

DEFICIENCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

Dra. Mirta Ciocca

La Deficiencia de alfa-1-antitripsina (Def. A1AT) es una enfermedad genética, que predispone a la enfermedad hepática crónica de comienzo habitual en la infancia y al enfisema pulmonar evidenciado en la adultez. Esta deficiencia afecta a 1 de cada 1600 a 2000 recién nacidos vivos en poblaciones de América del Norte y del Norte de Europa, constituyendo la enfermedad hepática de origen genético más frecuente en la infancia y común indicación de trasplante hepático (TH)^{1,2}.

FISIOPATOGENIA

La A1AT es una glicoproteína (alfa 1-globulina) de 52 a 55 kDa sintetizada predominantemente en los hepatocitos bajo la influencia de dos alelos codominantes, heredados autosómicamente. Cumple funciones de inhibición de enzimas proteolíticas (tripsina, elastasa), de proteasas de los leucocitos polimorfonucleares y proteasas ácidas de los macrófagos alveolares.

Las variantes estructurales de A1AT en humanos son clasificadas de acuerdo al fenotipo del inhibidor de proteasas (Pi). Hasta la actualidad se han identificado 90 variantes genéticas por inmunoelectroforesis o secuenciación del ADN. El alelo PiM es el más frecuente en la población general, correspondiendo el fenotipo PiMM al individuo normal. El fenotipo PiZZ está asociado con deficiencia plasmática de A1AT (10% a 20% del valor normal). La molécula de A1AT, en estos casos, se diferencia en la sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición 342. Esta alteración en la con-

formación de la A1AT impide su secreción, siendo retenida en el retículo endoplásmico del hepatocito. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes portadores de este fenotipo desarrollan enfermedad hepática (10% al 20%) y el 5% de ellos va a necesitar un TH dentro de los primeros 4 años de vida. Se desconoce la razón por la cual algunos individuos, semejantes fenotípicamente, no presentan afectación hepática a pesar de los reducidos niveles circulantes de A1AT y depósitos intracelulares de la misma. El fenotipo PiMZ, considerado el estado heterocigota de la Def. A1AT, tiene niveles intermedios de A1AT (50% del normal)³⁻⁷.

En los últimos años, se han enfocado dos áreas fundamentales de investigación, en relación con el desarrollo de enfermedad hepática asociada a Def. A1AT:

1. Mecanismos condicionantes de la retención de A1AT en el retículo endoplásmico del hepatocito, en los individuos PiZZ.
2. La patogenia de la enfermedad hepática asociada al mencionado fenotipo.

Éstas áreas de estudio son las precursoras esenciales del desarrollo futuro de una terapia génica, efectiva y segura.

Los mecanismos responsables de la acumulación de la molécula de A1AT han sido clarificados por Lomas y colaboradores. La sustitución en la posición 342 reduciría la estabilidad de la A1AT en la forma monomérica, incrementando su polimerización. Los procesos capaces de producir inflamación e hipertermia pueden aumentar la mencionada polimerización, por lo cual se ha especulado que el control de dichos eventos en pacientes PiZZ,

podría prevenir el aumento de A1AT intrahepático. La acumulación del material, aunque importante para el desarrollo de patología hepática, no representa una condición absoluta, ya que el daño hepático se presenta solamente en una minoría de los individuos PiZZ. Por lo mencionado, algunos investigadores han propuesto la existencia de otro defecto genético o factor ambiental asociado en la producción de enfermedad hepática crónica⁸. No existe hasta el momento definición acerca de la relación entre heterocigotas MZ niños y adultos y afectación hepática. Tampoco existe asociación de la variante S, ya sea homo o heterocigota con patología hepática. En otras variantes alélicas de A1AT se describió daño hepático, por ejemplo en algunos individuos portadores del alelo PiM Malton y un individuo PiM Duarte. Sin embargo, no se excluyeron otras causas del compromiso hepático, como hepatitis C, infección por citomegalovirus, hepatitis autoinmune, etc.

CUADRO CLINICO

Como en la mayoría de las enfermedades hereditarias, la expresión clínica de la Def. A1AT es muy variable.

En un estudio epidemiológico realizado en Suecia sobre 200.000 recién nacidos se demostró que sólo una subpoblación de individuos deficientes en A1AT desarrollan daño hepático (aproximadamente el 10%-15%). La mayoría de los afectados presenta lesión hepática leve, no requiriendo tratamiento. Los pocos pacientes que presentan enfermedad hepática severa y progresiva, tienen indicación de TH¹⁻².

