

Déficit de alfa-1-antitripsina

F. Casas Maldonado

INTRODUCCIÓN

En la década de 1950, Carl Bertil Laurell observó la ausencia de la banda alfa en cinco sujetos. Investigaciones posteriores realizadas por Eriksson pusieron de manifiesto que tres de ellos padecían enfisema y otro tenía una historia familiar de enfisema pulmonar⁽¹⁾. La alfa-1-antitripsina (AAT) es una glucoproteína globular de tamaño medio (52 kDa), secretada predominantemente por el hígado y en cantidades adicionales por páncreas, células epiteliales pulmonares e intestinales, monocitos, macrófagos y otras células. La AAT es el inhibidor de proteasas más abundante en el suero humano (120-220 mg/dl) y tiene una vida media de 3-5 días. Además, impregna todos los tejidos y fluidos corporales en los que actúa como un potente antiinflamatorio natural de amplio espectro, modulando la mayoría de las reacciones inflamatorias que ocurren en el organismo humano. Su diana es la elastasa del neutrófilo, que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular, aunque también inhibe la tripsina y la mayoría de las serinproteasas de los neutrófilos. Aparte de su capacidad antiproteasa, la AAT posee capacidad antioxidante, propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, reparadoras de tejidos e inmunomoduladoras, neutralizando las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B4 y la interleucina-8. Por otra parte, modula la adhesión de la elastasa del neutrófilo al receptor de membrana fosfatidilserina del neutrófilo, proceso inicial necesario

para la apoptosis, y en este sentido la AAT podría desempeñar un papel importante en la resolución de la inflamación⁽²⁾ y en la progresión del cáncer de pulmón⁽³⁾.

DEFICIENCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA Y RIESGO DE ENFERMEDAD

El déficit de AAT (DAAT) es una alteración genética que se incluye dentro de las serpinopatías (SERPINA1). El gen que codifica la AAT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos (cromosoma 14, posición q31-32,3), está compuesto por tres exones no codificantes (1A, 1B y 1C) y cuatro exones (2 al 5) que codifican la información que da lugar a la proteína, y se transmite por herencia mendeliana simple de manera autosómica codominante. Este gen se caracteriza por un gran polimorfismo y mediante isoelectroenfoque se han identificado unas 120 variantes de las que 30 pueden tener importancia clínica. El conjunto de variantes es denominado sistema Pi (*protease inhibitor*). El alelo normal, presente en más del 85% de los individuos, se denomina M y los mutantes más frecuentes S y Z. Los alelos M, S y Z expresan respectivamente alrededor del 100, 40 y 15% de AAT, respectivamente⁽⁴⁾.

Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, que conducen a un mal plegamiento de la proteína que polimeriza y se acumula en el hepatocito, causando una disminución de las concentraciones plasmáticas de AAT. El DAAT en su forma homocigótica ZZ confiere una

predisposición para desarrollar principalmente enfisema pulmonar, diversos tipos de hepatopatías (colostasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática y hepatocarcinoma) y con menor frecuencia pancreatitis, vasculitis ANCA+ y posiblemente otras enfermedades⁽⁴⁻⁶⁾.

El riesgo de presentar enfermedades se asocia principalmente a individuos ZZ (96%) y el 4% restante a variantes deficientes raras y alelos nulos, los cuales no dan lugar a proteína. Los individuos con alelos nulos desarrollan enfisema pulmonar pero no hepatopatía, ya que no expresan AAT y no generan agregados de polímeros en el hígado⁽⁴⁾. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo el factor de riesgo más importante el grado de tabaquismo, pero existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁵⁾. En este sentido, algunos estudios apuntan sobre la importancia de la regulación de la expresión del gen de la AAT por elementos reguladores de la región promotora 5'UTR (*untranslated region*) y 3'UTR, el estrés oxidativo, la glutatión S-transferasa, el gen del inhibidor del activador plasminógeno *Serpine2* y el de la interleucina antiinflamatoria IL-10, como factores implicados en la variabilidad fenotípica de la enfermedad⁽⁷⁻¹²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

El DAAT es la enfermedad hereditaria más frecuente en población caucásica, donde la incidencia es de 1/2.500-5.000 individuos⁽¹³⁾. Las máximas prevalencias de genotipos ZZ (1:1.500-2.000) se encuentran en el sur de la Península Escandinava, Dinamarca y los Países Bálticos. En España, con frecuencias del alelo S de 104 y Z de 17 x 1.000, tendríamos un MZ por cada 39 individuos, 1 SZ cada 245, y un ZZ cada 3.344, lo que supone la existencia de alrededor de 12.000 sujetos ZZ, de unos 400.000 SZ y de algo más de 1 millón de MZ⁽¹⁴⁾.

