

DEFICIENCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA. 3: MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL

M Needham, RA Stockley

THORAX 2004; 59:441-445 reproducido con permiso de BMJ Publishing Group.

Un artículo sobre las manifestaciones clínicas de la deficiencia de alfa₁-antitripsina (AAT), incluida la enfermedad pulmonar y hepática, y los factores de riesgo que afectan el grado de declive de la función pulmonar en pacientes deficientes de AAT.

Se reconoce desde hace tiempo que la deficiencia de alfa₁-antitripsina (AAT) está relacionada con un aumento en los síntomas clínicos y con enfermedades en varios sistemas. En este artículo tratamos las afecciones pulmonares y hepáticas que pueden manifestarse en pacientes con esta deficiencia y otras enfermedades asociadas menos comunes, y exploramos los factores que pueden influenciar el progreso de la enfermedad con énfasis en la enfermedad respiratoria.

ENFERMEDAD PULMONAR

Presentación clínica

Los pacientes pueden ser diagnosticados con deficiencia de AAT después de la presentación de síntomas o a través de estudios familiares de un caso índice. La proporción de pacientes identificados a través de los programas de cribado (screening) está influenciada por las prácticas locales y nacionales, razón por la cual los estudios de grupos de pacientes pueden mostrar algunas diferencias. En el registro de la deficiencia de AAT del Reino Unido, el 76% de pacientes Pi Z han sido identificados por medio de la investigación de síntomas respiratorios o de enfermedad y un 19% a través de estudios familiares. Proporciones similares han sido reportadas en el registro del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés)¹. Se identificó un pequeño número de sujetos mediante pruebas radiológicas, pulmonares o serológicas que registraron resultados anormales o por el desarrollo de una enfermedad hepática. En el registro del Reino Unido sólo el 3% de los pacientes ha sido identificado como resultado de una enfermedad hepática, aunque es posible que un número mayor de estos pacientes haya sido identificado en otros lugares.

Con frecuencia puede haber un retraso en el diagnóstico de la deficiencia de AAT. Un estudio ha señalado un período de 7 años entre el promedio de edad de la aparición de los síntomas y el promedio de edad del subsiguiente diagnóstico². Los pacientes frecuentemente presentan entre la tercera y cuarta década síntomas de falta de aire y otros síntomas comunes, tales como tos, flemas, respiración sibilante (con o sin infección) y fatiga^{1,3}.

Una limitación de los estudios que utilizan registros de pacientes y cohortes es el riesgo de sesgo de selección de los sujetos estudiados. Los grupos de pacientes no son totalmente representativos de la población con esta deficiencia, ya que al realizar el reclutamiento a través de médicos especialistas en neumología es más probable que sean seleccionados y estudiados los pacientes con clara sintomatología. Muchas personas con deficiencia de AAT no mostrarán síntomas ni tendrán alterada de manera significativa la función pulmonar y actualmente estas personas sólo pueden ser detectadas a través de estudios familiares⁴. La supervivencia es otro tipo de sesgo en la selección que podría afectar los estudios que involucran registros de pacientes, porque los pacientes en la población estudiada podrían mantener cierto grado de salud con tal de continuar su participación.

Unos cuantos estudios han seguido la evolución de individuos con deficiencia de AAT después de ser detectados por medio de programas de cribado neonatales. Estos estudios son más representativos de

la población afectada. No obstante, la cohorte más grande lleva sólo 25 años bajo estudio⁵, suministrando poca información sobre la historia natural de la afección.

Enfisema

La estrecha relación entre la deficiencia de AAT y el desarrollo de enfisema fue descrita por primera vez en 1963⁶. Con frecuencia la enfermedad aparece antes en estos pacientes que en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y frecuentemente sin relación proporcional aparente con sus historiales de tabaquismo. El patrón típico muestra una predominancia en la afectación de la parte baja de los pulmones (Fig. 1) a pesar de que el enfisema puede afectar cualquier región pulmonar. Las radiografías del tórax pueden mostrar evidencia de distensión marcada con disminución de las sombras vasculares. La formación de bullas también puede asociarse al pulmón enfisematoso⁷. Los análisis de la función pulmonar en pacientes sintomáticos muestran frecuentemente evidencia de volúmenes pulmonares aumentados y retención de aire, así como también una transferencia del CO alterada. No obstante, este cuadro no es universal e incluso pacientes con obstrucción respiratoria severa y enfisema prominente en la tomografía computarizada (TC) pueden tener una transferencia gaseosa normal.



