

Déficit de α_1 -antitripsina

María Legarda Tamara⁽¹⁾, Elena M^a Balmaseda Serrano⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

⁽²⁾Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Legarda Tamara M, Balmaseda Serrano EM. Déficit de α_1 -antitripsina. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:317-326



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

El déficit de α_1 -antitripsina es una entidad relativamente frecuente y probablemente infra-diagnosticada. El alelo más frecuentemente asociado a enfermedad hepática y pulmonar es el PiZ. La enfermedad se presenta a nivel hepático en la infancia, aunque es más frecuente en adultos, y la enfermedad pulmonar se presenta solo en adultos como enfisema, siendo más frecuente y precoz en fumadores. La afectación hepática puede manifestarse como colestasis neonatal o enfermedad hemorrágica aguda del lactante, hepatitis crónica y cirrosis e hipertensión portal en el niño o adulto. También se asocia a carcinoma hepatocelular en el adulto y probablemente aumenta la susceptibilidad a desarrollar hepatopatía secundaria a otras causas, como el consumo de alcohol o la obesidad. La mayoría de niños con fenotipo PiZZ se encuentran asintomáticos, pero un 10-15% desarrolla enfermedad hepática y, de estos, una parte requerirá un trasplante hepático en la edad pediátrica.

Se puede sospechar esta entidad por la disminución de niveles de α_1 -antitripsina en suero, confirmándose con la identificación de los alelos patológicos mediante PCR o con la identificación de los fenotipos mediante electroforesis. El tratamiento de la enfermedad hepática es fundamentalmente de soporte, estando indicado el trasplante hepático en los casos de insuficiencia hepática terminal. Los adultos con enfisema pueden beneficiarse de la administración de α_1 -antitripsina intravenosa y del trasplante pulmonar en casos de insuficiencia pulmonar.

1. INTRODUCCIÓN

El déficit de α_1 -antitripsina es una entidad autosómica codominante presente en aproximada-

mente 1:2.000 a 1:5.000 individuos en su forma homocigota (PiZZ) y los alelos PiZ y PiS son las variantes patológicas más frecuentes. La mayoría de pacientes afectados son portadores del ale-

lo Z, sobre todo en su forma homocigota (PiZZ). La prevalencia varía según la localización geográfica, siendo mayor en los países nórdicos y caucásicos. La α_1 -antitripsina es una glucoproteína cuya función fundamental es inhibir las proteasas neutrofilicas, especialmente la elastasa leucocitaria. Sintetizada en el hígado principalmente, sus niveles plasmáticos se elevan de tres a cinco veces en situaciones de inflamación o daño tisular, comportándose como un reactante de fase aguda.

Los pacientes con déficit de α_1 -antitripsina pueden tener afectación hepática y pulmonar. La afectación hepática, se produce cuando la sustitución de un aminoácido resulta en una proteína anormal que no puede ser secretada al plasma, siendo retenida en el retículo endoplásmico del hepatocito y causando la lesión hepática. El grado de afectación hepática es muy variable, estando influenciado por factores genéticos y ambientales. El daño pulmonar (enfisema) es consecuencia de la destrucción alveolar producida por la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos sobre el tejido conectivo, no inhibida por la presencia insuficiente de α_1 -antitripsina en suero y líquido pulmonar. La enfermedad hepática y pulmonar son independientes y tienen mecanismos patogénicos diferentes. El daño hepático se produce solo en aquellas mutaciones con polimerización anormal y acúmulo intrahepatocitario. Por otra parte, como la aparición de enfisema se relaciona con la disminución de la actividad antiproteolítica, aparecerá solo en las variantes deficientes y nulas.

Solo alrededor del 10-15% de los individuos con deficiencia de α_1 -antitripsina y fenotipo PiZZ desarrollará enfermedad hepática significativa en la infancia. Sin embargo, es importante saber que constituye la causa genética más

frecuente de enfermedad hepática infantil y es indicación de trasplante hepático en niños.

