

Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina

Es un trastorno genético común pero subdiagnosticado, que aumenta el riesgo de EPOC y enfermedad hepática.

Autor: Stoller JK *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Volume 83 • Number 7 July 2016

Página 1



Resumen:

La deficiencia de alfa-1 antitripsina es frecuente, pero subdiagnosticada. Sólo alrededor del 15% de las personas que la sufren ha recibido el diagnóstico correcto.

Es una enfermedad genética. Los homocigotas para el alelo Z del gen que codifica la alfa-1 antitripsina tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad pulmonar y hepática.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debida a deficiencia de alfa-1 antitripsina es difícil de distinguir clínicamente de la EPOC "habitual", pero existen análisis específicos.

El tratamiento básico del paciente con EPOC debido a deficiencia de alfa-1 antitripsina es igual al de cualquier otro paciente con EPOC. El tratamiento específico consiste en infusiones semanales de alfa-1 antitripsina (tratamiento de reemplazo).

► LOS CASOS DIAGNOSTICADOS SON LA PUNTA DEL ICEBERG

Mencionada por primera vez en 1963,¹ la deficiencia de alfa-1 antitripsina afecta a unos 100.000 pacientes en los EEUU, pero menos de 15.000 han sido diagnosticados. Muchos pacientes²⁻⁷ sufren largas demoras entre sus primeros síntomas y el diagnóstico. Tanto los estudios anteriores como los más recientes indican que la demora diagnóstica promedio es de 7,2 años,^{4, 7} Además, muchos pacientes consultan a numerosos profesionales antes de recibir el diagnóstico correcto.

◆ Causas del subdiagnóstico

Varios motivos son responsables del subdiagnóstico de esta enfermedad. Muchos médicos—lamentablemente también muchos neumólogos—saben poco sobre ella,^{7,8} no siguen las recomendaciones,^{9,10} o creen equivocadamente que no hay tratamiento para esta enfermedad y por lo tanto no hay motivo alguno para hacer el diagnóstico.⁷

En un estudio de Talierno, Chatburn y el autor de este artículo,⁸ residentes de clínica médica respondieron correctamente sólo al 63% de las preguntas sobre las características diagnósticas de la deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Igualmente, cuando Greulich et al⁷ relevaron a médicos clínicos, generalistas y neumólogos alemanes e italianos, el 25%-50% (según la especialidad y el país) respondieron que sabían muy poco o nada sobre la deficiencia de alfa-1 antitripsina. Además el 7% - 8% acordaron con la afirmación de que no hay tratamiento para esta enfermedad.⁷

◆ Hallando el resto del iceberg

Entre los esfuerzos para aumentar el cumplimiento de las recomendaciones sobre los estudios para la deficiencia de alfa-1 antitripsina está el empleo de la historia clínica electrónica para motivar a los médicos a estudiar los candidatos apropiados.¹¹⁻¹³

Jain et al¹³ examinaron el efecto de instalar un sistema semejante para que los médicos recordaran efectuar las pruebas para deficiencia de alfa-1 antitripsina en los pacientes con obstrucción del flujo de aire que no revierte con un broncodilatador—una indicación para efectuar las pruebas para esta enfermedad según las recomendaciones de la

American Thoracic Society y la *European Respiratory Society*.¹⁴ Al inicio, se efectuaban las pruebas sólo en el 4,7% de los candidatos apropiados; tras instalar un recordatorio en la historia clínica electrónica, la proporción aumentó al 15,1%, que todavía es insuficiente.

Los médicos recordaran efectuar las pruebas para deficiencia de alfa-1 antitripsina en los pacientes con obstrucción del flujo de aire que no revierte con un broncodilatador

Otra estrategia es empoderar a los terapeutas respiratorios que efectúan pruebas de función pulmonar para que inviten a los pacientes a ser estudiados si esas pruebas muestran obstrucción al flujo de aire tras el empleo de un broncodilatador. Rahaghi et al¹⁵ mostraron que con esta estrategia se diagnosticó deficiencia grave de alfa-1 antitripsina a 20 (0,63%) de 3152 pacientes que padecían obstrucción fija del flujo de aire en las pruebas de función pulmonar. Otros estudios de detección dirigidos en pacientes con EPOC estimaron que la prevalencia de deficiencia de alfa-1 antitripsina es de hasta el 12%.³

► FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

La alfa-1 antitripsina es una glucoproteína de cadena única, de 394 aminoácidos con tres cadenas laterales de hidratos de carbono que se encuentran como residuo de la asparagina a lo largo de la estructura principal.¹⁶

Una función importante de esta molécula es fijar la elastasa neutrofílica, lo que hace ávidamente. Una zona activa de la molécula de alfa-1 antitripsina¹⁶ captura la elastasa neutrofílica y es escindida. Libera así energía estérica en la molécula, catapultando la elastasa neutrofílica al lado opuesto de la molécula de alfa-1 antitripsina e inactivándola.

