

## Diagnóstico tardío de déficit de $\alpha$ -1-antitripsina

### *Delayed diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency*

P. Rodríguez<sup>1</sup>, A. Puga<sup>2</sup>, M.T. García-Sanz<sup>3</sup>, U. Calvo<sup>1</sup>, J.C. Taboada<sup>1</sup>, F.J. González-Barcala<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

El déficit de alfa-1 antitripsina (D-AAT) es una enfermedad genética, relativamente frecuente en poblaciones de origen europeo. Frecuentemente está infradiagnosticada, con largos retrasos entre el inicio de los síntomas respiratorios y el diagnóstico definitivo. El D-AAT puede diagnosticarse con la determinación de los niveles séricos de esta proteína, y, cuando están por debajo del rango normal debe ser confirmado con el fenotipo. El seguimiento correcto de la progresión de la enfermedad debe realizarse en todos los casos, ya que se asocia con mejor pronóstico.

Presentamos el caso de una mujer de 69 años, con infecciones respiratorias de repetición y sintomatología asmática. Los niveles de AAT estaban por debajo de la normalidad, confirmándose posteriormente el fenotipo ZZ.

El retraso diagnóstico de nuestra paciente parece reforzar la necesidad de alertar a los médicos sobre esta enfermedad, frecuentemente asociada con síntomas de asma o EPOC.

**Palabras clave.** Alfa-1 antitripsina. Asma. EPOC. Retraso diagnóstico.

#### ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AAT-D) is a genetic disease, relatively common in populations of European ancestry. AAT-D remains undiagnosed in many patients, and there are often long delays between the onset of respiratory symptoms and diagnosis.

AAT-D can be readily diagnosed by measurement of the serum or plasma protein level, which should be confirmed by assessing the genotype or protein phenotype when AAT levels are below the normal range.

Close monitoring for the development or progression of lung disease or liver disease is required, and can improve the prognosis.

We show the case of a 69 year old woman with recurrent respiratory infections and asthma symptoms. The serum levels of AAT were below the normal range, and ZZ genotype was confirmed.

The delayed diagnosis of our patient seems to emphasize the need to remind the doctors about AAT-D, frequently associated with asthma or COPD symptoms.

**Key words.** Alpha-1 antitrypsin. Asthma. COPD. Delayed diagnosis.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2011; 34 (1): 105-108*

1. Servicio de Neumología. Hospital de Pontevedra.
2. Departamento de Enfermería. Universidad de Santiago.
3. Servicio de Urgencias. Hospital do Salnés.

Recepción: 9 de noviembre de 2010

Aceptación provisional: 13 de diciembre de 2010

Aceptación definitiva: 26 de enero de 2010

#### Correspondencia:

Francisco Javier González Barcala  
Servicio de Neumología  
Hospital de Pontevedra  
Loureiro Crespo, 2  
36002 Pontevedra  
Tfno. 34-607819141  
E-mail: fgjbarcala@telefonica.net

## INTRODUCCIÓN

La  $\alpha$ -1-antitripsina (AAT) es una proteína plasmática con actividad antiproteasa, producida primariamente por los hepatocitos, que protege al tejido pulmonar de la destrucción por la elastasa<sup>1,3</sup>. El déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina (D-AAT) es una enfermedad genética que se manifiesta clínicamente con enfisema pulmonar<sup>3,4</sup>, cirrosis hepática y menos frecuentemente con paniculitis<sup>4</sup>. Es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes en el mundo, comparable en frecuencia con la fibrosis quística<sup>2,4</sup>. La prevalencia en la población general de Europa Occidental es aproximadamente de 1 por cada 2.500 personas<sup>4</sup>. Los dos alelos más comúnmente mutados en esta deficiencia son el PI S- y el PI Z- en el gen de la SERPINA I, que se hereda de forma autosómica recesiva<sup>1,4</sup>. La mayoría de las personas con enfermedad pulmonar o hepática son homocigotos para el alelo PI Z- o son heterocigotos PI SZ<sup>5</sup>. La exposición al humo del tabaco es el factor más importante en el desarrollo de la sintomatología pulmonar (EPOC) y el acortamiento de la esperanza de vida, aunque otros contaminantes ambientales también deben ser considerados<sup>1,3,5-7</sup>. Las manifestaciones clínicas pueden variar ampliamente entre los pacientes, que van desde estar asintomáticos hasta una enfermedad hepática o pulmonar grave<sup>3</sup>. El diagnóstico precoz del D-AAT es poco frecuente y se observa un retraso entre los primeros síntomas de la enfermedad y el diagnóstico inicial, a menudo unido a secuelas médicas y psicológicas<sup>2,7</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años que acude a la consulta por presentar infecciones respiratorias de repetición. La paciente no refiere alergias ni hábitos tóxicos, es hipertensa a tratamiento con amlodipino y presenta hipotiroidismo tratado con levotiroxina. Histerectomizada con doble anexectomía 20 años antes. Refiere una historia clínica de 10 años de evolución de infecciones respiratorias frecuentes, de predominio invernal aunque también presentes en verano, consistentes en tos, disnea, sibilancias y expectoración purulen-

