

## **EXPRESIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE ALFA 1-ANTITRIPSINA<sup>i</sup>**

La Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina (DA1A) es una alteración autosómica recesiva fenotípicamente y autosómica codominante genotípicamente (1) provocada por una mutación puntual o sustitución de un nucleótido en una secuencia de ADN llamada también mutación de lectura errónea porque altera la lectura de la cadena codificadora del gen al especificar un aminoácido diferente. Además, su expresión clínica es multifactorial siendo el enfisema pulmonar y la cirrosis hepática las más conocidas por los médicos en general.

El gen que codifica la AAT se halla en el segmento del cromosoma 14.32.1 y se expresa principalmente en el hígado que secreta AAT en el plasma. Aunque la AAT inhibe un amplio espectro de proteasas, su principal papel fisiológico consiste en empalmar e inhibir la elastasa, en particular la liberada por los neutrófilos en los pulmones.

Se han identificado más de 75 variables genéticas de la AAT denominadas Inhibidor de las Proteasas (PI) siendo la M1, entre las variantes normales, la más frecuente. Los alelos comunes M codifican para una versión estructuralmente diferente una proteína funcionalmente normal. Sin embargo, únicamente unos pocos de estos alelos generan riesgo incrementado de enfermedad pulmonar o hepática y solo el alelo Z es relativamente frecuente (342 Glu →Lis) en poblaciones de raza blanca afectando aproximadamente a 1 por cada 2.500 personas y el 3% son portadores.(3,4) El análisis de los haplotipos de ADN sugiere un solo origen poblacional con posterior dispersión en el norte de Europa. También hay que tener en cuenta el PI S, el Nulo (5) y otros.

Otra característica de la mutación que genera la DA1A es la de mutación de propiedades nuevas como se observa en la expresión hepática de los homocigotos ZZ. Por un lado, enlentece la tasa de inhibición de la elastasa que realiza la AAT provocando enfisema y por otro, la tendencia de la AAT a agregarse en el retículo endoplasmático rugoso de los hepatocitos. Mientras que la AAT normal se secreta con rapidez desde el hígado, los individuos con PI(ZZ) sólo expresan cerca del 15% de la concentración plasmática normal de AAT.(4,5,6,7) La agregación de la proteína Z parece provocar su permanencia en el retículo endoplasmático rugoso de los hepatocitos. Y aunque la base molecular de esta sujeción o insolubilidad no está clara la Glu 342 parece fundamental para el plegamiento normal y/o la estabilidad de la molécula. Se considera que la presencia de AAT almacenada en el hígado es la causante de la enfermedad hepática. Alrededor del 17% de los homocigotos presentan ictericia neonatal y aproximadamente el 25% de este grupo desarrolla cirrosis. (7,8)

Laurell y Eriksson (10,11) fueron los primeros en relacionar el enfisema familiar con bajos niveles en sangre de AAT. Actualmente se conoce el patrón hereditario, el gen (2) que codifica la producción de esta proteína, y también la etiopatogenia de la enfermedad (1), quedando por aclarar algunos aspectos relacionados con la fisiopatología hepática y de la piel. Sin embargo, lo más preocupante es que durante más de 36 años se ha diagnosticado un 10% de los individuos que se estiman pueden estar afectados por esta mutación.(6,12) De estos no diagnosticados ya adultos lo son de otras patologías respiratorias como bronquitis crónica o asma y, en muchos casos, son diagnosticados

cuando el paciente ya ha desarrollado una neumopatía importante en la tercera o cuarta década de su vida, cuando la lesión desarrollada es irreversible y su esperanza de vida se ve muy reducida, al igual que su calidad de vida.

## **ENFISEMA PULMONAR**

Es un proceso crónico considerado hasta hace poco como irreversible y caracterizado por la desaparición de las paredes alveolares debido a la disminución de los niveles de AAT que altera el equilibrio entre esta proteína (antiproteasa) y la elastasa (proteasa). La AAT no es capaz de inhabilitar a la elastasa y ésta sigue destruyendo progresivamente la elastina de las paredes alveolares. Al destruirse los alvéolos, los pulmones van dejando de funcionar y la respiración se hace difícil mostrando fatiga y disnea.

## **FACTORES DETERMINANTES EN EL DESARROLLO DEL ENFISEMA(7,13,14,15)**

**Contaminación Ambiental** por factores de naturaleza:

- Biológica:* Bacterias, virus, protozoos, hongos, artrópodos, polen.
- Física:* Ruidos, radiaciones, polvo, humos, desechos sólidos, desechos líquidos o desechos gaseosos, entre otros.
- Química:* Óxidos de azufre, óxido de nitrógeno, hidrocarburos, mercurio, plomo, Cadmio y plaguicidas entre otros.

