



# Déficit de alfa-1-antitripsina

ENFERMEDAD DIGESTIVA *pág. 135*

## Puntos clave

El déficit de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT) es una enfermedad de herencia autosómica codominante, que condiciona un riesgo elevado de hepatopatía en niños y de enfisema pulmonar en adultos.

El fenotipo normal más frecuente es el MM. Los homocigotos ZZ tienen una reducción muy importante del grado de  $\alpha_1$ -AT. El alelo S es parcialmente deficiente.

El enfisema debido a la baja concentración de  $\alpha_1$ -AT, que no protege del efecto destructivo de las proteasas, aparece en los homocigotos ZZ y en menor grado en los SZ.

Los niños y los adolescentes con déficit de  $\alpha_1$ -AT no muestran alteraciones significativas de la función pulmonar, ni manifestaciones respiratorias.

Si se encuentra un déficit de  $\alpha_1$ -AT en un niño con síntomas pulmonares no debe aceptarse como la causa del problema sino que podría ser un factor que exacerbaba la progresión de la enfermedad.

Evitar la exposición al tabaco puede hacer que las personas con déficit de  $\alpha_1$ -AT (sin hepatopatía grave) tengan una esperanza de vida prácticamente normal.

## Diferencias clínicas y de tratamiento en niños y adultos

RAFAEL VIDAL<sup>a</sup> Y ANTONIO MORENO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.  
ravidal@vhebron.net; amoreno@vhebron.net

El déficit de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT) es la enfermedad congénita potencialmente mortal más frecuente en la edad adulta y una de las causas principales de ictericia neonatal. A pesar de ello, continúa estando infradiagnosticada y, en los adultos, se suele llegar al diagnóstico en fases muy avanzadas de la enfermedad pulmonar. Por este motivo, es importante llamar la atención de los médicos que atienden a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y a los pediatras sobre las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las sociedades científicas American Thoracic Society (ATS) y European Respiratory Society (ERS), que indican de forma categórica que se debe realizar la cuantificación sérica de la  $\alpha_1$ -AT a todos los pacientes con EPOC, y a todos los niños con trastornos hepáticos en la primera infancia. Hay que destacar la importancia epidemiológica de la enfermedad, con especial referencia a los resultados de estudios realizados en España, las características clínicas de los pacientes, las pautas actuales de diagnóstico clínico y de laboratorio, y las indicaciones del tratamiento sustitutivo.

## Características moleculares y consecuencias del déficit

El déficit de  $\alpha_1$ -AT es una enfermedad congénita de herencia autosómica codominante no ligada al sexo, que condiciona un riesgo elevado de hepatopatía en niños y de enfisema pulmonar en adultos.

La  $\alpha_1$ -AT es una molécula de 52 kDa producida en los hepatocitos y liberada a la corriente sanguínea. Su producción está codificada por el gen SERPINA1, localizado en el brazo largo del cromosoma 14 en la región q31-q32,3. La molécula tiene una estructura globular terciaria con 394 aminoácidos, de los que el más importante, por ser el centro activo, es la metionina situada en la posición 358<sup>1</sup>. La proteasa más importante inhibida por la  $\alpha_1$ -AT es la elastasa de los neutrófilos (EN). Los neutrófilos son seleccionados hacia los alvéolos pulmonares, principalmente en las infecciones respiratorias y en los fumadores, y liberan la EN que destruye la estructura elástica pulmonar y provoca la aparición de enfisema. La EN es una molécula de 220 aminoácidos con un centro activo, una serina en posición 173. La  $\alpha_1$ -AT se une a la molécula mediante los respectivos centros activos a la EN. Se crean unas nuevas moléculas inactivas y de esta manera se inhibe el efecto destructivo de la EN.

En 1964, Eriksson<sup>2</sup> descubrió y describió el concepto, aceptado todavía hoy, según el cual el enfisema temprano de estos pacientes con déficit grave de  $\alpha_1$ -AT se produce por el desequilibrio entre la capacidad proteolítica y anti-proteolítica en el pulmón. De todas maneras, actualmente se conocen otros mecanismos adicionales implicados, como el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, diversos mecanismos que inactivan la metionina activa de la molécula de la  $\alpha_1$ -AT, cambios en la apoptosis linfocitaria pulmonar, actuación de otras antiproteasas, como antileucoproteasa, etc.

El fenotipo resulta de la expresión independiente de los 2 alelos, heredados cada uno de un progenitor, y se expresa como inhibidor de las proteasas (Pi) seguido de unas letras ma-

Lectura rápida



Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT) es una enfermedad congénita de herencia autosómica codominante, no ligada al sexo, que condiciona un riesgo elevado de hepatopatía en niños y de enfisema pulmonar en adultos.

