

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
"JOSÉ LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

INFORME DE CASO

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA.
PRESENTACIÓN DE UN NIÑO CON ESTA RARA ENFERMEDAD.

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo¹ y Dr. Francisco Sánchez Pérez²

1. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instructor. ISCM-VC.
2. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar. ISCM- VC.

Descriptor DeCS:

DEFICIENCIA DE APHA 1-ANTITRIPSINA

Subject headings:

ALPHA 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

La alfa 1 antitripsina (AAT) es una glicoproteína de 55 kilodaltons que pertenece a la familia de las serpinas, cuya función elemental radica en inhibir enzimas proteolíticas generadas en cualquier daño, como la elastasa leucocítica, la colagenasa, la catepsina G, la proteinasa 3 y otras proteasas liberadas fundamentalmente por leucocitos¹. Su síntesis ocurre principalmente a nivel del retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos y en los monocitos, pero también se produce localmente en los macrófagos alveolares y las células epiteliales del pulmón. El control genético de su producción se efectúa en el brazo largo del cromosoma 14.

Se ha descrito una enorme cantidad de variantes estructurales; actualmente más de 100 alelos y subtipos han sido identificados, pero los más frecuentes son tres, que según su movilidad electroforética se denominan: M, S y Z. Cada alelo determina una concentración distinta de AAT en el plasma; el alelo M determina la producción del 50 % de la proteína, el S del 30 % y el Z solamente un 10 %. De esta manera se describe el fenotipo correspondiente a la AAT utilizando el prefijo PI, que significa proteasa inhibidor y se le añaden las letras de los alelos correspondientes². El fenotipo más frecuente, considerado como normal, es el PI MM, que es el que predomina en casi el 90 % de la población; le siguen los fenotipos MS y MZ³.

Los individuos con fenotipo ZZ tienen concentraciones muy bajas de AAT y pueden presentar manifestaciones clínicas propias de la deficiencia de alfa 1 antitripsina (DAAT). En el niño, la forma de presentación más común de la enfermedad es la ictericia o la colestasis neonatal, que suele aparecer en cualquier momento durante los primeros cuatro meses de vida.

Se estima que en el mundo existen cerca de 120 millones de personas deficientes o portadoras, y está bien documentado que la enfermedad es la causa más frecuente de hepatopatía de origen genético en el niño.

El diagnóstico de la enfermedad no suele ser difícil en niños con historia de colestasis y antecedentes familiares de variantes alélicas deficientes, pero esta situación no es común. Presentamos a un niño con esta rara enfermedad, que es atendido desde su nacimiento en nuestro centro y ha evolucionado de forma satisfactoria.

Presentación del paciente:

Paciente masculino, blanco, producto de un embarazo normal, en quien aparece ictericia a partir de la segunda semana de vida e ingresa en el servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda", donde se comprueba la presencia de acolia y coluria persistente, con hepatosplenomegalia y cifras muy elevadas de bilirrubina a expensas de la fracción conjugada, con ligera citólisis hepática. Se remite a un centro capitalino por la sospecha diagnóstica de atresia de vías biliares, para realizarle colangiografía translaparoscópica, que descartó esta posibilidad diagnóstica. Con posterioridad a ello, el paciente comienza a reducir los niveles de bilirrubina, desaparecen la acolia, la coluria y la ictericia en un período de dos a tres semanas, pero persisten niveles elevados de alaninoaminotransferasa (ALT). Se realiza laparoscopia, en la que se observó hepatomegalia discreta, de unos 2- 3 cm, de color rojo pálido, superficie lisa en general, pero con tendencia a hacerse granujienta hacia los bordes, que fueron romos y la consistencia discretamente aumentada, por lo cual se concluye como hepatitis crónica.