◆ MM es normal, ZZ no lo es

La deficiencia de alfa-1 antitripsina se hereda como un trastorno autosómico codominante.¹⁷

El gen *SERPINA1*, que codifica la alfa-1 antitripsina, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 14 y hasta la fecha se identificaron más de 150 alelos de este gen. El alelo normal se denomina *M* y el alelo que se asocia con más frecuencia con la deficiencia grave de alfa-1 antitripsina se denomina *Z*. La personas homocigotas para el alelo *M* (es decir, normal) se llaman *PI*MM* (*PI* es “inhibidor de la proteasa” en inglés) y aquellos que son homocigotas para el alelo *Z* son *PI*ZZ*. Más del 90% de los pacientes con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina son *PI*ZZ*.¹⁸

En el alelo *Z* el ácido glutámico es sustituido por la lisina en la posición 342, que produce un plegado anormal y la formación de polímeros de la molécula *Z* dentro de los hepatocitos.^{19,20}

Con la alfa-1 antitripsina atrapada como polímeros de la molécula *Z* en el hígado, la cantidad en el torrente sanguíneo disminuye, con la disminución consiguiente de la cantidad disponible en el pulmón para resistir la carga proteolítica de la elastasa neutrofílica, especialmente en fumadores o en quienes trabajan en ambientes con polvo.²¹

Tan et al²² mostraron que parte de la proteína *Z* polimerizada puede escapar del hígado y circular en la sangre y que los macrófagos alveolares también pueden producir polímeros *Z*. Estos polímeros *Z* son quimiotácticos para los neutrófilos,²³ de modo que su presencia en el pulmón alimenta la cascada inflamatoria al reclutar más neutrófilos al pulmón y aumentar así la carga proteolítica del mismo y el riesgo de enfisema. Los monómeros *Z* circulantes pueden fijar la elastasa neutrofílica, pero su avidez para fijarla es considerablemente menor que la de la alfa-1 antitripsina tipo *M*.

► CUADRO CLÍNICO

La deficiencia de alfa-1 antitripsina del tipo *PI*ZZ* se asocia con dos manifestaciones clínicas principales:

- Enfisema, producido por la pérdida de la protección proteolítica del pulmón conferida por la alfa-1 antitripsina
- Enfermedades hepáticas, como la cirrosis y la hepatitis crónica, producto de la acumulación anormal de alfa-1 antitripsina en los hepatocitos y, el hepatoma.¹⁷

Otras manifestaciones de la deficiencia de alfa-1 antitripsina *PI*ZZ* son la paniculitis y la asociación con la vasculitis anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos.¹⁷

No se sabe a ciencia cierta cuál es el riesgo asociado con el estado heterocigota *PI*MZ*, pero la experiencia disponible sugiere que las personas *PI*MZ* que nunca fumaron no tienen aumento del riesgo de enfisema.²⁴

◆ Datos de un registro nacional: la EPOC *PI*ZZ* es similar a la EPOC ‘habitual’

Datos del Registro de Deficiencia de alfa-1 antitripsina del *National Heart, Lung, and Blood Institute* muestran que

distinguir entre los pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina y aquellos con la EPOC "habitual" (sin deficiencia de alfa-1 antitripsina) puede ser difícil.¹⁸ Este estudio de observación longitudinal, multicéntrico, tiene la cohorte más grande con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina (*PI*ZZ*, *PI*ZNull*, etc), con 1129 pacientes.

Los resultados de las pruebas de función pulmonar fueron indicativos de enfisema en la mayoría de los pacientes. Los valores medios de la función pulmonar posbroncodilatador fueron (\pm error estándar de la media) fueron:

- Volumen espiratorio máximo o forzado en 1 segundo (VEF_1) 46,7% (\pm 30%)
- Relación entre el VEF_1 y la capacidad vital forzada 42,9% (\pm 20,4%)
- Capacidad de difusión media del monóxido de carbono 50,3% (\pm 22,5%).