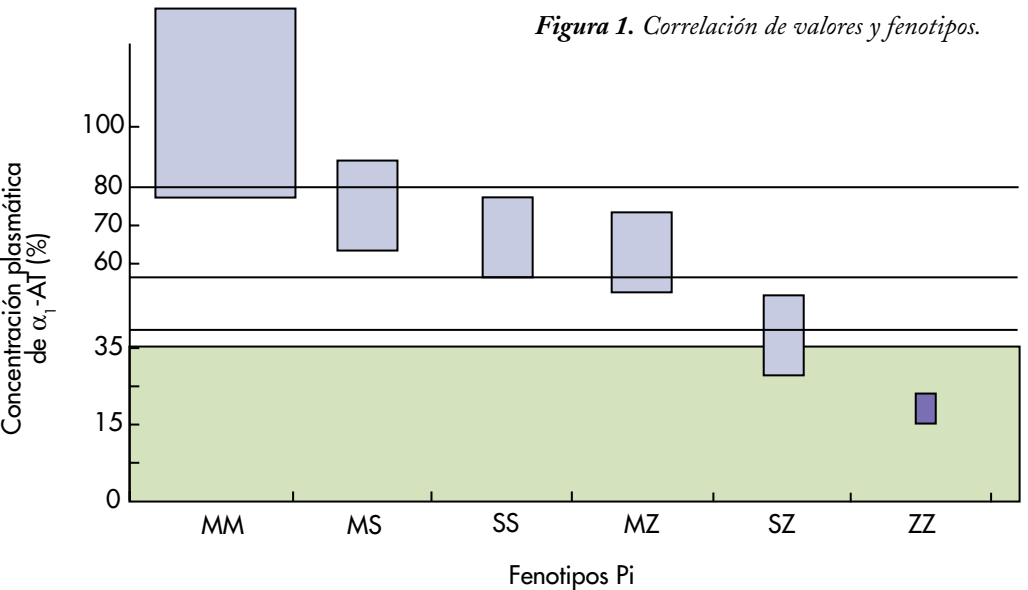
**Tabla 1.** Fenotipos de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT), frecuencia poblacional, concentración de  $\alpha_1$ -AT y riesgo asociado de enfermedad hepática y pulmonar

Fenotipo	Concentración plasmática de $\alpha_1$ -AT		Riesgo de enfisema	Riesgo de hepatopatía
	mg/dl*	$\mu$ mol		
MM	103-200	20-39	No	No
MS	100-180	19-35	No	No
SS	70-105	14-20	No	No
MZ	66-120	13-23	Posible aumento ligero	Aumento ligero
SZ	45-80	9-15	Aumento ligero (20-50%)	Aumento ligero
ZZ	10-40	2-8	Riesgo alto (80-100%)	Riesgo alto
Null	0	0	Riesgo alto	No

\*Valores obtenidos por nefelometría.  
Un valor de  $\alpha_1$ -AT inferior a 80 mg/dl (15  $\mu$ mol) se asocia a un riesgo incrementado de enfisema pulmonar.  
Reproducido con autorización de Vidal et al<sup>4</sup>.

yúsculas que corresponden a los alelos y se asignan según la movilidad electroforética. Dentro de las variantes normales, la más frecuente es la M. Por tanto, la mayoría de la población tiene un fenotipo MM (76%)<sup>3</sup>. En España y Portugal es bastante frecuente el alelo S, que sólo es parcialmente deficiente, y no se ha demostrado que los individuos SS, que tienen un menor nivel de  $\alpha_1$ -AT, presenten un riesgo mayor de enfisema. Tampoco los fenotipos heterocigotos MS tienen un riesgo mayor (tabla 1)<sup>4</sup>. Las variantes deficientes son menos frecuentes que las normales, pero representan el grupo de más interés clínico. La más común es la Z, en la que una lisina reemplaza a la glutamina de la posición 342 de la molécula. Los

homocigotos ZZ tienen una reducción muy importante de los valores de  $\alpha_1$ -AT en sangre y en alvéolos y la capacidad antiproteolítica está muy disminuida<sup>5</sup> (fig. 1). El alelo Z se encuentra limitado casi exclusivamente a la población blanca y es prácticamente inexistente en otras poblaciones de origen no europeo. También se hallan diferencias geográficas en la prevalencia de la mutación Z en forma de un gradiente norte-sur. Esta mutación es más frecuente en Escandinavia (frecuencia génica de 0,023 en Suecia y Dinamarca) que en los países mediterráneos (0,015 en España). Con estas cifras podemos estimar un número de homocigotos PiZZ que oscila entre 1/1.600 en Escandinavia y 1/4.500 en España e Italia<sup>6</sup>.



## Clínica

### Afectación hepática

La enfermedad hepática en los niños se presenta en forma de hepatitis colostásica, afecta entre un 10 y un 20% de los homocigotos ZZ, y se produce por acumulación de agregados de polímeros de la variante Z de  $\alpha_1$ -AT en los hepatocitos. Al cabo de unos meses, la ictericia desaparece, aunque puede persistir la alteración de las pruebas hepáticas durante años, y muy raramente durante la edad adulta. Un 10% desarrolla una enfermedad hepática con evolución a cirrosis<sup>7</sup>. El déficit de  $\alpha_1$ -AT con fenotipo ZZ se detecta en el 14-29% de los niños con hepatitis neonatal<sup>8</sup>.

En los adultos, la afectación hepática es infrecuente y se puede presentar como una cirrosis hepática que a veces también se asocia a hepatocarcinoma. No siempre existe el antecedente de enfermedad hepática neonatal.

### Afectación respiratoria

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los homocigotos ZZ son las respiratorias, y son causadas por las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de  $\alpha_1$ -AT, insuficientes para proteger el tejido conectivo pulmonar de los efectos destructivos de las proteasas. Los síntomas debidos al enfisema pulmonar prácticamente sólo aparecen en la edad adulta y, desde el punto de vista respiratorio, el déficit de  $\alpha_1$ -AT puede considerarse una enfermedad propia del adulto y no de los niños.

