

## Caso clínico

# Coagulopatía como presentación inicial de un déficit de alfa 1 antitripsina

C. LOBETE PRIETO, J. MAYORDOMO, S. JIMÉNEZ TREVIÑO, J.J. DÍAZ MARTÍN, C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

### RESUMEN

El déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad genética causada por la alteración del gen de un inhibidor de la proteasa de los neutrófilos localizado en el cromosoma 14. Su expresividad clínica es variable: hepatitis colestásica neonatal, ictericia, hipertransaminasemia o incluso cirrosis juvenil. El diagnóstico de sospecha se basa en la detección de niveles disminuidos de alfa-1 antitripsina y se confirma mediante fenotipificación de la proteína (electroforesis) y estudio genético.

Presentamos el caso de un lactante de mes y medio que presentó un gran hematoma en la zona de punción de una vacuna. La analítica demostró una alteración de la coagulación asociado a un patrón de hepatitis colestásica. Los niveles de alfa-1 antitripsina fueron de 54 mg/dl y un fenotipo Pi tipo SZ. Se trató con factor VII activado recombinante, suplementos de vitaminas liposolubles y ácido ursodesoxicólico con buena evolución.

La ictericia neonatal puede ser signo de colestasis por lo que debe determinarse la bilirrubina total y conjugada en todo neonato con ictericia persistente.

**Palabras clave:** Coagulopatía; Déficit de alfa 1 antitripsina; Hígado; Colestasis; Déficit de vitamina K; Niños.

### ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin is an inhibitor of the protease of the neutrophils. Alpha-1 antitrypsin deficiency is a genetic dis-

order caused by the alteration of the gene in chromosome 14 which codifies this protein. Clinical manifestations may vary: neonatal cholestatic hepatitis, jaundice, hypertransaminasemia or even childhood cirrhosis. Diagnosis is based on alpha-1 antitrypsin levels and it is confirmed by the phenotype of the protein (electrophoresis) and genetic study.

We describe the case of a six weeks old infant seen in our emergency department due to a haematoma surrounding a vaccine puncture point. Blood analysis revealed a coagulopathy associated to cholestatic hepatitis. The levels of alpha-1 antitrypsin were 54 mg/dl and the phenotype was Pi SZ. He was treated with recombinant factor VIIa, fat soluble vitamins and ursodeoxicolic acid, with a good evolution.

Neonatal jaundice may indicate cholestasis, so in a newborn with persistent jaundice a measurement of the serum total and conjugated bilirubin is mandatory.

**Keywords:** Coagulopathy; Alpha 1-Antitrypsin deficiency; Liver; Cholestasis; Vitamin K deficiency; Children.

### INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) es una enfermedad genética causada por la alteración en el cromosoma 14 del gen de un inhibidor de la proteasa de los neutrófilos<sup>(1)</sup>. La expresividad clínica es variable: hepatitis colestásica neonatal, ictericia, hipertransaminasemia o incluso cirrosis juvenil. La afectación pulmonar (enfisema panacinar)

*Correspondencia:* Dr. Carlos Lobete Prieto. C/ Joaquín Villa Cañal 3 3º I. 33006 Oviedo  
*Correo electrónico:* carloslobete@hotmail.com

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



Figura 1. Gran hematoma en muslo derecho.

aparece en la vida adulta<sup>(2)</sup>. El diagnóstico de sospecha se basa en la detección de niveles disminuidos de AAT y se confirma mediante fenotipificación de la proteína (electroforesis) y estudio genético. El único tratamiento curativo si existe afectación hepática grave es el trasplante hepático<sup>(3)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Lactante de un mes y medio que consulta por “reacción vacunal” exagerada en muslo derecho un día después de recibir la 2ª dosis de la vacunación anti-hepatitis B. Entre los antecedentes, destacable únicamente lactancia materna exclusiva y discreto tinte icterico mantenido desde los primeros días de vida, interpretado como síndrome de Arias. Primer hijo de padres sanos, no consanguíneos.

A la exploración destaca hematoma en torno a zona de punción en muslo derecho, muy aumentado de tamaño con respecto a muslo contralateral (Figs. 1 y 2). Tinte icterico, con hígado palpable 2 cm bajo reborde costal. Resto de la exploración física dentro de la normalidad.

En la analítica realizada al ingreso destaca una Hb de 8,3 g/dL, patrón colestásico (AST 101 U/L, ALT 83 U/L, GGT 67 U/L, bilirrubina total 10,85 mg/dL; bilirrubina directa 6,08 mg/dL) y marcado alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activado (147 y 289



Figura 2. Hematoma en muslo derecho con punto de inyección de la vacuna en su centro.

segundos respectivamente). Se administran vitamina K y factor VII activado recombinante, con rápida normalización del estudio de coagulación. Además se añade ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposolubles como tratamiento crónico.