ta. Refiere, además, ortopnea. En la exploración física presenta una auscultación cardíaca rítmica, sin soplos ni extratonos y una auscultación pulmonar con algún roncus aislado. En las extremidades se aprecian edemas perimaleolares. Se realiza espirometría con el siguiente resultado: FVC 67%; FEV1 56%; PEF 73%; FEV1/FVC 68%, prueba broncodilatadora positiva. La difusión pulmonar de gases está discretamente reducida, siendo del 72,6% del valor de referencia. En la radiografía de tórax se observa cifoescoliosis sin otras alteraciones. En la tomografía computarizada se observan áreas de enfisema y bronquiectasias en ambas bases, más evidentes en lóbulo medio. En el estudio analítico sanguíneo solamente se aprecia un déficit de AAT (30 mg/dl). Se realiza fibrobroncoscopia sin hallazgos significativos. Con estos resultados se realiza un fenotipo de AAT, que demuestra el tipo ZZ. Diagnosticada de asma y D-AAT, se instaura tratamiento para el asma con importante mejoría. Inicialmente no se realiza tratamiento sustitutivo del D-AAT, por mantener una función pulmonar aceptable.

## DISCUSIÓN

El déficit de AAT es una enfermedad genética que se hereda de forma autosómica recesiva de la que se conocen la mayoría de las variantes del gen que la provoca: SERPINA 1. El alelo normal se conoce como M, y tiene seis subtipos: M1-M6. M1 es el más frecuente, presente en aproximadamente el 95% de la población<sup>5</sup>. La variante asociada a manifestaciones clínicas más graves está en el alelo Z<sup>3,5</sup>. La mayoría de las personas con enfermedad pulmonar o hepática son homocigotas para el alelo Z- o son heterocigotos compuestos por los alelos S- y Z- (SZ). La combinación entre una deficiencia grave de AAT y ser fumador produce un aumento significativo del riesgo de desarrollar enfisema pulmonar<sup>5</sup>.

El D-AAT se observa raramente en la práctica clínica diaria y suele pasar desapercibido para el médico o ser diagnosticado de forma incorrecta<sup>4,7</sup>. De hecho, se sabe que existen individuos asintomáticos en la población general con D-AAT que no se diagnosticarán<sup>5</sup>. La edad media del diagnóstico de esta enfermedad se sitúa en 45,5  $\pm$  9,5 años y el intervalo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico final es de 8,3 $\pm$ 6,9 años<sup>2,3,7</sup>. El diagnóstico se realiza

más precozmente en varones que en mujeres<sup>2,7</sup>. Su asociación con el asma o el EPOC es frecuente, pero incluso en estos casos la sospecha diagnóstica se establece tardíamente, aunque parece estar mejorando en los últimos años<sup>2,3</sup>.

El retraso en el diagnóstico puede provocar el desarrollo de complicaciones, por lo que un diagnóstico temprano puede ocasionar algunos beneficios relacionados con un mejor tratamiento, identificación de familiares afectados o modificación de la actividad laboral<sup>3,7</sup>.

La *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) recomiendan hacer un screening de déficit de AAT a todos los pacientes sintomáticos con EPOC o adultos con asma con un patrón obstructivo al flujo aéreo que no es completamente reversible después de un tratamiento adecuado con broncodilatadores<sup>2,4</sup>. También se debe realizar un cribado en todos los recién nacidos con un trastorno de la coagulación o una ictericia neonatal prolongada. Finalmente se estudiarán todos los individuos con una cirrosis inesperada<sup>4</sup>.

