

Medicent Electrón. 2025;29:e3997

ISSN 1029-3043

Informe de Caso

## Deficiencia de proteína alfa-1 antitripsina en paciente de edad pediátrica

Alpha-1 antitrypsin protein deficiency in a pediatric patient

Jesús Pérez Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6616-9608>

Yusiley Marcelo Harman<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4949-6345>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [ofundora89@gmail.com](mailto:ofundora89@gmail.com)

### RESUMEN

La deficiencia de alfa-1 antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva, provocada por baja concentración de esta proteína en el suero, un genotipo defectuoso o ambas condiciones. No es una afección rara, aunque no siempre se diagnostica. La manifestación dominante es la enfermedad pulmonar al comienzo de la adultez. Factores de riesgo como el hábito de fumar, la polución ambiental u ocupacional, inciden en el padecimiento precoz de la misma. El diagnóstico y tratamiento temprano pueden evitar el daño pulmonar grave y el deterioro de la calidad de vida. En Cuba existen pocos estudios sobre esta enfermedad, sobre todo en la población pediátrica. Se presenta una paciente de 13 años, a la que se le diagnosticó esta afección y con la cual se empleó terapia sustitutiva inhibidor de

alfa-1 proteinasa humana, combinada con otras técnicas. El uso de este tratamiento no es frecuente en Cuba; sin embargo, sus resultados fueron satisfactorios.

**DeCS:** alfa-1 antitripsina; proteínas; genotipo.

## ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency is an autosomal recessive disease caused by a low concentration of this protein in the serum, a defective genotype or both conditions. It is not a rare condition although it is not always diagnosed. Its dominant manifestation is lung disease at the beginning of adulthood. Risk factors such as smoking, environmental or occupational pollution influence the early onset of the disease. Its early diagnosis and treatment can prevent serious lung damage and deterioration in the quality of life. There are few studies on this disease in Cuba especially in pediatric population. We present a 13-year-old female patient who was diagnosed with this condition and received human alpha-1 proteinase inhibitor replacement therapy combined with other techniques. The use of this treatment is not common in Cuba; however, its results were satisfactory.

**MeSH:** Alpha-1 antitrypsin; protein; genotype.

Recibido: 31/03/2024

Aprobado: 22/04/2024

La deficiencia de alfa-1 antitripsina (deficiencia del inhibidor de la alfa-1 proteasa) es una enfermedad autonómica recesiva. Se presenta como baja concentración de esta proteína en el suero, en un genotipo defectuoso o ambos. No es una enfermedad rara; sin embargo, no siempre se diagnostica.<sup>(1)</sup>

El pleomórfico SERPINA 1 es un gen de 12,2 kb localizado en la rama larga del cromosoma 14. Se le conocen más de 100 variantes de alelos. Estas pueden



clasificarse de acuerdo con sus efectos sobre los niveles de la proteína alfa-1 antitripsina sérica. Los alelos M (M1 y M6) son los más comunes y se definen como variantes normales porque se asocian con niveles adecuados de esta proteína.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se presentan ante la ausencia completa de alfa-1 antitripsina en el suero (alelos nullos); ello provoca alteraciones en la expresión, traducción del gen o síntesis proteica. La mayoría de los pacientes con genotipos ZZ o SZ y algunos con genotipo SS, presentan síntomas pulmonares o hepáticos. Los individuos heterocigotos portadores de las variantes normal o alélica (por ejemplo, MZ o MS), raramente son sintomáticos. El papel de genes modificadores que pueden alterar el curso de la enfermedad, todavía se debate.<sup>(2)</sup>

La mayoría de los individuos con enfermedad pulmonar o hepática son homocigotas para los alelos Z o S (fenotipos ZZ y SS) o heterocigotas para los 2 (fenotipos MS, MZ o SZ); los cuales provocan una disminución en los niveles séricos de alfa-1 antitripsina, una molécula de 52 kDa producida principalmente por el hígado, desde donde se libera a la sangre. La producción diaria normal es 34mg/kg (adultos: 1,5 a 3,0 g/L), como proteína de fase aguda es regulada hacia arriba durante la inflamación, la infección, el cáncer y el embarazo.<sup>(1,2)</sup>

La manifestación dominante en gran parte de los pacientes sintomáticos es la enfermedad pulmonar, que comienza al inicio de la adultez. Los síntomas son precoces y pueden aparecer muy rápido si existen riesgos adicionales como el hábito de fumar, la polución ambiental u ocupacional. La expectativa de vida media para los pacientes homocigotos fumadores es de 48 a 52 años y para los no fumadores, de 60 a 68 años.<sup>(3,4)</sup>

Los procedimientos diagnósticos comunes incluyen el examen físico del tórax, las pruebas de función pulmonar (espirometría, pletismografía corporal), radiografía simple de tórax, gasometría sanguínea y tomografía computarizada (TC) del tórax. Otros procedimientos son la medición de la capacidad de difusión del



pulmón, la oximetría nocturna y las pruebas durante el ejercicio (ergoespirometría). En el enfisema avanzado, los hallazgos típicos son la disminución del murmullo vesicular, con sibilancias y estertores crepitantes en la auscultación. La expansión de la caja torácica y de los diafragmas disminuye durante la respiración tranquila.