## Repercusión pulmonar en los niños

Los pediatras tienden a incluir el fenotipo de  $\alpha_1$ -AT en el panel de pruebas para el estudio de síntomas pulmonares no explicados. Hay poca evidencia que apoye esta estrategia, aunque es teóricamente posible que una enfermedad inflamatoria coexistente pueda empeorarse por un déficit de  $\alpha_1$ -AT, incluso en la infancia. Si se encuentra un déficit de  $\alpha_1$ -AT en un niño con síntomas pulmonares, no debe aceptarse como la causa subyacente del problema, sino que podría ser un factor que exacerbaba la progresión de la enfermedad<sup>9</sup>. Un estudio epidemiológico reciente confirma que el riesgo de desarrollar asma no está aumentando en los niños con fenotipo heterocigoto para  $\alpha_1$ -AT ni con concentraciones bajas de  $\alpha_1$ -AT, pero indica que los asmáticos con valores bajos de  $\alpha_1$ -AT son más propensos a desarrollar hiperrespuesta bronquial y una función pulmonar más reducida<sup>10</sup>.

Los mejores datos respecto a la repercusión respiratoria del déficit de  $\alpha_1$ -AT en los niños proceden de la cohorte de niños afectados de un fenotipo grave (PiZZ) e intermedio (PiSZ), seguida prospectivamente en Suecia tras ser diagnosticados mediante el cribado neonatal, y evaluados de forma periódica a diferentes edades<sup>11-15</sup>. Este cribado se realizó en el período entre 1972 y 1974 en 200.000 recién nacidos.

En este seguimiento, en los niños y adolescentes no se han observado manifestaciones clínicas respiratorias diferentes de las del grupo control de niños de la población general con que se han ido comparando.

A los 8 años de edad la frecuencia de asma o bronquitis sibilantes en los niños con déficit de  $\alpha_1$ -AT fue del 8% (no diferente de los controles)<sup>11</sup>.

En el seguimiento a los 16 años<sup>12</sup> en 145 niños, únicamente se observó una frecuencia mayor de episodios de neumonía en el año anterior en los PiSZ, respecto al grupo control, lo que pudo ser una coincidencia (ya que no se observó este dato a edades anteriores ni posteriores), pero no se observaron diferencias significativas en otras manifestaciones respiratorias. Un 10,7% de los PiZZ estaba afectado de asma y un 17,5% tenía historia de alguna bronquitis de evolución prolongada con tos durante más de 1 semana, pero estas frecuencias no fueron diferentes de las del grupo control<sup>12</sup>. Tampoco los adolescentes con déficit de  $\alpha_1$ -AT a los 18 años de edad mostraron diferencias en la aparición de síntomas respiratorios<sup>13</sup>.

Por otro lado, en el seguimiento de esta cohorte se ha comprobado que los niños y adolescentes afectados de déficit de  $\alpha_1$ -AT no muestran alteraciones significativas de la función pulmonar, encontrando valores normales de capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). No obstante, a los 16 años de edad, alguno de los niños, especialmente los que tenían síntomas de asma, presentó valores individuales aumentados de capacidad residual funcional (CRF) y volumen residual (VR), que no mejoraron con la administración de un broncodilatador, indicativos de atrapamiento aéreo irreversible<sup>12</sup>.

En el seguimiento a los 18 años de edad, se observaron algunas desviaciones marginales en algunas variables de función pulmonar<sup>13</sup>. Es posible que los primeros signos funcionales de enfisema se observen a los 18 años de edad, en que se puede apreciar alguna alteración en la capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>), la prueba de función pulmonar que mejor se correlaciona

## Lectura rápida



### Características moleculares

El fenotipo resulta de la expresión independiente de 2 alelos, heredados cada uno de un progenitor, y se expresa como inhibidor de las proteasas seguido de unas letras mayúsculas que corresponden a los alelos. La variante normal más frecuente es la M, por lo que la mayoría de la población tiene un fenotipo MM. El alelo S sólo es parcialmente deficiente. Los homocigotos ZZ tienen una reducción muy importante de los valores de  $\alpha_1$ -AT en sangre y en alvéolos, y la capacidad antiproteolítica muy disminuida.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los homocigotos ZZ son la hepatopatía en niños y en los adultos, las respiratorias. Estas últimas son causadas por las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de  $\alpha_1$ -AT, insuficientes para proteger el tejido conectivo pulmonar de los efectos destructivos de las proteasas, dando lugar al enfisema pulmonar.



## Lectura rápida



Los individuos con un fenotipo SZ son poco frecuentes (< 1%), tienen concentraciones de  $\alpha_1$ -AT cercanas al límite protector de 50 g/l, o del 35% del nivel en relación con el valor en los homocigotos MM, y cuando son fumadores presentan una prevalencia mayor de enfisema. Tienen un grado de afectación funcional menos acusado que los homocigotos ZZ. Los fenotipos MS y MZ son más frecuentes, con una prevalencia en poblaciones caucásicas de un 10 y un 3%, respectivamente. En la actualidad, hay una gran controversia sobre si confieren una mayor susceptibilidad que los MM en la producción de enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero no requieren controles ni tratamientos adicionales.