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas, comenzando con ictericia durante los dos primeros meses de vida o más tardíamente en algunos casos. Un 45% de los niños afectados son pequeños para la edad gestacional, sugiriendo el inicio del daño hepático durante la vida intrauterina. Se observa además historia de rechazo del alimento, detención del crecimiento, irritabilidad y decaimiento. La ictericia es de tipo colestático, acompañada de coluria y heces hipo o acólicas. La existencia de colestasis severa con acolia total y persistente durante los primeros 3 a 4 meses, obliga al diagnóstico diferencial con la atresia de vías biliares.

El examen físico revela hepatomegalia de consistencia aumentada y leve esplenomegalia. El 50% de los pacientes que inician la exteriorización clínica de la enfermedad durante el período neonatal, evolucionará hacia la lenta desaparición de la ictericia luego de los 6 meses de vida. Sin embargo persistirán las alteraciones bioquímicas y la hepatoesplenomegalia que en conjunto con los estigmas de hepatopatía crónica sugerirán la presencia de cirrosis.

Otra forma de presentación de la enfermedad luego del período neonatal, consiste en la detección de hepatomegalia y detención del crecimiento en un examen de rutina. En el niño de segunda infancia debemos sospechar Def. A1AT ante un cuadro característico de enfermedad hepática crónica, hígado de menor tamaño, esplenomegalia, palmas hepáticas, prurito y arañas vasculares. En algunos casos, un episodio de hemorragia digestiva ocasionada por la ruptura de várices esofágicas, puede anunciar la existencia de la enfermedad^{5-7,9-11}.

En los niños con afectación hepática asociada a Def. A1AT se ha intentado definir signos clínicos de mal pronóstico en estudios retrospectivos realizados en centros de consulta especializados. Fueron considerados indicadores evolutivos desfavorables: hiperbilirrubinemia persistente, hepatomegalia de consistencia aumentada, presencia precoz de esplenomegalia, niveles elevados de transaminasas, prolongación del tiempo de protrombina y menor capacidad inhibitoria de la tripsina⁷⁻⁹. Estos signos podrían ser útiles para definir el momento oportuno del TH. Sin embargo, en la práctica, los centros con mayor experiencia en el seguimiento de estos pacientes se apoyan en los signos de progresión de la enfermedad (como por ejemplo síndrome ascítico-edematoso, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, aumento de la ictericia, prolongación del tiempo de protrombina, etc) presentes en otras hepatopatías crónicas de la infancia con indicación de TH^{7,9,12,13}.

Otra característica relevante de esta enfermedad, es la asociación con carcinoma hepático, siendo más frecuente que en otras enfermedades metabólicas, exceptuando la tirosinemia y hemocromatosis.

Se ha reportado la ocurrencia concomitante de la Def. A1AT con otras entidades clínicas: glomerulonefritis membranoproliferativa, artritis reumatoidea, fibrosis pancreática, panniculitis, úlcera péptica y enfermedad celíaca. En relación a la enfermedad renal, los estudios controlados han demostrado que la lesión glomerular no es específica de la Def. A1AT estando relacionada con la enfermedad hepática crónica. No existen estudios controlados que nos permitan definir si estas entidades son más frecuentes en pacientes deficientes que en la población general⁹⁻¹³.

La asociación entre la Def. A1AT y desarrollo prematuro de enfisema pulmonar está perfectamente documentada. Los enfermos fumadores tienen mayor tendencia a presentar enfermedad pulmonar, reducida calidad de vida y significativo acortamiento de la longevidad. Sin embargo, todavía existe una amplia variabilidad en la incidencia y severidad de la afectación pulmonar en la población deficiente. Los verdaderos síntomas clínicos de enfisema aso-

ciados a Def. A1AT, no se ponen de manifiesto hasta la tercera década de la vida, por lo cual no deben ser considerados por el pediatra como posible diagnóstico¹¹⁻¹⁴.

DIAGNOSTICO

La historia familiar de enfermedad hepática crónica o de hepatitis neonatal, de enfermedad pulmonar obstructiva o vasculitis, aumentan la posibilidad diagnóstica de Def. A1AT. Las pruebas habituales de función hepática muestran resultados variables e inespecíficos. La primera sospecha de la enfermedad se puede tener al observar la reducción o ausencia de concentración de alfa 1 globulina del proteinograma electroforético obtenido en el estudio de un paciente con enfermedad hepática. Esto ocurre debido a que la A1AT representa alrededor del 90% de la fracción alfa 1 globulina circulante. La concentración sérica de A1AT, aunque útil desde el punto de vista diagnóstico, en ocasiones puede conducir a error. Esto obedece a que por tratarse de un reactante de fase aguda podemos, en ocasiones, encontrar valores de A1AT elevados (falso negativo) en respuesta a infecciones intercurrentes, enfermedad neoplásica, etc. aun en homocigotas PiZZ. Sin embargo, el diagnóstico de certeza se establece con la determinación del fenotipo sérico de A1AT. Actualmente, se pueden detectar variantes de A1AT con la amplificación genómica del DNA, por medio de la técnica de PCR (reacción de polimerasa en cadena) en tejido hepático^{5,6,13,15,16}.