2. VARIANTES Y FENOTIPOS DE α_1 -ANTITRIPSINA

La α_1 -antitripsina es un inhibidor de proteasas (Pi, *protease inhibitor*) cuya producción está controlada por el gen *SERPINA 1* situado en el cromosoma 14. Se han identificado más de 100 variantes de esta proteína, aunque la mayoría no produce afectación hepática. Se hereda de forma codominante, ya que en heterocigotos se produce la expresión de ambos alelos. Las variantes fenotípicas se nombran en función de su movilidad electroforética, siendo las más importantes las que se describen a continuación (Tabla 1):

- La **variante PiM**. Es la variante fenotípica normal y más prevalente y asocia concentraciones séricas y actividad funcional normales.
- Las **variantes deficientes PiZ y PiS**. Se asocian a niveles bajos de α_1 -antitripsina. El alelo Z se encuentra con más frecuencia en poblaciones del norte de Europa y se asocia a enfermedad hepática y pulmonar. La variante PiS, más frecuente en el sur de Europa, se asocia a niveles bajos de α_1 -antitripsina. No produce acúmulo intrahepatocitario significativo por lo que no asocia enfermedad hepática.
- **Variantes nulas o PiNull**. Se producen por errores en la transcripción o traslación con interrupción de la síntesis proteica y cursan con niveles indetectables de α_1 -antitripsina en suero. Estas variantes no se asocian a enfermedad hepática, pero sí pulmonar.

Tabla 1. Fenotipos de α_1 -antitripsina, concentraciones séricas y manifestaciones clínicas asociadas

Fenotipo (Pi)	Nivel plasmático según test estándar comercial (mg/dl)	Manifestaciones clínicas
MM	150-350	Ninguna (fenotipo normal)
MZ	90-120	Posible afectación hepática en la edad adulta. Bajo riesgo de enfermedad pulmonar
MS	120-280	No se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar
SS	100-140	No afectación hepática y bajo riesgo de enfermedad pulmonar
SZ	75-120	Riesgo leve de enfisema y de afectación hepática en la edad adulta
ZZ	20-45	Riesgo de afectación hepática (10-15%) y pulmonar (80-100%)
Null	0	Alto riesgo de enfisema. No afectación hepática

- Algunas mutaciones muy raras (**M_{malton}** y **M_{duarte}**) producen proteínas anormales con fenotipo M en la electroforesis, pero con niveles muy bajos de α_1 -antitripsina en sangre y acúmulo intrahepatocitario. El diagnóstico en estos pacientes, que pueden presentar daño hepático y pulmonar, puede confirmarse mediante el estudio genético.
- El **fenotipo SZ** asocia riesgo leve de enfisema y de enfermedad hepática en la edad adulta.
- El **fenotipo MS** no se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar.

2.1. Fenotipos

- El **fenotipo MM** se corresponde con la normalidad.
- El **fenotipo ZZ (homocigoto)** es el responsable del 95% de los casos de enfermedad hepática y pulmonar.
- El **fenotipo SS** no se asocia con enfermedad hepática y tiene bajo riesgo de enfermedad pulmonar.
- El **fenotipo MZ** parece asociarse con un aumento del riesgo de enfermedad hepática en la edad adulta, sobre todo si se asocia

síndrome metabólico, obesidad o abuso del consumo de alcohol. El riesgo de afectación pulmonar es bajo.

- El **fenotipo SZ** asocia riesgo leve de enfisema y de enfermedad hepática en la edad adulta.
- El **fenotipo MS** no se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar.

3. CLÍNICA

3.1. Enfermedad hepática (Tabla 2)

Es la forma de presentación predominante en la edad pediátrica, mientras que la afectación pulmonar se presenta en la edad adulta.

Se produce fundamentalmente en homocigotos PiZZ, aunque también se ha descrito en heterocigotos portadores de un alelo Z (PiSZ, PiMZ), sobre todo si asocian otros factores de riesgo de hepatopatía y en portadores de las variantes **M_{malton}** y **M_{duarte}**.

