

---

# Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina.

## Deficiency of Alpha 1- antitrypsin.

Jiovanna Contreras-Roura \*  
Jacqueline Pérez-Rodríguez \*\*

---

### RESUMEN

La Alfa-1-Antitripsina es una proteína del suero humano cuya función principal es inhibir a las proteasas, especialmente a la Tripsina. La Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina es un desorden genético común asociado con la retención de la proteína Alfa-1-Antitripsina producida en el hígado y a los bajos niveles de Alfa-1-Antitripsina en el suero. Clínicamente la deficiencia severa de Alfa-1-Antitripsina consiste en la aparición temprana de enfisema, hepatitis neonatal, hepatitis crónica, cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Aproximadamente 90 variantes alélicas han sido descritas, y solamente algunas están asociadas con enfermedad del hígado. El objetivo del siguiente trabajo es promover la detección, en pacientes en riesgo, de la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina.

**Palabras clave:** Alfa-1-Antitripsina. Deficiencia. Genética.

### SUMMARY

Alpha 1-antitrypsin is a protein of the human serum whose main function is to inhibit to proteases, specially the trypsin. The deficiency of alpha 1- antitrypsin is a common genetic disorder associated with the retention of the alpha 1- antitrypsin protein produced in the liver and with the low levels of Alpha 1- antitrypsin in the serum. Clinically, the severe deficiency of Alpha 1- antitrypsin consists in the early appearance of emphysema, neonatal hepatitis, chronicle hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Approximately 90 allelic variations have been described, and only some are associated with liver illness. The objective of the following work is to promote the detection in patients at risk of developing the deficiency of Alpha 1- antitrypsin.

**Key words:** Alpha 1- antitrypsin. Deficiency. Genetics.

---

## Introducción

Existen tres enfermedades de origen genético en donde el hígado es el órgano diana, con manifestaciones de enfermedad aguda, sub.-aguda o crónica que pueden atentar con la vida del paciente. Estas enfermedades son la Hemocromatosis hereditaria (HH), es el principal desorden de niveles altos de hierro; Enfermedad de Wilson: desorden genético del cobre y la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina: desorden en el cual el procesamiento normal del hígado, con relación a la producción de esta proteína, está alterado dentro del hepatocito. La relación entre la diferencia de Alfa-1-Antitripsina (AAT) y enfermedad hepática en niños, fue descrita por primera vez hace 30 años; es la causa genética más común de hepatopatía en el niño y de enfisema en el adulto, además de la causa de más trasplantes hepáticos en niños y adolescentes<sup>12</sup>.

La Alfa-1-Antitripsina es una proteína del suero humano cuya función principal es inhibir a las proteasas, especialmente a la Tripsina. El principal sustrato es la elastasa, particularmente en el tracto respiratorio bajo.

La Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina es un desorden genético común asociado con la retención de la proteína Alfa-1-Antitripsina producida en el hígado y a los bajos niveles de Alfa-1-Antitripsina en el suero.

Clínicamente la deficiencia severa de Alfa-1-Antitripsina consiste en la aparición temprana de enfisema, hepatitis neonatal, hepatitis crónica, cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Aproximadamente 90 variantes alélicas han sido descritas, y solamente algunas están asociadas con enfermedad del hígado. Estas variantes denominadas Inhibidor de las Proteasas (PI:

Protease Inhibitor), siendo la variante M1, entre las variantes normales, la más frecuente. Los alelos M (PIM) son los más comunes y codifican para proteínas estructuralmente diferentes, pero todas ellas son funcionales, y los alelos que más déficit producen son el PI Z y el PI S. Las variantes alélicas S y Z se producen como consecuencia del cambio de un aminoácido en la cadena primaria, glutamina por lisina en el caso del tipo Z, y glutamina por valina en el tipo S<sup>27</sup>.

El alelo PI Z es la principal variante asociada con la máxima deficiencia en Alfa-1-Antitripsina. Esta mutación predomina en población caucásica, siendo rara en África y Asia. La principal deficiencia ocurre en el fenotipo PI ZZ, se calcula que 80000-100000 personas en Estados Unidos son homocigóticos de este fenotipo. Existen otras combinaciones alélicas que pueden tener relevancia en la clínica, incluye heterocigóticos MZ y otras como PI SZ.

El gen para la Alfa-1-Antitripsina está localizado en el cromosoma 14 y mutaciones en el inhibidor de la proteasa (PI) consiste en una simple sustitución de aminoácidos (Glu por Lys 342), por lo tanto el producto del gen mutante provoca una retención de Alfa-1-Antitripsina en el hepatocito y bajos niveles de Alfa-1-Antitripsina en suero.

De 1-3 por ciento de los pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen deficiencia de AAT. También puede ocasionar enfermedad hepática grave en adultos y niños, y cáncer del hígado en adultos. A pesar de su incidencia, los pacientes y los proveedores de salud han sido muy poco informados sobre este trastorno. Por ésta y otras razones, la gran mayoría de las personas con deficiencia de AAT no han sido diagnosticadas. Menos del 10 por ciento de las 100,000 personas que se estima tienen deficiencia de AAT en los Estados Unidos han sido diagnosticadas, quedando más de 90,000 personas afectadas sin diagnosticar<sup>10</sup>.