Figura 1

Reconstrucción tridimensional de una tomografía computarizada (TC) de un paciente con deficiencia severa de AAT. El enfisema, representado por las áreas oscuras, aparece predominantemente en la zona inferior de los pulmones, tal como se señala con las flechas.

Enfermedad de las vías respiratorias y reversibilidad broncodilatadora

La obstrucción de las vías respiratorias, indicada cuando existe una disminución de la relación entre el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la capacidad vital forzada (FVC), puede observarse en sujetos con deficiencia de AAT. A pesar de que la medida registrada de la limitación del flujo respiratorio puede situarse entre los parámetros de la no-obstrucción y la obstrucción severa, con frecuencia ésta se encuentra fuera de proporción con el historial de tabaquismo del paciente.

La limitación (de obstrucción) del flujo respiratorio no siempre es fija y los síntomas y señales en casos de deficiencia de AAT pueden ser similares a aquellos que se producen con el asma. Los pacientes suelen ser diagnosticados con asma en la niñez o en la primera edad adulta. En una cohorte sueca que utilizó el cribado (screening) neonatal, el 15% de los pacientes identificados fueron diagnosticados con asma a los 22 años de edad⁵. En la misma cohorte el 29% del grupo de pacientes reportaron tener sibilancias frecuentes. En el amplio registro de la NHLBI el 21% del total y el 12.5% de aquellos con un FEV₁ normal tenían asma definida como obstrucción reversible de las vías respiratorias, sibilancia frecuente y un diagnóstico informado de asma o alergia con o sin elevados niveles de inmunoglobulina E (IgE)³. Los estudios de hiperreactividad bronquial en estos pacientes son pocos y agrupan a pacientes con diferentes fenotipos, pero sugieren que la hiperreactividad no es más predominante en estos pacientes que en sujetos control⁹.

Existe una amplia variación en la respuesta broncodilatadora en estos pacientes. En el registro de la NHLBI el 28% de los pacientes mostraron reversibilidad de $\geq 2\%$ y >200 ml en el FEV₁ durante la primera visita y esto fue observado en el 49% del total de visitas contempladas por el estudio³. En estos pacientes el incremento medio en el FEV₁ fue de 330 ml (rango 202-1492), lo que explica por qué muchos pacientes jóvenes recibieron un diagnóstico inicial de asma. De hecho, las respuestas broncodilatadoras también se pueden dar en pacientes que no tienen una disminución en FEV₁ menor que 80% de lo predicho normal, y muy bien puede ser que sea más común en los primeros estadios de la enfermedad.

A pesar de que la obstrucción del flujo respiratorio y la destrucción del parénquima pueden darse simultáneamente en el mismo paciente, no siempre es así. Algunos pacientes presentan un enfisema extenso con muy poca enfermedad de las vías respiratorias, siendo poco claras las razones de dicho mantenimiento relativo de la función pulmonar. En contraste, algunos pacientes sufren obstrucción severa del flujo respiratorio con poca enfermedad parenquimatosa y demuestran tener preservada la transferencia del CO. (Fig. 2)

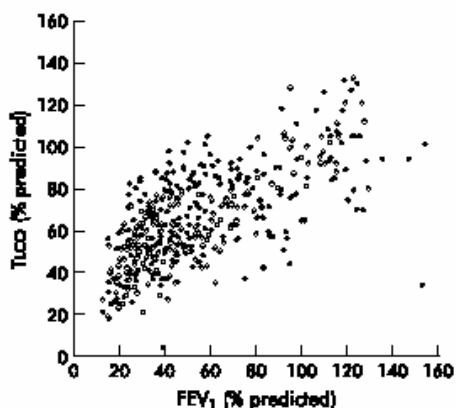


Figura 2

Los datos de la función pulmonar basal para cada uno de los 398 pacientes Pi Z del conjunto del registro del Reino Unido se identifican por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y por el factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) en porcentaje teórico. A pesar de detectarse una correlación significativa en total entre % FEV₁ teórico y TLCO ($r = 0,67$, $p < 0,001$), algunos pacientes tienen fisiologías discordantes (FEV₁ $< 80\%$ de lo predicho normal y TLCO $> 80\%$ de lo predicho normal y viceversa) como muestran los puntos de datos con relleno.