Al igual que muchos pacientes con la EPOC habitual, el 60% de los pacientes del registro tuvieron un componente de reactividad de las vías respiratorias, con mejoría significativa de la obstrucción del flujo de aire en tres espirometrías tras recibir una dosis de un broncodilatador inhalado (12% y 200 ml de aumento de la VEF_1).

Los síntomas también fueron similares a los de los pacientes con EPOC habitual, con enfisema, bronquitis crónica o ambos. A su incorporación al registro, el 83,9% de los pacientes tenían disnea de esfuerzo, el 75,5% tenían sibilancias con las infecciones de vías aéreas superiores, el 65,3% tenían sibilancias sin infección de las vías aéreas superiores, el 67,6% habían sufrido una enfermedad respiratoria debilitante reciente, el 42,4% tenían tos "habitual" y el 49,6% tenían tos todos los años y episodios con flemas.

Datos de los estudios por imágenes. Aunque clásicamente el enfisema por deficiencia de alfa-1 antitripsina produce hiperlucencia del lóbulo inferior en las radiografías simples, confiar en este signo podría llevar al subdiagnóstico, ya que el 36% de los pacientes *PI*ZZ* tiene enfisema predominantemente apical en la tomografía computarizada (TC) de tórax,²⁴ parecido al patrón habitual de enfisema centroacinar.

En vista de estas dificultades, las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*¹⁴ respaldan efectuar pruebas para la deficiencia de alfa-1 antitripsina a todos los adultos que tienen síntomas de obstrucción fija del flujo de aire.

► CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Dos grandes estudios de detección sistemática^{2,3,25,26} controlaron a las personas con diagnóstico al nacer de deficiencia de alfa-1 antitripsina para examinar la evolución natural de la enfermedad.

El mayor de los dos estudios²⁷ efectuó pruebas diagnósticas a 200.000 neonatos suecos. El control de esta cohorte hasta los 35 años indicó que las personas *PI*ZZ* de esa edad que nunca fumaron tienen función pulmonar normal y la misma proporción de enfisema en la TC que las personas normales emparejadas para la edad y el sexo.²⁷ En cambio, los pocos *PI*ZZ* que alguna vez fumaron tuvieron significativamente más enfisema en la TC que los normales (*PI*MM*) que nunca fumaron.

◆ Deterioro más rápido de la función pulmonar

Datos del registro del *National Heart, Lung, and Blood Institute* indican que, en promedio, las personas con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina pierden la función pulmonar antes que aquellos sin la enfermedad.²⁸ En el registro, entre los que nunca fumaron el promedio de disminución de la VEF_1 fue 67 ml/año y entre los ex fumadores fue 54 ml/año. Ambos valores superan la disminución general relacionada con la edad de la VEF_1 de aproximadamente 20 - 25 ml/año en los adultos normales que nunca fumaron. Entre quienes fumaban y sufrían deficiencia grave de alfa-1 antitripsina, la disminución de la FEV_1 fue de 109 ml/año.

Al igual que con la EPOC en general, las reagudizaciones de la EPOC en personas con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina se asocian con empeoramiento del estado general.

Aumento de la mortalidad

La deficiencia grave de alfa-1 antitripsina no sólo se asocia con morbilidad grave, sino también con la muerte. En el registro nacional, la tasa global de muerte fue del 18,6% en el seguimiento a 5 años o aproximadamente del 3% por año.²⁸

El FEV_1 bajo al ingreso fue un mal signo. Los pacientes que ingresaron al registro con valores de VEF_1 inferiores al 15% de lo predeterminado tuvieron una tasa de mortalidad del 36% a 3 años, en relación con el 2,6% de aquellos cuyo VEF_1 al ingreso superaba al 50% de lo predeterminado.