### Alfa-1-Antitripsina

La Alfa-1-Antitripsina (AAT) es una glicoproteína que circula en la sangre de bajo peso molecular (122 kDa), compuesta por 394 aminoácidos y muchas cadenas de carbohidratos. Se sintetiza principalmente por los hepatocitos (dentro del retículo endoplasmático) y los macrófagos<sup>17,29</sup>, se

encuentra en el plasma humano a concentraciones que oscilan entre 20 y 53  $\mu\text{mol/L}$  (91-239 mg/dl) y difunde a todos los tejidos de nuestro organismo debido a su bajo peso molecular<sup>10</sup>. La AAT protege los tejidos del cuerpo de ser dañados por las proteasas (sustancias que degradan las proteínas), especialmente la elastasa producida por los neutrófilos en respuesta a la irritación o infección pulmonar, porque inhibe un amplio espectro de proteasas. Su principal papel fisiológico consiste en acomplejarse e inhibir la elastasa, en particular la liberada por los neutrófilos en los pulmones<sup>10,21,32</sup>.

La AAT es una proteína reactante de fase aguda, por lo que su concentración plasmática aumenta como respuesta a cualquier daño o inflamación y disminuye en el enfisema pulmonar<sup>10,22,32</sup>.

Los individuos homocigóticos PIZZ sólo expresan el 15 % de la concentración plasmática normal de AAT; estos bajos niveles hacen que se reduzca la tasa de inhibición de elastasa, provocando el enfisema pulmonar. La baja concentración sérica se debe a que la proteína de forma Z tiende a agregarse en el retículo endoplasmático rugoso de los hepatocitos, bloqueándose el transporte de la proteína hacia el aparato de Golgi, no liberándose a la circulación. Se considera que la presencia de AAT almacenada en el hígado es la causa de la enfermedad hepática, presentando ictericia neonatal alrededor de 17 % de los homocigóticos, y aproximadamente el 25 % de este grupo desarrolla cirrosis<sup>27,31,32</sup>.

La variante nula no se caracteriza por acumulación de Alfa-1-Antitripsina dentro del hepatocito y no es asociado con daño hepático. De las 90 variantes alélicas, la variante más común PI M está presente en aproximadamente 95% de la población caucásica de Estados Unidos y es la variante normal asociada con niveles normales (100 %) en suero de Alfa 1 Antitripsina. Los alelos deficientes como PI Z y PI S pueden manifestarse con bajos niveles de AAT en suero pero con un funcionamiento completamente normal de las proteínas. Las combinaciones heterocigóticas MZ representa un 50 %, SZ 37,5 % y de ZZ 15 % del valor normal MM. Aproximadamente el 95 % de todos los estados deficientes que dejan manifestaciones clínicas son debido a homocigóticos PI ZZ.

Los productos de las variantes alélicas tienen una característica distintiva en focalización isoelectrica (IEF), siendo la principal forma de identificar específicamente los fenotipos PI.

### Gen de la Alfa-1-Antitripsina

El gen que codifica la AAT se encuentra localizado en la rama q o brazo largo del cromosoma 14<sup>10,30,31,33</sup>. Tiene un peso de 12,2 Kb y está constituido por 7 exones denominados IA, IB, IC, II, III, IV y V. La región que codifica la proteína está situada entre los exones II y V<sup>21,29</sup>. El gen de la AAT codifica una proteína de 418 aminoácidos que incluye un péptido señal en el aminoácido 24. Se expresa principalmente en el hígado, que secreta AAT al plasma.

Las dos mutaciones más comunes que provocan un fenotipo anómalo son los alelos S y Z. El alelo Z contiene una mutación en el exón V. El alelo S se encuentra en el exón III y presenta un cambio en posición 264. La proteína resultante tiene una susceptibilidad aumentada para la degradación intracelular<sup>9</sup>.

Existen cinco variantes principales del alelo M con valores de AAT normales: M1 (Ala<sup>213</sup>), M1 (Val<sup>213</sup>), M2, M3 y M4. Estas variantes están constituidas por combinaciones de tres cambios de aminoácidos: M1, M2, M3 y M4; se diferencian mediante la realización del estudio electroforético. En cambio, la distinción entre M1 (Ala<sup>213</sup>) y M1 (Val<sup>213</sup>) sólo es posible si se realiza un estudio genético<sup>10,11</sup>.