Los niños y los adolescentes con déficit de  $\alpha_1$ -AT (fenotipo ZZ y SZ) no muestran alteraciones significativas de la función pulmonar ni manifestaciones respiratorias. En la época de adultos jóvenes, el efecto del tabaco, y en menor grado de los contaminantes ambientales, puede actuar rápidamente para causar el inicio del enfisema clínicamente aparente, y la caída progresiva del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), que se puede observar a veces de forma temprana a los 25 años de edad, pero con más frecuencia entre los 25 y los 40 años.



con el enfisema, y en el cociente FEV<sub>1</sub>/CVF, signo de obstrucción bronquial, aunque, como hemos comentado, a esta edad no se observa una alteración significativa ni del FEV<sub>1</sub> ni de la CVF<sub>13</sub>. A los 18 años, sólo el 6% de los afectados de  $\alpha_1$ -AT fumaba, mientras que el 17% de la población general lo hacía. El subgrupo de adolescentes de 18 años con déficit de  $\alpha_1$ -AT que fumaban tenía peor función pulmonar que los no fumadores y más incidencia de bronquitis sibilantes y expectoración<sup>14</sup>.

Otros autores<sup>16</sup> estudiaron la CRF en un grupo de 28 niños afectados de déficit de  $\alpha_1$ -AT con enfermedad hepática, entre 2,4 y 16,5 años de edad (edad mediana, 5,7 años), comparados con un grupo de niños afectados de atresia de vías biliares y un grupo control. La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (el 111 frente al 99 y el 97%). Sin embargo, 4 de los niños con déficit de  $\alpha_1$ -AT (14%) tuvieron una CRF persistentemente aumentada, que no se normalizó con la administración de un broncodilatador compatible con hiperinsuflación persistente. Ninguno de estos niños tenía síntomas respiratorios.

Los datos de la cohorte sueca se han repetido también en el estudio de Wall et al<sup>17</sup>, que realizaron el seguimiento de una cohorte de 22 adolescentes (19 tenían 14-17 años; 2, 18 años, y uno, 12 años) diagnosticados mediante cribado neonatal, en Oregón, entre 1971 y 1974. Dos de los niños tenían una historia de asma leve, aunque ninguno de ellos estaba recibiendo medicación. Todos los niños tuvieron una función pulmonar, excepto los 2 con asma leve cuyos valores se normalizaron tras administrar un betaagonista. Estos autores habían estudiado previamente a esta cohorte a los 5 años de edad, y también encontraron valores normales de función pulmonar.

En resumen, los niños y los adolescentes con déficit de  $\alpha_1$ -AT no muestran alteraciones significativas de la función pulmonar, ni manifestaciones respiratorias. En la época de adultos jóvenes, el efecto del tabaco, y en menor grado de los contaminantes ambientales, puede actuar rápidamente para causar el inicio del enfisema clínicamente aparente, asociado a una caída progresiva del FEV<sub>1</sub>, que se puede observar a veces de forma temprana a los 25 años de edad, pero con más frecuencia entre los 25 y 40 años<sup>17</sup>.

De forma excepcional, se han descrito en la bibliografía 3 casos aislados de niños con manifestaciones clínicas de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, entre 7 y 13 años de edad, y hallazgos histológicos de enfisema panacinar<sup>18-20</sup>.

## Manifestaciones respiratorias en la edad adulta

En la juventud o en la edad media de la vida, aparecen los síntomas típicos de un enfisema, con disnea progresiva, tos y agudizaciones frecuentes y prolongadas. Por tanto, en muchos casos se hace difícil diferenciar estos síntomas de los de una EPOC, si no se piensa en solicitar la determinación de  $\alpha_1$ -AT. En las radiografías y en la TC aparecen hiperclaridad e hiperinsuflación de predominio basal, y no suelen observarse grandes bullas. Una cuarta parte de los casos tienen bronquiectasias asociadas<sup>21</sup>. En el estudio de función respiratoria, hay descenso del FEV<sub>1</sub>, aumento del volumen residual, reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono e hipoxemia al esfuerzo. Algunos pacientes tienen una prueba broncodilatadora positiva, con clínica de asma, que ensombrece el pronóstico.

Durante las agudizaciones de estos pacientes, se han observado cifras más elevadas de los marcadores inflamatorios interleucina 8 y leucotrieno B<sub>4</sub> que en las de EPOC sin déficit de  $\alpha_1$ -AT. Probablemente, esto ayudaría a explicar por qué las infecciones respiratorias de estos pacientes son más frecuentes, prolongadas y graves, y provocan una evolución más rápida hacia la invalidez y la muerte<sup>22</sup>.

La enfermedad progresa lentamente, aunque se acelera cuando hay muchas infecciones de vías bajas, inhalación de polvo y otros irritantes, y sobre todo cuando los pacientes son fumadores.

Los pacientes que son fumadores activos inician los síntomas mucho antes y su esperanza de vida se reduce sensiblemente, ya que la disnea se instaura entre los 30 y los 40 años, con una pérdida media anual del FEV<sub>1</sub> de 300 ml, y es probable que la muerte ocurra hacia los 50 años. En cambio, en los no fumadores, la disnea puede iniciarse hacia los 50 años, con una pérdida anual de 90 ml, similar a la de los fumadores susceptibles sin déficit de  $\alpha_1$ -AT, y la invalidez y la muerte se producirían hacia los 60-70 años<sup>23</sup>. Hay que tener en cuenta también que hay individuos PiZZ asintomáticos que provienen de estudios familiares o programas de cribado en que la expectativa de vida y el pronóstico no difieren mucho de la población general.

El déficit de  $\alpha_1$ -AT se debería considerar como una enfermedad sistémica, ya que, aparte de las afectaciones hepática y respiratoria, se ha demostrado que favorece la aparición de vasculitis sistémicas y paniculitis necrosantes<sup>24,25</sup>.



