

## Déficit de alfa-1 antitripsina. Aportación de un caso

J. B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, J. SÁNCHEZ MARTÍN, G. MATA FRANCO,  
A. AVELLANOSA ARNÁIZ, M. PINTO CEBRIÁN y L. LEÓN ARENCIBIA\*

**RESUMEN:** Los autores aportan un nuevo caso de déficit de Alfa 1 antitripsina (AT) que debutó con ictericia colostática en el período neonatal. Se comenta el fenotipo PiZZ de la paciente y el de sus padres. La evolución a los tres años de edad es aceptable, con una clínica casi normal, pero existe algún criterio bioquímico y anatomo-patológico de posible evolución hacia la cirrosis. **PALABRAS CLAVE:** DÉFICIT DE ALFA 1 AT. FENOTIPO PiZZ. EVOLUCIÓN IMPREVISIBLE.

**ALPHA 1 AT DEFICIENCY (SUMMARY):** The authors present an Alpha 1 AT deficiency in a female infant. She began with cholestatic icterus in her neonatal period. They comment the phenotype patient's PiZZ and her parents'. At three years old her evolution is good, with an almost normal clinic, but there are biochemical and anatomo-pathologic criteria of a possible evolution to cirrhosis. **KEY WORDS:** ALPHA 1 AT DEFICIENCY. PiZZ PHENOTYPE. UNFORESEENABLE EVOLUTION.

### INTRODUCCIÓN

La alfa 1 AT es una proteína que se comporta como el más potente inhibidor de las enzimas proteolíticas (tripsina, quimotripsina, elastasa, etc.) (1), protegiendo al hígado, a los pulmones y a otros órganos, de una agresión continuada (2). Su deficiencia predispone con diferente penetración a hepatopatías en la infancia y a enfisema pulmonar en el adulto joven.

Los primeros casos conocidos de déficit de alfa 1 AT, se publicaron en 1963 por LAURELL y ERIKSSON (3), al detectar en el plasma de cinco pacientes la ausencia de la banda correspondiente a la alfa 1 en el proteinograma. El estudio posterior de estos pacientes demostró la presencia de

neumopatía grave en tres de ellos. Pero fue SHARP (4) en 1969 quien estableció la relación entre déficit de alfa 1 AT y cirrosis juvenil.

Está codificada en dos alelos independientes situados en el mismo locus del cromosoma 14 (5). El alelo más común es el Pi-M (el 90 % de la población), el déficit está generalmente relacionado con los alelos Z y S, siendo raro el Pi nulo. Estudios realizados por BLANCO y cols. (6), encontraron una mayor frecuencia de fallecidos por sepsis meningocócica en los portadores de fenotipo diferentes al Pi MM. El trasplante hepático (7) y la detección prenatal (8, 9) del déficit de alfa 1 AT, son dos aspectos que van a cambiar en un futuro próximo la problemática de esta en-

Hospital General Yagüe de Burgos. Servicio de Pediatría.

\* Servicio de Anatomía Patológica.

tidad. Aportamos el caso de un lactante afecto de ictericia colostática en las primeras semanas de la vida, por déficit de alfa 1 AT, con el estudio familiar de su fenotípico Pi (Tabla I).

GPT U.I./l: 44; F. Alcalinas: 497 U.I.; Tasa de Alfa<sub>1</sub> AT: 30 y 69 mgrs./dl. en un par de determinaciones. Tiempo de Protrombina: 100 %. Otras determinaciones: LDH, alfafetoproteína (positiva), comple-

TABLA I. NIVELES DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

	PROPOSITUS	MADRE	PADRE	NORMALES
ALFA 1 AT	69	156	106	200-350 mg./dl.
CAPACIDAD DE INHIBICIÓN DE TRIP- SINA	0,15	0,90	0,60	0,85-1,41
FENOTIPO ALFA 1	ZZ	MZ	SZ	MM

#### CASO CLÍNICO

Lactante hembra, primer hijo de padres no consanguíneos. Parto a término, eutóxico, peso al nacer de 2,440 kgrs. Ingresa al mes de vida por presentar desde el nacimiento color ictérico de piel y mucosas, así como escasa ganancia ponderal. Lactancia artificial. A la exploración, se aprecia color ictérico de piel y mucosas. Mala nutrición con escasa cantidad de panículo adiposo, escasas masas musculares, se inician bolsas de tabaco en cara interna de muslos. Auscultación cardio-pulmonar normal. Abdomen con hepatomegalia de través y medio, se palpa punta de bazo. Genitales de aspecto normal.

#### EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma: 3.120.000 hematíes; 19,6 grs. de Hb; 29,4 % de Hto.; Bilirrubina total 4,39 mgrs./dl.; Directa: 3,5 mgrs./dl. Proteínas totales: 5,4 grs./dl. (Albúmina 60 %; Alfa<sub>1</sub> 2 %; Alfa<sub>2</sub>: 12 %; Beta: 10,5 %; Gamma: 15,5 %). Lípidos totales: 9,7 grs./dl.; Lipidograma: Hiperlipidemia, tipo II A. GOT: 91 U.I./l;

mento total 100. Ceruloplasmina 22 mgrs./dl.; Cultivos periféricos, exudados: Negativos. Antígeno Australia y Anticore y de superficie negativos. Serología Lúes, toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola: Negativos. Urea, glucemia, sodio, potasio, calcio, cloro: Normales. En heces se aprecia ausencia de pigmentos biliares.

Con el diagnóstico de síndrome colostático y déficit de Alfa 1 AT, se realiza laparoscopia y biopsia hepática. La Anatomía Patológica informa: Fibrosis e inflamación crónica de los espacios porta, colostasis intra y extrahepática, con ausencia de conductos biliares en algunos espacios porta, siendo todo ello compatible con el diagnóstico de atresia parcial de vías biliares intrahepáticas (Fig. 1). Posteriormente, de forma progresiva, desaparece paulatinamente la ictericia, apareciendo las heces coloreadas. Se la mantiene con dieta de protección hepática, pobre en grasas con aporte de vitaminas liposolubles.

Controlada periódicamente mantiene una normalidad clínica, con peso y talla en percentiles normales (P. 50), aunque persisten elevaciones de los enzimas hepáticos y marcada disminución de Alfa 1 AT.

A los 2 años de edad, se la practica nueva biopsia hepática en la que, además de los focos de fibrosis en espacios porta, se observa ligera inflamación crónica y marcada proliferación de conductos biliares en espacios porta, así como presencia de glóbulos hialinos PAS positivos diastasa resistentes intracitoplasmáticos característicos del déficit congénito de Alfa 1 AT (Fig. 2).

En la actualidad la paciente tiene 3 años, se encuentra asintomática, hepatomegalia de 1,5 traveses. Desde el punto de vista analítico, persisten elevaciones de enzimas hepáticas (GOT, GPT, F. Alcalinas, LHH) y marcada disminución de Alfa 1 AT.

Los portadores del fenotipo Pi-ZZ no presentaban signos clínicos ni bioquímicos de participación hepática. El curso clínico de los portadores del fenotipo Pi-ZZ con colostasis precoz es muy variable, la gran mayoría se recuperan de su fase colostática inicial, entrando en un período asintomático con alguna alteración bioquímica. La evolución hacia la cirrosis es uno de los hechos más controvertidos, pero parece estar relacionada con la existencia de algunos factores riesgo como: ictericia después de los seis meses de vida, esplenomegalia precoz, hepatomegalia dura, fibrosis portal y proliferación ductal (10, 11, 12). En nuestro caso se dan algunos de los criterios de riesgo, como la fibrosis portal, proliferación ductal

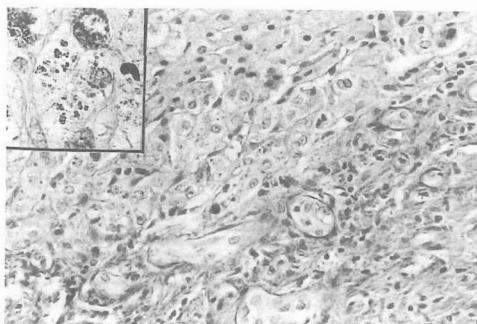


Fig. 1. Biopsia hepática tomada a los 2 meses de edad en la que se observa fibrosis portal y una marcada colostasis con disposición pseudoacinar de los hepatocitos (recuadro). No se observan inclusiones Pas positivas (Pas-diastasa 200 x-Recuadro 500 x)

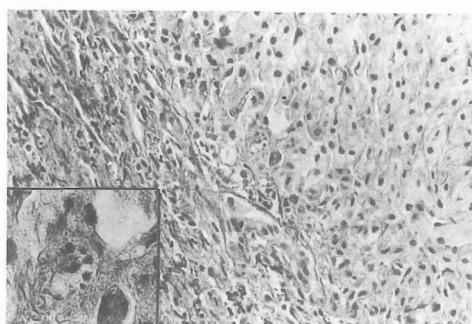


Fig. 2. Biopsia hepática tomada a los 2 años de edad. Se observa una clara disminución de la colostasis y se evidencian inclusiones globulosas Pas positivas diastasa resistentes en los hepatocitos periportales (centro y recuadro) (Pas diastasa 200 x-Recuadro 500 x)

## DISCUSIÓN

Nuestra paciente es portadora de un fenotipo Pi-ZZ, que desde un punto de vista clínico es uno de los de mayor importancia en los déficit de Alfa 1 AT, como demostró en sus estudios SVEGER (8), sobre 200.000 recién nacidos. Sin embargo, aproximadamente el 34 % de los lac-

y alteraciones enzimáticas a los tres años (GOT: 220; GPT: 482; GGT: 482; F.A.: 1386 U.I.).