La causas de muerte en los participantes del registro fueron, entre otras, el enfisema (72% de las muertes) y la cirrosis (10%),³¹ que fueron las únicas causas de muerte más frecuentes que en controles emparejados para la edad y el sexo. En una serie de pacientes que nunca fumaron, que sufrían deficiencia de alfa-1 antitripsina *PI*ZZ*,³² la muerte se atribuyó con menor frecuencia al enfisema que en el registro nacional (46%) y más a menudo a cirrosis (28%), lo que indica que quienes nunca fumaron quizás escapen con más frecuencia a los estragos del enfisema, pero sufran mayor tasa de cirrosis más adelante.³³

► DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Los análisis de sangre disponibles son:

- ◆ **Valores de alfa-1 antitripsina.** Los valores normales son 100 - 220 mg/dl.
- ◆ **Fenotipo,** Puede identificar diferentes diagramas de bandas asociados con diferentes alelos.
- ◆ **Genotipo** Determina qué alelos de las alfa-1 antitripsina están presentes, casi siempre mediante la reacción en cadena de la polimerasa dirigida a los alelos S y Z y ocasionalmente a detectar alelos menos comunes, como F y I.¹⁷
- ◆ **Secuenciación genética** ocasionalmente es necesaria para lograr un diagnóstico preciso, definitivo.
- ◆ **Análisis gratuitos y confidenciales**

Los análisis mencionados se efectúan en hospitales y en laboratorios comerciales y también hay equipos para análisis gratuitos de varios fabricantes de fármacos para la deficiencia de alfa-1 antitripsina.

En algunos países los pacientes pueden recibir lo necesario para obtener una muestra de sangre seca a fin de enviarla al laboratorio y recibir por correo los valores en sangre y el genotipo.¹⁵

► TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

El tratamiento de los pacientes con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina y enfisema es parecido al de los pacientes con la EPOC habitual. Específicamente, se indica dejar de fumar, broncodilatadores, ocasionalmente corticoides inhalados, oxígeno, vacunas preventivas y rehabilitación pulmonar.

La cirugía de reducción del volumen pulmonar, que favorece a subgrupos apropiados de pacientes con EPOC, generalmente es menos eficaz en aquellos con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina,³⁵ porque la magnitud del aumento del VEF₁ y la duración del mismo son menores que en los pacientes con EPOC habitual.

◆ Tratamiento de reemplazo

El tratamiento específico para la deficiencia de alfa-1 antitripsina, llamado tratamiento de reemplazo, consiste en infusiones intravenosas semanales de alfa-1 antitripsina procedente de plasma de donantes.

El tratamiento de los pacientes con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina y enfisema es parecido al de los pacientes con la EPOC habitual.

El tratamiento específico para la deficiencia de alfa-1 antitripsina, llamado tratamiento de reemplazo, consiste en infusiones intravenosas semanales de alfa-1 antitripsina procedente de plasma de donantes.

Sobre la base de su eficacia bioquímica, se aprobaron cuatro fármacos para su empleo en los EEUU: • *ProLactin-C* (Grifols, Barcelona, España) • *Aralast NP* (Baxalta, Bonneckborn, EEUU) • *Zemaira* (CSL Behring, King of Prussia, EEUU) • *Glassia* (Baxalta, Bonneckborn, EEUU) y *Kamada*, Ness Ziona, Israel).

La infusión de estos fármacos aumenta los valores plasmáticos por encima de un valor umbral protector (generalmente 57 mg/dl, valor por debajo del cual aumenta el riesgo de enfisema más allá de lo normal).

Estudios controlados aleatorizados^{36,37} muestran evidencia que indica que el tratamiento de reemplazo puede demorar la progresión del enfisema.

Sobre la base de la evidencia disponible, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*¹⁴ recomendaron el tratamiento de reemplazo en personas con obstrucción del flujo de aire provocado por deficiencia de alfa-1 antitripsina.¹⁴ Sus recomendaciones afirman que la evidencia de que el tratamiento de reemplazo es beneficioso es mayor para los pacientes con obstrucción moderada del flujo de aire (VEF₁ 35%–60% del valor predeterminado) que para aquellos con obstrucción grave. El tratamiento de reemplazo no se recomienda para los pacientes que no sufren

Las recomendaciones reconocen que aunque el tratamiento de reemplazo no satisface los criterios habituales de costo-eficacia debido a su alto costo, se lo aconseja por ser el único tratamiento específico para la deficiencia grave de alfa-1 antitripsina.