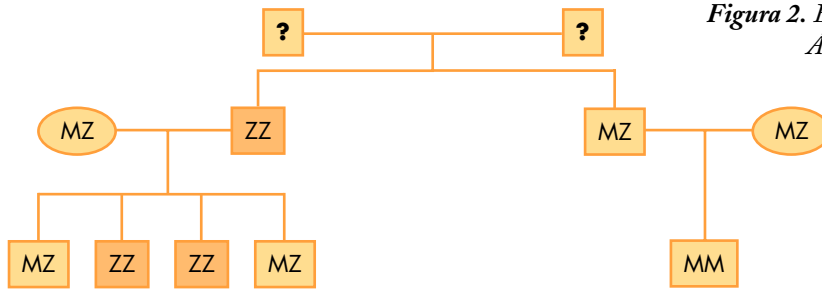


Figura 2. Estudio familiar.  
Árbol genealógico.

## Sospecha diagnóstica

El déficit de  $\alpha_1$ -AT debe sospecharse en los casos de ictericia neonatal y en cualquier paciente con cirrosis hepática de etiología desconocida, independientemente de la edad, en especial si hay una historia previa de ictericia o enfermedad hepática en la infancia.

También hay que sospecharlo en las personas con enfisema o EPOC, sobre todo si se desarrolla de forma temprana, tanto si son fumadores o no.

Siempre debe realizarse el estudio de los familiares consanguíneos de los pacientes ya conocidos, aunque estén asintomáticos (fig. 2).

Hay varias publicaciones con resultados contradictorios en relación con la asociación de asma con la presencia de alelos Z (homocigotos o heterocigotos)<sup>26</sup>. Sin embargo, diversos consensos (OMS<sup>27</sup>, ATS<sup>24</sup>) aconsejan solicitar valores de  $\alpha_1$ -AT a todos los asmáticos no atópicos.

Aunque es la enfermedad hereditaria más frecuente diagnosticada en adultos, el hecho de iniciarse de forma tan variada, con síntomas idénticos a una EPOC tabáquica, y que sólo la presenten el 1-2% de todos los enfisemas, hace que muchos médicos se olviden de solicitar las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ -AT en la mayoría de pacientes con EPOC, o no saben cómo realizar el diagnóstico o dónde o cómo remitirlos para confirmarlo. Esto provoca en todo el mundo un infradiagnóstico notable. En España se calcula un promedio de 10 años entre el diagnóstico de la EPOC y el del déficit, y en Estados Unidos este promedio es de 7,2 años.

Según los datos actuales del Registro Español de la enfermedad, en España se han diagnosticado poco más de 600 casos con fenotipo ZZ, lo que representa un 5% de los 12.000 casos que se calcula que debe haber en España. Estos mismos porcentajes de infradiagnóstico se registran en Estados Unidos o Reino Unido<sup>28</sup>.

La importancia del diagnóstico temprano de esta enfermedad se basa en que nos permite de forma más rápida hacer un esfuerzo especial en la deshabituación tabáquica, que es determinante en el pronóstico de estos pacien-

tes. También podemos tratar antes los síntomas del enfisema y de las agudizaciones, realizar los estudios familiares para diagnosticar otros casos y dar consejos genéticos. Además, se puede iniciar un tratamiento sustitutivo en los casos en que está indicado<sup>4</sup>.

También podemos tener una primera sospecha si en el proteinograma hay una ausencia o una disminución del pico de la alfa-1-globulina<sup>29</sup>.

## Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico tras la sospecha clínica, debe determinarse el valor de  $\alpha_1$ -AT en plasma, mediante nefelometría o inmunodifusión radial. Si los valores son bajos, para confirmar y completar el estudio, es preciso determinar el fenotipo mediante isoelectroenfoque en gradiente de pH. El resultado nos permitirá saber si se trata de un déficit grave, que suele presentarse con los fenotipos homocigotos ZZ, o variantes deficientes graves muy raras<sup>30</sup>, y que son los únicos que presentarán clínica pulmonar o hepática (fig. 3).

En los casos con discordancias entre cifras bajas de  $\alpha_1$ -AT con fenotipo normal (MM), debe hacerse un estudio del genotipo mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguida de la secuenciación directa del fragmento de ácido desoxirribonucleico amplificado de la molécula de  $\alpha_1$ -AT.

El diagnóstico prenatal se podría hacer mediante el estudio del fenotipo en sangre fetal obtenida por fetoscopia, aunque conlleva un riesgo elevado para el feto (pérdida del 5%), o preferiblemente estudiando el gen de la  $\alpha_1$ -AT en el líquido amniótico o en el cultivo de células amnióticas.

## Estudios genéticos en consanguíneos y en población general

Desde hace años, se discute la conveniencia de incluir el déficit de  $\alpha_1$ -AT en el cribado

## Lectura rápida



Los pediatras tienden a incluir el fenotipo de  $\alpha_1$ -AT en el panel de pruebas para el estudio de síntomas pulmonares no explicados. Hay poca evidencia que apoye esta estrategia. Si se encuentra un déficit de  $\alpha_1$ -AT en un niño con síntomas pulmonares, no debe aceptarse como la causa subyacente del problema, sino que podría ser un factor que exacerbara la progresión de la enfermedad.