El descubrimiento de la deficiencia de Alfa-1-Antitripsina por Laurell y Erickson en 1963 proveyó los cimientos para el pensamiento actual sobre la patogénesis del enfisema pulmonar. Ellos observaron la asociación entre el descenso de la banda  $\alpha$ -Iglobulina del análisis electroforético del suero humano y la presencia de enfermedad pulmonar crónica<sup>20</sup>. Era conocido que aproximadamente el 90 % de la banda  $\alpha$ -Iglobulina era una proteína capaz de inhibir la enzima proteolítica tripsina, de aquí el término deficiencia de Alfa-1-Antitripsina para definir esta enfermedad<sup>10</sup>. La AAT es el principal inhibidor de las proteasas, y su función principal se localiza en el parénquima pulmonar, protegiendo el tejido alveolar de la acción de la elastasa del neutrófilo, que es una proteasa capaz de destruir la estructura

proteica de la pared alveolar<sup>2,35</sup>. Las mutaciones del gen de la AAT provocan una incapacidad de sintetizar y secretar cantidades normales de AAT<sup>7,8</sup>. Cuando los valores séricos son menores de 1 $\mu$ mol/L (50mg/dl) la AAT sintetizada es insuficiente para proteger el alvéolo de la elastasa, provocando una progresiva destrucción pulmonar y enfisema pulmonar, en fumadores, en edades precoces (35-50 años)<sup>7</sup>. Por otro lado, este déficit, ocasionalmente, puede provocar hepatitis y cirrosis en niños; y de forma menos frecuente, episodios de paniculitis recidivante<sup>5,21,26,38</sup>.

El alelo PI Z es la principal variante que causa deficiencia. Homocigóticos ZZ tienen 15-20 % de la concentración plasmática normal, con concentración disminuida en el fluido broncoalveolar. La deficiencia se debe a falta de secreción de AAT del hepatocito, formándose depósitos en el retículo endoplasmático rugoso. Existen diferentes tipos de deficiencias raras, incluyendo aquellas que presentan falta de secreción y otras que no tienen la proteína (nulo o Q0)<sup>32</sup>.

La Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina es un trastorno hereditario que se caracteriza por la producción anormal de la proteína AAT. Esta forma anormal de la proteína no puede ser secretada por los hepatocitos, por lo tanto su acumulación en el hígado provoca niveles extremadamente bajos de AAT en la sangre. Aunque no se conocen todos los mecanismos envueltos, se cree que en algunas de las personas afectadas la retención en el hígado de la AAT anormal puede ocasionar daño a este órgano al cabo del tiempo. Los bajos niveles de AAT en el pulmón ocasionan un desbalance entre la AAT y la elastasa producida por los neutrófilos, dejando fuera de control a la elastasa lo que provoca daño a la delicada región del pulmón donde ocurre el intercambio de gases (alvéolos) y en la eventual aparición de enfisema tan precozmente como a los 30 años de edad. Por consiguiente, las personas con deficiencia de AAT tienen un alto riesgo de desarrollar enfisema y/o enfermedad hepática grave<sup>16,28,32</sup>.

La Deficiencia de AAT puede manifestarse en adultos como una enfermedad pulmonar crónica [enfisema, bronquitis crónica, EPOC, bronquiectasia(s) y asma] tan precozmente como en la tercera década de vida, especialmente en

fumadores. No obstante, la sintomatología de la Deficiencia de AAT puede diagnosticarse en adultos de cualquier edad. Algunas personas con esta deficiencia pueden vivir periodos de tiempo completamente normales sin presentar síntomas significativos, especialmente si no son fumadores<sup>16,28</sup>.

La enfermedad hepática ocasionada por la deficiencia de AAT puede manifestarse a cualquier edad. En la infancia, la enfermedad hepática se presenta comúnmente como "ictericia obstructiva prolongada". Se debe sospechar deficiencia de AAT en niños mayores, adolescentes y adultos con niveles elevados de enzimas hepáticas, pruebas de coagulación tardía, agrandamiento del hígado y/o bazo, hipertensión portal, várices del esófago, ascitis, hepatitis crónica activa o cirrosis de origen desconocido. La Alfa-1 es el principal trastorno genético que ocasiona enfermedad hepática en infantes y niños, y es la segunda indicación más común para el trasplante de hígado en este grupo en los Estados Unidos.

El riesgo de adquirir carcinoma hepatocelular es más alto en personas con deficiencia de AAT. Sin embargo, la enfermedad hepática crónica en personas con deficiencia de AAT puede progresar lentamente, aún en personas con enfermedad severa, y pueden tener una vida relativamente normal<sup>16,28</sup>.

La Deficiencia de AAT es el trastorno hereditario potencialmente fatal más prevalente entre los adultos de raza caucásica en los Estados Unidos, con igual distribución de género. Su incidencia en la población general caucásica de los EU está estimada entre 1/2500 y 1/3000.

### Transmisión genética

La transmisión genética de la deficiencia de AAT sigue principios mendelianos simples. Las personas con esta patología tienen dos alelos deficientes para la proteína AAT (alelo Z y/o alelo Nulo). De esta forma, la deficiencia de AAT se hereda igual que un trastorno autosomal recesivo. Los hermanos(as) de las personas deficientes tienen una probabilidad alta de padecer este trastorno. Los hijos de las personas deficientes usualmente son heterocigotos (portadores) de la deficiencia de AAT (asumiendo que la pareja del paciente es PI M).