CLÍNICA

El riesgo de presentar enfermedades en el DAAT se limita prácticamente a los fenotipos ZZ (96%). El 4% restante se debe a variantes deficientes raras y a los rarísimos fenotipos nulos⁽⁴⁾. Algunos individuos homocigotos ZZ inician su sintomatología con una alteración hepática en la primera infancia. La hepatopatía es de gravedad variable y se debe a la formación de

polímeros proteicos que no pueden ser excretados por el hepatocito y se acumulan en su interior (90% en la mutación Z). Hasta el 70% de los recién nacidos ZZ pueden presentar alteración de las pruebas de función hepática pero solo un 10% desarrollan colostasis clínicamente evidente y el 2,5% cirrosis hepática antes de los 18 años. En adultos, el riesgo de cirrosis hepática depende del sexo y de la edad y es más acusado en varones ZZ mayores de 50 años (20-40%). Un estudio recientemente publicado indica que los sujetos con DAAT PiZZ presentan un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, independientemente de su historia de infección por hepatitis B o C⁽¹⁵⁾. Otra forma clínica más infrecuente es la pancreatitis con nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos generalizados que pueden ulcerarse.

La clínica respiratoria no aparece hasta la edad adulta, como demuestra un estudio realizado en 103 adolescentes PiZZ, diagnosticados en un cribaje neonatal en el que no se encontraron diferencias en las pruebas de función pulmonar frente a un grupo control de la misma edad⁽¹⁶⁾.

Los sujetos con DAAT suelen presentar síntomas habituales de EPOC pero de inicio más precoz. Los síntomas respiratorios suelen aparecer a partir de los 35 años en fumadores y pasados los 45 años en no fumadores. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo más importante es el grado de tabaquismo. No obstante, no se dispone de datos suficientes sobre la proporción de individuos con DAAT que presentan enfermedad clínicamente relevante. La variabilidad depende fundamentalmente del consumo de tabaco, la presencia de hiperreactividad bronquial, las infecciones respiratorias de repetición y un índice de masa corporal menor de 20^(4,17). La variabilidad clínica y de la afectación de la función respiratoria también podrían ser explicadas por la existencia de polimorfismos genéticos (gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial y de la glutatión S-transferasa)^(10,18).

El declive del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la mortalidad están directamente influidos por la cantidad de tabaco consumido. La medida de la densidad pulmonar mediante tomografía computarizada (TC) también se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con DAAT y su disminución se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años^(19,20).

DIAGNÓSTICO

El DAAT es responsable del 1-2% de todos los casos de enfisema pero solo el 10% de los pacientes con DAAT grave están diagnosticados, debido al bajo índice de sospecha clínica⁽²¹⁾. De hecho, el diagnóstico se alcanza después de visitar a varios médicos y el intervalo entre la aparición de los síntomas y la identificación de la enfermedad puede ser de ocho o más años⁽²²⁾. Esta variabilidad clínica, el bajo índice de sospecha diagnóstica y no determinar la concentración sérica de AAT en sujetos con EPOC son factores que contribuyen a su infradiagnóstico. Por ello, es importante llamar la atención de todos los médicos acerca de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las principales sociedades científicas de neumología, como la *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), que indican de forma categórica que se debe determinar el nivel sérico de la AAT a todos los pacientes con EPOC^(4,21,23). Se recomienda la determinación de la AAT por nefelometría, siendo considerados como normales valores séricos entre 20-53 mM (116-290 mg/dl)⁽¹³⁾. Un nivel sérico de AAT de 11 mM (57 mg/dl) representa un valor umbral protector por debajo del cual se incrementa el riesgo de que un individuo desarrolle enfisema⁽¹³⁾. El estudio de la concentración de AAT se realiza en muestras de plasma o suero, con el sujeto en situación clínica estable, y descartando la coexistencia de un proceso inflamatorio mediante una determinación simultánea de proteína C reactiva (PCR), que debe ser < 5 mg/L⁽²⁴⁾, ya que la AAT es un reactante de fase aguda y su concentración puede incrementarse hasta un 100% en heterocigotos MS, MZ y SZ como respuesta a estímulos inflamatorios o infecciosos⁽²⁵⁾.