Con el diagnóstico de coagulopatía por déficit de vitamina K se realiza estudio de hepatopatía, en el que se demuestra unos niveles de AAT de 54 mg/dL. El estudio electroforético del niño y ambos progenitores confirma la sospecha de déficit de AAT, resultando tanto padre como hijo un fenotipo Pi tipo SZ y la madre tipo MS. La biopsia hepática revela la presencia de colestasis moderada y marcada transformación gigante-celular sin glóbulos amilasa PAS positivos.

Es controlado actualmente de forma ambulatoria presentando una absoluta ausencia de síntomas y normalidad en las pruebas de función hepática.

## DISCUSIÓN

El déficit de AAT es una enfermedad genética autosómica codominante por alteración en el segmento cromosómico 14q 31-32.3<sup>(1)</sup>. La función de la AAT es proteger del daño pulmonar alveolar al ser el principal inhibidor de la proteasa de los neutrófilos que son reclutados en el pulmón durante infecciones o procesos inflamatorios, por lo que su déficit predispone al desarrollo de enfisema panacinar en la vida adulta. La clínica hepática se debe al acumulo de la AAT anormal polimerizada en el retículo endoplásmico del hepatocito y en el epitelio biliar aunque parece necesario un factor desencadenante aún por identificar<sup>(4,5)</sup>. Existen otros fenotipos que se caracterizan por unos niveles séricos bajos

de AAT debido a una deficiente síntesis, en los cuales no aparece daño hepático<sup>(6)</sup>. M es el alelo normal y S es la mutación más frecuente en España pero produce menos patología al secretarse en mayor cantidad con el consecuente menor acumulo hepático. Z es la mutación responsable de más del 95% de los casos de afectación hepática y pulmonar asociada a déficit de AAT. La frecuencia del alelo Z en España se estima en torno a 17 por cada mil y la del alelo S en torno a 104 por cada mil<sup>(7)</sup>.

Durante la infancia la clínica puede consistir en hepatitis colestásica neonatal, ictericia aislada en lactantes, hipertransaminasemia infantil o juvenil e incluso cirrosis (hasta en un 10% de los casos)<sup>(8)</sup>.

La clínica y su gravedad dependen fundamentalmente del fenotipo. Los individuos PiZZ son los de peor pronóstico con mayor y más precoz afectación hepática y pulmonar. En los individuos PiSZ como nuestro paciente la afectación hepática no es frecuente, si aparece lo hace en la época neonatal y tiene un excelente pronóstico a partir del año de vida<sup>(2)</sup>.

La enfermedad hemorrágica asociada al déficit de AAT aparece en los casos con colestasis, asociada con frecuencia a alimentación exclusiva con lactancia materna, sumándose un déficit en la absorción de las vitaminas liposolubles a la menor cantidad de vitamina K presente en la leche materna. A pesar del daño hepático los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) mejoran rápidamente con la simple administración de vitamina K intramuscular<sup>(4)</sup>. En nuestro paciente se administró factor VIIa recombinante ante el riesgo hemorrágico agudo en un lactante de tan corta edad.

La ictericia neonatal puede ser un signo de colestasis por lo que en cualquier lactante con ictericia persistente a las 2-4 semanas de vida debe determinarse la bilirrubina sérica total y conjugada<sup>(9,10)</sup>. Si existe hiperbilirrubinemia directa debe considerarse patológica e investigarse su etiología, puesto que patologías como la atresia de vías biliares se

benefician de una cirugía precoz (menos de 60 días de vida) y es necesario asegurar el crecimiento y el desarrollo en una etapa tan importante de los mismos mediante intervenciones nutricionales: dieta hipercalórica con mayor contenido en triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles. El ácido ursodesoxicólico mejora los parámetros bioquímicos de colestasis y su clínica<sup>(10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lai EC, Kao FT, Law ML, Woo SL. Assignment of the alpha 1-antitrypsin gene and a sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 385-92.
2. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65-74.
3. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 839-ix.
4. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85: 2-5.
5. Massi G. Pathogenesis and pathology of liver disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1996; 110: 251S-5S.
6. Lang T, Muhlbauer M, Strobel M, Weidinger S, Hadom HB. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin - a study on 48 pediatric patients. *Eur J Med Res* 2005; 10: 509-14.
7. Blanco I, Fernandez-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodriguez MC. Pi\*S and Pi\*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 761-5.
8. Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1997; 111: 123S-8S.
9. Pashankar D, Schreiber RA. Neonatal cholestasis: a red alert for the jaundiced newborn. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 : 67D-72D.
10. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 153-65.