

# Deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina

La Deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina (AAT) es el trastorno hereditario más prevalente entre las personas de origen caucásico. También se la conoce con el nombre de Enfisema Genético.

De 1 a 3% de los pacientes que tienen Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tienen Deficiencia de AAT. A pesar de su incidencia, los pacientes y los médicos han sido muy poco informados sobre este trastorno y la gran mayoría de las personas (95%) con Deficiencia de AAT no han sido diagnosticadas aún.

## ¿Qué es la Alfa<sub>1</sub>-Antitripsina?

La alfa<sub>1</sub>-antitripsina (AAT) es una proteína que circula en la sangre. Algunos científicos la llaman también “inhibidor de proteasa Alfa<sub>1</sub>”, por su localización en la banda de las alfa-globulinas en un proteinograma y por su función inhibidora de proteasa (principalmente la elastasa).

La mayor parte de la proteína AAT que circula en la sangre es producida por el hígado. La AAT protege los tejidos del cuerpo de ser dañados por la enzima elastasa presente en los neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Estas células entran en acción cuando existe una inflamación en alguna parte del cuerpo. Por ser el tejido pulmonar uno de los más delicados del cuerpo, es el más afectado en las personas que tienen este trastorno.

La AAT normal o salvaje se denomina M, por su migración media en un gel de electroforesis. Existen otras 100 variantes de AAT, todas producidas por mutaciones en el gen normal. Las que migran más rápido que la M se denominan con las primeras letras del alfabeto y las que migran más despacio con las últimas. Las variantes más frecuentes que producen enfermedad son la Z y la S.

## ¿Qué es la Deficiencia de AAT?

La Deficiencia de AAT es un trastorno hereditario que puede causar EPOC (enfisema y bronquitis crónica) y con menor frecuencia una enfermedad crónica del hígado. Ambas enfermedades pueden poner en peligro la vida de las personas. El hígado de las personas con este trastorno no produce o produce una variante defectuosa de la proteína AAT. Cuando la proteína AAT es defectuosa, la misma no puede ser liberada a la sangre por los hepatocitos a la rapidez normal y se acumula en el hígado, ocasionando una deficiencia de AAT en la sangre y daño hepático en algunos pacientes. El bajo nivel de AAT en sangre deja desprotegidos los pulmones de la elastasa, pudiendo ocasionar daño pulmonar.

La Deficiencia de AAT es una de las causas de enfisema y EPOC en adultos jóvenes, de entre 30 y 40 años de edad. También es una de las causas más frecuentes de trasplante hepático en niños.

Se teoriza que la enfermedad hepática ocurre en algunos de los afectados porque la proteína AAT defectuosa que se acumula en el hígado no puede ser degradada (eliminada) por las células hepáticas por un defecto genético aún desconocido.

En muy raras ocasiones puede ocasionar una enfermedad de la capa de grasa de la piel conocida como Paniculitis y una enfermedad inflamatoria que se origina en los vasos sanguíneos llamada Vasculitis de tipo C-ANCA-positivo.

## ¿Cuáles son los síntomas más comunes?

- Falta de aire en descanso o al realizar algún esfuerzo
- Fatiga o jadeo
- Tos crónica y/o producción crónica de flema o esputo
- Infecciones pulmonares frecuentes

- Alergias durante todo el año
- Rápido deterioro de la función pulmonar sin una historia significativa de tabaquismo
- Ictericia (coloración amarilla de ojos y piel)
- Acumulación de líquido en el abdomen (ascites)
- Sangrado gastrointestinal (proveniente de las varices del estómago o esófago)

## ¿Qué personas tienen riesgo de padecer la enfermedad?

La Deficiencia de AAT es una enfermedad genética, que afecta a ambos sexos. Este trastorno ha sido identificado en todas las poblaciones, pero la mayor parte de los estudios realizados en diferentes grupos étnicos indican que existe una mayor incidencia entre caucásicos de descendencia europea. Se estima que la incidencia en la población general caucásica está entre 1/2500 y 1/3000.

Los fumadores que tienen Deficiencia de AAT son los que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica (enfisema, bronquitis crónica, EPOC, bronquiectasias y asma).

Sólo el 5% de las personas con este trastorno desarrollan enfermedad hepática. Puede presentarse desde el nacimiento como un síndrome de hepatitis neonatal y colestasis. En Estados Unidos un 2,5% de los recién nacidos que tienen dos genes de AAT defectuosos (ZZ) mueren por fallo hepático severo. Otros niños pueden presentar hepatogramas alterados o retrasos en el crecimiento. En general los problemas hepáticos se resuelven con la llegada de la adolescencia. Más adelante en la vida, después de los 50 años, la enfermedad hepática puede manifestarse como cirrosis y cáncer de hígado. Estas últimas son la causa más frecuente de muerte en individuos ZZ no fumadores.

