

Aspectos preventivos en la deficiencia de alfa-1-antitripsina

M. GARCIA FUENTES*, M.L. LORENZO** y J. M. ORTIZ MELON**

La deficiencia en alfa-1-antitripsina (AAT), es una de las alteraciones metabólicas letales de carácter hereditario más frecuente en los individuos de procedencia europea. En un reciente estudio que hemos realizado en población española, la incidencia del déficit de AAT (fenotipos PI Z y Pi SZ), analizada mediante screening neonatal, ha resultado ser del $2,08 \pm 0,72$ por mil recién nacidos (1,2).

La asociación entre el déficit de AAT y la aparición de enfisema pulmonar hacia la tercera década de la vida fue descrita por primera vez en 1963 por Laurell y Erikson (3), habiéndose demostrado posteriormente el papel patogénico de la elastasa leucocitaria como responsable de la destrucción de elastina pulmonar en los individuos deficitarios (4). Con niveles de AAT plasmática inferiores a 80 mg/dl, que son los que presentan los individuos Pi null, Pi ZZ y algunos Pi SZ, existe un marcado riesgo de que se produzca la complicación pulmonar (5). Aproximadamente el 50 % de estos individuos fallecen a los 50 años y el 85 % de estos individuos a los 60 (5). En 1969, Sharp (6) describió la asociación entre el déficit de AAT y la afectación hepática, cuya patogenia parece estar en relación con el depósito de la variante proteica Z en el retículo endoplásmico, aunque sin duda existen otros factores condicionantes probablemente de tipo constitucional (7). La afectación hepática suele presentarse en el período neonatal en

forma de colostasis, siendo mucho menos frecuente que la complicación pulmonar y habitualmente de carácter reversible.

Desde los primeros estudios clínicos (8), se estableció el papel condicionante en la aparición del enfisema pulmonar del humo del tabaco, el cual disminuye la actividad antielastolítica de la AAT al oxidar la zona activa de la enzima localizada en el aminoácido metionina 358 (9). Un individuo con déficit de AAT que evite el humo de tabaco, puede retrasar considerablemente o incluso evitar la aparición del enfisema. En este sentido, en un estudio realizado en un grupo de ancianos, hemos encontrado un individuo Pi SZ y otro Pi ZZ de 60 y 75 años respectivamente, que no presentaban alteraciones pulmonares (10). Estos dos individuos no habían fumado durante toda su vida.

No existen en la actualidad posibilidades de prevenir la afectación hepática, cuya forma grave es muy poco frecuente (1). Actualmente es posible el diagnóstico prenatal de la deficiencia de AAT (11) cuya indicación se plantearía exclusivamente en aquellos casos en los que hubiera nacido previamente un niño con déficit hepático, ya que existe un 80 % de posibilidades de que un nuevo hermano con déficit de AAT presente una evolución semejante (12). Los buenos resultados que se están obteniendo en los trasplantes hepáticos realizados en casos de cirrosis por déficit de AAT (13), hacen cada vez más dudo-

* Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

** Departameno de Biología Molecular.

Facultad de Medicina. Hospital Valdecilla. Santander.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

sa la indicación del aborto preventivo en esta metabolopatía.

Las posibilidades actuales de prevención en la deficiencia de AAT, se concretan fundamentalmente en la frecuente complicación pulmonar que aparece en la edad adulta. Desde un principio, las medidas preventivas se centraron en evitar precozmente el humo del tabaco, siendo éste el objetivo planteado en dos experiencias de screening neonatal de esta metabolopatía que, a principios de la década de los 70 fueron realizadas en Suecia y en Estados Unidos (14, 15). En ambos casos el material utilizado para la detección de los recién nacidos con déficit de AAT, consistió en las muestras de sangre desecadas en papel de filtro que se emplean habitualmente para la detección de fenilcetonuria. Las metodologías utilizadas en ambos estudios no se mostraron absolutamente eficaces para detectar todos los niños deficitarios, existiendo un importante porcentaje de falsos negativos. Por otra parte, en el screening neonatal realizado en Suecia, fueron observadas reacciones psicológicas adversas en los padres y alteraciones en la relación padres-hijos, por lo que el screening fue suspendido, iniciándose un estudio sistemático de las consecuencias psicológicas que en el ámbito familiar podía haber provocado el screening neonatal (16, 17). Mediante este estudio se demostró que un elevado porcentaje de padres manifestaban reacciones emocionales negativas (inquietud, ansiedad), en relación a la notificación de que su hijo presentara un déficit de AAT. Posteriormente (18) han sido revisados los resultados de estos estudios y se considera que estas reacciones adversas son básicamente las que se producen en otros screenings neonatales, especialmente en aquellos en los que no existe una intervención específica. Para algunos autores (19), estas reacciones por sí solas no parecen argumentos suficientes para no realizar

un screening neonatal. De hecho, la mayor parte de los padres de los niños con déficit de AAT detectados en el screening neonatal realizado en Suecia, consideraron positivo el conocimiento de que su hijo presentaba la deficiencia enzimática. Semejante ha sido la respuesta de los padres de los niños con déficit de AAT que hemos detectado en el screening de esta deficiencia que hemos realizado en recién nacidos procedentes de las Comunidades de Cantabria, Castilla-León y País Vasco (1).