Bronquitis crónica

Ciertos registros de pacientes con deficiencia de AAT muestran que al menos el 43% de los pacientes tienen expectoración crónica de esputo, según lo define el criterio del Consejo de Investigación Médica (Medical Research Council, MRC), incluso en no fumadores. Los pacientes con bronquitis crónica tienden a tener una obstrucción de flujo respiratorio más severa y un enfisema más extenso que aquellos que no la padecen, a pesar de las similitudes en la edad y en el historial de tabaquismo¹⁰⁻¹¹.

Bronquiectasia

La presencia de bronquiectasia en pacientes con deficiencia de AAT está bien reconocida y en series que utilizan el TC para su detección la incidencia varía de 41 a 43%¹²⁻¹³. Sin embargo, el estudio más amplio sobre la incidencia de la bronquiectasia arrojó un 26%¹⁰, que es similar al encontrado en pacientes con EPOC común¹⁴, lo que sugiere que la incidencia no es mayor. Para sustentarlo, Cuvelier y colegas realizaron una comparación entre un grupo de pacientes con bronquiectasia, la mayoría diagnosticados por TC, y un grupo de pacientes control y encontraron fenotipos AAT similares así como frecuencias genéticas parecidas en los dos grupos¹⁵. Una mayor frecuencia de alelos Pi Z fue observada en pacientes con bronquiectasia que tenían además enfisema, pero el número de pacientes con fenotipo Pi Z fue demasiado pequeño para llegar a conclusiones firmes. A pesar de que las bronquiectasias observadas pueden ser severas y asociadas a la producción crónica de esputo, la propia expectoración de esputo en sí misma no es una característica sensible ni específica para detectar la presencia de bronquiectasia y el TC continúa siendo el método más fiable para su diagnóstico¹⁰.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones tienen lugar normalmente en episodios de 15 días de duración (datos no publicados) y afectan aproximadamente al 50% de los pacientes participantes del registro del Reino Unido. Las exacerbaciones ocurren con más frecuencia en pacientes con bronquitis crónica¹⁰, en pacientes índice identificados como resultado de su enfermedad pulmonar y en aquellos con enfermedad más severa, según valorado por la Iniciativa Global para la Enfermedad Obstructiva Pulmonar (GOLD, por sus siglas en inglés)¹⁶. Los episodios están asociados con un mayor grado de inflamación que en pacientes no deficientes de AAT (Fig.3)¹⁷.

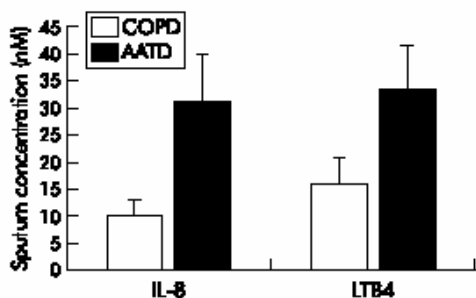


Figura 3

Concentraciones medias de quimiotácticos al inicio de una exacerbación aguda en pacientes control con EPOC no deficientes y en pacientes con EPOC con deficiencia de AAT. Se observaron niveles significativamente mayores de IL-8 y leucotrieno B4 en pacientes con deficiencia de AAT ($p=0,01$ y $p=0,02$, respectivamente). Datos provenientes de Hill y colegas¹⁷.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Sólo una pequeña subpoblación de pacientes Pi Z desarrolla daño hepático que afecta la salud y esto puede deberse a diferencias genéticas o ambientales en la respuesta hepatocelular a la acumulación en los hepatocitos de la proteína AAT Z.