La espirometría suele revelar una combinación de restricción pulmonar con obstrucción de la vía aérea. Las radiografías torácicas muestran hiperclaridad de los pulmones con rarefacción del tejido pulmonar. A diferencia de otras formas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el enfisema por deficiencia de alfa-1 antitripsina se manifiesta, predominantemente, en las secciones basales del pulmón. La medición de los gases arteriales o capilares revela hipoxemia. En los casos muy graves, puede presentarse hipoxemia e hipercapnia. La TC de tórax es lo suficientemente sensible para detectar infiltrados, bulas, bronquiectasias y neumotórax.<sup>(5)</sup>

A nivel mundial, el déficit grave de proteína AAT (concentraciones séricas menores de 35mg/dl asociadas, en general, a genotipos Pi\*ZZ) en la población general varía de 1:2 000-1:5 000 individuos, en algunas regiones de Europa, a 1:5 000-10 000 en EE.UU. y Canadá.<sup>(1,6)</sup> El neumotórax espontáneo tiene una incidencia estimada de entre 7-18 por 100 000 en los hombres y entre 1-6 por 100 000 en las mujeres. El tabaquismo es el principal factor de riesgo.

En las últimas décadas se han realizado investigaciones sobre la genética, la biología y la fisiopatología de esta enfermedad, pero hasta el momento no se han conseguido resultados satisfactorios. En Cuba, hay pocos estudios sobre el tema y es posible que exista un subdiagnóstico, fundamentalmente en la población pediátrica, ya que no se cuenta con suficientes medios para su detección y terapéutica.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico oportuno y la iniciación temprana del tratamiento son determinantes para contener o evitar el daño pulmonar grave y el deterioro de la calidad de vida que lo acompaña.



## Presentación del paciente

Paciente femenina de 13 años de edad, con antecedentes de neumotórax izquierdo espontáneo de pequeña a moderada cuantía, que requirió ingreso en el Hospital Pediátrico Universitario «José Luis Miranda» en Santa Clara, en septiembre de 2014, durante 26 días. En aquella ocasión la enfermedad no requirió pleurotomía; sin embargo, dos meses después, tuvo lugar una recidiva del neumotórax del mismo pulmón con igual cuantía; tampoco fue necesario entonces el proceder quirúrgico. Dada la recurrencia de esta afección, se acometieron exámenes médicos para determinar la causa.

**Antecedentes familiares de salud:** madre viva y sana; padre fumador fallecido a los 52 años por enfisema pulmonar; una hermana viva y sana; otra hermana viva con enfermedad pulmonar en estudio y artritis reumatoide; una tercera hermana fallecida a causa de insuficiencia respiratoria aguda, con diagnóstico de déficit de antisintetasa.

**Antecedentes personales de salud:** dos ingresos anteriores por neumotórax espontáneos.

### Datos positivos al examen físico:

Aparato respiratorio: polipnea superficial, expansibilidad torácica y murmullo vesicular disminuido en hemitórax izquierdo, sin presencia de estertores. Frecuencia respiratoria: 32 respiraciones por minuto.

### Complementarios:

Hemograma:	CHCM: 36.3 g/L
Hb: 127 g/L HCT: 0.34	RDW-CV 11.5 x 100
Leucocitos: $7,7 \times 10^9$ /L	Plaquetas: $335 \times 10^9$ /L
Linfocitos: $0,24 \times 10^9$ /L	MPV: 65 FL
HCM: 30,4 g/ L	VCM: 83,8 g / L
Velocidad de sedimentación globular: 13 mm/h	
Mantoux: 4 mm	



Grupo sanguíneo: O positiva.

GGT: 29 U/L

TGO: 19 U/L

TGP: 34 U/L

Glucemia: 3,9 mmol/L

Creatinina: 58  $\mu$ mol/L

Radiografía de tórax: presencia de neumotórax moderada en pulmón izquierdo, sin lesiones pulmonares visibles y área cardíaca dentro de límites normales. (Figuras 1 y 2)