En aquellos pacientes con niveles séricos inferiores al intervalo de la normalidad (116 mg/dl) se recomienda la investigación del fenotipo y/o una PCR alelo específica para S y Z, aunque este método no incluye alelos raros y nulos. El análisis molecular del gen de la AAT es el método de referencia para identificar las variantes alélicas poco frecuentes y para el estudio de los casos en los que no existe concordancia entre la concentración de AAT y el fenotipo o la PCR alelo específica para S y Z^(4,21,23). Se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico de los alelos, permitiendo la realización de cribado en grandes muestras de población⁽²⁶⁾. Recientemente, se ha incorporado el estudio

TABLA 1. Candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1 antitripsina.

| |
|---|
| 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| 2. Adultos con bronquiectasias* |
| 3. Asma del adulto parcialmente reversible* |
| 4. Familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de alfa-1 antitripsina |
| 5. Clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia |
| 6. Hepatopatía de causa desconocida |
| 7. Disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma |
| 8. Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida |

*La determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes con bronquiectasias o en pacientes asmáticos debe ser individualizada.

Tomado de Casas F, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 185-92.

en gota desecada y el AlphaID® (hisopo para frotis oral de la mejilla) mediante el A1AT Genotyping Test (Progenika Biopharma). Con esta tecnología se pueden detectar las 14 variantes alélicas más frecuentes que se encuentran en los exones II, III y V del gen *SerpinA1*. La ausencia de cualquiera de estas 14 mutaciones se informa como "variante no detectada", y sugiere que el sujeto puede ser PiMM. No obstante, en menos del 0,04% de los casos, puede ocurrir un error al no detectar con este test mutaciones raras o nulas desconocidas, y por ello se aconseja determinar también la concentración de la AAT⁽²⁷⁾. En la tabla 1 se especifican los candidatos para determinar niveles séricos de alfa-1-antitripsina y en la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico del DAAT que incorpora la posibilidad de utilizar el estudio en gota desecada y el AlphaID®^(23,28).

REGISTROS DE PACIENTES

Los registros de pacientes en enfermedades raras o minoritarias como el DAAT, son herramientas fundamentales para la investigación biomédica y son la única posibilidad de reclutar un número suficiente de pacientes para poder conocer mejor la historia natural, permitiendo mejorar su diagnóstico, prevención y tratamiento⁽²⁹⁾.

El Registro Español del DAAT (REDAAT) se fundó en 1993⁽³⁰⁾ y ha estado activo hasta final