Enfermedad hepática aguda y enfermedad neonatal

La deficiencia de AAT es la causa más frecuente de la colestasis neonatal en países con una alta incidencia de deficiencia de AAT. Un estudio epidemiológico poblacional en 200.000 recién nacidos dio seguimiento a la evolución de 127 niños Pi Z desde su nacimiento hasta los 18 años¹⁸⁻²⁰. Catorce niños tenían ictericia obstructiva prolongada, 8 tuvieron anomalías bioquímicas mínimas como recién nacidos y 2 de los 22 niños murieron tempranamente de cirrosis. Se descubrió que las anomalías enzimáticas eran más frecuentes en la primera edad y, a los 6 meses, el 60% de los niños sanos tenían incrementadas las transaminasas en sangre. A los 18 años, el 12% de los pacientes Pi Z presentaron resultados anormales en pruebas de función hepática, pero ninguno de estos pacientes presentó evidencia clínica de enfermedad hepática.

Pueden existir otros factores genéticos que predisponen al desarrollo de la enfermedad hepática en la niñez ya que algunas familias parecen tener un mayor riesgo. En un determinado estudio se pudo observar enfermedad hepática significativa en el 21% de los hermanos "en riesgo"²¹. Perlmutter y colegas demostraron que un incremento en la síntesis de las proteínas de estrés ocurre en un subgrupo de individuos Pi Z con enfermedad hepática²², pero continúa poco claro si se trata de una causa o de un efecto. La lactancia materna puede proporcionar alguna protección contra el desarrollo de la enfermedad hepática severa y la muerte prematura en la niñez²³, a pesar de que otros estudios han mostrado que no existe diferencia alguna en cuanto a los resultados al comparar con aquellos niños que fueron alimentados con biberón²¹.

Enfermedad hepática crónica y fibrosis

La deficiencia de AAT explica la alta proporción de trasplantes en niños con enfermedad hepática crónica cuando se ha excluido la atresia biliar²⁴. Se llevaron a cabo dos estudios necroscópicos de casos controlados para analizar el riesgo que tienen los homocigotos adultos de padecer la enfermedad hepática y se encontró una razón *odd* para cirrosis de 8.3 (95% CI 3.8 a 18.3)²⁵⁻²⁶ a pesar de que algunos de dichos pacientes eran asintomáticos. La aparición de pacientes con enfermedad hepática crónica ocasionada por la deficiencia de AAT es indistinguible a la ocasionada por otras causas y, a pesar de que esto puede ocurrir en cualquier momento de la vida, se ve con más frecuencia con el avance de la edad. Se observa en pacientes que nunca han fumado una asociación con la enfermedad hepática crónica, pero esto podría deberse a una supervivencia más prolongada en estos pacientes quienes no han desarrollado enfermedad pulmonar severa. Aparte de la mayor incidencia en hombres que en mujeres, ningún factor inherente o ambiental (incluidos la hepatitis viral o el abuso del alcohol) ha sido asociado con el desarrollo de la enfermedad hepática en los pacientes homocigotos adultos estudiados.

Carcinoma hepatocelular

Estudios necroscópicos han revelado una razón *odd* para el desarrollo de cáncer primario de hígado de 5.0 (95% CI 1.6 a 15.8) en pacientes con deficiencia de AAT. El cáncer primario de hígado ocurre con más frecuencia en asociación con cirrosis, aunque también se ha visto en pacientes sin cirrosis²⁷.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paniculitis

Se han reportado muchos casos de paniculitis asociados a la deficiencia de AAT²⁸⁻³¹. Comúnmente, la enfermedad conduce a la aparición de nódulos rojos dolorosos en los muslos de un adulto con deficiencia de AAT. Estas lesiones pueden ulcerarse y drenar fluido claro estéril. Puede aparecer necrosis del tejido adiposo asociado con las lesiones y se pueden dar recaídas.

Las opciones de tratamiento para la paniculitis incluyen corticoesteroides, dapsona y tetraciclinas, a pesar de que la terapia sustitutiva AAT parece ser particularmente eficaz³²⁻³⁴.