## Transmisión genética y el riesgo asociado

El gen que codifica a la proteína AAT se encuentra en el cromosoma 14. Cada persona tiene 2 cromosomas 14 (uno del padre y otro de la madre). Los genes que codifican la AAT son co-dominantes, esto es, cada gen es responsable de producir el 50% de la AAT total que circula en la sangre. El nivel de AAT considerado protector para no desarrollar enfermedad pulmonar es 11  $\mu$ M (micromolar) lo que corresponde a 50 mg/dl por nefelometría y 80 mg/dl por inmunodifusión radial. A continuación se discuten los genes AAT más comunes:

### Normal

La mayoría de las personas tienen dos genes normales M (genotipo Pi MM) y niveles normales de AAT. Pi significa inhibidor de proteasa (del inglés, protease inhibitor).

### Deficientes

Los dos genes deficientes más frecuentes son el S y el Z. Se ha estimado que el 3% de la población caucásica es portadora de un gen S o Z. El gen Z es considerado deficiente severo y el gen S es considerado levemente deficiente. Otras variantes deficientes raras se agrupan con el nombre de "M-like", como la variante MM<sub>Malton</sub> o las variantes "S-like", como la SS<sub>Iiyama</sub>.

**Deficiencia severa.** El gen Z solo produce un 10% de la cantidad de AAT que produce el gen M. El 95% de las personas con Deficiencia de AAT tienen 2 genes Z (Pi ZZ) y tienen un nivel AAT por debajo del considerado protector. Las personas Pi ZZ tienen 15-20% del nivel normal de AAT. Algunas personas con la combinación Pi SZ tienen un nivel de AAT por debajo del considerado protector y presentan el mismo riesgo incrementado de desarrollar enfermedad pulmonar que los Pi ZZ. Los fumadores que tienen un nivel de AAT por debajo del protector (Pi SZ y Pi ZZ) tienden a presentar síntomas de enfisema o EPOC precozmente en la tercera y cuarta

década de vida. La afectación pulmonar en los deficientes severos no fumadores se presenta más tarde en la vida y algunos nunca desarrollan enfermedad. Solamente un 5% de los Pi ZZ desarrollan enfermedad hepática crónica y se teoriza que es porque tienen otro defecto genético desconocido en los hepatocitos. En muy raras ocasiones un afectado tiene dos genes defectuosos que no producen la proteína AAT, la variante se conoce como Null o Nulo, y el nivel de AAT es cero. Las personas Pi NullNull tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar, pero no están en riesgo de desarrollar las complicaciones hepáticas.

**Deficiencia intermedia.** Las personas Pi SZ (con niveles sobre los considerados protectores) y Pi MZ tienen una deficiencia intermedia de AAT. Los Pi MZ suelen tener un nivel de AAT en torno al 60% de los valores normales (50% del gen M y 10% del gen Z). Generalmente no desarrollan enfermedad, pero los fumadores, al compararse con la población normal, tienen un riesgo mayor para el desarrollo de EPOC, especialmente si existe una historia familiar de EPOC. Algunos estudios indican que también tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad hepática crónica en presencia de otros factores de riesgo como la exposición al virus de la hepatitis y el alcohol.

**Deficiencia leve.** Las personas con las combinaciones Pi SS y Pi MS tienen un nivel de AAT en torno al 60-70% de los valores normales. La escasa evidencia que existe acerca del riesgo de enfermedad en estas personas indica que el riesgo de enfermedad pulmonar o hepática es muy pequeño.

**Disfuncional.** En estos casos el nivel de AAT es normal pero la funcionalidad de la proteína está alterada. Por ejemplo, la AAT Pittsburgh tiene actividad inhibitoria de trombina, y la Pi F tiene muy reducida la actividad inhibitoria de la elastasa.

**Transmisión genética.** Las personas que tienen genes AAT deficientes pueden pasarlos a sus hijos. En el caso de dos padres Pi MZ, tienen 50% de probabilidad de tener hijos portadores (Pi MZ), 25% de tener hijos normales (Pi MM) y 25% de tener hijos con Deficiencia de AAT (Pi ZZ).

## ¿Qué personas deben hacerse el dosaje de AAT?

La Organización Mundial de la Salud recomienda (1996) que se le realice la prueba que mide los niveles de AAT a todo paciente adolescente y adulto con asma o EPOC.

Posteriormente, en el 2003, la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS, por sus siglas en inglés) en consenso publicaron un documento\* con las nuevas guías de diagnóstico y tratamiento para la Deficiencia de AAT. Se recomienda la prueba a:

- Todas las personas con EPOC (enfisema y bronquitis crónica) o con asma que no revierte completamente luego del tratamiento con broncodilatadores
- Personas con bronquiectasias
- Recién nacidos, niños y adultos con enfermedad hepática crónica sin causa aparente
- Personas con antecedentes familiares de enfermedad hepática, EPOC y bronquiectasias
- Familiares o parejas de personas diagnosticadas con Deficiencia de AAT
- Personas con Paniculitis o Vasculitis de tipo C-ANCA positivo

## Detección

En general, las pruebas para detectar la Deficiencia de AAT consisten en un proteinograma o un estudio de inmunodifusión radial para detectar el nivel de la proteína AAT en la sangre. Últimamente se ha agregado la nefelometría, que es un método turbidimétrico (mide turbidez). Cuando el nivel AAT está por debajo de los parámetros normales o hay antecedentes familiares de Deficiencia de AAT, se recomienda se realice el estudio de fenotipificación (prueba de isoelectroenfoque para determinar el tipo de proteína AAT presente en el suero) o el genotipo (detecta los genes S y Z en una muestra de sangre o epitelio bucal).

Cuando existe enfermedad hepática crónica siempre se debe hacer la prueba de fenotipificación (estándar de oro).

### Rango de niveles séricos de AAT de acuerdo al fenotipo\* ♦

Unidades	FENOTIPO				
	Pi MM	Pi MZ	Pi SS	Pi SZ	Pi ZZ
μM	20-48	17-33	15-33	8-16	2,5-7
mg/dl	150-350	90-210	100-200	75-120	20-45

### Métodos utilizados para la determinación cuantitativa de la AAT en suero, parámetros normales y nivel considerado protector\* ♦

Método	Parámetro Normal	Nivel Protector
Inmunodifusión Radial	150/200-350/400 mg/dl	80 mg/dl
Nefelometría	83/120-200/220 mg/dl	50 mg/dl; 11 μM (micromolar)

♦ Se recomienda comparar resultados de un mismo laboratorio ya que los parámetros normales pueden variar de un laboratorio a otro.

\*ATS/ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CRITICAL CARE MEDICINE, Vol. 168, Núm. 7, Oct. 2003

### Modificación de la conducta y estilo de vida

**Las personas con Deficiencia de AAT no deben fumar NUNCA.** Las evidencias demuestran que el tabaquismo aumenta significativamente el riesgo y la gravedad del enfisema en individuos con Deficiencia de AAT y que podría disminuir su expectativa de vida en más de diez años.

Se recomienda: a) Dejar de fumar. Esta es la primera prioridad en el manejo del paciente con Deficiencia de AAT y b) Evitar la exposición a contaminantes e infecciones.

### Tratamiento

1. Vacunas (gripe/ neumonía y hepatitis A y B)
2. Tratamiento agresivo de las infecciones pulmonares (antibiótico terapia)
3. Broncodilatadores
4. Corticosteroides
5. Oxígeno suplementario
6. Terapia de reemplazo (sustitutiva). Este tratamiento específico aumenta los niveles en sangre de la proteína AAT, retardando la progresión de la enfermedad pulmonar y las exacerbaciones. Sin embargo, la terapia de reemplazo no es una cura, no revierte el daño existente en el pulmón, ni trata o previene los problemas hepáticos relacionados con la Deficiencia de AAT.
7. Programa de ejercicios supervisado
8. Apoyo psicológico/ familiar
9. Cirugía
  - Reducción del volumen del pulmón
  - Trasplante de órganos: pulmón o hígado

### ¿Cómo puedo obtener más información?

**Pro Asociación Alfa-1 de Argentina**

54 -11-4452-2001  
dalfa1@movi.com.ar  
www.alfa1.org

**FundEPOC**

54 -11- 4501-6005  
info@fundepoc.org  
www.fundepoc.org

**Fundación Alfa-1 de Puerto Rico**

1-787-743-0268  
fundacion.alfa1@alfa1.org  
www.alfa1.org

**Alpha-1 Foundation**

www.alphaone.org

**Alpha-1 Association**

www.alpha1.org

**Alpha-1 Registry**

www.alphaoneregistry.org

**Asociación Española para el Déficit de AAT**

alfa1info@arrakis.es  
www.alpha1.org

**Registro Español de Pacientes con la Deficiencia de AAT**

www.separ.es

Acerca de las autoras:

- Sonia Iujvidin, bioquímica, miembro de la Pro-Asociación Alfa-1 de Argentina y Secretaria de FundEPOC, alfa1@fundepoc.org
- Elaine Alfonzo, Presidenta de la Fundación Alfa-1 de Puerto Rico y miembro de la Junta Directiva de la Alpha-1 Foundation, ealfonzo@alfa1.org