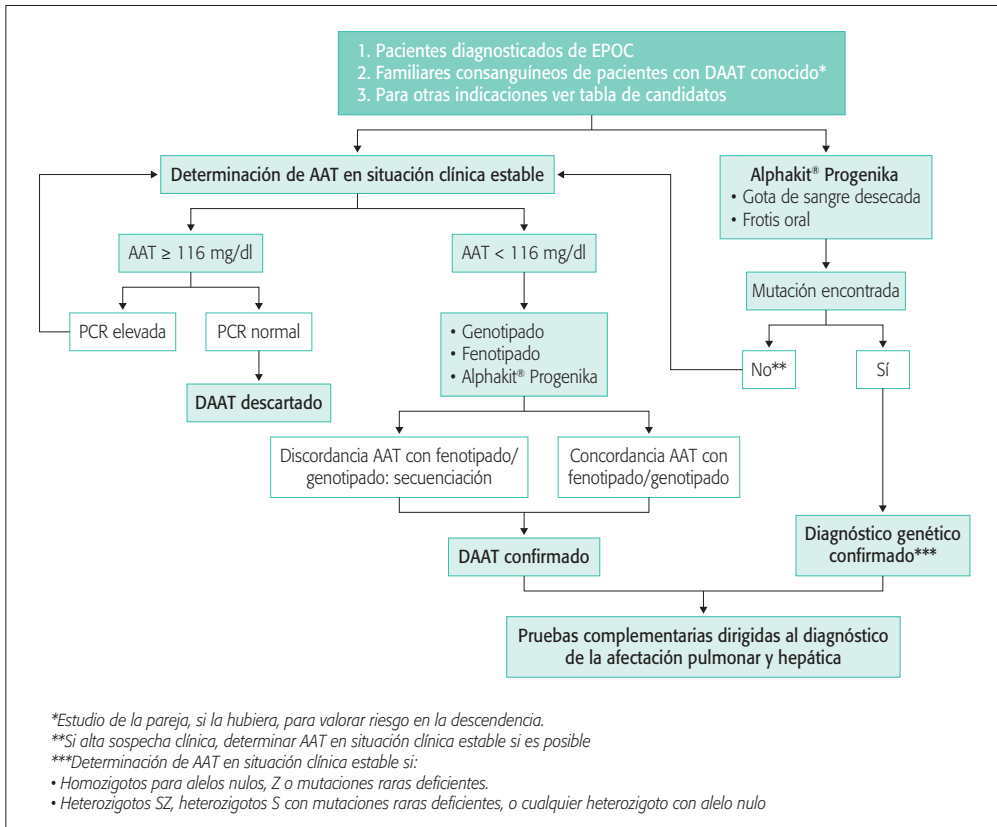


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT). (Tomado de Casas F, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 185-92 y Jardim JR, et al. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. J Bras Pneumol. 2021; 47(3): e20200380).

del 2020. Desde entonces ha pasado a ser un registro histórico de pacientes, promoviéndose a partir de ese momento el registro de pacientes en EARCO (*European Alpha-1 Clinical Research Collaboration*, <https://www.earco.eu>). EARCO es una red científica internacional comprometida con la promoción, la investigación y la educación en el DAAT, creada bajo el auspicio de la *European Respiratory Society* (ERS) con el objetivo de avanzar en la comprensión de esta enfermedad mediante la creación de una base de datos internacional estandarizada que incluya información demográfica y clínica de pacientes con DAAT grave genotipo ZZ, SZ y heterocigotos u homocigotos compuestos de otras variantes deficientes raras⁽³¹⁾.

REDAAT está integrado dentro del área EPOC de SEPAR y, desde el año 2021, es el acrónimo de Red Española de DAAT. REDAAT mantiene relaciones institucionales con otros registros nacionales (Portugal, Brasil, Argentina) e internacionales (EARCO), así como con la Asociación Española de Pacientes con DAAT, con Orphanet y con otras asociaciones de pacientes.

TRATAMIENTO

Los sujetos con DAAT asintomáticos no fumadores o exfumadores con función respiratoria normal no precisan tratamiento, aunque sí es necesario su seguimiento clínico. En el caso de que el sujeto sea fumador activo, habrá que informarle sobre los riesgos del tabaquismo, aconsejaremos su abandono y ofre-

ceremos tratamiento multicomponente, conductual y farmacológico para dejar de fumar. Aquellos otros con EPOC deben tratarse con las medidas farmacológicas y no farmacológicas comunes a cualquier EPOC según las guías de práctica clínica. En cuando a la cirugía de reducción de volumen pulmonar, los estudios realizados no son concluyentes y por las características de su afectación pulmonar (enfisema de distribución homogénea) se considera que no son candidatos idóneos para ella.