De forma excepcional, se han descrito en la bibliografía 3 casos aislados de niños con manifestaciones clínicas de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, entre 7 y 13 años de edad, y hallazgos histológicos de enfisema.

En la juventud o en la edad media de la vida, aparecen los síntomas típicos de un enfisema, con disnea progresiva, tos y agudizaciones frecuentes y prolongadas. En las radiografías y en la tomografía computarizada aparece hiperclaridad e hiperinsuflación de predominio basal, y no suelen observarse grandes bullas. En el estudio de función respiratoria, hay un descenso del FEV<sub>1</sub>, un aumento del volumen residual, una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y una hipoxemia al esfuerzo.



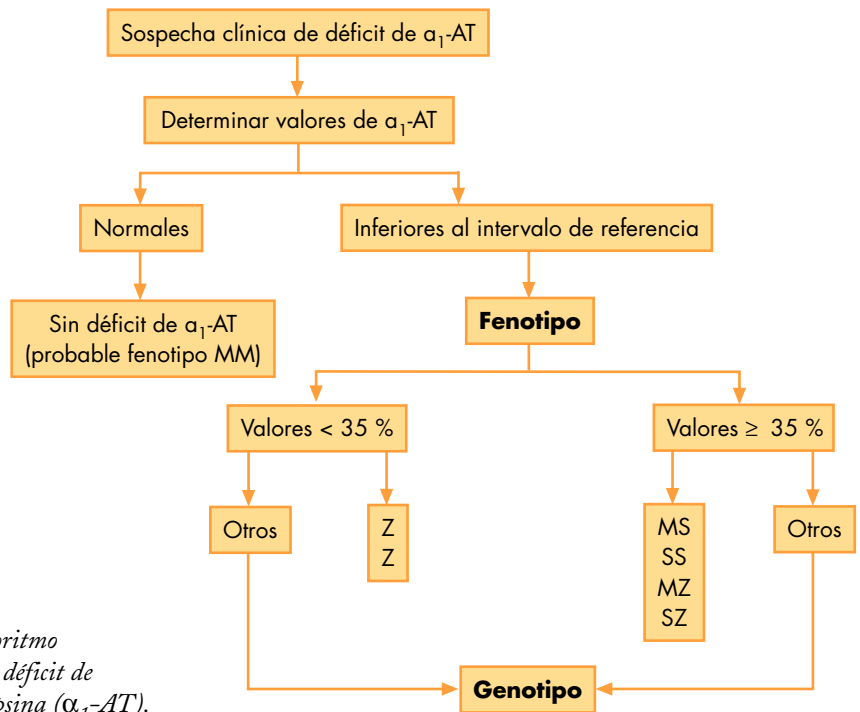
## Lectura rápida



### Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico tras la sospecha clínica, debe determinarse el valor de  $\alpha_1$ -AT en plasma, mediante nefelometría o inmunodifusión radial. Si los valores son bajos, para confirmar y completar el estudio, es preciso determinar el fenotipo.

La tendencia actual es no aconsejar cribados neonatales masivos. En cambio, sí que está indicado el estudio de todos los consanguíneos, adultos y niños, de los casos diagnosticados de déficit grave, sobre todo si son homocigotos ZZ, y también en todos los casos de enfermedad respiratoria crónica: EPOC, bronquiectasias y asma no atópica. El cribado también podría recomendarse a los 11-12 años, previo consentimiento informado.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico del déficit de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT).

neonatal de enfermedades metabólicas. Técnicamente, sería fácil, ya que hay experiencia suficiente en la determinación de valores de  $\alpha_1$ -AT y genotipo en gotas de sangre seca en papel secante<sup>31</sup>, con un 100% de especificidad y sensibilidad<sup>32</sup>.

Un efecto favorable de los programas de cribado neonatal sería la posibilidad de realizar intervenciones educativas en el hábito tabáquico en la familia, y en el déficit de  $\alpha_1$ -AT. De hecho, en los programas de cribado neonatal que se realizaron, en el seguimiento de las cohortes de afectados, se ha observado un índice de fumadores muy bajo entre las personas afectadas del déficit de  $\alpha_1$ -AT<sup>12,17</sup>. Los inconvenientes que se señalan son la no disponibilidad de un tratamiento y los posibles efectos psicológicos adversos en los padres y los hijos. Se ha descrito una alteración de la relación madre-hijo en la primera infancia, y un grado de ansiedad mayor en las madres que persiste 20 años después del cribado neonatal<sup>32</sup>. Otro inconveniente sería el mal uso que los empleadores o las compañías de seguros podrían hacer de esta información genética en personas asintomáticas<sup>33</sup>.

A partir de todas estas consideraciones, la tendencia actual es no aconsejar cribados masivos<sup>32</sup>. En cambio, sí que estarían indicados los estudios de todos los consanguíneos, adultos y niños, de los casos diagnosticados de déficit grave, sobre todo si son homocigotos ZZ, y también en todos los casos de enfermedad respiratoria crónica: EPOC, bronquiectasias y asma no atópica, principalmente<sup>24,27</sup>. El cribado también podría recomendarse a los 11-12 años, previo consentimiento informa-

do. Un inconveniente de hacerlo a esta edad sería la dificultad de convencer a las familias y a los adolescentes de que un resultado normal no se interprete como un riesgo bajo de las consecuencias nocivas del tabaco<sup>32</sup>.