La biopsia hepática describió moderada colestasis intracelular, así como la presencia de hepatocitos con ligera transformación gigantocelular y otros con aspecto rosetoide. Se observaron áreas de fibrosis reciente que podría corresponder a espacios porta deformados con presencia de macrófagos con bilis, sin poder precisarse las estructuras normales de estos espacios.

Se continúa su estudio de forma ambulatoria y se le realiza electroforesis de proteínas mediante la cual se verificó ausencia del pico de las alfa 1 globulinas; se sospecha la presencia de una DAAT, por lo que se envía el suero del niño al Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana para determinar el fenotipo PI de AAT, que resultó ser ZZ. Durante cinco años de seguimiento su evolución clínica ha sido satisfactoria, pues ha presentado magnífico estado general, desarrollo pondoestatural armónico y sin los clásicos estigmas clínicos de enfermedad hepática crónica. Al examen físico solo se ha encontrado siempre hepatomegalia de unos 2-3 cm por debajo del reborde costal derecho, lisa, blanda y no dolorosa, pero las aminotransferasas se han mantenido persistentemente elevadas, y sus valores han oscilado entre una y dos veces el límite máximo superior normal.

Comentario

La DAAT es conocida desde inicios de la década del 60; sin embargo, en los últimos 40 años los progresos en el estudio de esta compleja enfermedad han permitido tener un mejor conocimiento de los mecanismos bioquímicos que pueden explicar sus manifestaciones clínicas; se han desarrollado nuevas herramientas para su diagnóstico molecular y existe un interés cada vez más creciente en el conocimiento de su epidemiología a nivel internacional¹⁻⁴.

Otro de los progresos más relevantes lo constituye la Fundación, desde 1998, del Registro Internacional de alfa 1 (AIR), que cumple recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud e incluye a representantes de 15 registros nacionales de pacientes con DAAT^{5,6}.

La enfermedad es una condición hereditaria que se transmite de forma autosómica codominante y se presenta en homocigotos para el alelo Z, con una marcada reducción de los niveles plasmáticos de la glicoproteína y el consecuente riesgo para desarrollar determinadas enfermedades.

La deficiencia está asociada con enfermedad pulmonar en los adultos, sobre todo después de la cuarta década de la vida, y más frecuentemente en fumadores, puede manifestarse como enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasia y asma.

La enfermedad hepática puede expresarse como colestasis en el lactante y mediante otras hepatopatías, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular en el adulto.

Se ha planteado que, en la infancia, la enfermedad puede evolucionar en la mitad de los casos de forma asintomática, quizás con ligero movimiento de las aminotransferasas y la bilirrubina. Un cuarto de los enfermos, después de la colestasis, mejoran clínica y humoralmente en los años siguientes, sin llegar necesariamente a la cirrosis; el otro cuarto fallece por las complicaciones de la cirrosis antes de cumplir los 10 años de edad.

El único estudio prospectivo que ha descrito la historia natural de la DAAT asociada a enfermedad hepática fue realizado en Suecia por Sveger⁷, quien determinó el fenotipo PI en doscientos mil recién nacidos, y halló 127 casos (0,06 %) con el fenotipo ZZ. Estos pacientes fueron seguidos durante 18 años. De ellos, solamente 22 (17 %) presentaron manifestaciones clínicas de

hepatopatía en la infancia y solo dos murieron tempranamente por cirrosis; se concluyó entonces que hasta los 18 años el pronóstico de estos pacientes es favorable en sentido general.

Serres y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, en el que se evidenció una alta prevalencia de fenotipos deficientes⁸.