En 1986 Wewers y cols. iniciaron las primeras experiencias de tratamiento con AAT i.v. procedente de plasma de donantes⁽³²⁾ y en 1987, la *Food and Drug Administration* (FDA-USA) aprobó su administración intravenosa (60 mg/kg/7 días) en el enfisema pulmonar por DAAT grave. En la actualidad este es el régimen de administración recomendado en las normativas de tratamiento de la ATS/ERS en pacientes con DAAT⁽⁴⁾. No obstante, esta pauta semanal plantea varios inconvenientes, tales como un incremento del número de visitas hospitalarias, el absentismo laboral que de ellas se deriva y un mayor número de venopunciones. Las pautas de 50 mg/kg/7 días y 120 mg/kg/14 días han demostrado mantener las concentraciones mínimas por encima de 50 mg/dl en más del 90% de los pacientes⁽³³⁾. En ausencia de estudios concluyentes la elección de la pauta se hará de forma individualizada teniendo en cuenta la eficacia bioquímica, la opinión de los pacientes y los recursos del centro hospitalario⁽³³⁾. REDAAT recomienda las pautas de 7 y 14 días. El tratamiento con AAT i.v. es muy seguro y no se ha encontrado ningún caso de transmisión de hepatitis, VIH o enfermedad mediada por priones⁽³⁴⁾.

REDAAT considera que el tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las guías de práctica clínica de la EPOC. Existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento de reposición con AAT i.v. a los individuos con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV₁ sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC. El objetivo del tratamiento de reposición con AAT i.v. es preservar la función pulmonar, detener la progresión del enfisema, reducir la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. Su eficacia se define en base a criterios bioquímicos y clí-

TABLA 2. Criterios para tratamiento con AAT i.v.*.

1. Mayores de 18 años
2. DAAT grave** demostrado por concentraciones séricas $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl)
3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses
4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax
5. EPOC con FEV₁ < 80% del predicho***, que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo
6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A
7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

*Se deben cumplir todos los criterios.

AAT: alfa-1 antitripsina; i.v.: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; μM : micromoles; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo.

**Fenotipo PiZZ, variantes deficitarias raras y algunos SZ con valores de AAT $\leq 11 \mu\text{M}$ (57 mg/dl).

***El tratamiento con AAT i.v. no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV₁ cae por debajo del 25%.

Tomado de Casas F, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 185-92.

nicos, y ha sido demostrada en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con el análisis de la caída de la densidad pulmonar como parámetro principal de medida^(35,36). Además, la terapia con infusión i.v. periódica de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT, una enfermedad respiratoria minoritaria huérfana.

En la tabla 2 se especifican los requisitos que REDAAT considera necesarios para aplicar el tratamiento de reposición con AAT i.v. y en la tabla 3 se pormenoriza el procedimiento a seguir antes de su inicio. REDAAT considera que son necesarios nuevos estudios para conocer mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de EPOC en sujetos con DAAT y para determinar, con una evidencia más firme, cuál es el nivel de AAT capaz de proteger al pulmón de la acción elastolítica de la elastasa, en situación de estabilidad y en caso de agudización, así como la dosis necesaria de AAT para alcanzar estos niveles protectores. Asimismo, sería necesario conseguir medios más efectivos de producción y administración de la AAT que sean más coste-efectivos.

TABLA 3. Procedimiento a seguir de forma previa al inicio del tratamiento con AAT i.v.

- Consentimiento informado*
- Pruebas complementarias:
 - Determinación de inmunoglobulinas séricas
 - Análítica hepática completa
 - Investigar virus de hepatitis-B y virus de la inmunodeficiencia humana
 - Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del monóxido de carbono
 - Gasometría arterial: si la saturación periférica de oxígeno es inferior al 92%
 - TCAR de tórax
- Vacunación frente a virus de hepatitis-B

AAT: alfa-1 antitripsina; i.v.: intravenosa; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

*Disponibles en la web del Registro Español del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (<http://www.redaat.es/presentacion.php>) y en el Portal de Salud de la Consejería de la Junta de Andalucía en su área de Consentimientos Informados de Neumología (http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/neumologia?perfil=org).

Tomado de Casas F, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 185-92.

El déficit grave se define por concentraciones séricas de AAT \leq 60 mg/dl (11 μ M), determinadas por nefelometría. Generalmente se asocia con fenotipos PIZZ, y combinaciones de alelos "raros" y "nulos" entre sí o con Z y S. No se considera déficit grave al asociado a los fenotipos MZ, ni a la mayoría de los SZ con excepción de aquellos que presenten concentraciones de AAT \leq 60 mg/dl. El tratamiento con AAT i.v. solamente está indicado en pacientes con EPOC asociado a DAAT grave, no fumadores o exfumadores, cuyo FEV₁ sea inferior al 80% del predicho y presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema a pesar de recibir un tratamiento óptimo de la EPOC.

