiares que sean homocigotos (PiZZ) o heterocigotos (PiMZ o PiSZ).

En el caso del diagnóstico de déficit de A1AT homocigoto (PiZZ) a un niño, el riesgo de que sus padres tengan otro hijo homocigoto es del 25% (si ambos son heterocigotos). El riesgo de que un homocigoto tenga una enfermedad hepática grave en la infancia es del 25% aproximadamente, por lo que el riesgo total será del 5-7%.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic #a1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-40.
2. Sharp HL, Bridges RA, Kravit W. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. J Lab Clin Med 1969;73:934-9.
3. Perlmuter DH. The cellular basis for liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1991;13:172-85.
4. Cox DW. α 1-antitrypsin deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The molecular and metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 4125-58.
5. Blanco I, Fernández E. Alpha1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. Respir Med 2001;95:109-14.
6. Curiel DT, Chytil A, Courtney M, Crystal RG. Serum alpha 1-antitrypsin deficiency associated with the common S-type (Glu264-Val) mutation results from intracellular degradation of alpha 1-antitrypsin prior to secretion. J Biol Chem 1989;264:10477-86.
7. Eriksson S. Alpha1-antitrypsin deficiency. J Hepatol 1999; 30(Suppl 1):34-9.
8. Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. J Clin Invest 1990;85:1343-52.
9. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. N Engl J Med 2002;346:45-53.
10. Wu Y, Whitman I, Molmenti E, Moore K, Hippemeyer P, Perlmuter DH. A lag in intracellular degradation of mutant alpha 1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:9014-8.
11. Berg T, Halangk J, Puhl G, Mueller T, Neuhaus P, Wiendlmann B, et al. Evaluation of alpha-1-antitrypsin allele frequencies as an inherited risk factor for the development of chronic liver disease of different etiologies. Hepatology 2003;38:662A.
12. Fischer HP, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y, Esch C, Zhou H. Chronic liver disease in heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency PiZ. J Hepatol 2000;33:883-92.
13. ● Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, Therneau TM, Batts KP, Porayko MK. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1998;28:1059-63.
14. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1718-25.
15. Jara P, Hierro L, De la Vega A. Deficiencia de α 1-antitripsina. Glucogenosis. En: Berenguer J, editor. Gastroenterología y hepatología. Madrid: Harcourt, 2002; p. 689-94.
16. ●● Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1995;22:514-7.
17. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency by screening 200,000 infants. N Engl J Med 1975;294:1316-21.
18. Deutsch J, Becker H, Aubock L. Histopathological features of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr Suppl 1994;393:8-12.
19. Hussain M, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease: clinical presentation, diagnosis and treatment. J Inher Metab Dis 1991;14:497-511.
20. Pittschier K. Heterozygotes and liver involvement. Acta Paediatr 1994;83(Suppl 393):21-3.
21. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. J Hepatol 2000;32:986-92.
22. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ); is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:989-94.
23. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. J Hepatol 1994;21:1006-11.
24. Zhou H, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y, Fischer HP. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ a risk factor for primary liver carcinoma? Cancer 2000;88:2668-76.
25. Rakela J, Goldschmidt M, Ludwig J. Late manifestation of chronic liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. Dig Dis Sci 1987;32:1358-62.
26. Yang P, Tremaine WJ, Meyer RL, Prakash UB. Alpha1-antitrypsin deficiency and inflammatory bowel diseases. Mayo Clin Proc 2000;75:450-5.
27. Davis ID, Burke B, Freese D, Sharp HL, Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. Hum Pathol 1992;23:57-62.
28. Martín Liras S, Diaz-Golpe V, Rivera Sevane F, González Cocaño M, Olcoz Goñi J, Linares Torres P, et al. Grado de asociación entre valores séricos y genotipo en el déficit de alfa-1-antitripsina. Utilidad clínica. Gastroenterol Hepatol 2001;24:478-82.
29. Wewers MD, Gadek JE, Keogh BA, Fells GA, Crystal RG. Evaluation of danazol therapy for patients with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. Am Rev Respir Dis 1986;134:476-80.
30. Wewers MD, Brantly ML, Casolario MA, Crystal RG. Evaluation of tamoxifen as a therapy to augment alpha-1-antitrypsin concentrations in Z homozygous alpha-1-antitrypsin-deficient subjects. Am Rev Respir Dis 1987;135:401-2.
31. ● The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:49-59.
32. ● Burrows JA, Willis LK, Perlmuter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant α 1-antitrypsin (α 1-AT) Z: A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in α 1-AT deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:1796-801.
33. Marcus NY, Perlmuter DH. Glucosidase and mannosidase inhibitors mediate increased secretion of mutant α 1-antitrypsin Z. J Biol Chem 2000;3:1987-92.
34. Vennarecci G, Gunson BK, Ismail T, et al. Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin. Transplantation 1996;61:1488-95.
35. Stecenko AA, Brigham KL. Gene therapy progress and prospects: alpha-1-antitrypsin. Gene Ther 2003;10:95-9.

Bibliografía recomendada

Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976;294:1316-21.

Estudio epidemiológico prospectivo realizado en 200.000 recién nacidos, que fueron controlados hasta los 6 meses de edad.

Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of pediatric transplantation. J Hepatol 2000;32:986-92.

Estudio sobre la evolución de 97 niños con déficit de alfa-1-antitripsina visitados en un centro durante 9 años. Más del 80% había sido visitado por hepatitis neonatal. En el seguimiento, un 27% evolucionó a una enfermedad hepática terminal.

Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 1986;314:736-9.

Estudio sobre más de 38.000 autopsias realizadas durante 20 años en Malmö, Suecia. Se diagnosticaron 20 casos de déficit de alfa-1-antitripsina y se realizó la autopsia a 17 de ellos. Se elaboró un estudio caso-control, y se eligió a 4 controles por cada caso. La odds ratio para tener cirrosis en los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina fue de 7,8 y para tener cirrosis, de 20.

Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, Therneau TM, Batts KP, Porayko MK. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous α 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1998;28:1059-63.

Trabajo en el que se investiga si los individuos heterocigotos con un alelo Pi^Z tienen un aumento del riesgo de hepatopatía crónica. Se estudió el fenotípico de alfa-1-antitripsina en 599 receptores de trasplante hepático. Se encontraron 51 heterocigotos (49 con PiMZ y 2 con PiSZ). La proporción de pacientes con PiMZ (8,2%) fue significativamente superior a la esperada en la población (2-4%). Los pacientes con cirrosis criptogenética tuvieron la proporción más elevada de fenotípico PiMZ (26,9%).