Aproximadamente el 3 por ciento de los caucásicos que viven en los Estados Unidos son portadores. Con frecuencia, estas personas tienen niveles reducidos de la proteína, pero presentan un riesgo mínimo para desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática. Es importante realizar la prueba de fenotipo para detectar con acierto a los portadores, ya que los niveles de AAT en las personas normales y en los portadores se sobreponen en cierta medida<sup>16,28</sup>.

A continuación se muestra los posibles resultados de los hijos, si ambos padres son portadores de un gen AAT anormal (Z o S); así como los riesgos relacionados con las variantes genéticas más comunes:

Fenotipo	Riesgo
Normal (MM)	No tiene el trastorno y no es portador de genes para la deficiencia de Alfa-1.
Portador (MZ)	Deficiencia leve a moderada de AAT, podría desarrollar síntomas de enfermedad y es portador de un gen AAT alterado.
Portador (MS)	Es portador de un gen AAT alterado, pero no se tiene claro si existe algún riesgo para desarrollar síntomas. (Aunque la mayoría de los estudios no indican que exista un riesgo mayor de enfermarse.)
Alfa-1 (ZZ) o (SZ)	Deficiencia de AAT moderada (SZ) a severa (ZZ), podría desarrollar síntomas de enfermedad y es portador de dos genes AAT alterados.
Alfa-1 (SS)	Es portador de dos genes AAT alterados, pero no se tiene claro si tiene algún riesgo para desarrollar síntomas de enfermedad. (Aunque la mayoría de los estudios no indican que exista un riesgo mayor de enfermarse.)

### Fenotipos de la Alfa-1-Antitripsina

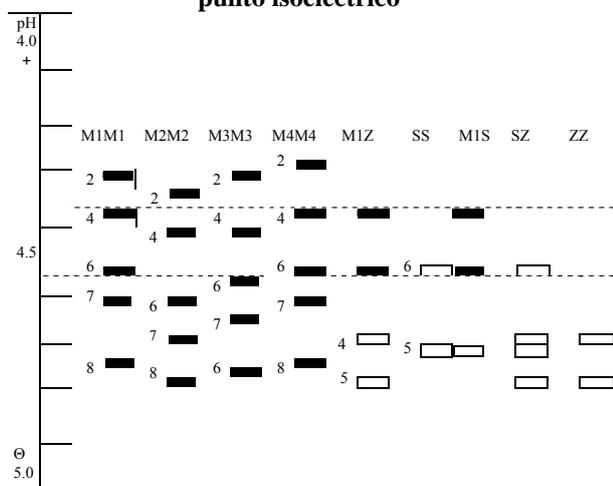
Existen más de 90 variantes alélicas diferentes de la AAT, pero muchas de éstas son bastante raras. Por esta razón, es más fácil agrupar las variantes en categorías<sup>25</sup>: variantes normales de la AAT (aquellas que producen y distribuyen normalmente la AAT en la sangre); y<sup>17</sup> variantes deficientes (aquellas que producen niveles reducidos o nulos de AAT en la sangre) y que resultan en un riesgo mayor de padecer una enfermedad pulmonar y hepática asociada con el déficit de AAT.

Las variantes de la AAT se denominan de acuerdo a sus características migratorias en una focalización isoelectrica (IEF) y son la consecuencia de la sustitución de aminoácidos que varía la carga eléctrica de la proteína. A las variantes más positivas se les asignan letras del inicio de alfabeto y en las más negativas se utilizan letras del final del alfabeto<sup>33</sup>.

En un gradiente de pH de 4-5 las variantes de AAT migran principalmente como 2 bandas de mayor tamaño designadas 4 y 6. El alelo normal M tiene 4 subtipos (M1, M2, M3 y M4). La variante Z se encuentra localizada más cerca del cátodo, mientras la variante S se localiza en una posición intermedia entre M y Z<sup>11,34</sup>.

Los sueros de los individuos heterocigóticos (MZ, SZ y MS) muestran un patrón más complejo debido a la contribución de cada alelo en el fenotipo, figura 1.

**Figura 1**  
**Fenotipos de la Alfa-1-Antitripsina en función de su punto isoelectrico**



**Fuente:** D. Francesc Xavier, Jiménez Moreno. Tesis para optar al doctorado "Importancia del fenotipo de la alfa-1-Antitripsina en las manifestaciones clínicas y en el pronóstico de las enfermedades sistémicas autoinmunes". Septiembre 2000.

Aunque los términos fenotipo y genotipo son utilizados indistintamente para designar el tipo PI de los individuos, el concepto fenotipo se refiere específicamente a la variante proteica determinada por IEF y basada en la diferencia de cargas de estas, mientras el genotipo implica la identificación específica de los 2 alelos. El fenotipo es el resultado de una herencia autosómica codominante de 2 alelos de la AAT<sup>10</sup>.