Debido a que los hemoderivados pueden contener trazas de IgA y que los pacientes con déficit de IgA pueden tener anticuerpos circulantes anti-IgA, es obligatorio descartar un déficit de IgA antes de iniciar el tratamiento. En la tabla 2 se recogen los criterios para iniciar el tratamiento de reposición con AAT, debiendo cumplirse todos ellos. En la actualidad disponemos en España de 2 preparados de AAT procedente de plasma humano para su administración intravenosa: Prolastina® (Grifols) y Respreeza® (CSL Behring).

BIBLIOGRAFÍA

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Invest. 1963; 15: 132-40.
2. Brantly M. Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002; 27: 652-4.
3. Topic A, Ljujic M, Nikolic A, Petrovic-Stanojevic N, Dopudja-Pantic V, Mitic-Milikic M, et al. Alpha-1-antitrypsin Phenotypes and Neutrophil Elastase Gene Promoter Polymorphisms in Lung Cancer. Pathol Oncol Res. 2011; 17: 75-80.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Resp Clin Care Med. 2003; 168: 818-900.
5. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004; 59: 259-64.
6. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin: more than just deficiency. Thorax. 2004; 59: 363-4.
7. Hafeez W, Ciliberto G, Perlmutter DH. Constitutive and modulated expression of the human alpha 1 antitrypsin gene. Different transcriptional initiation sites used in three different cell types. J Clin Invest. 1992; 89: 1214-22.
8. Sittka A, Schmeck B. MicroRNAs in the lung. Adv Exp Med Biol. 2013; 774: 121-34.
9. Escribano A, Amor M, Pastor S, Castillo S, Sanz F, Codoner-Franch P, et al. Decreased glutathione and low catalase activity contribute to oxidative stress in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. Thorax. 2015; 70: 82-3.
10. Rodríguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. Chest. 2005; 127: 1537-43.
11. DeMeo D, Mariani T, Lange C, Lake S, Litonjua A, Celedón J, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3: 502.
12. Demeo DL, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Cell Mol Biol. 2008; 38: 114-20.
13. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α -1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 246-59.
14. Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. P1*S and P1*Z alpha-1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. Med Clin (Barc). 2004; 123: 761-5.
15. Topic A, Alempijevic T, Milutinovic AS, Kovacevic N. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in adult liver disease patients. Upsala J Med Sci. 2009; 114: 228-34.

16. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 1170-3.
17. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 982-91.
18. Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA, Chaudhary PP, Ihara H, Qi L, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 441-7.
19. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003; 58: 1020-6.
20. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med.* 2009; 103: 1540-7.
21. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 645-59.
22. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest.* 2005; 128: 1989-94.
23. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con EPOC asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 185-92.
24. Kueppers F, Sanders C. State-of-the-art testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(2): 108-14.
25. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340(6): 448-54.
26. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha 1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J.* 2000; 15: 1111-5.
27. Lopez-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, Medina-González A, Rodríguez-Fidalgo ML, Carrascosa I, et al. Results of a Diagnostic Procedure Based on Multiplex Technology on Dried Blood Spots and Buccal Swabs for Subjects With Suspected Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021; 57(1): 42-50.
28. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVCO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(3): e20200380.
29. Miravittles M, Brusasco V. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the contribution of national registries to the understanding of the disorder. *J Supp in memory of Professor Maurizio Luisetti. COPD.* 2015; 12(1): 1-2.
30. Vidal R, Miravittles M; Grupo de Estudio del Déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 1995; 31: 299-302.
31. Miravittles M, Chorostowska-Wynimko J, Ferrarotti I, McElvaney NG, O'Hara K, Stolk J, et al; EARCO Clinical Research Collaboration; Members of the EARCO Clinical Research Collaboration. The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2019; 53(2): 1900138.
32. Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha-1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha-1-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135(3): 539-43.
33. Soy D, De la Roza C, Lara B, Vila S, Esquinas C, Torres A, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006; 61: 1059-64.
34. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003; 123: 1425-34.
35. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010; 11: 136-44.
36. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al; on behalf of the RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 360-8.