## Riesgo de los heterocigotos

Los individuos con un fenotipo SZ son poco frecuentes (< 1%), tienen concentraciones de  $\alpha_1$ -AT cercanos al límite protector de 50 g/l, o del 35% del nivel en relación con el valor en los homocigotos MM<sup>34</sup>, y cuando son fumadores presentan una prevalencia mayor de EPOC. De todas maneras, tienen un grado de afectación funcional menos acusado que los homocigotos ZZ.

Los fenotipos MS y MZ son más frecuentes, con una prevalencia en poblaciones caucásicas de un 10 y un 3%, respectivamente. En la actualidad, hay una gran controversia sobre si confieren una susceptibilidad mayor que los MM en la producción de enfisema y EPOC<sup>35,36</sup>, pero no requieren controles ni tratamientos adicionales.

En 2 estudios transversales realizados en niños en edad escolar, se ha observado una influencia negativa del tabaquismo de los padres en algunos parámetros de función pulmonar: disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/CVF, y del flujo espiratorio forzado (FEF<sub>50</sub>) al 50% de la capacidad vital en los niños con un fenotipo MZ en relación con los MM<sup>37</sup>, y disminución del CVF, FEV<sub>1</sub>, y

FEF al 25-75% en los niños con valores bajos de  $\alpha_1$ -AT ( $\leq 116$  mg/dl)<sup>38</sup>.

## Tratamiento sustitutivo: fundamentos y efectividad

En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó para su uso el preparado de  $\alpha_1$ -AT procedente de plasma de donantes para tratamiento sustitutivo intravenoso, tras varios estudios, que demostraron que con la infusión de  $\alpha_1$ -AT se conseguían concentraciones elevadas de  $\alpha_1$ -AT en suero y líquido recuperado por lavado broncoalveolar, así como un aumento significativo y paralelo de la actividad antielastasa en ambos fluidos. El tratamiento se indica en pacientes mayores de 18 años, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y  $FEV_1 < 80\%$  y  $FEV_1/CVF < 70\%$ <sup>39-41</sup>.

Los estudios farmacocinéticos han permitido concluir que dosis de 120 mg/kg, a intervalos de 15 días entre las infusiones, mantienen valores protectores durante el 100% del tiempo<sup>42</sup>. Debido a la naturaleza del enfisema, se precisaría un número de pacientes y un tiempo de seguimiento muy prolongado para poder realizar un ensayo clínico controlado que evaluara su eficacia, por lo que las autoridades sanitarias de diversos países han autorizado el tratamiento sin disponer de ensayos clínicos definitivos.

El Registro de Estados Unidos (National Health Blood and Lung Institute [NHLBI] Registry) siguió a un total de 1.048 individuos, con y sin tratamiento sustitutivo, y observó que la edad, el  $FEV_1$  y el hecho de no recibir tratamiento sustitutivo se asociaban significativamente con la mortalidad. Los resultados existentes de cohortes amplias de pacientes con y sin tratamiento sustitutivo observan un efecto protector del tratamiento sustitutivo, especialmente en los pacientes con un  $FEV_1$  entre el 30 y el 60%<sup>43,44</sup>.

## Registro de pacientes con déficit de $\alpha_1$ -AT

Debido a la escasa prevalencia de déficit de  $\alpha_1$ -AT, surgió la necesidad de acumular información derivada del estudio de grupos de pacientes con esta enfermedad. En este sentido, el Registro Danés se fundó en 1978 e incluye a más de 500 individuos; en Suecia, el Regis-

tro se fundó en 1991 y cuenta con más de 700 casos. El alemán, que se inició en 1989, recoge información de más de 1.300 pacientes de 25 centros y el NHLBI Registry, iniciado en 1988, incluye a más de 2.000 pacientes procedentes de 37 centros de Estados Unidos y Canadá.

El Registro Español se inició en 1993 y en la actualidad incluye a unos 600 pacientes procedentes de todas las comunidades autónomas. Es uno de los registros constituyentes del Registro Internacional<sup>45,46</sup>.

En 1997, se constituyó el  $\alpha_1$ -AT Deficiency International Registry, como una iniciativa europea auspiciada por la ERS, y que, junto a países europeos como el Reino Unido, Suecia, Dinamarca, los Países Bajos, España, Italia, Suiza y Alemania, incluye también representantes de Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica y Canadá. Actualmente, cuenta con más de 2.000 pacientes registrados. Es posible que este registro sea la plataforma de iniciativas destinadas a conocer mejor la historia natural de la enfermedad y, tal vez, estimular la realización de ensayos clínicos definitivos sobre la eficacia del tratamiento sustitutivo.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Tavis J. Structure, function and control of neutrophil proteinases. *Am J Med.* 1988;84:37-43.
2. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand.* 1964;175:197-205.
3. Vidal R, Miravittles M, Jordi R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1996;107:211-4.
4. ●● Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
5. Cristal RG. The alpha-1-antitrypsin gene and its deficiency states. *Trends Genet.* 1989;5:411-7.
6. Blanco I, Fernández E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet.* 2001;60:31-41.
7. Sveger T. The natural history of liver disease in alfa-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:847-51.
8. Vidal R, Buti M. Déficit de alfa-1-antitripsina. En: *Neumología y Gastroenterología. Puntos de encuentro.* Barcelona: JR Prous; 1995. p. 37-54.
9. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child.* 2001;85:2-5.
10. Von Ehrenstein OS, Maier EM, Weiland SK, Carr D, Hirsch T, Nicolai T et al.  $\alpha_1$ -antitrypsin and the prevalence and severity of asthma. *Arch Dis Child.* 2004;89:230-1.
11. Sveger T. Prospective study of children with alpha 1-antitrypsin deficiency: eight-year-old follow-up. *J Pediatr.* 1984;104:91-4.
12. ● Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1995;83:1170-3.