**Alelos comunes**

La familia de los alelos normales de la AAT se identifica como M. Los alelos M son el tipo de gen AAT más común, y resultan en niveles normales y función normal de la AAT en la sangre. Aproximadamente un 95 por ciento de la población de los EU tiene sólo alelos M. Existen otros alelos normales y al menos cuatro variantes identificadas del alelo M. El alelo Z es el alelo deficiente más prevalente que se asocia con la deficiencia de AAT. Más del 95 por ciento de las personas con esta deficiencia tiene el fenotipo PI Z (expresan sólo la variante Z en la sangre<sup>10,16,28</sup>).

Existen al menos otros 20 alelos raros que componen el 5 por ciento restante de la población con deficiencia de AAT. La variante Z es ligeramente anormal como inhibidor de la elastasa producida por los neutrófilos. Sin embargo, la anormalidad más impactante en las personas afectadas consiste en que los niveles de la proteína AAT en la sangre son de sólo 10-15 por ciento de lo normal. Al examinarse el hígado de estas personas se encuentra una acumulación anormal de AAT en los hepatocitos. El tipo PI Z no puede ser liberado efectivamente por los hepatocitos. Como consecuencia, los niveles de AAT en sangre están disminuidos y la AAT retenida por el hígado puede causar daño a este órgano<sup>10,16,28</sup>.

El alelo S, el cual produce la variante proteica S, está asociado con una deficiencia leve de AAT. La mutación S no está asociada con la acumulación intracelular de la proteína. La proteína S inhibe la elastasa casi normalmente. El alelo S es ligeramente más prevalente que el alelo Z. Las personas con el fenotipo PI S no parecen tener un riesgo mayor de padecer una enfermedad pulmonar o hepática. (Más adelante se discute la combinación de los alelos PI S y PI Z en personas heterocigotos).

Otra variante alélica es representada por los alelos nulos, que no expresan AAT en la sangre. Es importante destacar que en las personas PI Z la electroforesis revela solamente un tipo de AAT PI Z el cual migra anormalmente. Estas personas podrían ser homocigotos PI Z o heterocigotos PI Z/nulo, ya que no se puede hallar en la sangre AAT atribuible al alelo PI nulo por el hecho de que este alelo no produce AAT.

No se ha encontrado evidencia de enfermedad hepática en personas con el fenotipo PI nulo/nulo. Además, en los casos de fenotipos PI M asociados con niveles bajos de AAT, puede existir la posibilidad de que esté presente un alelo PI Nulo. Es necesario llevar a cabo estudios familiares de los patrones de herencia y conseguir documentación adicional para poder distinguir entre las posibilidades.

### ***Heterocigóticos comunes***

Las personas PI MS tienen un alelo normal y un alelo S. Tienen niveles casi normales y, en ocasiones, niveles normales de AAT. No parecen tener un riesgo mayor para padecer una enfermedad pulmonar o hepática. Las personas PI MZ tienen un alelo normal y una variante Z (la variante deficiente clásica). Usualmente tienen niveles reducidos de AAT en la sangre; y pueden estar entre los parámetros normales. A pesar de que continúa siendo un asunto que está bajo investigación, estudios recientes sugieren que los heterocigotos PI MZ pueden tener un riesgo mayor para desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática. En la actualidad, parece adecuado ofrecerles a las personas heterocigotos PI MZ tranquilidad con respecto a su riesgo de padecer una enfermedad pulmonar o hepática, así como consejería sobre el riesgo de transmisión del alelo deficiente.

Las personas heterocigóticas PI SZ tienen un alelo de la variante S y un alelo de la variante deficiente Z y son más comunes que las personas con fenotipo PI ZZ. Las personas PI SZ probablemente tienen algún riesgo mayor para desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática. Al igual que a las personas que son PI MZ, a las personas PI MS se les debe ofrecer tranquilidad con respecto a su riesgo para desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática y ofrecerles consejería sobre el riesgo de transmisión del alelo deficiente<sup>10,16,28</sup>.

### **Diagnóstico de la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina**

Existen diferentes formas de diagnóstico como son: ausencia de la banda alfa-1 en la electroforesis de proteínas<sup>1,23</sup>, la determinación de los niveles de AAT en suero y/o sangre seca<sup>1,3,18,24</sup>, la caracterización fenotípica (PI)

mediante la focalización isoelectrica (IEF) y el diagnóstico molecular mediante secuenciación de ADN. La concentración plasmática promedio en individuos sanos (PI MM) se estima en 1,3 g/L<sup>32</sup>. Sin embargo, la concentración varía según el tipo PI. La concentración de AAT puede determinarse por métodos inmuno-químico ó funcionales<sup>32</sup>.

Los métodos automatizados nefelométricos<sup>4,6</sup> son convenientes para la cuantificación inmunológica; inmuno-difusión radial y electro-inmunoensayo son también apropiados. Los métodos inmunológicos muestran gran variabilidad inter-laboratorio debido a las diferencias en los patrones comerciales, lo cual tiende a elevar falsamente los resultados. Por esta razón, los laboratorios pueden expresar valores normales como por ciento a partir de un pool normal correspondiente a un número grande de individuos sanos, no embarazadas ó medicamentados. Un patrón comercial de American Pathological Association puede adquirirse<sup>32</sup>.