Durante los últimos años numerosos trabajos han aportado más datos que demuestran la conveniencia de evitar el tabaquismo en los individuos con déficit de AAT con el fin de prevenir el enfisema pulmonar. Asimismo, en la actualidad existen posibilidades de administrar un tratamiento sustitutivo con AAT exógena, habiéndose obtenido un preparado de la enzima procedente de plasma humano, que al ser tratado mediante precipitación y sometido a cromatografía de intercambio iónico y calor, no presenta riesgo de transmisión de enfermedades virales (20). Este preparado de AAT, administrado a la dosis de 60 mg/kg con una periodicidad semanal, consigue mantener a los individuos deficientes en AAT con unos niveles plasmáticos de la enzima capaces de evitar la aparición del enfisema. Existen asimismo otras posibilidades de administración de AAT más cómodas como son la administración mensual de una dosis más elevada o bien la administración diaria de la enzima por vía respiratoria a través de aerosol (21, 22). La administración exógena de la AAT fue autorizada en Estados Unidos en el año 1987, habiéndose realizado hasta la fecha varios ensayos clínicos con resultados muy alentadores.

La tecnología del DNA recombinante ha abierto otras importantes perspectivas terapéuticas en la deficiencia de AAT. Mediante estas tecnologías, se ha

conseguido producir en cultivos de *E. coli* y levaduras, una AAT semejante a la humana, que funciona eficazmente como inhibidor de la elastasa leucocitaria (23). Sustituyendo la metionina 358, que es el residuo funcionalmente activo de la enzima, por valina, alanina o leucina, se consigue una resistencia a la inactivación por oxidación, lo cual es muy importante en determinadas situaciones. La falta de las cadenas laterales de carbohidratos reduce considerablemente la vida media en la sangre de esta proteína por lo que debe ser administrada directamente en el tracto respiratorio mediante aerosol.

Como quiera que la acción de la AAT inhibiendo la elastasa leucocitaria se realiza en el medio extracelular, la prevención del enfisema mediante terapia génica es, conceptualmente, un objetivo fácil de conseguir. Esencialmente consiste en insertar el gen de la AAT con elementos que controlen su síntesis, en células que normalmente no producen AAT, e implantar dichas células productoras de la enzima en individuos con déficit. En este sentido, en el modelo experimental realizado por Garver y cols. (24), el gen responsable de la síntesis de AAT, se introdujo en fibroblastos mediante un retrovirus que actúa como vector. Posteriormente los fibroblastos fueron implantados en la cavidad peritoneal de ratones, funcionando como trasplantes hepáticos productores de AAT. La aplicación de estas técnicas a la clínica humana es posible, y su realización en la práctica no parece lejana.

Un aspecto interesante a destacar es que las dificultades técnicas para la realización del screening neonatal que fueron detectadas en los estudios realizados en Suecia y Estados Unidos, pueden ser obviadas en la actualidad, sobre todo empleando la tecnología del DNA recombinante y más específicamente la reacción en cadena de la polimerasa

que permite realizar el genotipo de AAT a partir de una mínima cantidad de DNA (25).

Los argumentos anteriormente expuestos, nos parecen suficientes para recomendar un screening del déficit de AAT en los niños, con el fin de que aquellos que lo presentaran pudieran beneficiarse de las medidas preventivas y terapéuticas que han sido expuestas, la primera de las cuales deberá ser eliminar el humo del tabaco del ambiente familiar. Asimismo, en el caso de aparición de enfisema en edades posteriores, el conocimiento de la existencia del déficit de AAT permitirá realizar un tratamiento sustitutivo de AAT precoz, evitando que se produzca un estado avanzado de afectación pulmonar que habitualmente es irreversible y conduce al fallecimiento a corto plazo. Por otra parte, existe la posibilidad de que los niños que actualmente fueran diagnosticados de déficit de AAT, pudieran ser sometidos en un futuro próximo a un procedimiento de terapia génica.

En cuanto al momento de realización del screening, éste deberá ser realizado a una temprana edad y en cualquier caso antes de la adolescencia, en la que existe el riesgo de adquirir el hábito del tabaco. Actualmente se dispone de las gotas de sangre desecada para el diagnóstico de la fenilcetonuria de la mayor parte de los recién nacidos, y éste es un material útil para el diagnóstico de la deficiencia de AAT, por lo que el screening neonatal estratégicamente es fácil de organizar. En cualquier caso, y a partir de la experiencia que hemos obtenido en el screening neonatal de la deficiencia en AAT que hemos realizado, nos parece conveniente que la comunicación a los padres del déficit de AAT se haga a través del pediatra encargado del cuidado del niño. Creemos que esta medida disminuiría las posibilidades de crear ansiedades en los padres y daría un mayor

protagonismo al pediatra general, que en definitiva es quien a lo largo de los años va a ser el responsable de la vigi-

lancia del niño y de que se mantengan las medidas preventivas establecidas.

BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ GRANDA: *Estudio mediante screening neonatal de la incidencia del déficit de alfa-1 antitripsina en población española*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. 1989.
- GARCIA FUENTES M., MADRIGAL V., ALONSO J., LOZANO M. J., ALVAREZ GRANDA J. L.: *Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in newborns infants in Spain*. *Pediatric Research*, 1990; 28: 300.
- LAURELL C. B., ERIKSSON S. A.: *The electrophoretic alpha1 globulin pattern of serum in alpha1 antitrypsin deficiency*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1963; 15: 132-140.
- JANOFF A., SCHERER J.: *Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. Elastolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes*. *J. Exp. Med.* 1968; 128: 1137-1151.
- BUIST A. S.: *Alpha-1 antitrypsin deficiency. Diagnosis, treatment and control. Identification of patients*. *Lung* 1990, (suplemento): 543-551.
- SHARP H. L., BRIDGES R. A., KRIVIT W., FREIER E. F.: *Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder*. *J. Lab. Clin. Med.* 1969; 73: 934-939.
- DOHERTY D. G., DONALDSON P. T., WHITEHOUSE D. B., DUTHIE A., HOPKINSON D. Q., MOWAT A. P.: *HLA phenotypes and gene polymorphisms in juvenile liver disease associated with alpha1 antitrypsin deficiency*. *Hepatology* 1990; 12: 218-223.
- LARSSON C.: *Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency*, *Pi Z. Acta Med. Scand.* 1978; 204: 345-351.
- JANUS E. D., PHILLIPS N. T., CARRELL R. W.: *Smoking, lung function and alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Lancet*. 1985; 152-154.
- SANCHEZ C.: *Fenotipos de alfa-1-antitripsina en una población de ancianos. Análisis de posibles correlaciones con patología crónica*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. 1988.
- ABBOT C. M., MCMAHON C. J., WHITEHOUSE D. B., POVEY S.: *Prenatal diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency using polymerase chain reaction*. *Lancet* 1988; 1: 763-764.
- GUSTAVSON, K. H.: *The prevention and management of autosomal recessive conditions. Main example: alpha-1 antitrypsin deficiency*. *Clin. Genet.* 1989; 36: 327-332.
- ESQUIVEL CO, MARINO IR, FIORAVANTI V, VAN THIEL DH: *Liver transplantation for metabolic disease of the liver*. *Gastroenterology clin. North Am.* 1988; 17: 167-175.
- SVEGER T.: *Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants*. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316-1321.
- O'BRIEN M., BUIST N., MURPHEY W.: *Neonatal screening for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *J. Pediatr.* 1978; 92: 1006-1010.
- THELIN T., MCNEIL T. F., ASPERGREN-JANSSON E., SVEGER T.: *Psychological Consequences of Neonatal Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 787-793.
- THELIN T., MCNEIL T. F., ASPERGREN-JANSSON E., SVEGER T.: *Psychological Consequences of Neonatal Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD)*. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 841-847.
- MCNEIL T. F., SVEGER T., THELIN T.: *Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha-1-antitrypsin experience*. *Thorax*. 1988; 43:505-507.
- WALL M., MOE E., EISENBERG J., POWERS M., BUIST N. Y BUIST A. S.: *Long-term follow-up of a cohort of children with alpha1 antitrypsin deficiency*. *J. Pediatr.* 1990; 116: 248-251.
- GADEK J. E., KLEIN H., HOLLAND P., CRYSTAL R. G.: *Replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Clin. Res.* 1980; 28: 528-531.
- HUBBARD R., SELLERS S., CZERSHI D., STEPHENS I., CRYSTAL R.: *Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *JAMA* 1988; 260: 1259-1264.
- HUBBARD R., CRYSTAL R.: *Augmentation therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Eur Respir J Suppl.* 1990; (suplemento): 44-52.
- ROSENBERG S., VAN P. J., NAJARIN R. C., HALLEWELL R. A.: *Synthesis in yeast of a functional oxidation-resistant mutant of human alpha-1-antitrypsin*. *Nature*, 1984; 312: 77-80.
- GARVER R. I., CHYTIL A., COURTNEY M., CRYSTAL R. G.: *Clonal gene therapy: transplanted mouse fibroblast clones express human alpha-1-antitrypsin gene in vivo*. *Science* 1987; 237: 762-764.
- GRANDA C.: *Determinación de genotipos de alfa-1-globulina a partir de gotas de sangre desecada*. Proyecto de Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Univ. Cantabria. 1991.