## Lectura rápida

### Tratamiento sustitutivo

El preparado de  $\alpha_1$ -AT procedente de plasma de donantes se utiliza para tratamiento sustitutivo intravenoso y está indicado en pacientes mayores de 18 años, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y  $FEV_1 < 80\%$  y  $FEV_1/\text{capacidad vital forzada} < 70\%$ .

### Registro de la enfermedad

El Registro Español se inició en 1993, y en la actualidad incluye unos 600 pacientes procedentes de todas las comunidades autónomas. Es uno de los registros constituyentes del Registro Internacional.

## Bibliografía recomendada

**American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Resp Crit Care Med. 2003;168:818-900.**

*Revisión muy amplia de todos los aspectos relacionados con el déficit de alfa-1-antitripsina elaborada por un comité de expertos de las sociedades respiratorias americana y europea.*

**Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Arch Dis Child. 2001;85:2-5.**

*Revisión de los aspectos pediátricos relacionados con el déficit de alfa-1-antitripsina.*

**Sveger T, Thelin T. A future for neonatal alpha-1-antitrypsin screening? Acta Paediatr. 2000;89:628-31.**

*El autor, responsable del programa de cribado neonatal realizado en Suecia, analiza los pros y los contras del desarrollo de un programa de cribado neonatal para el déficit de alfa-1-antitripsina.*

**Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.**

*Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina.*

13. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Clinical features and lung function in 18-year-old adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr. 1995;84:815-6.
14. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr. 1998;87:1120-4.
15. Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects. Lung, liver and protease/protease inhibitor studies. Chest. 2005;128:2076-81.
16. Hird MF, Greenough A, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Hyperinflation in children with liver disease due to alpha-1-antitrypsin deficiency. Pediatr Pulmonol. 1991;11:212-6.
17. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. J Pediatr. 1990;116:248-51.
18. Talamo RC, Levison H, Lynch MJ, Hercz A, Hyslop NE Jr, Bain HW. Symptomatic pulmonary emphysema in childhood associated with hereditary alpha-1-antitrypsin and elastase inhibitor deficiency. J Pediatr. 1971;79:20-6.
19. Houstek J, Copova M, Zapletal A, Tomasova H, Samanek M. Alpha 1 antitrypsin deficiency in a child with chronic lung disease. Chest. 1973;64:773-6.
20. Glasgow JF, Lynch MJ, Hercz A, Levison H, Sass-Kortsak A. Alpha 1 antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. Am J Med. 1973;54:181-94.
21. Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status characteristics in alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). Chest. 2002;122:1247-55.
22. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of COPD in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1968-75.
23. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function and alpha-1-antitrypsin deficiency. Lancet. 1985;1:152-4.
24. ●● American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Resp Crit Care Med. 2003;168:818-900.
25. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin: more than just deficiency. Thorax. 2004;59:363-4.
26. Miravittles M, Vila S, Vidal R. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. Respir Med. 2002;96:186-92.
27. ● McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Alpha 1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO. 1997;75:397-415.
28. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? Med Clin (Barc). 2004;123:778-9.
29. Miravittles M, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Torrella M, Pegri D, Vidal R. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 1998;34:536-40.
30. Jardí R, Rodríguez-Frías F, Casas F, Cotrina M, Vidal R, Miravittles M, et al. Caracterización molecular de 2 variantes deficientes de alfa-1-antitripsina: Pipalermo y Pilovel. Med Clin (Barc). 1997;109:463-6.
31. De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vila S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Programa de cribado para el déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. Arch Bronconeumol. 2003;39:8-12.
32. Sveger T, Thelin T. A future for neonatal alpha-1-antitrypsin screening? Acta Paediatr. 2000;89:628-31.
33. Strange C, Moseley MA, Jones Y, Schwartz L, Xie L, Brantly ML. Genetic testing of minors for alpha-1-antitrypsin deficiency. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:531-4.
34. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med. 1987;316:1055-62.
35. Blanco I, Fernández E. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. Respir Med. 2001;95:109-14.
36. Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PiS allele and COPD: a meta-analysis. Eur Respir J. 2005;26:67-76.
37. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Dell'Orco V, Pistelli R, Massi G, et al. Passive smoking and lung function in alpha-1-antitrypsin heterozygote children. Thorax. 2003;58:237-41.
38. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Maier E, Hirsch T, Carr D, Schaal E, et al. Lung function of school children with low levels of alpha-1-antitrypsin and tobacco smoke exposure. Eur Respir J. 2002;19:1099-106.
39. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Cristal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. JAMA. 1988;260:1260:1259-64.
40. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. Eur Respir J. 1988;1:428-33.
41. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 1994;30:479-84.
42. Vidal R, Drobnic ME, Sala F, Padullés N, Montoro JB, Jardí R, et al. Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. Arch Bronconeumol. 2006;42:373-5.
43. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. Thorax. 2004;59:708-12.
44. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:49-59.
45. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. Respir Med. 1998;92:1181-7.
46. Wencker M, for the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency. New formation of the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency as a joint database of multiple national registries. Eur Respir J. 1998;12 Suppl 28:382s-3s.