La histología hepática, característica en los pacientes PiZZ, muestra glóbulos citoplasmáticos teñidos intensamente con técnica de PAS (ácido-periódico de Schiff). Este material, localizado en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, es resistente a la digestión con diastasa. Se distribuye predominantemente en las zonas periportales, siendo dificultosa su detección durante los primeros 2 ó 3 meses de vida. (Figuras 1 y 2).

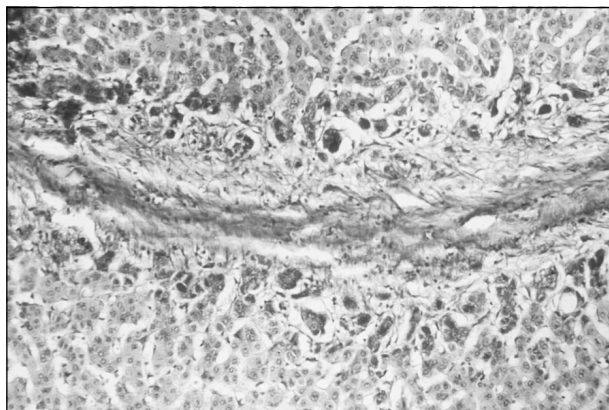


Figura 1: Hepatocitos periseptales con glóbulos PAS positivos diastasa resistentes. (PAS-Diastasa, 25 x).

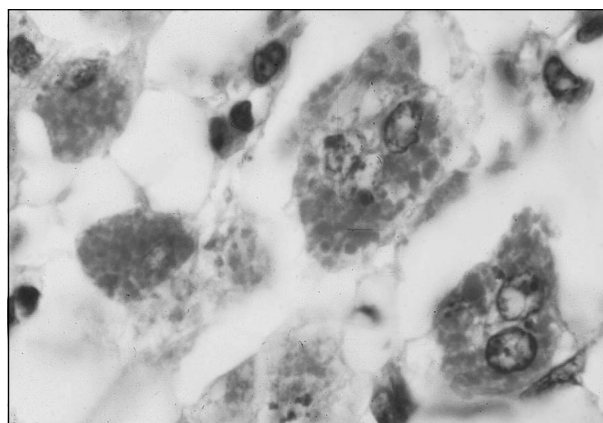


Figura 2: Hepatocitos con glóbulos intracitoplasmáticos PAS positivos diastasa resistentes. (PAS-Diastasa, 40 x).

Para confirmar la presencia del material PAS+, en algunos casos, es necesario recurrir a la tinción con inmunoperoxidasa. Desde el punto de vista morfológico, puede observarse grados variables de necrosis hepatocelular, infiltración de células inflamatorias, fibrosis periportal, y/o cirrosis. Durante el período neonatal, se destaca la presencia combinada de alteraciones de la arquitectura lobular: células gigantes, formación pseudoacinar de los hepatocitos, etc. Puede observarse afectación de los ductulos biliares interlobulares, en algunos casos con disminución del número de los mismos. La existencia además de un grado variable de esteatosis, sugiere el diagnóstico de enfermedad metabólica. El patrón histológico nos puede anticipar el pronóstico del paciente. Cuando predomina la afectación de la arquitectura lobular, sobre las de los espacios porta, se presume un mejor pronóstico. Desde el punto de vista clínico, se produce desaparición de la ictericia, regresión de la hepatomegalia y ausencia o muy lenta evolución del síndrome de hipertensión portal. En cambio, la existencia de fibrosis portal y proliferación neoductular, cuadro histológico semejante al de la atresia de vías biliares, generalmente nos anticipa un pronóstico desfavorable. A pesar de la desaparición de la ictericia hacia los 8 ó 12 meses de vida, la evolución cirrótica es prácticamente la regla. Finalmente, una biopsia con disminución del número de conductos biliares interlobulares, predice un cuadro prolongado de colestasis, hepatomegalia persistente y cirrosis temprana con hipertensión portal^{3,16,17}.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. En adultos con enfisema se han logrado niveles normales de A1AT con la administración de plasma conteniendo la proteína deficiente. Sin respuesta favorable respecto del cuadro pulmonar.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GARRAHAN CON ENFERMEDAD HEPATICA ASOCIADA A DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA.