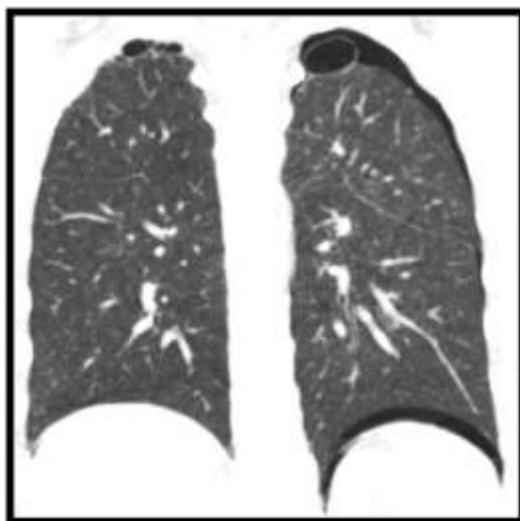


**Figura 1.** Vista antero-posterior.



**Figura 2.** Vista lateral izquierda.

Tomografía axial computarizada de pulmón: presencia de bulas de pequeño, mediano y gran tamaño hacia los vértices de ambos pulmones; parénquima de los lóbulos superiores y neumotórax de pequeña cuantía en pulmón izquierdo. (Figuras 3 y 4)



**Figura 3.** Topograma.



**Figura 4.** Ventana pulmonar.

Se realizó un Estudio Molecular para determinar déficit de alfa-1 antitripsina.

Alelo: M/S.

Heterocigótico para alelo S, genotipo M/S.

El alelo M cursa con niveles normales de alfa-1 antitripsina; el alelo S, con déficit ligero.

Esta mutación, por lo general, muestra escasa sintomatología clínica. En esta paciente se manifestaron formas graves. Se diagnosticó una enfermedad pulmonar bulosa con déficit de alfa-1 antitripsina (alelo M/S).

El tratamiento médico se decide en valoración conjunta con los familiares; con previo consentimiento informado y la exposición de las propiedades y posibles efectos adversos del medicamento prescrito; ya que este no formaba parte del cuadro básico y la experiencia en poblaciones pediátricas era aún insuficiente.

Se administró terapia de sustitución con inhibidor de alfa-1 proteinasa humana al 2 %, en dosis de 60 U/kg por semana. A los tres meses de tratamiento se logró la recesión de los síntomas. Durante los siguientes cinco años no se presentaron recaídas clínicas. Se asocia, además, fisioterapia respiratoria diaria durante el



primer mes y dos veces por semana por tres meses. Además se realizó tratamiento quirúrgico con lobectomía de los segmentos apicales.

En el transcurso de la investigación, la hermana que padecía déficit de alfa-1 antitripsina, también recibió tratamiento sustitutivo con el mismo medicamento.

### **Comentarios**

En Villa Clara han existido pocos pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina en edad pediátrica. Para diagnosticarla debe determinarse su concentración en el suero. Como se trata de una proteína de fase aguda, su síntesis puede regularse hacia arriba durante los estados inflamatorios. Por ello, se recomienda evaluar también la proteína C reactiva para descartar la enfermedad.

No obstante, este método es menos confiable, debido al carácter variable de la sensibilidad de la electroforesis sérica. Si la concentración sérica es baja, se recomienda la caracterización de las moléculas de alfa-1 antitripsina.<sup>(8)</sup> Sin embargo, este procedimiento suele omitirse y en su lugar se procede a establecer el genotipo. La información del fenotipo o el genotipo permite el consejo genético a los pacientes y sus familiares y brinda una predicción aproximada de la posible evolución de la enfermedad.

En todos los recién nacidos con ictericia prolongada o signos inespecíficos de enfermedad hepática, se debe investigar la deficiencia de alfa-1 antitripsina. Al menos una vez en la vida, esta afección debe investigarse en los adultos con enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, el asma bronquial, las bronquiectasias, el síndrome de cilias inmóviles, las infecciones respiratorias frecuentes o una enfermedad hepática inespecífica. También deben estudiarse los familiares del caso índice.<sup>(9)</sup>

El tratamiento médico de las manifestaciones pulmonares de esta enfermedad no difiere del tratamiento común de la EPOC. Este consiste en la aplicación crónica de agonistas beta-2 de acción prolongada, formoterol o salmeterol, combinados con el anticolinérgico tiotropio de acción prolongada.



El beneficio de los corticosteroides inhalados es cuestionable todavía, pero el estudio *Hacia una revolución en la salud de la EPOC* (por sus siglas en inglés, TORCH) recientemente publicado, no comprobó que estos o su combinación con salmeterol, tenga un efecto significativo sobre la mortalidad.<sup>(10)</sup>

Los broncodilatadores de acción corta pueden brindar alivio al distrés respiratorio agudo. En la hipoxemia crónica, puede requerirse la oxigenoterapia prolongada; mientras que en presencia de hipercapnia pudiera indicarse la ventilación no invasiva. La adecuación de la dieta, la fisioterapia y la rehabilitación pulmonar también han demostrado tener efectos beneficiosos.