Desde un punto de vista anatopatológico, en nuestra paciente, como suele ser la norma antes de las seis semanas de vida, no se detectaron las inclusiones intrahepatocitarias PAS positivas, ya que suelen ser mínimas en este período de la

vida, siendo evidentes sin embargo en la segunda biopsia (figura 2), cuando los depósitos de Alfa 1 AT quedan acumulados en el retículo endoplasmico (13).

La detección neonatal no es aún aconsejable de una forma rutinaria, debido a la gran cantidad de falsos positivos, a la baja incidencia de la enfermedad hepática o pulmonar en la infancia y a la ausencia de un tratamiento específico (9). Sin embargo puede ser útil en la madre gestante con otro hijo afecto.

En los pacientes Pi ZZ que evolucionan hacia la cirrosis, el trasplante hepático constituye el único método terapéutico definitivo, pues resuelve la insuficiencia hepática, normaliza las cifras de alfa 1 AT y convierte el fenotipo del paciente en el del donante. Algunos enfermos pueden beneficiarse de la anastomosis porto-cava que crea un equilibrio más favorable entre síntesis y excreción de la alfa 1 AT anómala (7, 14).

#### BIBLIOGRAFIA

- VÁZQUEZ MATA, G.; COROMINAS VILARDELL, A.: *Alfa<sub>1</sub> antitripsina. Fenotipos. Sus métodos de estudio y su importancia clínica.* Medicina Clínica, 1973; 61: 325-327.
- LATIMER, S.; SHARP, H.: *Déficit del Alfa<sub>1</sub> antitripsina en la infancia.* Current problems in Pediatrics, 1982; 2: 9-38.
- LAURELL, C. B.; ERIKSSON, S.: *The electrophoretic Alfa<sub>1</sub> globulin pattern of serum in Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency scand.* J. Clin. Lab. Invest., 1963; 15: 132.
- SHARP, H. L.; BRIDGES, R. S.; KRIVIT, W. et al.: *Cirrosis associated with Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency; previously unrecognized disorder.* J. Lab. Clin. Med., 1969; 73: 934.
- GARVER, R. I.; MORNEX, J. F.; NUKIWA, T.; BRANTLY, M.; COURTNEY, M.; LECOCO, J. P.; CRYSTAL, R. G.; *Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency and emphysema caused by homozygous inheritance of non-expressing Alfa<sub>1</sub> antitrypsin genes.* N. Eng. J. Med., 1986; 314: 762-766.
- RIUZ, C.; BLANCO QUIRÓS, A.; SOLÍS, P.; ALVAREZ GUIASOLA, J.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *Fenotipos Pi de Alfa<sub>1</sub> antitripsina y antiproteasas en la sepsis meningocócica.* An. Esp. Pediatr., 1983; 19: 268-278.
- HOOD, J.; KOEP, L.; PETERS, R.; SCHORER, G.; WEIL, R.; REDEKER, A.; STARZL, T.: *Liver transplantation for advance liver disease with Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency.* N. Engl. J. Med., 1980; 302: 272-275.
- SVEGER, T.: *Liver disease in Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants.* N. Engl. J. Med., 1976; 294: 1316-1321.
- O'BRIEN, M. L.; BUIST, N. R.; MURPHEY, W. H.: *Neonatal screening for Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency.* J. Pediatr.; 1978; 92: 1.006-1.009.
- NEBBIA, G.; HADCHOUEL, M.; ODIEVRE, M.; ALAGILLE, D.: *Early assessment of evolution of liver disease associated with Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency in childhood.* J. Pediatr., 1983; 102: 661-665.
- ERIKSSON, S.; CARSON, J.; VÉLEZ, R.; *Risk of cirrosis and primary liver cancer in Alfa<sub>1</sub> antitrypsin deficiency.* The N. Engl. J. Med., 1986; 314: 736-739.
- ODIEVRE, M.; MARTIN, J. P.; HADCHOUEL, M.; ALAGILLE, D.: *Déficit de Alfa<sub>1</sub> antitripsina y enfermedad hepática en niños. Fenotipos. Manifestaciones y pronóstico.* Pediatrics (Ed. esp.), 1976; 1: 74-78.
- MELLADO, M. J.; JARA, P.; VALVERDE, F.; DÍAZ, M. C.; FUENTES, E.; LARRAURI, J.; VÁZQUEZ, C.: *Lesión hepática por déficit de Alfa<sub>1</sub> antitripsina en la infancia.* An. Esp. Pediatr., 1986; 25: 5-12.
- STARZL, T. E.; FRANCAVILLA, A.; PORTER, K. A.; IWATSUKI, S.: *Inversión del depósito hepático de Alfa<sub>1</sub> antitripsina tras la anastomosis porto-cava.* Lancet (Ed. esp.), 1983; 3: 433-435.