A continuación se reportan concentraciones plasmáticas de AAT determinados en algunos estudios<sup>32</sup>:

Sujeto/paciente	Concentración plasmática de AAT
Adultos PI ZZ	12-24 % de nivel normal (0,16-0,31 g/L). Concentración promedio $18 \pm 5$ % del nivel normal ó 0,23 g/L.
Niños / infantes con enfermedad hepática	La concentración frecuentemente es alta y puede alcanzar hasta 40 % del nivel normal.
Niños PI ZZ (n=75)	La concentración fue similar a la obtenida en adultos ( $17 \pm 3$ %)

**Fuente:** Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S and Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Eight Edition, N Y: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; Volume IV, Chapter 219, 5559-5578. 2001.

La determinación de los niveles en suero de AAT es una evidencia insuficiente para el diagnóstico de deficiencia de Alfa-1-Antitripsina, porque los niveles en suero pueden estar elevados falsamente debido a que la AAT es una proteína reactante de fase aguda. La concentración plasmática puede estar elevada hasta 4 veces durante la infección. Un aumento marcado puede ocurrir en un amplio rango de condiciones inflamatorias, cáncer y enfermedad hepática.

Un incremento modesto inducido por estrógeno durante el embarazo o cuando es administrado como terapia. Por lo tanto, la determinación cuantitativa de los niveles de AAT debe estar acompañada con el análisis del fenotipo mediante IEF en gel de poliacrilamida.

La técnica de focalización isoelectrica (IEF) presenta una alta resolución de la banda AAT, porque se pueden separar componentes que difieren solamente en 0.001 ó menos de unidad de pH<sup>4,18,28</sup>.

La interpretación de los patrones electroforéticos en enfoque isoelectrico puede determinar el estado homocigótico o heterocigótico y puede definir la mutación alélica específica basado en su posición relativa entre el ánodo y el cátodo, figura 1.

Finalmente, la clonación y la secuenciación del ADN de la AAT y, posteriormente, del segmento génico, han aportado la información necesaria para identificar prácticamente el genotipo de todos los individuos<sup>4,10,21</sup>.

El diagnóstico prenatal puede realizarse por reacción en cadena de polimerasa (PCR), seguido de probes oligonucleótido sintético, digestión con enzimas de restricción o secuenciación<sup>32</sup>.

En general, las pruebas para detectar la deficiencia de AAT consisten en un proteinograma para determinar los niveles de AAT, seguido de una fenotipificación que se realiza:

(1) si el nivel de AAT es anormal; y/o, (2) si existe una historia familiar de *Deficiencia de AAT*; y/o, (3) si hay enfisema o enfermedad hepática de origen desconocido.

### **Tratamiento de la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina**

Existen marcadas diferencias en la patogénesis de las alteraciones pulmonares y hepáticas en la deficiencia de AAT. Por lo tanto, no debe sorprender que la estrategia terapéutica de estas manifestaciones sea marcadamente diferente<sup>10</sup>.

#### ***Afectación hepática***

El trasplante hepático constituye la única alternativa terapéutica para la enfermedad hepática asociada al déficit de AAT<sup>18,19,28</sup>.

Esta es la segunda indicación más frecuente de trasplante hepático en niños y la supervivencia a los 5 años de estos pacientes es superior al 70%. Por el contrario, en los adultos que precisan trasplante hepático debido al déficit de AAT la supervivencia es algo menor, aproximadamente un 60%<sup>13</sup>.

El tratamiento con AAT intravenosa a partir de plasma purificado no ha probado su eficacia en la enfermedad hepática asociada al déficit de AAT<sup>18</sup>. Este hecho es congruente con el concepto de que la enfermedad hepática no es debida a una falta de protección de las antiproteasas, sino al depósito intracelular de AAT<sup>10,27</sup>.

Otra posibilidad terapéutica podría ser la terapia génica. Los pacientes homocigóticos Z son los únicos que tiene riesgo de desarrollar hepatopatía clínicamente significativa, mientras que en los pacientes heterocigóticos MZ esto no ocurre<sup>14</sup>. Por lo tanto, la estrategia consistiría en insertar el cADN AAT normal en el interior de los hepatocitos, convirtiéndolas en células heterocigotos.

#### ***Afectación pulmonar***

Aumento de la síntesis hepática y/o secreción de AAT: dado que el hígado es el principal órgano productor de AAT, una posibilidad terapéutica sería aumentar la secreción hepática de AAT y así incrementar la protección antiproteasa pulmonar. Esto sería posible con el trasplante hepático, con lo que teóricamente podría curarse las manifestaciones pulmonar y hepática de este desorden. Así, en los trasplantes hepáticos en homocigóticos Z cambiaría el fenotipo para la AAT del hígado transplantado, muchas veces con normalización de los valores séricos de AAT<sup>10</sup>. No obstante, la mortalidad y morbilidad asociada al trasplante hepático no es aceptable en adultos con enfermedad pulmonar, que puede ser tratada con otras terapias.