Ante la sospecha de infección bacteriana de la vía aérea, se indica la administración precoz de antibióticos de amplio espectro. Las exacerbaciones infecciosas agudas se tratan con una combinación de antibióticos y corticosteroides por vía oral entre 7-10 días.<sup>(10)</sup>

El tratamiento fundamental consiste en suspender el tabaco, administrar broncodilatadores, atacar la infección tempranamente y en determinados pacientes, administrar alfa-1 antitripsina. El pronóstico se relaciona sobre todo con el grado de deterioro pulmonar. En el caso de enfermedades hepáticas, puede requerirse trasplante.

En Estados Unidos y algunos países europeos, durante más de una década, se ha utilizado la terapia de sustitución con alfa-1 antitripsina humana. En la actualidad, cerca de 4 000 pacientes en todo el mundo, se tratan con esta proteína. La mayoría recibe entre 3-5 g (60 mg/kg de peso corporal) de alfa-1 antitripsina intravenosa una vez por semana, extraída de mezclas de plasma humano. En los que padecen de enfisema, este tratamiento se indica siempre que la concentración sérica sea inferior a 0,8 g/L, no se haya fumado por lo menos durante seis meses, el volumen máximo espirado en el primer segundo (VEF1) después de los broncodilatadores se encuentre entre 35-65 % del esperado o su declinación anual sea mayor de 100 mL.



Aunque el déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad con bajo nivel de prevalencia en la población pediátrica cubana, algunos individuos la padecen y su pronóstico se relaciona, sobre todo, con el grado de deterioro pulmonar. En el estudio que se presenta se diagnosticó y trató exitosamente una paciente de 13 años a la que se le diagnosticó deficiencia de alfa-1 antitripsinas, mediante terapia sustitutiva combinada con otras técnicas.

Este tratamiento ha sido poco investigado; por lo que la prueba de su eficacia es limitada. En Villa Clara nunca se había empleado en pacientes pediátricos; sin embargo, en esta paciente y su hermana los resultados fueron satisfactorios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J [Internet]. 2017 [citado 2022 nov. 13];50(5):[cerca de 24 pantallas]. Disponible en:  
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/50/5/1700610.full.pdf>
2. RAMR. Recomendaciones para manejo de pacientes con EPOC durante la pandemia de COVID-19. Rev Am Med Resp [Internet]. 2020 [citado 2024 sept. 30];Suplemento especial COVID-19:115-118. Disponible en:  
[https://www.ramr.org/articulos/suplemento\\_pandemia\\_covid19/recomendaciones\\_para\\_manejo\\_de\\_pacientes\\_con\\_epoc\\_durante\\_la\\_pandemia\\_de\\_covid-19.pdf#search=%22deficit%20de%20alfa%20%20antitripsina%22](https://www.ramr.org/articulos/suplemento_pandemia_covid19/recomendaciones_para_manejo_de_pacientes_con_epoc_durante_la_pandemia_de_covid-19.pdf#search=%22deficit%20de%20alfa%20%20antitripsina%22)
3. Meseeha M, Sankari A, Attia M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. StatPearls Publishing [Internet]. 2024 [citado 2024 oct. 3]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442030/>
4. Dasí F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Med Clin [Internet]. 2024 [citado 2024 oct. 3];162(7):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2387020624000974>



5. Menga G, Girbal MS, Montoto L, Fernández ME. Alpha-1 antitrypsin deficiency and spontaneous pneumothorax. Just a coincidence? Med (B Aires) [Internet]. 2020 [citado 2024 oct. 3];80(5):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048791/>
6. Pérez Lorenzo M, Brizuela Quintanilla R, Montero González T, Infante Velázquez M, Franco Estrada S, Duarte Castillo N. Déficit de alfa-1 antitripsina. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2006 [citado 2024 sept. 30];35(1):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572006000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572006000100010)
7. Wu X, Deng Z, Wu F, Zheng Y, Huang P, Yang H, et al. Clinical Characteristics and 2-Year Outcomes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With High Blood Eosinophil Counts: A Population-based Prospective Cohort Study in China. Arch Bronconeumol [Internet]. 2024 [citado 2024 oct. 3];60(7):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-clinical-characteristics-2-year-outcomes-chronic-articulo-S0300289624001078>
8. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, Buckley C, Gulmann C, O'Kane M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. J Am Acad of Dermatol [Internet]. 2021 [citado 2024 oct. 3];87(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: [https://figshare.com/articles/journal\\_contribution/Alpha-1\\_antitrypsin\\_deficiency\\_associated\\_panniculitis/20489853/1/files/36678306.pdf](https://figshare.com/articles/journal_contribution/Alpha-1_antitrypsin_deficiency_associated_panniculitis/20489853/1/files/36678306.pdf)
9. Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Sucena M, European pathways of care in Alpha-1 Antitrypsin deficiency. Respir Med [Internet]. 2023 [citado 2024 oct. 3];220:107450. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611123003384>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