Tabla 2. Presentación clínica

Neonato y lactante	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia colestásica • Hepatitis neonatal • Enfermedad hemorrágica tardía
Niños y adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia asintomática • Elevación de transaminasas • Hepatopatía crónica • Cirrosis e hipertensión portal
Adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Asma grave • Enfisema < 45 años en fumadores • Enfisema a cualquier edad en no fumadores • Enfisema con afectación predominante en bases pulmonares • Paniculitis necrotizante • Granulomatosis de Wegener (ANCA+) • Glomerulonefritis • Carcinoma hepatocelular

La enfermedad hepática se puede manifestar como:

• **Colestasis del lactante o hepatitis neonatal.**

Es la forma de presentación más frecuente de los pacientes que desarrollan enfermedad hepática. Supone alrededor del 10 al 15% de las causas de colestasis y hepatitis en el periodo neonatal. Estos pacientes pueden presentar bajo peso al nacer, lo que puede hacer sospechar este diagnóstico frente a otras causas de hiperbilirrubinemia conjugada con hipocolia y acolia. En la analítica se aprecia una elevación leve o moderada de las transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transferasa (GGT) e hipercolesterolemia, y puede haber coagulopatía por déficit de vitamina K. Suele haber hepatomegalia. El curso de la enfermedad hepática del lactante es muy variable. Lo más frecuente es que la ictericia desaparezca en dos a cuatro semanas y evolucione hacia la resolución, pero un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar he-

patopatía crónica e incluso cirrosis e hipertensión portal. El déficit de α_1 -antitripsina es una entidad con una gran heterogeneidad clínica, haciendo difícil la predicción de la evolución aun en pacientes con el mismo fenotipo. Sin embargo, parece que la duración de la ictericia más allá de los primeros seis meses de vida, así como la presencia de fibrosis y proliferación ductal marcada en la biopsia hepática y los niveles altos de GGT al diagnóstico, se asocian a peor pronóstico.

Hasta un 16% de los niños con déficit de α_1 -antitripsina y fenotipo PIZZ que presentan afectación hepática, evolucionará hacia la insuficiencia hepática terminal, precisando trasplante hepático generalmente antes de los cinco años.

• **Enfermedad hemorrágica tardía del lactante.**

Se da más frecuentemente en niños alimentados con lactancia materna exclusiva y que no recibieron profilaxis con vitamina K o la

recibieron por vía oral. La primera manifestación puede ser una hemorragia gastrointestinal, umbilical y/o púrpura equimótica. La coagulopatía mejora rápidamente tras la administración de vitamina K parenteral. Los siguientes hermanos de un caso de déficit de α_1 -antitripsina deben recibir siempre profilaxis neonatal con vitamina K intramuscular.

- **Disfunción hepática leve en el niño.** Forma de presentación muy frecuente en niños en edad preescolar y más mayores, generalmente asintomáticos.
- **Fallo hepático e hipertensión portal.** Puede detectarse por primera vez en la infancia y edad adulta por distensión abdominal, hepatoesplenomegalia y/o ascitis o hemorragia digestiva alta por varices esofágicas.
- **Hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular del adulto.** El déficit de α_1 -antitripsina debe ser también considerado en el diagnóstico diferencial del adulto con este tipo de afectación hepática.
- **Susceptibilidad a desarrollar daño hepático por otras causas.** Se cree que el déficit de α_1 -antitripsina aumenta el riesgo de desarrollar hepatopatía secundaria a otros factores, como el consumo de alcohol y la obesidad.

3.2. Enfermedad pulmonar

La prevalencia de enfermedad pulmonar en sujetos con deficiencia grave de α_1 -antitripsina (PiZZ) se ha estimado en el 75 al 85%, apareciendo en la edad adulta, generalmente a partir de los 30 años de edad. Los niños con fenotipo ZZ no desarrollan sintomatología clínica de enfisema ni presentan alteraciones significativas de la función

pulmonar, aunque aquellos con asma pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiperreactividad bronquial y tener una función pulmonar más reducida. El hallazgo de un déficit de α_1 -antitripsina en un niño con patología pulmonar crónica no indica que esta sea la causa subyacente, pero puede presentar un factor de exacerbación de la enfermedad de base. Los niños con fenotipo ZZ deben ser referidos al neumólogo de adultos a los 18 años de edad, aunque no hayan presentado ningún síntoma respiratorio.

Se ha sugerido un umbral sérico mínimo de 57 mg/dl (11 μ mol/L) por debajo del cual no hay suficiente α_1 -antitripsina para proteger el pulmón. Los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o alteraciones en la función pulmonar hasta los 60 o 70 años de edad. El tabaquismo acelera la aparición de enfisema, aumentando su gravedad, y por esto es muy importante advertir a estos pacientes de los efectos de la exposición activa o pasiva al humo del tabaco.

3.3. Otras manifestaciones

Otras manifestaciones descritas infrecuentemente en el adulto son la paniculitis necrotizante, las granulomatosis de Wegener [vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA+)] y la nefropatía.

4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (Tabla 3)

4.1. Fracción de α_1 -globulina

Dado que la α_1 -antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1 -globulina circulante, se puede sospechar la deficiencia cuando existen niveles muy bajos de dicha fracción en el proteinograma obtenido en pacientes con enfermedad hepática.

Tabla 3. Diagnóstico de la deficiencia de α_1 -antitripsina

Método	Observaciones	Limitaciones
Disminución de la fracción α_1 -globulina en proteinograma	La α_1 -antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1 -globulina	
Niveles séricos de α_1 -antitripsina	Valores normales: 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad) Fenotipo ZZ: niveles séricos generalmente < 57 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencia de niveles entre distintas técnicas • Inflamación hepática o infección puede elevar los niveles • Niveles más bajos en lactantes pequeños • Requiere siempre fenotipo/genotipo
Fenotipo Pi (proteasa inhibidor)	Mediante electroforesis en gel de acrilamida/bisacrilamida	<ul style="list-style-type: none"> • La infección por CMV puede crear una banda Z espúrea • En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ
Genotipo	Mediante PCR Diagnóstico específico de variantes fenotípicas específicas	
Histología e inmunohistoquímica hepática	Gránulos PAS+, diastasa resistentes en el hepatocito	<ul style="list-style-type: none"> • Solo obvios a partir de los 3 meses de edad • Sensibilidad y especificidad para el fenotipo ZZ < 100%

4.2. Cuantificación de α_1 -antitripsina

Se utiliza como método de despistaje. Puede realizarse mediante diversas técnicas, siendo la más usada en la actualidad la nefelometría. Otras técnicas como la inmuno-difusión radial, electroinmunodifusión y ELISA están en desuso. Los valores normales generalmente se sitúan entre 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los seis meses de edad). En el fenotipo ZZ los niveles séricos son generalmente menores a 57 mg/dl (< 11 μ mol/L). La cuantificación de la α_1 -antitripsina proporciona solo un diagnóstico de sospecha por los siguientes motivos: 1) algunos de los estándares comerciales sobreestiman las concentraciones hasta en un 30-40%; 2) los niveles pueden estar más bajos en lactantes pequeños o en situaciones de insuficiencia hepática o enteropatía pierdeproteínas; y 3) los niveles pueden elevarse en situaciones de inflamación, infección

o enfermedades inflamatorias incluso hasta niveles normales en individuos ZZ. Es útil como test complementario para comparar el resultado del fenotipo con la concentración sérica (Tabla 1). Ello permite estimar el riesgo de enfermedad pulmonar y clarificar la presencia de alelos inusuales M-like (M_{malton} y M_{duarte} , entre otros) cuyos productos proteicos expresan fenotipo M, pero en los que los niveles séricos de α_1 -antitripsina son desproporcionadamente bajos.

4.3. Determinación de fenotipo sérico de la α_1 -antitripsina

Constituye el *gold standard* de los test sanguíneos en la identificación de las variantes de α_1 -antitripsina, aunque desde la disponibilidad del genotipo es cada vez menos usado. Sigue siendo útil en la identificación de variantes raras. Se realiza mediante separación electroforé-

tica de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico, en un gel de acrilamida/bisacrilamida y en un gradiente de pH de 4,2-4,5. La designación de las proteínas de α_1 -antitripsina depende de la rapidez de migración: M migra en el medio, S migra lento (*slow*) manteniéndose cerca del cátodo, F migra rápido (*fast*) al ánodo, Z migra más lenta que S.

4.4. Determinación de genotipo de α_1 -antitripsina

El diagnóstico molecular es posible mediante test comerciales basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN y en polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), pudiendo realizar la determinación en una muestra de sangre (gota de sangre seca o sangre completa).

Están disponibles los primers para los alelos más comunes (M, S y Z), y nos permite establecer un diagnóstico definitivo de variaciones fenotípicas específicas.

La secuenciación completa del gen *SERPINA1* quedará relegada a aquellos casos en los que no se haya identificado ninguno de los alelos más comunes, que ocurre principalmente ante alelos nulos o variantes raras. Es especialmente útil en aquellas situaciones en que se sospecha la presencia de alelos inusuales, al no existir relación entre el fenotipo/genotipo y la concentración de α_1 -antitripsina. Es clave en la identificación de nuevas mutaciones.

4.5. Biopsia hepática

La biopsia hepática no es imprescindible para establecer el diagnóstico. El hallazgo histológico característico es la presencia de glóbulos

en los hepatocitos: eosinofílicos en la tinción de hematoxilina-eosina y PAS positivos (PAS+), diastasa resistentes en las tinciones específicas. Son más frecuentes en los hepatocitos periportales, pudiendo también estar presentes en las células de Kupffer y ductales. Por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica se puede comprobar que dichos glóbulos corresponden a α_1 -antitripsina almacenada. La microscopía electrónica muestra depósitos amorfos de glicoproteína en el retículo endoplásmico rugoso. Los glóbulos PAS+ pueden ser difíciles de detectar en las biopsias realizadas en lactantes menores de tres meses, no estando presentes en todos los hepatocitos. Pueden estar presentes, aunque de manera menos abundante, en los heterocigotos MZ y SZ y en los homocigotos MM con hepatopatía crónica de otro origen cuando la actividad biosintética de α_1 -antitripsina es superior a la capacidad secretora del hepatocito. También están presentes en las variantes infrecuentes *M-like* (M_{malton} y M_{duarte}). En conclusión, las inclusiones PAS+ diastasa resistentes no muestran una sensibilidad ni especificidad del 100% como marcadores del alelo Z, y no pueden reemplazar a la determinación del fenotipo/genotipo. Cuando se encuentran en la biopsia hepática deben alertar a la presencia de una variación genética del alelo Pi, sospechando en primer lugar el alelo PiZ, y si este es excluido, variantes infrecuentes *M-like*, PiS o PiM, en este orden. La cantidad o el tamaño de las inclusiones hepáticas no se correlacionan con la gravedad de la hepatopatía.

En los lactantes con hepatitis neonatal, los hallazgos incluyen colestasis intrahepática, varios grados de daño hepatocelular y fibrosis moderada con inflamación portal. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. Las biopsias iniciales pueden mostrar ocasio-

nalmente proliferación ductular marcada con tapones biliares sugerentes de atresia biliar. Puede existir también evidencia de destrucción de epitelio ductal con escasez de ductos biliares. Los hallazgos histológicos en la hepatopatía crónica incluyen grados variables de necrosis hepatocelular, infiltración inflamatoria, fibrosis periportal y cirrosis.

5. TRATAMIENTO

5.1. Enfermedad hepática

El manejo de los individuos con hepatopatía por deficiencia de α_1 -antitripsina debe incluir la monitorización periódica (cada 6-12 meses) clínica y de la función hepática (perfil hepático y ecografía hepática). Se recomienda la vacunación frente a los virus A y B de la hepatitis. Debe realizarse el tratamiento médico y nutricional de la colestasis, así como la monitorización y prevención de las complicaciones (sangrado, ascitis, prurito, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles, infección y retraso del crecimiento). La mayoría de los niños con síntomas hepáticos precoces se recuperan espontáneamente y no desarrollan insuficiencia hepática. Algunos pacientes con daño hepático en grado significativo e incluso con cirrosis pueden permanecer estables por muchos años. La enfermedad hepática progresiva con fallo hepático es subsidiaria de trasplante, tras el cual el fenotipo que se expresa es el del donante y el receptor no presenta mayor riesgo de enfisema.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad hepática. Debido a que la hepatopatía no está producida por una falta de protección antielastasa, la infusión de α_1 -antitripsina exógena no mejora la enfermedad.

5.2. Enfermedad pulmonar

El principio más importante del manejo de la afectación pulmonar es desaconsejar el consumo de tabaco, puesto que acelera la progresión de la enfermedad destructiva pulmonar, reduciendo la mediana de supervivencia en 20 años en las personas deficientes. También se debe desaconsejar el tabaquismo pasivo y la exposición a tóxicos pulmonares ambientales.

En adultos el tratamiento de reemplazo de α_1 -antitripsina extraída de donantes y purificada (terapia aumentativa), administrada por vía intravenosa, puede enlentecer la progresión del daño alveolar. La administración semanal de 60 mg/kg aumenta los niveles de α_1 -antitripsina y mejora la capacidad antielastasa en los lavados broncoalveolares de los individuos deficientes, ejerciendo un efecto protector a largo plazo. La terapia aumentativa no está indicada en pediatría, porque el niño con déficit de α_1 -antitripsina raramente va a desarrollar enfermedad pulmonar significativa en la infancia y no está demostrado un efecto preventivo.

Se conoce que la α_1 -antitripsina es inhibida por la oxidación, por lo que la administración de vitamina E a dosis que cubran las necesidades diarias puede ayudar a proteger del daño pulmonar.

En adultos con insuficiencia pulmonar se ha realizado el trasplante pulmonar con buenos resultados.

5.3. Opciones terapéuticas futuras

Actualmente se está investigando la eficacia de la α_1 -antitripsina recombinante intravenosa, encontrando resultados prometedores, que

abarataría costes y sin los riesgos de la utilización de hemoderivados, siendo el principal inconveniente su corta vida media (minutos).

Recientes estudios que evalúan la administración en aerosol, tanto de la α_1 -antitripsina recombinante como purificada, demuestran una normalización en la actividad antielastasa, con menos dosis y más seguridad que el uso intravenoso.

El objetivo terapéutico más lógico sería encontrar una vía de liberar la α_1 -antitripsina del retículo endoplásmico del hepatocito, donde causa daño hepático, al plasma. Se han usado moléculas que actúan como chaperones, tales como el fenilbutirato sódico, que ha mostrado buenos resultados en modelos animales, aunque no ha conseguido elevación de niveles de α_1 -antitripsina en humanos.

En los últimos 15 años se han realizado estudios *in vivo* en los que se ha conseguido transferir el gen normal de α_1 -antitripsina al epitelio respiratorio de pacientes deficientes, produciendo concentraciones terapéuticas locales de α_1 -antitripsina, pero con una expresión génica limitada.

La eficacia del trasplante de hepatocitos en esta entidad se encuentra en investigación, sin haberse demostrado aún beneficios clínicos evidentes.

6. ESTUDIO FAMILIAR Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se debe realizar estudio de fenotipo o genotipo en familiares de primer grado de individuos con deficiencia de α_1 -antitripsina PiZZ. Ello per-

mite ofrecerles educación sanitaria y descartar la afectación hepática.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante estudio de la mutación por PCR en ADN fetal obtenido de biopsia corial o amniocitos. Sin embargo, no está claro qué consecuencias se derivan del mismo, ni qué consejo o recomendaciones ofrecer a los padres. Los estudios avalan que el 85% de los homocigotos con deficiencia PiZZ no presentarán enfermedad hepática significativa al menos hasta los 20 años, y los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o no presentar síntomas hasta los 60 o 70 años de edad.

7. CRIBADO NEONATAL

Los beneficios potenciales del cribado neonatal de la deficiencia homocigota de α_1 -antitripsina (PiZZ) son controvertidos, aunque podría reducir el tabaquismo y, por tanto, la enfermedad pulmonar en la edad adulta. Sin embargo, determinados aspectos como los referentes al empleo, acceso a sistema sanitario y consecuencias psicosociales en pacientes asintomáticos han limitado su aceptación en muchos países. No se recomienda en el momento actual despistaje neonatal universal.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24: 629-33.

- Carrell RW, Lomas DA. Alpha-1-antitrypsin deficiency a model for conformational diseases. *N Engl J Med.* 2002; 364: 45-53.
- Chu AS, Chopra KB, Perlmutter DH. Is severe progressive liver disease caused by alpha-1-antitrypsin deficiency more common in children or adults? *Liver Transpl.* 2016; 22: 886-94.
- Clark VC. Liver Transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Liver Dis.* 2017; 21: 355-65.
- Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: A review. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2136-41.
- Patel D, Teckman JH. Alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Clin Liver Dis.* 2018; 22: 643-55.
- Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 2-5.
- Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects. *Chest.* 2005; 128: 2076-81.
- Sveger T. The natural history of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77: 847-51.
- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1995; 22: 514-7.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 246.
- Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis.* 2007; 27: 274-81.
- Teckman JH. Emerging concepts and human trials in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Semin Liver Dis.* 2017; 37: 152-7.
- Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1-antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 877-85.