Pacientes diagnóstico	Edad al (años)	Edad actual	Sexo	Fenotipo Hepática	Histología	Tratamiento al TH	Edad
M J	2 meses	10	M	NR	Cirrosis	No	
F J	5 años	14	M	Z	Hepatitis crónica	No	
B M	2 meses	8	F	Z	Semejante a AVB	No	
G A	2 meses	6	M	Z	Semejante a AVB	No	
G M	3 meses	6	M	Z	Fibrosis Hepática	No	
M S	2 y 1/2 meses	9	M	NR	Cirrosis	T H	4 años
B F	2 años	8	M	NR	Cirrosis	T H	5 años
F A	10 meses	9	F	NR	Cirrosis	T H	1 y 1/2 años

NR: no realizado. TH: trasplante hepático

Por medio de técnicas de recombinación genética, utilizando A1AT sintética con polyethylene glycol para aumentar su vida media, los resultados fueron igualmente infructuosos. Evitar el cigarrillo para retardar el desarrollo precoz del enfisema pulmonar, es actualmente la única medida preventiva capaz de prolongar la sobrevida en el paciente con Def. A1AT.

La enfermedad hepática debe recibir el tratamiento adecuado a su condición clínica. El manejo médico del neonato con colestasis está basado en el soporte nutricional, vitamínico y estimulante del flujo biliar. En los casos con cirrosis progresiva, es necesario mantener al paciente en las mejores condiciones posibles, ya que son candidatos potenciales para un futuro TH. Actualmente el TH constituye la única esperanza de curación. El defecto metabólico es corregido en forma permanente en los pacientes que sobreviven al procedimiento. El receptor adquiere el fenotipo del donante y se normalizan los niveles de A1AT, demostrándonos que la mayor parte de la glicoproteína se produce en el hígado. El momento oportuno del TH responde a los principios generales de una enfermedad hepática crónica descompensada. Experimentos en animales han señalado que la terapia génica parece una alternativa factible desde un punto de vista teórico. Sin embargo, todavía existen dificultades que deben ser superadas antes de constituirse en un tratamiento aceptado en humanos^{5-7,14,18,19}.

Durante el período 1987-2001 fueron seguidos en el Hospital Garrahan 8 pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática asociada a Def. A1AT (Tabla 1). Todos presentaron colestasis durante el período neonatal; 4 tenían hallazgos histológicos de cirrosis, progresando la enfermedad en 3 de ellos, por lo que requirieron un TH a 11/2, 4 y 5 años de vida, con buena evolución hasta la actualidad. Los 5 pacientes restantes, incluyendo un paciente con cirrosis estable, evolucionaron hacia la normalización clínico-humoral, permaneciendo asintomáticos.

REFERENCIAS

- Sveger T: Liver disease alpha 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 1216-1221.
- Sveger T: The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:847-851.
- Mowat A P. Alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and other glyco-protein storage diseases. *Liver Disorders in Childhood*. 3rd edition. Butterworth. Heinemann. Oxford. 1994; 335-348.
- Schwarzenberg S J, and Sharp H L: Update on metabolic liver disease. *Pediatric clinics of North America* 1996; 43: 27-56.
- Marcus N, Teckman J H and Perlmutter D H. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: From Genotype to Childhood Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65-74.
- Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1999; 30: 34-39.
- Francavilla R, Castellaneta S P, Hadzic N et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 986-992.
- Lomas D A, Evans D L, Finch J J, et al.: The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992; 357: 605-607.
- Perlmutter D H. Clinical manifestations of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Gastroenterology Clin N Am* 1995; 24:27-43.
- Schwarzenberg S J, Sharp H L. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. In: Schiff L and Schiff E R, eds. *Diseases of the Liver*, Seventh Edition. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 692-706.
- Qu D, Teckman J H, Perlmutter D H. Review: alpha 1-antitrypsin deficiency associated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997; 12(5): 404-16.
- Perlmutter D H. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. In: Sucky F J, Sokol R J and Balistreri W F, editors. *Liver Disease in Children*. Second Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 523-547.
- Ciocca M and Porta G. Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina. In: Gayotto L C C, Alves V A F editores. *Doenças do Fígado e Vias Biliares*. Atheneu, Sao Paulo-Rio de Janeiro-Belo Horizonte, 2001; 347-352.
- Hussain M, Mieli-Vergani G, Mowat A P. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease: clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Inherit Metab Dis*, 1991; 14(4): 497-511.
- Norman M R, Mowat A P, Hutchison D C. Molecular basis, clinical consequences and diagnosis of alpha 1 antitrypsin deficiency. *Ann Clin Biochem*, 1997; 34(Pt 3): 230-46.
- Perlmutter D H. Alpha-1-antitrypsin deficiency: biochemistry and clinical manifestations. *Ann Med*, 1996; 28(5): 385-94.
- Deutsch J, Becker H, Aubock L. Histopathological features of liver disease in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Suppl*, 1994; 393: 8-12.
- Mowat A P. Orthotopic liver transplantation in liver-based metabolic disorders. *Eur J Pediatr*, 1992; 151 Suppl 1: S32-8.
- Filippini F, Soubrane O, Labrousse F et al. Liver transplantation for end stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol*, 1994; 20(1): 72-8.