En cuanto a la fisiopatología del daño hepático, aún quedan muchos aspectos por investigar, pero en ratones transgénicos y cultivos celulares se han podido documentar algunos fenómenos claves. Normalmente la AAT sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso sufre un proceso de glicosilación, formación de puentes disulfuro y plegamiento; adopta una estructura terciaria que le permite abandonar el retículo endoplásmico rugoso y alcanzar el aparato de Golgi, a través del cual es secretada. Cuando ocurre una mutación (sustitución de la glutamina por la lisina en la posición 342), el fenotipo sintetizado es el ZZ. Esta alteración molecular perturba la correcta conformación estructural de la AAT y el efecto de ello es una reducción severa en la velocidad, con la cual el péptido debería plegarse; se forma entonces un polímero, proceso denominado "polimerización en hoja beta plegada", cuya consecuencia final es la retención y acumulación del mismo dentro del retículo endoplásmico y su déficit plasmático. Sin embargo, no es la reducción de los niveles de AAT en suero el factor determinante en la lesión hepatocítica, sino la acumulación de la AAT anómala, que induce autofagia y lesión mitocondrial, con la consecuente degradación de proteínas y organelas celulares en los lisosomas. La respuesta autofágica es inducida, a su vez, para proteger las células hepáticas de los efectos tóxicos de la AAT retenida⁹.

El diagnóstico de DAAT debe sospecharse ante un niño con colestasis o hepatopatía no filiada; para ello se determinará el fenotipo PI, así como la cuantificación de la AAT. En su defecto, una electroforesis de proteínas pone al descubierto, en ocasiones, el déficit plasmático de la misma; sin embargo, es la biopsia hepática el procedimiento más útil para el diagnóstico. En ella es característica la presencia en los hepatocitos periportales de glóbulos de color rojo magenta mediante la coloración de hematoxilina y eosina, que son PAS positivos y diastasa resistentes. Dichos glóbulos son los congregados de AAT acumulada en el retículo endoplásmico. Es importante conocer que estos hallazgos no se detectan nunca antes de los tres meses de edad por esta técnica convencional, hecho que justifica la ausencia de los mismos en nuestro paciente; sin embargo, en los niños deficientes, desde la etapa fetal pudieran detectarse anticuerpos anti AAT marcados con fluoresceína. Asimismo, el estudio hístico es muy importante para determinar la existencia o no de hepatopatía y su severidad.

En la actualidad no existe tratamiento específico efectivo. En los pacientes con enfermedad pulmonar por DAAT se ha ensayado la terapéutica sustitutiva mediante la inyección endovenosa de AAT, y se ha evidenciado que la mortalidad en estos enfermos es menor que en los no tratados. Estas intervenciones sustitutivas permiten, al menos, frenar la progresión de la enfermedad pulmonar o evitar agudizaciones. Hay resultados tempranos promisorios con terapia génica, y en este contexto se examina la utilización terapéutica de péptidos que bloquean la polimerización de AAT^{5,10}.

En niños y demás enfermos con hepatopatías, el trasplante es la única opción, pero este recurso debe cotejarse con la calidad de vida del afectado.

Referencias bibliográficas

1. Primhak RA, Tanner MS. Alpha- 1 antitrypsin deficiency. Arch Dis Child. 2001;85:2-5.
2. Garassini MA, Garassini ME. Deficiencia de alfa 1 antitripsina. GEN. 1996;50(2):119-23.
3. Serres FJ. Alpha- 1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. Environ Health Perspect. 2003;111(16):1851-4.
4. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in α 1 antitrypsin deficiency. Thorax. 2003;58:1020-6.
5. Luisetti M, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genova, Italy), 2001. Eur Respir J. 2002;20:1050-6.
6. Luisetti M. Introduction: the history of the Alpha One International Registry (A.I.R.). Respir Med. 2000;94 Suppl C:S1-2.
7. Sveger T. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. New Engl J Med. 1976;294:1316.

8. Serres FJ, Blanco I, Fernández Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha- 1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/ New Zeland and United States of America. Clin Genet. 2003;64:382-97.
9. Perlmutter DH. Liver injury in 1- antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. J Clin Invest. 2002;110:1579-83.
10. Parfrey H, Mahadeva R, Lomas DA. α 1.antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema. Int J Biochem Cell Biol. 2003;35:1009-14.