### **Conductas de salud (estilo de vida)**

- Consumo de drogas institucionales como tabaco y alcohol, antidepresivos, tranquilizantes y otros.
- Consumo de drogas no institucionalizadas.
- Falta de ejercicio físico.
- Situación de estrés.
- Mala alimentación

### **Humo de cigarrillo (Tabaco):**

- Disminuye o paraliza la actividad ciliar de la mucosa respiratoria, sobre todo la broncoalveolar.
- Modifica la calidad y la cantidad del moco.
- Altera la función de los macrófagos alveolares.
- Cambia la estructura del epitelio de las vías respiratorias al perder las células ciliadas.
- Desactiva en 2.000 veces la capacidad inhibidora de la AAT ( Crystal y colaboradores, 1998).

### **Factores patogénicos infecciosos que provocan fagocitosis con llegada de neutrófilos:**

- Rinosinusitis de repetición:* favoreciendo que las secreciones infecten zonas más bajas.
- Bronquitis crónica:* secreción mucosa excesiva en el árbol bronquial.
- Hipersecreción de moco y deterioro de la limpieza mucociliar:* permitiendo que las bacterias como la *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, colonicen los bronquios.

*-Bronquiectasia o ensanchamiento anormal de una o más ramas bronquiales:* no dejando actuar al sistema mucociliar y de esta forma, predisponiendo a la colonización de microorganismos que desencadenan una respuesta inflamatoria en un intento de eliminarlos. Los hallados principalmente son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*. La metaloelastasa no es inhibida por la AAT ni por otros inhibidores de la serie elastasa.

*-Neumonías:* causa común de morbilidad, ingreso hospitalario y muerte en todo el mundo. El macrófago alveolar proporciona la primera vía de defensa contra la colonización bacteriana de los alvéolos aunque es necesario el reclutamiento de neutrófilos para la eliminación de muchas especies.

### ***Alergias y Asma:***

Las Alergias son la causa predisponente más común (60% de pacientes en el mundo). La mucosa nasal respiratoria está tumefacta y encharcada propiciando así, un lugar adecuado para el crecimiento bacteriano, al cerrar los orificios por los que drenan los senos. Además, la función ciliar está reducida durante una reacción alérgica.

El Asma como expresión de los mecanismos patogénicos pulmonares es la que mejor expresa la participación del SNC (sistema nervioso central) y explica la influencia de las emociones como desencadenante del asma por un estímulo central del Sistema Parasimpático.

El asma se caracteriza por ataques disnéicos con espiraciones sibilantes trabajosas y reversibles con base inmunológica en la que el engrosamiento de las mucosas de los bronquios, su hipersecreción y el broncospasmo, son los principales reductores de la luz bronquial.

### **Deficiencia de Alfa 1-Antitripsina.**

### **Deficiencias Inmunológicas de Ig.C, Ig.M Ig.A.**

### **Hiperrreactividad bronquial inespecífica de carácter hereditario.**

Suele pasar inadvertida. Existe un aumento de la reactividad de las vías aéreas frente a estímulos físicos, químicos, farmacológicos o inmunológicos.

### **Radiaciones Oxidantes.**

Los polinucleares neutrófilos, los macrófagos y en menor grado los eosinófilos, producen radicales oxidantes para digerir las bacterias una vez fagocitadas. Las células se protegen de la acción agresiva de los radicales mediante la producción de enzimas como la catalasa y la glutatión peroxidasa. Bacterias como el *Mycoplasma neumónico*, muchos estreptococos y, sobre todo, el alquitrán del tabaco, contribuyen de modo importante a la carga de radicales oxidantes.

## DIAGNÓSTICO

Se averiguan los niveles de alfa 1-antitripsina (AAT) mediante un análisis de sangre (proteínograma)- La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que cuando estos niveles están por debajo de los niveles normales se halle el fenotipo (mediante electroforesis) entre los más de 75 alelos identificados de la AAT (PINull, PIS, PIZ..). Aunque lo deseable es realizar un estudio del genotipo o estudio secuencial del ácido desoxirribonucleico (ADN) para que el diagnóstico de laboratorio sea definitivo.