Se han utilizado varios métodos para incrementar la producción endógena de AAT del hígado. Como los niveles plasmáticos de AAT aumentan con la fiebre, trauma, shock y el embarazo, los pacientes con déficit de AAT han sido tratados en algunos estudios con vacuna tifoidea y combinaciones estrógeno-progesterona, aunque sin conseguir un aumento significativo de los

valores séricos<sup>10,16,18,19,28</sup>. Otras estrategias han incluido el uso del danazol, derivado sintético de la 17 alfa-etinil testosterona, que tiene propiedades similares a la testosterona pero sin sus efectos androgénicos. Aunque el danazol produce un discreto aumento en los valores de AAT es insuficiente para producir una adecuada protección en el epitelio respiratorio<sup>10,14,16,28,36</sup>.

Otro fármaco que ha sido empleado es el tamoxifeno, es un bloqueador de los receptores estrogénicos intra-citoplasmáticos y que simula el aumento de AAT asociado con el embarazo. Sin embargo los estudios sólo han mostrado incrementos en el suero de AAT consiguiendo valores protectores en individuos SZ y PZ, pero no consigue restablecer la protección pulmonar normal contra la elastasa del neutrófilo en homocigóticos Z<sup>10,16,28,37</sup>.

### **Terapia de reemplazo**

La forma más directa para aumentar la protección contra la elastasa del pulmón en individuos deficientes es administrar AAT exógena, sea por vía sistémica o directamente en el pulmón. Se ha demostrado que la cantidad mínima de AAT necesaria para obtener protección es de 1-2  $\mu\text{mol/L}$  (4,5-9mg/dl). Gadek et al., demostraron que es posible aumentar la AAT en el suero y en el pulmón en pacientes deficientes administrando AAT plasmática purificada semanalmente<sup>10,15</sup>. En la actualidad está aprobada por la FDA la administración de 60mg/Kg semanalmente.

### **Recomendaciones a los pacientes con deficiencia de Alfa-1-Antitripsina**

Las personas con deficiencia de AAT NUNCA deben fumar. Existe evidencia de que el consumo de productos derivados del tabaco aumenta significativamente el riesgo y la gravedad del enfisema en personas con deficiencia de AAT y podría disminuir su expectativa de vida por diez años o más.

Dejar de fumar debe ser la prioridad principal en el manejo del paciente con deficiencia de AAT. Las personas que nunca han fumado tienen una mejor oportunidad de nunca padecer una enfermedad pulmonar grave, aún con Deficiencia de AAT. Los fumadores deben dejar de fumar tan pronto sean diagnosticados, ya que es en fumadores que se ve la mayor severidad en el deterioro de la función pulmonar.

El hábito de fumar atrae a los pulmones grandes cantidades de glóbulos blancos y acelera el desarrollo de una enfermedad pulmonar. En la deficiencia de AAT los pulmones carecen de las defensas normales contra los glóbulos blancos y la elastasa producida por los neutrófilos<sup>16,28</sup>. Los programas de ejercicio y alimentación también contribuyen a mantener un cuerpo más saludable, lo que ayuda a que el pulmón se esfuerce menos<sup>16,28</sup>. Las personas con deficiencia de AAT deben evitar el consumo de alcohol porque las bebidas alcohólicas pueden dañar el hígado aún en personas normales. Muchos expertos recomiendan a los pacientes ZZ no consumir alcohol o consumirlo en muy poca cantidad y frecuencia. Los pacientes con alguna indicación de daño hepático causado por la deficiencia de AAT deben evitar por completo el consumo de alcohol<sup>16,28</sup>.

### **Referencias bibliográficas**

1. Barberá J.A, Peces-Barba G, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol, 2001; 37: 297-316.
2. Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-1-antichymotrypsin. J. Biol. Chem, 1980, 225: 3921-3934.
3. C. de la Roza, Rodríguez F, et al. Results of a case-detection programme for  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency in COPD patients. Eur Respir J, 2005; 26: 6256-622.
4. C. De la Roza, X Costa, R. Vidal, S. Vilá, et al. Programa de cribado para el déficit de 1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. Arch Bronconeumol 2003, 39 (1): 8-12.
5. Carrell R, Travis J. Alpha-1-Antitrypsin and the serpins: variation and counter variation Trends Biochem Sci, 1985; 10: 20-24.
6. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, et al. Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2000; 15 (6): 1111-1115.

7. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest*, 1989; 95: 196-208.
8. Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: Genetic basis and strategies for therapy. *J. Clin. Invest*, 1990; 85: 1343-1352.
9. Curiel DT, Chytil A, Courtney M, Crystal RG. Serum alpha-1-antitrypsin deficiency associated with the common S-type (glu264-Val) mutation results from intracellular degradation of alpha-1-antitrypsin prior to secretion. *J Biol. Chem*, 1989; 264: 10477-10486.
10. D. Francesc Xavier, Jiménez Moreno. Tesis para optar al grado de Dr. "Importancia del fenotipo de la alfa-1-Antitripsina en las manifestaciones clínicas y en el pronóstico de las enfermedades sistémicas autoinmunes". Septiembre 2000.
11. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med*, 1986; 314: 736-739.
12. Eriksson S, Carlson J. Deficiencia de alfa-1-antitripsina y trastornos afines. En tratado de Hepatología Clínica. Rodés et al. Masson-Salvat Medicina 1993:1113-1122.
13. Esquivel CO, Marsh JW, Van thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin N Am*, 1988; 17: 145-155.
14. Gadek JE, Fulmer JD, Gelfand JA, Frank MM, Petty TL, Crystal RG. Danazol induced augmentation of serum alpha-1-antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of this antiprotease. *J Clin Invest*, 1980; 66: 82-87.
15. Gadek JE, Klein HG, Hulland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PI ZZ subjects. *J Clin Invest*, 1981; 68: 1158-1165.
16. Guía para el proveedor de salud sobre la Deficiencia de Alfa-1-Antitripsina. Alpha-1 Foundation. <http://www.alphaone.org>.
17. Kueppers F, Black LF. Alpha 1-antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Respir Dis*, 1974; 110:176-194.
18. Kueppers F. Genetically determined differences in the response of alpha-1-antitrypsin levels in human serum to typhoid vaccine. *Humangenetik*, 1968, 6 (3): 207-214.
19. Laurel CB, Kullander S, Thorell J. Effect of administration of a combined estrogen-progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. *Scand J Clin Lab Invest*; 21: 337-343.
20. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*, 1963; 15: 132-140.
21. Long G L, Chandra T, Woo SLC, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha-1-Antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochem* 1984; 23: 4828-4837.
22. Medicine Index, Agosto 13, 2002. Capítulo: Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina. Anthony S Tavill, MD.
23. Miravittles M, Jardí R, et al. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* Diciembre 1998; 34 (11): 536-540.
24. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina: Es realmente una enfermedad infrecuente. *Med Clin*, 2004; 123 (20): 778-779.
25. Morse JO. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *N. Engl J Med* 1978; 299: 1045-1048, 1099-1105.

26. Nukiwat T, Satoh K, Brantly ML, Upushi F, Fell GA. Identification of a second mutation in the protein-coding sequence of the Z type alpha-1-antitrypsin gene. *J Biol Chem*, 1986; 34: 15989-15994.
27. Ortigosa L, Zurita A. Avances en Hepatología Infantil "Enfermedades del metabolismo con repercusión hepática". [www.comtf.es/pediatría/Congreso\\_AEP\\_2000](http://www.comtf.es/pediatría/Congreso_AEP_2000)
28. Página web de la Fundación Alfa-1 de Puerto Rico. <http://www.alfa1.org> (Última revisión 15/04/05).
29. Perlino E, Contese R, Ciliberto G. The human alpha-1-antitrypsin gene is transcribed from two different promoters in macrophages and hepatocytes. *EMBO J*, 1987; 6: 2767-2771.
30. Pisonero-Ruiz P, Alfonso-Cabiya E, Gambí-Pisonero D. Expresiones Clínicas de la Deficiencia de A1AT. *Hepatología Clínica*, Núm. 4, Vol. 7, 1999: 163-170.
31. Roberts Eve A. The Jaundice Baby. En *Diseases of the liver and Biliary System in Children*, Deidre A. Kelly ed. Blacwell Science 1999: 11-45.
32. Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S and Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Eight Edition, N Y: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Volume IV, Chapter 219, 5559-5578.
33. Sefton L, Kelsey G, Kearney P, Povey S, Wolfe J A. Physical map of the human PI and AacT genes. *Genomics*, 1990; 7:382-388.
34. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics. A Laboratory Manual.* A John Wiley & Sons, INC, Publication. New York, 1991.
35. Travis J, Salvesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 655-709.
36. Wewers M, Gadek JE, Keogh BA, Fells GA, Cristal RG. Evaluation of Danazol therapy for patients with PIZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 134: 476-480.
37. Wewers MD, Brantly ML, Casolano MA, Cristal RG. Evaluation of Tamoxifen as a therapy to augment alpha-1-antitrypsin concentrations in Z homozygous alpha-1-antitrypsin deficient subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135: 401-402.
38. Wewers MD, Casolano MA, Sellers SE, Swayce SC, Mc Paul KM, Crystal RG. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Eng J Med*, 1987; 316: 1055-1062.

**Lcda. Jiovanna Contreras-Roura**  
**Departamento de Bioquímica Genética, Centro Nacional de Genética Médica, Instituto Superior de Ciencias Médicas "Victoria de Girón", Reparto Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Apartado postal 11600.**  
**Correo electrónico: Jiovannacontreras@yahoo.com**  
**Fecha de presentación: 25 de agosto de 2006**  
**Fecha de publicación: 30 de abril de 2009**  
**Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Fátima Lucero.**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL