

GENÉTICA

DEFICIENCIA DE α -1-ANTITRIPSINA: DESORDEN MONOGÉNICO MÁS FRECUENTE EN LA EDAD ADULTA

Liliana Gómez Flores-Ramos¹
 Talia Wegman-Ostrosky^{1,2}
 Jorge Torres-Flores¹
 Luis E. Figuera³

SUMMARY

The deficiency of alpha-1-antitrypsin is the most common genetic disorder in western countries, with clinical presentation as severe pulmonary emphysema of early onset, liver cirrhosis and necrotizing panniculitis. Patients exhibit decreased serum levels of alpha-1-antitrypsin (A1AT), a protease inhibitor, whose function is to protect the connective tissue of the lungs from the proteolytic action of elastases. Gene mutations lead to conformational changes of A1AT, causing intracellular accumulation in liver tissue and decreased release into the bloodstream, with a subsequent protease:antiprotease

imbalance, which damages lungs and liver. Replacement therapy, lung and liver transplantation are the treatment options currently available.

PALABRAS CLAVE

Deficiencia de alfa-1-antitripsina, SERPINA1, EPOC, cirrosis hepática, pániculitis necrotizante.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de α -1-antitripsina (DAAT) (OMIM 613490)²⁵, se define como la disminución en los niveles plasmáticos de esta proteína, cuya función principal es limitar el daño producido por los

neutrófilos durante las reacciones de fase aguda⁴. Este padecimiento aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfisema pulmonar y cirrosis hepática; se estima que el 3% de las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen DAAT, por lo que se considera la enfermedad genética potencialmente mortal más frecuente en la edad adulta³¹. Fue descrita en 1963 por Laurell y Eriksson¹⁹ quienes caracterizaron su relación con enfisema pulmonar; desde entonces, ha sido asociada con la predisposición para el desarrollo de adenocarcinoma bronquioalveolar y carcinoma

1. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México.

2. Laboratorio de Carcinogénesis, Instituto Nacional de Cancerología; Distrito Federal, México.

3. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; Guadalajara, Jalisco, México.
 Contacto: Liliana Gómez-Flores-Ramos. E-mail: lilianagfr@yahoo.com.mx

de células escamosas²⁹, asma⁹, bronquiectasias¹⁶, hepatitis neonatal, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular³³, paniculitis necrotizante⁵ y presencia de anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos¹³. El tabaquismo, los contaminantes ambientales derivados de la quema de combustibles fósiles y las infecciones, inducen estrés oxidativo y respuesta inflamatoria en el pulmón, lo que provoca la destrucción parenquimal³⁶. La magnitud del daño pulmonar producido por estos factores es variable entre individuos, y parte de esta susceptibilidad individual es explicada por la DAAT, ya que altera el balance proteinasa:antiproteinasa ligado a la patogénesis de la EPOC²¹. Debido a su importancia como factor de riesgo para múltiples enfermedades, es imperativo que el especialista clínico pueda reconocer este padecimiento que, lejos de ser una enfermedad rara, es raramente diagnosticada. Esta revisión aborda aspectos moleculares, genéticos, fisiopatológicos, epidemiológicos, y clínicos de la DAAT.

EPIDEMIOLOGÍA

La DAAT ha sido reportada en casi todas regiones del mundo y afecta por igual a hombres y mujeres. En Europa Occidental y EUA, la incidencia de la forma severa (SZ,

ZZ) de esta enfermedad se estima entre 1:2,500 a 1:5,000 nacidos vivos. La frecuencia de formas subclínicas de la enfermedad (portadores de SZ o MZ) depende de la región geográfica, siendo la población de origen escandinavo la más afectada²⁰. De Serres y cols., reportaron la prevalencia de fenotipos a nivel mundial: MS 130 millones (2.839%), MZ 28 millones 600 mil (0.61%), SS 2 millones 700 mil (0.058%), SZ 900 mil (0.019%), ZZ 163 mil (0.003%); no se incluyeron países latinoamericanos en este reporte⁸. No obstante, en el continente americano se ha reportado como el fenotipo más frecuente a MM (94.643%), seguido de MS con 25 millones 500 mil afectados (4.398%), MZ 4 millones 500 mil (0.786%), SS 300 mil (0.052%), SZ 100 mil (0.019%) y ZZ 9,700 (0.002%)¹⁷. En México, aproximadamente 800,000 personas presentan la deficiencia enzimática (Cuadro 1)⁶.

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR

La A1AT, también conocida como inhibidor de la α 1-proteasa (α 1-PI), es una glicoproteína monomérica de 394 aminoácidos, con un peso de 52 kDa, soluble en agua y transfundible en diferentes tejidos, con una vida media de 4 a 5 días en la circulación²⁵. Es secretada principalmente por los hepatocitos y, en menor grado por las células del epitelio pulmonar y fagocitos⁴. Su función principal es la inhibición de las elastinas secretadas por los neutrófilos, protegiendo de la degradación a las fibras de elastina del tejido pulmonar¹¹. También se le han atribuido funciones antinflamatorias como la regulación de la expresión de CD14²⁴, inhibición de TNF- α y bloqueo de la activación de lipopolisacáridos¹⁵, inhibición de la apoptosis²⁷ y algunos efectos contra patógenos infecciosos²⁸. La A1AT es una proteína sensible

Cuadro 1. Efecto fenotípico de las variantes más comunes de A1AT

Fenotipo/ Genotipo	Concentración plasmática de A1AT por nefelometría		Efectos patológicos de la deficiencia	Frecuencia estimada en Méjico
	μ mol/L	mg/dL		
MM**	20-39	103-200	Ninguno	95%
MS	19-35	100-180	Ninguno	4 %
SS	14-20	70-105	Bajo riesgo de daño pulmonar	0.042%
MZ	13-23	66-120	Riesgo de EPOC al sumar factores ambientales predisponentes	0.65%
SZ*	9-15	45-80	Riesgo de enfermedad pulmonar	0.014%
ZZ*	2-8	10-40	Alto riesgo de enfermedad pulmonar y hepática	0.001%
Null*	0	0	Alto riesgo de enfermedad pulmonar	Desconocida

*Deficiencia grave de A1AT / **Valores normales de A1AT

a la oxidación; en presencia de agentes oxidantes o infecciones, pierde su actividad inhibidora³². En los pacientes con deficiencia hereditaria de la enzima, la exposición al humo de tabaco, tóxicos atmosféricos y reactantes de fase aguda potencializan el daño al tejido pulmonar²¹. Mutaciones específicas en el gen de la A1AT, modifican la estructura tridimensional de la

efectostóxicos de la polimerización son claramente visibles en este órgano; sin embargo, estudios experimentales indican que la polimerización intrapulmonar y la retroalimentación positiva en la inflamación, pueden aumentar los efectos nocivos de los bajos niveles de antiproteasas en los pulmones¹¹. Los mecanismos de toxicidad de la A1AT aberrante son descritos en la figura 1.

producto de ambos alelos se puede encontrar en plasma, recientemente se está abordando como un modelo de herencia codominante⁶. El gen que codifica para la α -1-antitripsina (A1AT) es *SERPINA1*^{25,26} (*Serpin Peptidase Inhibitor, Clade A, Member1*), aunque también se le conoce como Alfa-1-Antitripsina (A1AT), Inhibidor de Proteasas 1 (PI), Antielastasa y Antitripsina; su locus en el humano es 14q32.13²⁵. El gen se compone de tres exones no codificantes (IA, IB, IC) y cuatro exones codificantes (II, III, IV, V); es altamente polimórfico, con más de 100 variantes identificadas²⁶. Estas son denominadas Pi, por *protease inhibitor*, y esta sigla se utiliza como un prefijo de la variante (p.ej., PiZ). Las variantes se clasifican según su velocidad de migración electroforética (fenotipo) en M (*medium*), F (*fast*), S (*slow*) y Z (*very slow*); cuando existe más de una variante con la misma letra, se añade el origen geográfico²⁰. La mayor parte de las variantes carecen de significado clínico, la más común es PiM, que representa al 95% de los alelos de la población. Se han descrito alrededor de 30 mutaciones que podrían tener repercusiones patológicas, las más frecuentes tienen lugar en los exones III y V, provocan el cambio de un aminoácido que modifica la estructura proteica, particularmente en el sitio activo,

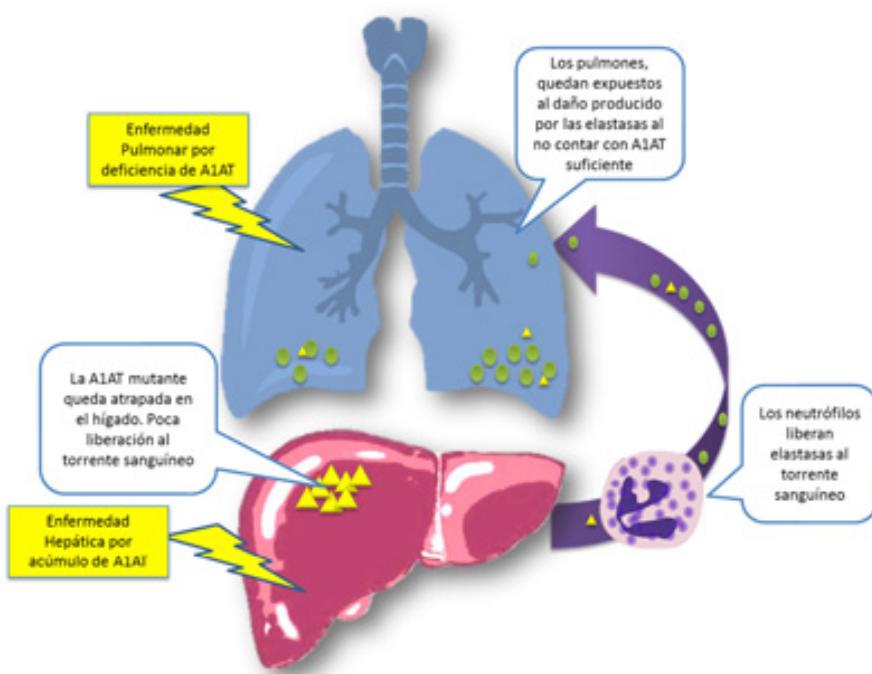


Figura 1. Fisiopatología de la Deficiencia de alfa-1-antitripsina.

proteína, favoreciendo que esta forme polímeros en el retículo endoplásmico que desencadenan estrés celular, confiriéndole un papel tóxico al acumularse de forma intracelular o intersticial, lo que puede provocar muerte celular¹². Debido a que es sintetizada principalmente en el hígado (~30 mg/kg/24h), los

BASES GENÉTICAS

La DAAT es una enfermedad metabólica considerada clásicamente como un padecimiento autosómico recesivo; sin embargo, por tratarse evidentemente de un desorden conformacional en donde el

alterando con ello su función. Los dos alelos patológicos más comunes son PiS y PiZ⁷. La combinación de las variantes da lugar a los fenotipos MM, MS, SS, MZ, SZ y ZZ, asociados respectivamente con 100%, 80%, 60%, 58%, 30% y 15% de concentración sérica de A1AT, respectivamente. Existen variantes poco frecuentes que también provocan la deficiencia de A1AT, entre las que se encuentran los alelos *Malton* y *Pittsburg*; el resto de los alelos son variantes nulas, las cuales provocan una deficiencia total en estado homocigoto¹⁸. En el cuadro 1 se resumen los efectos de las variantes patogénicas más comunes de A1AT.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico puede ir desde la presentación asintomática, hasta la enfermedad pulmonar o hepática grave, con la aparición de manifestaciones desde el periodo neonatal hasta la tercera edad. La EPOC es la manifestación clínica más frecuente y la principal causa de muerte en individuos con DAAT²⁸, el 45% de los pacientes no fumadores morirán por enfisema pulmonar y el 28% por cirrosis hepática antes de los 50 años de edad³⁴.

EPOC. Los síntomas de EPOC en pacientes con DAAT generalmente aparecen entre los 30 y 40 años de edad en fumadores; aunque no es

raro que pueda presentarse antes de esta edad². El enfisema se presenta con un patrón típico, mostrando una predominancia en la zona basal del pulmón, aunque puede afectar cualquier área; se acompaña de disnea, tos y sibilancias, con una aparición, en promedio de 5 años antes del diagnóstico²³. Algunos individuos pueden presentar asma y el 43% presentará bronquitis crónica, incluso los no fumadores; y entre el 23 al 43% sufrirá bronquiectasias²³.

Enfermedad Hepática. El cuadro clínico más común en el neonato y lactante menor es la ictericia prolongada, acompañada de elevación de aminotransferasas, y algunas veces de hepatomegalia. La elevación de transaminasas puede persistir por años. Se ha sugerido descartar DAAT en todo infante con hiperbilirrubinemia conjugada persistente, elevación de transaminasas, síndrome de hepatitis neonatal o cualquier otra evidencia de daño hepático neonatal o del lactante. En algunos casos se ha reportado la presencia de coagulopatía, por falla hepática y deficiencia de vitamina K; se debe sospechar DAAT ante un recién nacido con trastorno de coagulación de etiología desconocida³³. Aproximadamente 18% de los recién nacidos con fenotipo PiZZ desarrollan enfermedad hepática, y el 2.4 % desarrollan cirrosis y muerte en la infancia³³. Los

fenotipos PiMZ y PiSZ no han sido asociados con aumento en el riesgo de enfermedad hepática infantil³⁰. El riesgo para desarrollar enfermedad hepática en adultos es 20 veces mayor en individuos con DAAT que en población general. Entre el 5-15% de los adultos con DAAT presentan cirrosis hepática después de la sexta década de la vida, particularmente aquellos quienes no desarrollaron enfisema³⁰. Existe un riesgo significativamente mayor en individuos con DAAT, con respecto a la población general, en un orden de 7 y 4 veces respectivamente, de manifestar fibrosis hepática y hepatocarcinoma³³. En el 38% de los casos de cirrosis hepática existe trasformación maligna, siendo la primera causa de muerte en individuos PiZZ no fumadores mayores de 50 años^{2,34}.

Paniculitis necrotizante. Se caracteriza por la aparición de áreas necróticas espontáneas, acompañadas de supuración sin el antecedente de traumatismo o lesión desencadenante. Puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo pero aparece con mayor frecuencia en glúteos, tórax y extremidades¹⁰. Es una complicación poco frecuente pero muy característica de DAAT, existen menos de 50 casos en la literatura, el pronóstico es variable y puede ser fatal; cualquier caso de paniculitis necrotizante obliga a descartar DAAT³⁰.

DIAGNÓSTICO

La edad media del diagnóstico de esta entidad se sitúa en 45.5 ± 9.5 años, y el intervalo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico final es de 8.3 ± 6.9 años²⁹. De acuerdo a las recomendaciones oficiales para el diagnóstico y tratamiento del déficit de A1AT, elaboradas por *The American Thoracic Society* y *The European Respiratory Society*, se deben realizar pruebas de diagnóstico a todo individuo que presente las manifestaciones clínicas del cuadro 2². El

llover a cabo el estudio de fenotipo, que generalmente se realiza mediante isoelectroenfoque a un pH de 4.2-4.9. La gran mayoría de los casos quedan aclarados en esta fase, sin embargo, en un número pequeño se detectan discrepancias entre los valores de A1AT en plasma y el fenotipo, por lo que es preciso la determinación del genotipo mediante secuenciación del gen; este análisis también es necesario en el caso de variantes nulas²².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Concentraciones bajas de A1AT pueden estar asociadas al síndrome de estrés respiratorio del recién nacido, insuficiencia hepática terminal y fibrosis quística. Como A1AT es una proteína de fase aguda, las concentraciones se pueden elevar hasta 4 veces durante procesos inflamatorios, cáncer y enfermedad hepática. Durante el embarazo y la suplementación con estrógenos puede haber una pequeña elevación; por lo que, ante la sospecha de que alguno de los factores mencionados pudo haber alterado los niveles de A1AT, deberá considerarse repetir los estudios enzimáticos o analizar el genotipo³⁰.

TRATAMIENTO

Dependerá de la magnitud de la

deficiencia, las manifestaciones clínicas y el tiempo de evolución de la enfermedad. *Tratamiento primario (Prevención)*: Evitar la inhalación del humo de tabaco, ya sea como fumador activo o pasivo, es la medida más importante para prevenir el desarrollo de EPOC. Es necesario limitar la exposición a irritantes del tracto respiratorio, como polvos y gases contaminantes. Se debe considerar un cambio de empleo, si este conlleva un riesgo por exposición ocupacional. También se recomienda la administración de antioxidantes, principalmente vitamina E para disminuir los efectos oxidativos sobre la A1AT circulante. Todos los pacientes con DAAT deberían recibir inmunizaciones contra influenza, neumococo, hepatitis B y C. Para disminuir el riesgo de enfermedad hepática, se debe moderar el consumo de alcohol, disminuir la ingesta de grasas y evitar la exposición a químicos que se absorben por la piel². *Tratamiento secundario (Terapia sustitutiva)*: Consiste en la administración exógena de la proteína A1AT. El objetivo es elevar los niveles séricosporencimade los $11 \mu\text{mol/L}$, considerado el límite inferior para evitar el progreso de la enfermedad pulmonar. Actualmente existen cuatro medicamentos con A1AT purificada de plasma, aprobados para su uso en diferentes países: Prolastin®

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas para diagnóstico de DAAT²

- Enfisema pulmonar antes de los 45 años.
- Enfisema pulmonar a cualquier edad sin factores ambientales desencadenantes.
- Enfisema panlobulillar.
- Asma que no responde al tratamiento.
- Enfermedad hepática o bronquiectasias sin factor etiológico conocido.
- Paniculitis necrotizante.
- Vasculitis C-ANCA positivos.
- Historia familiar de cualquiera de estas enfermedades.

diagnóstico se realiza mediante la determinación de los niveles de A1AT en plasma. Valores mayores de 100 mg/dL excluyen la existencia de déficit grave, pero valores inferiores al 50% de lo normal sugieren la presencia de al menos un alelo patológico, por lo que en estos casos se recomienda

(Talecris Biotherapeutics), Aralast® (Baxter), Zemaira® (CSL Behring), y Trypsone® (Probitas Pharma). Los criterios internacionales para iniciar la suplementación con A1AT en pacientes con diagnóstico de DAAT son: tener un fenotipo PiZZ o PiNull, concentraciones <35% de lo normal o pacientes no fumadores con función pulmonar alterada demostrada mediante espirometría. En algunos países se requiere el cumplimiento de más criterios para el inicio del tratamiento¹⁷. Diversos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento sustitutivo disminuye la tasa de disfunción pulmonar y que beneficia significativamente a pacientes con FEV1 inicial menor del 35-49%. La terapia también disminuye el número de eventos de agudización de la EPOC. Finalmente los estudios han demostrado que mejora la supervivencia, la terapia es bien tolerada y presenta pocos efectos adversos a corto y largo plazo¹⁷. Una vez instaurada la EPOC, y otras complicaciones pulmonares de la DAAT, se debe seguir el manejo recomendado para estas enfermedades, como el uso de corticoides y oxígeno suplementario³.

Terapia quirúrgica: El trasplante de pulmón está indicado en individuos menores de 60 años con enfermedad terminal pulmonar (FEV1 <30%). Aunque

existe mejoría clínica después del trasplante, la sobrevida a 5 años es igual que en individuos con DAAT que no son sometidos al procedimiento³⁰. El trasplante de hígado es el único tratamiento efectivo en pacientes con enfermedad hepática avanzada; tanto en niños como en adultos, el trasplante a partir de un donador PiMM, podría representar una cura para la enfermedad, debido a que el injerto del donador producirá niveles normales de A1AT. La sobrevida post-trasplante puede ser tan alta como 100% a 9 años. Es de esperarse que después del trasplante hepático las complicaciones pulmonares disminuyeran; el único estudio realizado al respecto concluyó que el trasplante hepático es tan eficaz como la terapia sustitutiva a nivel pulmonar, sin embargo aún hacen falta más estudios que sustenten esta evidencia¹⁴.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético permite desvanecer dudas y preocupaciones en el individuo afectado como en su familia. Estas preocupaciones están fundadas en el temor a que otros miembros en la familia presenten la misma enfermedad o desear conocer el riesgo que el propio paciente tiene de heredar el padecimiento a su descendencia; el diagnóstico

predictivo es otro beneficio de la asesoría genética, al identificar a individuos en riesgo dentro de la familia del paciente con DAAT, y que permitiría el inicio de la terapia preventiva, en lugar de esperar las complicaciones hepáticas y pulmonares descritas con antelación. Es imperativa la presencia de un genetista dentro del equipo multidisciplinario que maneja a este tipo de pacientes¹.

CONCLUSIONES

La DAAT tiene una importante contribución como factor de riesgo para enfermedades frecuentemente mortales. En población latina existe un gran número de personas susceptibles a padecer la enfermedad pulmonar, debido a que son portadores de variantes patológicas; sin embargo, existen otras variantes que no han sido asociadas con enfermedad pero que sí disminuyen los niveles de A1AT circulante, si a esto añadimos otros factores genéticos de susceptibilidad, el tabaquismo y el estrés oxidativo, el número de individuos potencialmente enfermos asciende a millones. A pesar de tratarse de una enfermedad genética se pueden seguir hábitos de vida que eviten la aparición temprana de las complicaciones. Afortunadamente, en la actualidad se cuenta con diversas modalidades terapéuticas que benefician la calidad de vida de

los pacientes con DAAT, quienes deben ser abordados por un equipo multidisciplinario.

RESUMEN

La deficiencia de alfa-1-antitripsina es el padecimiento genético más frecuente en países occidentales, se presenta clínicamente como enfisema pulmonar severo de aparición temprana, cirrosis hepática y panniculitis necrotizante. Los pacientes afectados exhiben niveles séricos disminuidos de alfa-1-antitripsina (A1AT), un inhibidor sérico de proteasa, cuya función es proteger al tejido conectivo pulmonar de la acción proteolítica de las elastasas. Mutaciones en el gen que codifica para esta proteína modifican su conformación terciaria, lo que provoca su acúmulo intracelular en el tejido hepático y la disminución de su liberación al torrente sanguíneo, causando un desbalance proteasa:antiproteasa, que daña a los tejidos pulmonar y hepático. La terapia sustitutiva y el trasplante de pulmón e hígado son las opciones terapéuticas disponibles actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud R, Nelson T, Jung B, Mattman A. Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. *The Application of Clinical Genetics*; 2011:4: 55–65.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818-900.
3. Barros-Tizón JC. [New treatments for alpha-1-antitrypsin deficiency]. Pneuma 2007; 8: 39-43
4. Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. Orphanet J Rare Dis. 2011; 12: 6:14.
5. Bleumink E, Klokke AH. Relationship between Weber-Christian panniculitis and the ZZ phenotype of alpha1-antitrypsin. Arch Dermatol Res 1985; 277: 328-9.
6. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimates of PI*S and PI*Z Alpha-1 antitrypsin deficiency alleles prevalence in the Caribbean and North, Central and South America. Monaldi Arch Chest Dis. 2009; 71: 96-105.
7. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency in the United States of America. Ther Adv Respir Dis. 2010; 4: 63-70.
8. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. Monaldi Arch Chest Dis. 2007; 67: 184-208.
9. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 68–74
10. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. Orphanet J Rare Dis. 2008; 19:16.
11. Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA. Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. Eur Respir J. 2009; 34: 475-88.
12. Greene CM, McElvaney NG. Z α-1 antitrypsin deficiency and the endoplasmic reticulum stress response. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2010; 1: 94-101.
13. Griffith ME, Lovegrove JU, Gaskin G, et al. C-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in vasculitis patients is associated with the Z allele of alpha-1-antitrypsin, and P-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity with the S allele. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 438-43.
14. Jain AB, Patil V, Sheikh B, Apostolakos M, et al. Effect of liver transplant on pulmonary functions in adult patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: 7 cases. Exp Clin Transplant. 2010; 8: 4-8
15. Janciauskienė S, Larsson S, Larsson P, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 321: 592-600.
16. King MA, Stone JA, Diaz PT, et al. a1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. Radiology 1996; 199: 137-41
17. Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. Curr Med Res Opin. 2011; 27: 579-88
18. Lara B. [COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency]. Arch Bronconeumol. 2010; 46 Suppl 4: 2-8
19. Laurell C-B, Eriksson S. The electrophoretic a1-globulin pattern of serum in a1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 132-40
20. Luisetti M, Seersholtz S. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-9.
21. Marciniaik SJ, Lomas DA. What can naturally occurring mutations tell us about the pathogenesis of COPD? Thorax 2009; 64: 359–64.
22. Miravitles M, Herr C, Ferrarotti I, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. Eur Respir J. 2010; 35: 960-8.
23. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. Thorax. 2004; 59: 441-5
24. Nita IM, Serapinas D, Janciauskienė SM. Alpha1-Antitrypsin regulates CD14 expression and soluble CD14 levels in human monocytes in vitro. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39: 1165-76.
25. Online Mendelian Inheritance in Men, OMIM (TM), Johns Hopkins University, Baltimore, MD. ALPHA-1-ANTITRYPsin DEFICIENCY, MIM

- NUMBER: 613490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/613490> (Consultado el 10 de Noviembre de 2012).
26. Online Mendelian Inheritance in Men, OMIM (TM), Johns Hopkins University, Baltimore, MD. SERPINA 1 MIM NUMBER: 107400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/107400> (Consultado el 10 de Noviembre de 2012).
27. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006; 169: 1155–66.
28. Poveda E. Discovery of VIRIP- a natural HIV entry inhibitor. *AIDS Rev.* 2007; 9:126
29. Rodríguez P, Puga A, García-Sanz M, et al. [Delayed diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *An Sist Sanit Navar.* 2011; 34: 105-8.
30. Schlade-Bartusiak K, Cox DW. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-[updated 2008].
31. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005, 365: 2225-36.
32. Subramanyam D, Virtala R, Pawłowski K et al. TNF-alpha-induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized alpha1-antitrypsin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40: 258–71
33. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 1316-21.
34. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008; 63: 1091-5
35. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res.* 2010; 11: 44.
36. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, et al. Biomass fuels and respiratory diseases: A review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 577-90.