Vasculitis

Se ha detectado una gran incidencia de fenotipos AAT deficientes en grupos de pacientes con vasculitis sistémica, particularmente en aquellos con anticuerpos anti-proteasa 3 y granulomatosis de Wegener³⁵⁻³⁹.

No obstante, la incidencia de anticuerpos anti-proteasa 3 en pacientes con deficiencia de AAT es baja, y muchos de ellos no desarrollan rasgos de vasculitis sistémica³⁷⁻⁴⁰. Por lo tanto, parece ser que la deficiencia de AAT es un factor de riesgo menor para el desarrollo de vasculitis.

Pancreatitis

Una asociación entre la deficiencia de AAT y la pancreatitis ha sido objeto de algunos informes de caso y estudios caso-control⁴¹⁻⁴², pero otros estudios no han hallado diferencias en el fenotipo de AAT en pacientes con pancreatitis comparado con los grupos de control⁴⁴. Recientemente Witt y colegas no encontraron diferencias en la frecuencia de alelos entre un grupo de pacientes con pancreatitis crónica y los sujetos de control⁴⁵.

Enfermedad cardiovascular

Existe una asociación teórica entre el aneurisma aórtico y la deficiencia de AAT por causa de la desinhibida actividad de la elastasa sobre el tejido elástico de las paredes arteriales, pero esta asociación no ha sido todavía validada por datos publicados⁴⁶, así como tampoco se ha llegado a relacionar la deficiencia con las aneurismas intracraneales. De hecho, tanto los fenotipos Pi Z como los Pi MZ han sido relacionados con una presión sanguínea más baja en los hombres y el fenotipo Pi MZ puede asociarse con un riesgo reducido de isquemia cerebrovascular y enfermedad coronaria isquémica⁴⁷. El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con deficiencia de AAT severa no ha sido suficientemente estudiado para llegar a conclusiones firmes.

Enfermedad renal

Numerosos casos informados han descrito personas con deficiencia de AAT y glomerulonefritis, particularmente en niños y adultos jóvenes⁴⁸⁻⁵¹. Se ha descrito con más frecuencia la glomerulonefritis membranoproliferativa, aunque también otras formas de glomerulonefritis han sido observadas⁵². No obstante, la mayor parte de los casos informan sobre personas que además presentan complicaciones hepáticas y podría muy bien ser que la enfermedad renal es una consecuencia de la enfermedad hepática. Un estudio sobre grupos de pacientes Pi MZ y Pi Z sin enfermedad hepática no mostró diferencias en nefropatías entre los dos grupos, aunque el número de pacientes estudiados fue pequeño⁵³. Los pacientes con deficiencia y vasculitis positiva a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) pueden desarrollar también enfermedad renal.

FACTORES DE RIESGO QUE AFECTAN EL GRADO DE CAMBIO EN LA FUNCIÓN PULMONAR

El grado de deterioro de la función pulmonar puede variar mucho entre pacientes con el mismo fenotipo para la deficiencia de AAT⁵⁴, y puede ser significativamente diferente en hermanos con el mismo fenotipo. Se ha demostrado que existen algunos factores medioambientales que afectan el desarrollo y la progresión de la enfermedad en estos pacientes, pero es probable que otros factores inherentes sean también importantes.

El fumar

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfisema y obstrucción de las vías respiratorias en la deficiencia de AAT es el tabaquismo activo. Pittulainen y colegas hallaron un mayor empeoramiento anual en el deterioro del FEV₁ en fumadores habituales (70 ml/año, CI 58 a 82) comparado con ex-fumadores (41 ml/año, CI 36 a 48) y no fumadores (47ml/año, CI 41 a 53)⁵⁵. Otros estudios han informado incluso mayores grados de empeoramiento en el deterioro de la función pulmonar en fumadores^{56, 57}. Además, parece haber una relación dosis-respuesta entre el consumo de cigarrillos y la alteración del FEV₁ con el tiempo. El fumar activamente puede afectar la función pulmonar tan temprano como a los 18 años, con un significativo descenso del FEV₁ y FEV₁/VC en fumadores respecto a no fumadores⁵⁸. No obstante, el hecho de fumar activamente no acaba de explicar la variabilidad y pacientes que nunca han fumado aún continúan mostrando variación en el curso de su seguimiento clínico⁵⁹.

Fumar pasivamente durante un período de exposición de más de 10 años ha sido relacionado con el desarrollo de bronquitis crónica en no fumadores⁶⁰, pero no se ha encontrado evidencia de que exista una relación entre fumar pasivamente en la adultez y el deterioro de la función pulmonar. No obstante, se ha asociado a los padres fumadores con algunos cambios en la función pulmonar en adolescentes con este trastorno⁵⁸, y puede ser que el fumar pasivamente durante la niñez reduzca el potencial máximo de la capacidad pulmonar en la primera edad adulta.

Exacerbaciones

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores pueden afectar también el curso clínico de la enfermedad⁴. Los síntomas de tos y sibilancias están asociados con pasadas infecciones⁶¹. El efecto de las exacerbaciones puede evidenciarse más en pacientes con enfermedad de leve a moderada y se ha demostrado una correlación entre un aumento en el número de las exacerbaciones y el deterioro de la transferencia gaseosa⁶². Por lo tanto, es probable que las intervenciones que reducen la frecuencia de las exacerbaciones puedan también reducir este deterioro. De hecho, la terapia sustitutiva AAT, la cual puede disminuir la pérdida de función pulmonar en algunos pacientes⁶³, también puede asociarse con una reducción en la frecuencia y severidad de las exacerbaciones⁶³, aunque son necesarios ensayos clínicos prospectivos para sustentar esta suposición. No obstante, se ha demostrado que infusiones intravenosas de AAT reducen las concentraciones de leucotrieno B4 en las vías respiratorias⁶⁵, y se piensa que este factor quimiotáctico del neutrófilo es central en los episodios de exacerbación.

Factores medioambientales

El uso doméstico de calefactores de queroseno así como haber trabajado en la agricultura durante al menos 10 años han sido asociados con un incremento de síntomas y una función pulmonar deteriorada en los pacientes Pi Z no fumadores del registro sueco⁶⁰. Se encontró que la exposición ocupacional auto reportada a gases, vapores o polvo es un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función pulmonar en pacientes mayores que nunca habían fumado⁶⁶. También se demostró que la exposición al polvo mineral, según detectado por cuestionarios auto administrados, está independientemente asociada con tos crónica y limitación del flujo respiratorio después de ajustar por edad y tabaquismo en un grupo de pacientes americanos con enfermedad más severa.⁶¹ Sin embargo, todavía no se tiene claro si es consecuencia de una alta exposición total a la inhalación de muchos agentes o a un efecto específico del polvo mineral. En conjunto, estos estudios sugieren que las exposiciones medioambientales pueden ser asociadas al desarrollo de síntomas respiratorios en estos pacientes y también pueden ser factores que contribuyan al deterioro de la función pulmonar. Son necesarios más estudios para aislar los efectos de los agentes individuales y para identificar a los grupos de personas que pueden ser más susceptibles a dichos efectos.

Reversibilidad broncodilatadora

Se ha demostrado que la reversibilidad broncodilatadora está asociada con una caída más rápida en FEV₁ y es un factor independiente de predicción de caída después de ajustar por edad, sexo y tabaquismo^{3, 62, 63}. Otros rasgos del asma como los ataques de sibilancias e IgE elevado no han sido asociados con un mayor deterioro de la función pulmonar.

Edad

Se encontró que la edad, el sexo masculino y una historia de sibilancias fueron factores independientes de predicción para el deterioro de la función pulmonar en 225 pacientes Pi Z que no habían fumado nunca⁶⁶, pero la relación entre la edad y el grado de declive de la función pulmonar es mucho menos comprendida debido a diversos factores que confunden. Eden y colegas encontraron que los pacientes que tuvieron un deterioro más rápido de la función pulmonar fueron aquellos entre las edades de 30 a 44 años y la edad se mantuvo como un factor independiente para la predicción del grado de declive de la función pulmonar después de ajustar para otros factores que confunden³.