Cantidades de AAT en Sangre  
Asociadas con los Fenotipos Más Frecuentes Para la DA1A

<b>Fenotipo</b>	<b>Valores Reales de Laboratorio</b>	<b>Valores Utilizados Comercialmente</b>
	<b>µM</b>	<b>mg/dl</b>
<b>M1M1</b>	<b>20 – 53</b>	<b>150 – 350</b>
<b>M1Z</b>	<b>12 – 28</b>	<b>90 – 210</b>
<b>SS</b>	<b>13 – 27</b>	<b>100 – 210</b>
<b>SZ</b>	<b>10 -16</b>	<b>75 – 120</b>
<b>ZZ</b>	<b>2,5 – 7</b>	<b>20 – 45</b>
<b>NuloNulo</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

(Tomado del documento “Guide to Interpretation of Alpha 1-Antitrypsin Phenotypes and Serum Levels”. Mark L Brantly MD. Alpha One Research Center. Escuela de Medicina.Universidad de la Florida. Grainsville. Florida EEUU)

Pese a que en algunos países existen programas para la detección de la DA1A (información a través de la Fundación Alfa Uno, Asociación Española para la DA1A y la Fundación Alfa 1 de Puerto Rico), debemos resaltar la existencia del Programa Gratuito de ámbito mundial, en Utah, EEUU. Este Centro ofrece los medios necesarios para que la sangre de cualquier persona pueda ser analizada. Estas personas deben ser mayores de 18 años y padecer alguna enfermedad pulmonar como: enfisema, asma, bronquitis crónica, disnea, bronquiectasias o enfermedad pulmonar de origen desconocido. Los resultados de los análisis son enviados sin más costes que los de correo.

Cabe destacar que al ser la AAT una proteína reactiva pueden aparecer aumentados sus niveles en sangre bajo condiciones de estrés, infección, embarazo o cuando se está con tratamiento anticonceptivo. De esta forma, individuos portadores podrían parecer normales e individuos con alelos heterocigotos deficientes, como el PISZ, aparentar ser portadores (MZ).

La OMS (reunión de 1996) recomienda que se hagan la prueba cuantitativa (proteínograma) a todas las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y a todos los adolescentes con síntomas de asma. A los individuos que tengan niveles anormales de AAT se les debe de hacer el estudio del fenotipo.

## **TRATAMIENTO DEL ENFISEMA PULMONAR POR DA1A**

### **-Generales:**

- No fumar.
- No ingerir alcohol.
- Antihistamínicos
- Broncodilatadores
- Vacunas contra la gripe y neumonía.
- Corticosteroides.
- Vitaminoterapia A+E.
- Dieta adecuada.
- Oxigenoterapia.

### **-De Sustitución:** Prolastina intravenosa.

Es AAT procedente del plasma de donantes para tratamiento sustitutivo endovenoso. El paciente deberá ser vacunado contra la Hepatitis B antes de someterse a este tratamiento que sin ser curativo, pretende dilatar o detener el progreso de la enfermedad pulmonar. Algunos autores han publicado los beneficios (16,17,18,19) no se obtienen resultados de los efectos a largo plazo debido al escaso tiempo que este producto se está utilizando como tratamiento y porque se precisaría un seguimiento muy prolongado de un número suficiente de pacientes para poder evaluar su eficacia (20,21). Los problemas hepáticos no parecen que se beneficien con este tratamiento.

### **- Futura Aerosolterapia con AAT:**

Probablemente más efectiva que la sustitución intravenosa al llegar al lugar en el que se necesita de forma rápida y utilizando menos cantidad (22)

### **-Tratamientos quirúrgicos:**

Desde la resección de zonas de pulmón con destrucción total de las paredes alveolares, hasta los trasplantes de un pulmón o de dos y el corazón son tratamientos que buscan mejorar la función pulmonar, en la mayoría de los casos, o salvar la vida.

## **ENFERMEDAD CRÓNICA HEPÁTICA: CIRROSIS**

La Deficiencia de Alfa 1-Antitripsina es la principal causa genética de enfermedad hepática y la que genera cerca de la mitad de los trasplantes de hígado que se realizan en la población pediátrica y es la enfermedad genética más frecuente para la que se requiere trasplantes de hígado. ( 23)

La tendencia de la AAT como expresión de su mutación, de agregarse en el retículo endoplasmático rugoso de los hepatocitos así como su permanencia parece la causa de la enfermedad hepática. Además, La proteína mutante, anormalmente producida, es incapaz de continuar a lo largo del camino secretorio fuera de la célula. Más aún, el proceso degradatorio del RE parece estar alterado también. Así pues, se presume que esta molécula hepatotóxica mutante es responsable del daño al hepatocito. Alrededor del 17% de los homocigotos presentan ictericia neonatal y aproximadamente el 25% de este grupo desarrolla cirrosis.

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Si se sugiere una disfunción del hígado, aparte del análisis de sangre para el fenotipo, se recomienda una biopsia para buscar la presencia de glóbulos PAS-positivos y diastasas-resistentes para confirmar el diagnóstico ya que es característico de la DA1A. Pero es la amplificación del ADN la que simplificará y agilizará el proceso de diagnóstico.

Con frecuencia es diagnosticado inicialmente como “Síndrome de hepatitis neonatal”. Aunque los síntomas pueden aparecer en las primeras semanas de la vida, se detectan con más frecuencia entre el primer y segundo mes de vida:

### *Neonatos/recién nacidos*

- Ictericia (coloración amarilla de la parte blanca de los ojos o escleras).
- Orina oscura.
- Heces claras o de color crema.
- Picor generalizado.
- Aumento de las enzimas hepáticas en sangre.
- Diátesis de sangrado:
- Sangrado gastrointestinal.
- Sangrado del cordón umbilical.
- Formación de hematomas con facilidad.
- Sangrado cerebral.
- Ascitis o líquido libre en la cavidad abdominal.
- Dificultades alimentarias.
- Crecimiento lento.

### **Infancia**

- Elevación mínima de las enzimas hepáticas.
- Disfunción hepática severa.

### **Adolescencia**

- Distensión abdominal con evidencia de hepatoesplenomegalía.
- Sangrado gastrointestinal agudo secundario a várices esofágicas, sin síntomas previos de sangrado.

### **Vida Adulta**

- Hepatitis crónica activa.
- Cirrosis criptogénica (macronodular).
- Hipertensión portal.
- Cáncer de hígado.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

No existe un tratamiento específico aunque sí según surgen los síntomas. Existe la prevención de las complicaciones potenciales, así como, evitar *Factores de lesión hepática*, y el desarrollo de una nutrición apropiada.

En ocasiones, es necesario un trasplante de hígado como medida para salvar la vida. Sólo el 10% del total de la población afectada conocida (10% de la que se estima) presenta disfunción hepática severa que requiere un trasplante.

En centros clínicos se ha observado que cierto número de individuos que presentan disfunción severa de hígado tiene un lento deterioro de la enfermedad y son capaces de vivir una vida relativamente normal durante periodos prolongados de tiempo. Es

debatible el momento apropiado para realizar el trasplante. Cuando se realiza, se modifica parcialmente el genotipo somático por aquel del hígado donado.

### **TRATAMIENTO MEDIANTE TRANSFERENCIA GÉNICA DE LA DA1A**

La DA1A es junto con otros trastornos monogénicos una candidata para corrección mediante transferencia génica. (24) .Los requerimientos mínimos para que sea posible esta terapia son:

- 1.- Identificación del locus afectado.
- 2.- Un clon de ADN complementario del gen (cADN).
- 3.- Proporción riesgo-beneficio favorable en comparación con terapias alternativas.
- 4.- Conocimiento suficiente de la base bioquímica para asegurarse que la transferencia génica corrija la patología bioquímica y prevenga o invierta las expresiones fenotípicas fundamentales (cirrosis, enfisema).
- 5.- Una célula diana apropiada con biología suficientemente definida y una vida media larga o un buen potencial de replicación in vivo.
- 6.- Datos adecuados de cultivos celulares y de estudios en animales que sugieran que el vector, la construcción del gen y la célula diana son apropiados.

### **LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA LA DA1AT, LA FUNDACIÓN ALFA UNO Y LA FUNDACIÓN ALFA 1 DE PUERTO RICO** Perseguimos los mismos objetivos:

- a).-Acoger a los Alfas y familiares que después de diagnosticados se encuentran perdidos en la frialdad de las cifras y estadísticas de probabilidades de su pronóstico. La angustia que generan puede disminuir al encontrarse en un ambiente relajado y comprensible donde encontrar respuesta al número de preguntas que se le presentan.
- b). Intentar estar al día de cualquier dato científico o clínico que ayude a crear más esperanza en el proceso de la enfermedad.
- c). Abogar por los derechos de los “alfas”.
- d). Brindar la oportunidad de conocerse entre ellos y hablar en un “cuarto de estar virtual” para que puedan constatar que no están solos y que, entre todos, los aspectos del enfermar se pueden ver de una forma distinta, más positiva, obteniendo así más fuerza para luchar en un ambiente repleto de amistad.
- e). A través de nuestra página de Internet podrán disfrutar de las distintas secciones educativas, informativas y culturales. <http://www.alfa1.org>
- f). La Fundación Alfa 1 de Puerto Rico se configura como un puente sólido entre las diferentes organizaciones americanas para “alfas” y Las españolas. Sirviendo ambas a todos los hispanohablantes del mundo que podrán leer toda la información y los avances médicos y tecnológicos en su idioma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eric A. Wulfs. Diane E. Hoffmann JD. Maimon M. Déficit de alfa 1 antitripsina. Impacto del descubrimiento genético sobre la medicina y la sociedad. JAMA 1994; 271: 217-222.
2. Byth BC. Billingsley GD. Cox DW. Physical and genetic mapping of the serpin gene cluster at 14q32.1.: allelic association and a unique haplotype associated with a 1-antitrypsin deficiency. Am J Hum Genet 1994; 55: 126-133.
3. Carel RW. The molecular structure and pathology of alpha 1-antitrypsin. Lung 1990; 168 (Supl): 530-534.
4. Beckman G. Beckman L. Nordenson I. Alpha - 1- antitrypsin phenotypes in Northern Sweden. Hum Hered 1980; 30: 129-135.
5. Cook L. Janus ED. Brenton S. Tai E. Burdon J. Absence of alpha 1-antitrypsin (Pi Null Bellingham) and the early onset of emphysema. Aust NZ J Med 1994; 24: 263-269.
6. Brantly ML. Paul LD. Et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 327-336.
7. Lieberman J. Alpha 1- antitrypsin deficiency and related disorders. En: Emery AEH, Rimoin DL, eds. Principles and Practices of Medical Genetics. 2ª ed Nueva York: Churchill Livingstone 1990; 1179-1205.
8. Lieberman J. Mittman C. Kent JR. Screening for heterozigous alpha 1-antitrypsin deficiency. JAMA 1971; 217: 1198-1206.
9. Lieberman J. Alpha 1 antitrypsin deficiency and related disorders. Princ Prac Med Genet 1983; 2: 911.
10. Carel RW. Jeppsson Jo. Laurell CB et al. Structure and variation of human alpha 1 antitrypsin. Nature 1982; 298: 329-334.
11. Eriksson S. Emphysema before en after 1963. Ann NY Acad Sci 1991; 624: 1-6.
12. Pisonero-Ruiz P. Alfonso\_Cabiya E. Gambí-Pisonero D. Gambí-Pisonero E. Gambí-Pisonero N. El déficit de alfa 1 antitripsina y el enfisema pulmonar. Med Inter Am. 1999; 18,7:336-338.
13. Colp C. Pappas J. Moran D. Lieberman J. Variant of alpha 1-antitrypsin in Puerto Rican children with asthma. Chest 1993; 103: 812-815.
14. Rodriguez-Cintron W. Guntapalli K. Fraire AE. Bronchiesctasis and homozygous (PiZZ) alpha 1-antitrypsin deficiency in a young man. Thorax 1995; 50: 424-425.
15. Seersholm N. Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1- antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:369-373.
16. Snider GL. Pulmonary disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. Ann Intern Med 1988; 111: 957-958.
17. Moser KM. Smith RM. Spragg RJ. Tisi GM. Intravenous administration of alpha 1-antitrypsin inhibitor in patients of PiZ and PiM phenotype. Am J Med 1988; 84 (Supl 6ª):70-74.
18. Stone PJ. Morris III TA. Franzblan C. Snider GL. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of crosslinked elastin in alpha 1-antitrypsin-deficient humans. Respiration 1995; 62:76-79.
19. Wevers 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; 135-543.

20. Anthonisen N. Desig of a clinical trial to test a treatment of the underlying cause of emphysema. *Ann NY Acad Sci* 1991; 624(Supl):31-34.
21. Wevers MD. Casolaro MA. Sellers SE. Swayze SC. McPhaul KM. Wittes JT et al. Replacement therapy for alpha 1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1055-1062.
22. Hubbard RC. Brantly ML et al. Antineutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha 1 antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha 1-antitrypsin. *Ann Inter Med* 1989; 111: 206.
23. Starzl TE. Demetris AJ. Van Thield D. Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 1014-1022.
24. Belmont JW. Caskey CT. Developments leading to human gene therapy. Inkucherlapati (ed) *Gene transfer*. Plenum Press, New York 1986, pp 411-441.

---

<sup>i</sup> Pisonero-Ruiz, P., et.al., HEPATOLOGIA CLINICA, Núm. 4, Vol. 7, 1999, Págs. 163-170.