◆ Nuevos tratamientos

Además del tratamiento actual se están investigando varias estrategias terapéuticas nuevas y prometedoras. El tratamiento genético, que emplea virus adeno-asociados para transfectar el gen humano normal a personas con deficiencia grave de alfa-1 antitripsina está en estudio. Asimismo, se están analizando diversos enfoques para evitar la producción de la proteína Z anormal en el hígado. También está en estudio el ácido hialurónico inhalado para proteger el pulmón.

◆ Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira.

Página 2

REFERENCIAS

1. **Laurell C, Eriksson A.** The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132–140.
2. **Aboussouan LS, Stoller JK.** Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med* 2009; 103:335–341.
3. **Stoller JK, Brantly M.** The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013; 10(suppl 1):26–34.
4. **Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J.** Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:461–467.
5. **Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C.** Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005; 128:1989–1994.
6. **Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA.** Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128:1179–1186.
7. **Greulich T, Ottaviani S, Bals R, et al.** Alpha1-antitrypsin deficiency— diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respir Med* 2013; 107:1400–1408.
8. **Taliercio RM, Chatburn RL, Stoller JK.** Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care* 2010; 55:322–327.
9. **Rubinfeld GD, Cooper C, Carter G, Thompson BT, Hudson LD.** Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32:1289–1293.
10. **Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al.** Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458–1465.
11. **Rahaghi F, Ortega I, Rahaghi N, et al.** Physician alert suggesting alpha-1 antitrypsin deficiency testing in pulmonary function test (PFT) results. *COPD* 2009; 6:26–30.
12. **Campos M, Hagenlocker B, Martinez N, et al.** Impact of an electronic medical record clinical reminder to improve detection of COPD and alpha-1 antitrypsin deficiency in the Veterans Administration (VA) system (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:A5356.
www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts
A5356. Accessed May 24, 2016.
13. **Jain A, McCarthy K, Xu M, Stoller JK.** Impact of a clinical decision support system in an electronic health record to enhance detection of alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2011; 140:198–204.
14. **American Thoracic Society, European Respiratory Society.** American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818–900.
15. **Rahaghi FF, Sandhaus RA, Brantly ML, et al.** The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency among patients found to have airflow obstruction. *COPD* 2012; 9:352–358.
16. **Carrell RW, Lomas DA.** Alpha1-antitrypsin deficiency—a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346:45–53.
17. **Stoller JK, Aboussouan LS.** A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:246–259.
18. **McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al.** Baseline 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.
19. **Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW.** The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992; 357: 605–607.

20. **Lomas DA, Finch JT, Seyama K, Nukiwa T, Carrell RW.** Alpha 1-antitrypsin Siiyama (Ser53-->Phe). Further evidence for intracellular loopsheet polymerization. *J Biol Chem* 1993; 268: 15333–15335.

21. **Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Ruttenber A, Sandhaus RA, Newman LS.** Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:553–558.

22. **Tan L, Dickens JA, Demeo DL, et al.** Circulating polymers in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2014; 43:1501–1504.

23. **Parmar JS, Mahadeva R, Reed BJ, et al.** Polymers of alpha(1)-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils: a new paradigm for the pathogenesis of emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:723–730.

24. **Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al.** Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:419–427.

25. **Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA.** Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1172–1178.

26. **Sveger T.** Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316–1321.

27. **O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH.** Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1978; 92: 1006–1010.

28. **Piitulainen E, Montero LC, Nystedt-Duzakin M, et al.** Lung function and CT densitometry in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and healthy controls at 35 years of age. *COPD* 2015; 12:162–167.

29. **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.

30. **Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA.** Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33:1338–1344.

31. **Needham M, Stockley RA.** Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59:441–445.

32. **Tomashefski JF Jr, Crystal RG, Wiedemann HP, Mascha E, Stoller JK.** The bronchopulmonary pathology of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency: findings of the Death Review Committee of the National Registry for Individuals with Severe Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin. *Hum Pathol* 2004; 35:1452–1461.

33. **Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E.** Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ). *Thorax* 2008; 63:1091–1095.

34. **Walsh JW, Snider GL, Stoller JK.** A review of the Alpha-1 Foundation: its formation, impact, and critical success factors. *Respir Care* 2006; 51:526–531.

35. **Rokadia HK, Stoller JK.** Surgical and bronchoscopic lung volume reduction treatment for a-1 antitrypsin deficiency. *Clin Pulm Med* 2015; 22:279–285.

36. **Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al.** Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33:1345–1353.

37. **Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al.** A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468–1472.

38. **Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK.** Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1387–1392.

