

DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA EN PUERTO RICO

Ramón E. Figueroa Lebrón, MD, FCCP

La deficiencia de Alfa-I Antitripsina (AAT) es un trastorno genético hereditario que ocasiona niveles bajos o nulos en la sangre de la proteína AAT. El Alfa-I puede desarrollarle una enfermedad pulmonar o hepática grave o transmitir este trastorno a sus hijos. Cuando el gen AAT alterado está presente puede ocurrir el daño hepático o pulmonar.

Herencia (Mecanismo Hereditario):

La mitad de los genes se heredan de la madre y la otra mitad del padre: Ejemplo:

1. Persona MM – Normal; no tiene el trastorno y no es portador del gen alterado.
2. Persona MZ – Portador–Deficiencia de AAT leve o moderada. Generalmente no desarrolla síntomas de enfermedad, pero es portador del gene alterado. Si fuma empeora su condición de leve a severa.
3. Persona ZZ – Deficiencia severa de AAT; puede desarrollar síntomas y es portador de genes alterados.
4. Hay otros alelos de genes, como son – El S (Sugiyama) o el M (Malton) que pueden estar presentes acompañando la Z u otra combinación como MS que no sufren de síntomas de afecciones.

Clínica – Diagnóstico:

La evidencia disponible hasta el presente sugiere que el genotipo PI ZZ AAT, con mucha frecuencia pasa desapercibido, no es reconocido o es confundido por los médicos.

Las siguientes situaciones pueden ser señales de que un paciente padece de deficiencia de AAT:

1. Enfisema en edades tempranas (45 años o menos)
2. Enfisema en la ausencia de un factor de riesgo reconocido como:
 - a. Fumar
 - b. Exposiciones a polvos o contaminantes o irritantes, ya sean en el lugar de trabajo o en el hogar
3. Enfisema con marcada hiperlucencia en las mitades inferiores de los campos pulmonares
4. Enfermedad crónica hepática sin explicación alguna
5. Paniculitis necrotizante
6. Vasculitis del tipo antiproteína 3 positiva (C-ANCA) son anticuerpos contra el citoplasma al neutrofilo
7. Historial familiar de enfisema, bronquiectasia, sinusitis severa, enfermedad hepática o paniculitis
8. Bronquiectasia sin etiología evidente como bronquiolitis obliterans, infecciones pulmonares serias, tales como abscesos pulmonares y sinusitis crónica, entre otras

Pruebas Genéticas:

En las pruebas se evalúa el peso psicológico y social que sufre el paciente con estas deficiencias por lo reservado o pobre de su pronóstico. Se han establecido para estos fines una lista de prioridades para efectuar la prueba.

En orden de importancia son:

DATOS RÁPIDOS ACERCA DEL ALFA-1

La Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina (Alfa-1) es **uno de los desórdenes hereditarios serios más comunes en el mundo** y puede resultar en una enfermedad pulmonar o del hígado que ponga en riesgo la vida de niños y adultos.

El Alfa-1 ha sido **identificado virtualmente en todas las poblaciones**. Se estima que 100,000 americanos y una cantidad similar de personas en Europa tienen la deficiencia severa.

El Alfa-1 se encuentra **ampliamente mal diagnosticado y no se diagnostica con la frecuencia debida (infra-diagnóstico)**.

Menos del 10 por ciento de las personas que se estima tienen Alfa-1 han sido diagnosticadas—con frecuencia estas personas visitan un promedio de 3 médicos y transcurre un promedio de 7 años antes de recibir el diagnóstico correcto.

Se estima que en hay sin detectar unos 26 millones de portadores en Estados Unidos de un gen anormal que ocasiona Alfa-1. Los portadores podrían pasar el gen a sus hijos.

Los Portadores Alfa-1 podrían estar en riesgo de padecer una enfermedad pulmonar y/o del hígado.

El Alfa-1 puede **ocasionar destrucción pulmonar** y con frecuencia es diagnosticado incorrectamente como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) causada por el cigarrillo.

La enfermedad pulmonar es la causa más frecuente de discapacidad y muerte precoz entre las personas afectadas—en la plenitud

Prioridad A: Se debe hacer la prueba a:

1. todo paciente con enfermedad pulmonar crónica obstructiva (COPD) o asma bronquial que no sea reversible luego de un tratamiento intenso con broncodilatadores y antiinflamatorios.
2. pacientes con enfermedad crónica hepática sin causa conocida, incluyendo a recién nacidos, niños y adultos, en especial envejecientes.
3. personas asintomáticas con obstrucción en las funciones pulmonares con factores de riesgo conocidos (fumar, exposición industrial, metales, etc.).
4. adultos con paniculitis necrotizantes.

Prioridad B: Discutirse con pacientes y familiares de:

1. adultos con bronquiectasia sin etiología conocida.
2. adolescentes con obstrucción pulmonar persistente (especialmente pacientes tratados como asma).
3. cualquier persona con obstrucción pulmonar sin factores de riesgo y sin síntomas.
4. adultos con vasculitis tipo (C-ANCA).
5. hijos o padres de un paciente con deficiencia de AAT.

Prioridad C: No es imperativo, pero sí beneficioso, hacer la prueba a:

1. adultos con asma bronquial, en el cual la obstrucción sea totalmente reversible (asma leve intermitente).
2. hermanos y parientes cercanos de un paciente con deficiencia.
3. parientes lejanos de un paciente homocigótico en su deficiencia.

Prioridad D: No es imperativo ni necesario sugerir la prueba. Se puede hacer si el paciente la pide:

1. evaluación antes de la reproducción de las parejas.
2. prueba en el feto si hay factores predisponentes.
3. cernimiento a pacientes expuestos a humo o sustancias irritantes y con funciones pulmonares normales (espirometría).

Prueba Sérica:

La prueba de fenotipo serica, mediante el uso de la técnica isoeléctrica, es la prueba considerada como "el estándar de oro". No es necesario hacer biopsia del hígado para los pacientes con afección hepática y con prueba positiva.

Trastorno Hepático:

1. PI ZZ – Pueden ser saludables durante la niñez y luego desarrollar anomalías en funciones pulmonares o enzimas hepáticas.
2. Otra presentación es la colectasis en recién nacidos, que en la mayoría de los casos desaparece espontáneamente y reaparece en la pubertad. La deficiencia de AAT es una indicación frecuente de trasplantes hepáticos en la niñez.
3. La cirrosis hepática del envejeciente con mayor afectación masculina ocurre en los envejecientes con enfisema que nunca fumaron y con pocos síntomas respiratorios.
4. La cirrosis se debe a invasión dentro del hepatocito de AAT polimerizado y sin segregar. Patológicamente se ven inclusiones PAS positivos en pacientes con el alelo Z o con otros alelos como el S (Siyama), M (Malton).

Es necesario recalcar que además de la positividad de la prueba genética, todos los demás factores hepatotóxicos deben ser negativos a los virus A, B, C, G, alcohol, etc.

de la vida—y una de las mayores causas para trasplante de pulmón.

El Alfa-1 **puede inducir a fallo hepático** en la niñez, siendo la primera causa de trasplante de hígado en niños. También puede ocasionar **daño hepático progresivo** en adultos, y muchas veces pasa desapercibido hasta alcanzar una etapa crítica y estar en peligro la vida.

Las señales y síntomas más comunes del Alfa-1 son:

- Historia familiar de enfermedad pulmonar o hepática
- Falta de aire
- Tolerancia reducida para el ejercicio
- Asma que no responde a tratamiento o alergias todo el año
- Infecciones pulmonares recurrentes
- Rápido deterioro de la función pulmonar sin una historia significativa de haber fumado
- Problemas hepáticos crónicos
- Enzimas hepáticas elevadas

La Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) recomienda que todas las personas con EPOC, al igual que los adolescentes y adultos con asma, se hagan la prueba que detecta el Alfa-1—unos 30 millones de americanos. El Alfa-1 puede ser detectado con una sencilla prueba de sangre.

Tratamientos:

Afortunadamente hoy en día existe tratamiento para incrementar la cantidad de AAT en los afectados. Este tratamiento se conoce como terapia de reemplazo AAT y su administración es por la vía endovenosa con una frecuencia semanal. Este tratamiento está disponible a través de la Fundación Alfa y es sumamente costoso.

Para la condición pulmonar severa la terapia sustitutiva AAT promete mayores esperanzas. El paciente, cuando llega al estado de enfermedad crónica obstructivo pulmonar, se utiliza el mismo protocolo de tratamiento que cualquier otro paciente.

El trasplante de pulmón es la mejor alternativa cuando se está llegando al grado de disnea aún en descanso y la saturación de oxígeno amerita el suplemento de oxígeno por canula (mantener O₂ sat. > 90%). En algunos sitios se trata de hacer la cirugía transtorácica de reducción de volumen pulmonar en enfisema severo. Estos pacientes son un riesgo operatorio muy pobre; por eso se está usando la toracoscopia. Sin embargo, el enfisema de AAT es uno de afición de lóbulos inferiores y la cirugía de reducción de volumen está indicada en enfisema de lóbulos superiores con mucha disnea. Ante esta disyuntiva, el trasplante es la mejor alternativa.

Lo que sí es eficaz es el uso de antibióticos orales en pacientes con enfisema ocasionado por la Deficiencia de AAT, pues una infección aumenta la acción elastolítica en el pulmón. Los pacientes que he perdido, y las estadísticas confirman mi experiencia, son debido a procesos agudos de infección respiratoria.

Mi interés es repasar esta condición con ustedes, a base de mi dedicación a los pacientes asmáticos. Es mi deseo poder, dentro de ese caudal enorme de asmático (1 millón en Puerto Rico) ayudar a aquéllos con trastornos genéticos de Alfa 1. Éstos pueden descubrirse desde que son niños o adolescentes, para así evitar la progresión a enfisema o a cirrosis hepática con el tratamiento de reemplazo.

Existe un programa gratuito para la detección de la Deficiencia de AAT que es auspiciado por Alpha-1 Foundation. (Véase anuncio en esta revista). Puede obtener los "kits" para hacerle la prueba a sus pacientes a través de la Fundación Alfa-1 de Puerto Rico, cuyos datos de contacto encontrará más adelante. La prueba del dedo es tan sencilla que el paciente puede hacerla y enviarla en un sobre predirigido con sello incluido. En dos o tres semanas le llegan los resultados al paciente directamente o a su médico con previa autorización escrita del paciente y/o sus padres si son menores. Así cumplimos con la Ley HIPA, nuestro adorado tormento.

Espero que descubran muchos casos, pues nuestra mezcla sanguínea contiene sangre mediterránea y medio oriental que son los sitios de mayor presencia en las series investigadas.

¿Dónde obtener más información?

Ramón E. Figueroa Lebrón, MD,FCCP
Asociación Médica de Puerto Rico
Tel. 787-764-6611

Fundación Alfa-1 de Puerto Rico
Elaine Alfonzo, Presidenta
PO Box 6729
Bayamón, PR 00960-9007
Tel. 787-743-0268
E-mail: fundacion.alfa1@alfa1.org
Internet: www.alfa1.org

Alpha-1 Foundation
1-877-228-7321
Internet: www.alphaone.org

Alpha-1 Research Registry
Internet: www.alphaoneregistry.org

REFERENCIAS:

ATS/ERS Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, *American Journal of Respiratory Therapy*, Vol. 168, 2003, p 820-822.