Función pulmonar básica

En un estudio llevado a cabo con pacientes Pi Z del registro del Reino Unido se encontró una correlación entre el FEV₁ inicial y su deterioro subsiguiente, con los pacientes afectados de forma más severa mostrando el cambio mínimo⁶². A pesar de que este acelerado deterioro en los pacientes afectados con

menor severidad puede ilustrar un cambio en el curso de la enfermedad a través del tiempo, puede ser que el sesgo de la supervivencia "seleccione" a algunos pacientes severos cuya función pulmonar disminuye más lentamente.

Factores genéticos

Otros factores genéticos no identificados pueden llevar a una predisposición hacia un deterioro acelerado de la función pulmonar o a un aumento en la susceptibilidad a los efectos del fumar^{67, 68}. Estos factores se discuten en otros trabajos publicados en esta serie de revisión.

CONCLUSIONES

La deficiencia de AAT es un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas respiratorios, una temprana aparición del enfisema y la obstrucción de las vías respiratorias en la vida adulta. Los factores medioambientales como el fumar cigarrillos, las exacerbaciones y la exposición al polvo son factores adicionales de riesgo y han sido relacionados con un acelerado empeoramiento de esta condición. Factores inherentes como la edad, la reversibilidad broncodilatadora y otros factores genéticos tienen influencia también en el desarrollo de la enfermedad. Los pacientes deficientes con enfermedad pulmonar manifiestan síntomas comunes a los experimentados por los pacientes con EPOC no deficientes, con una alta prevalencia de bronquitis crónica. La deficiencia de AAT puede llevar también al desarrollo de enfermedad aguda o crónica del hígado en la niñez o en la adultez y ha sido relacionada con otras enfermedades. Un mayor conocimiento de los procesos que conducen a la manifestación de enfermedad clínica en esta dolencia nos ayudará a diseñar intervenciones nuevas y tempranas para mejorar los síntomas y alterar su curso.

Afiliaciones de los autores

M Needham, RA Stockley, Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido

RA Stockley es miembro del Registro Internacional Alfa-1 (AIR, por sus siglas en inglés)

Envío de correspondencia

Prof. RA Stockley, Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital Queen Elizabeth, Birmingham B152TH, Reino Unido; Correo electrónico: r.a.stockley@bham.ac.uk

Traducción

Con permiso de los autores y de BMJ Publishing Group

Elaine Alfonzo, Fundación Alfa-1 de Puerto Rico, Correo electrónico: ealfonzo@alfa1.org; y Jordi Plana Juliachs y Fuensanta Soria, Asociación Española para el Déficit de AAT, Correo electrónico: fuensantasoria@telefonica.net

REFERENCIAS

1. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. aseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997;111:394-403.
2. Stoller JK, Smith P, Yang P, et al. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med* 1994;61:461-7.
3. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2003;123:765-71.
4. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989;111:982-91.
5. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Thorax* 2002; 57:705-8.
6. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1963;175:197-205.
7. Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Radiol* 1992; 45:260-6.
8. Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with Pi ??Z alpha(1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000;118:867-71.
9. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, et al. Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J Intern Med* 2003;253:351-8.

10. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi Z). *Chest* 2002;122:1247–55.
11. Anon. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775–9.
12. King MA, Stone JA, Diaz PT, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology* 1996;199:137–41.
13. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993;104:1384–6.
14. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635–42.
15. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000;117:415–9.
16. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
17. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, et al. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency (Pi Z). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1968–75.
18. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316–21.
19. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:847–51.
20. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995;22:514–7.
21. Ibarguen E, Gross CR, Savik SK, et al. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. *J Pediatr* 1990;117:864–70.
22. Perlmutter DH, Schlesinger MJ, Pierce JA, et al. Synthesis of stress proteins is increased in individuals with homozygous Pi ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease. *J Clin Invest* 1989;84:1555–61.
23. Udall JN Jr, Dixon M, Newman AP, et al. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. A retrospective analysis of the influence of early breast- vs bottlefeeding. *JAMA* 1985;253:2679–82.
24. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. *Liver Transplant Surg* 1998;4:S18–S23.
25. 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.
26. 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.
27. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998;22:742–8.
28. Edmonds BK, Hodge JA, Rietschel RL. Alpha 1-antitrypsin deficiency associated panniculitis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1991;8:296–9.
29. Rubinstein HM, Jaffer AM, Kudrna JC, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency with severe panniculitis. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1977;86:742–4.
30. Smith KC, Su WP, Pittelkow MR, et al. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1192–6.
31. Su WP, Smith KC, Pittelkow MR, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol* 1987;9:483–90.
32. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin). *Br J Dermatol* 2002;147:1258–61.
33. Humbert P, Faivre B, Gibey R, et al. Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:189–94.
34. Smith KC, Pittelkow MR, Su WP. Panniculitis associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Treatment and review of the literature. *Arch Dermatol* 1987;123:1655–61.
35. Callea F, Gregorini G, Sinico A, et al. Alpha 1-antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 1997;27:696–702.
36. Esnault VL, Testa A, Audrain M, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329–32.
37. Lhotta K, Vogel W, Meisl T, et al. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:693–5.
38. Savage JA, Chang L, Cook L, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency and antiproteinase 3 antibodies in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;100:194–7.
39. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, et al. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med* 1994;236:543–8.
40. Audrain MA, Sesboue R, Baranger TA, et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:39–44.
41. Edmunds SE, Wilkinson ML. Alpha 1-antitrypsin deficiency and pancreatitis in a juvenile. *Aust NZ J Med* 1991;21:345–7.
42. Novis BH, Young GO, Bank S, et al. Chronic pancreatitis and alpha-1-antitrypsin. *Lancet* 1975;2:748–9.
43. Rabassa AA, Schwartz MR, Ertan A. Alpha 1-antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1997–2001.
44. Braxel C, Versieck J, Lemey G, et al. Alpha 1-antitrypsin in pancreatitis. *Digestion* 1982;23:93–6.
45. Witt H, Kage A, Luck W, et al. Alpha 1-antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:356–9.
46. St Jean P, Hart B, Webster M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in aneurysmal disease. *Hum Hered* 1996;46:92–7.
47. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Sillesen H, et al. Blood pressure, risk of ischemic cerebrovascular and ischemic heart disease, and longevity in alpha(1)-antitrypsin

- deficiency: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2003;107:747–52.
48. Elzouki AN, Lindgren S, Nilsson S, et al. Severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZ homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome, reversible after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26:1403–7.
 49. Loreno M, Boccagni P, Rigotti P, et al. Combined liver-kidney transplantation in a 15-year-old boy with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 2002;36:565–8.
 50. Morz SP, Cutz E, Balfe JW, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Pediatrics* 1976;57:232–8.
 51. Strife CF, Hug G, Chuck G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and alpha 1-antitrypsin deficiency in children. *Pediatrics* 1983;71:88–92.
 52. Davis ID, Burke B, Freese D, et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol* 1992;23:57–62.
 53. Montanelli A, Mainardi E, Pini L, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency and nephropathy. *Nephron* 2002;90:114–5.
 54. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983;77:14–27.
 55. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Eur Respir J* 1999;13:247–51.
 56. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985;1:152–4.
 57. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type Pi Z. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1922–5.
 58. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1998;87:1120–4.
 59. Black LF, Kueppers F. Alpha-1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:421–8.
 60. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (Pi ZZ). *Thorax* 1998;53:939–43.
 61. Mayer AS, Stoller JK, Bucher BB, et al. Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:553–8.
 62. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1805–9.
 63. 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.
 64. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118:1480–5.
 65. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1494–8.
 66. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997;52:244–8.
 67. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: residual family resemblance beyond the effect of the Pi locus. *Hum Hered* 1990;40:340–55.
 68. Silverman EK, Province MA, Rao DC, et al. A family study of the variability of pulmonary function in alpha 1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1015–21.