Se demostró que existe una interrelación compleja entre la exposición al tabaco, el sexo, la AAT circulante, la función pulmonar y el estado inflamatorio sistémico. Es conocido que la AAT circulante está inversamente correlacionada con el FEV<sub>1</sub> en la población adulta, pero puede ser modificada por algunos factores como el tabaco o algunos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva<sup>1</sup>.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la menopausia y la AAT en la mujer, independientemente del tabaco y de la PCR. Esto puede ser debido a que las hormonas femeninas influyen en los niveles de AAT circulante y modifican la asociación entre la AAT y la función pulmonar<sup>1</sup>.

La exposición al humo del tabaco es el factor más importante para desarrollar una enfermedad pulmonar en estos pacientes<sup>3,6</sup>. Así, una menor exposición al tabaco está relacionada con una progresión más lenta de la enfermedad<sup>6</sup>.

Los pacientes con déficit de AAT pueden ser más vulnerables a los carcinógenos contenidos en el humo del tabaco que los que no tienen esta deficiencia. Por lo tanto, individuos portadores de 1 o 2 alelos deficientes son considerados de alto riesgo, incrementándose un 70% la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón. El déficit de AAT se asocia de forma significativa al adenocarcinoma, especialmente al broquioalveolar y al carcinoma de células escamosas. En fumadores se incrementa el riesgo del carcinoma de células escamosas y la presencia de EPOC aumenta la probabilidad de cáncer de células pequeñas<sup>8</sup>.

Las manifestaciones pulmonares del déficit de AAT incluyen el enfisema y la EPOC. El enfisema generalmente se desarrolla en la tercera o cuarta década y afecta a individuos fumadores, pudiendo aparecer en la quinta o sexta década en pacientes no fumadores. Existen dos mecanismos que contribuyen a desarrollar el enfisema. El primero, son los niveles séricos de AAT. Individuos con el fenotipo SZ y SS de media tienen niveles séricos más elevados de AAT que los individuos con fenotipo nulo o Z-. Así pues, se observa que en los fumadores o en portadores de la variante nula no producen AAT en su hígado por lo que desarrollan la enfermedad de forma más temprana. El segundo mecanismo se debe a la polimerización de la proteína (AAT), causada por la mutación del alelo Z. La transformación de la proteína en este polímero inactiva la función anti-proteínasa y también se convierte en un estímulo proinflamatorio, contribuyendo a acelerar la destrucción enzimática del tejido alveolar<sup>4</sup>.

Es difícil probar que otras manifestaciones pulmonares como las bronquiectasias, la bronquitis crónica y el asma estén asociados con el fenotipo homocigoto Z<sup>4</sup>.

Existen otras alteraciones genéticas menos conocidas, que están tan fuertemente relacionadas con el enfisema como la deficiencia de AAT. Por lo que en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes con enfisema se deben incluir la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la hepa-

titis autoinmune así como las infecciones víricas<sup>4</sup>.

Los pacientes con déficit de AAT sintomático asociado a EPOC que llegan a los 60 años o más representan un grupo con unas características clínicas particulares. Estos individuos tienen menos síntomas relacionados con el déficit de AAT y las exacerbaciones de la enfermedad son más leves que en individuos más jóvenes<sup>6</sup>.

En el momento actual, el tratamiento del déficit de AAT es muy limitado. Solamente en la etapa terminal de la enfermedad hepática o pulmonar se puede hacer un trasplante. Para la enfermedad pulmonar la ATS y ERS recomiendan tratamiento de reemplazo con AAT intravenosa para las personas con Pi ZZ y un FEV<sub>1</sub> entre 35 y 65% de lo esperado. Además la OMS recomienda la vacunación anual de la gripe y la vacuna antineumocócica. Al igual que en pacientes con enfisema pero sin déficit de AAT, se puede mejorar la disnea con el empleo de broncodilatadores de acción prolongada y corticoides inhalados<sup>3,4</sup>.

Una vez diagnosticados estos pacientes, el pronóstico en la enfermedad pulmonar y hepática es variable. Se ha demostrado que el FEV<sub>1</sub> es el predictor más importante de supervivencia en los pacientes que presentan enfisema. Para los individuos con un FEV<sub>1</sub> por debajo del 20% del de referencia, la supervivencia a los 2 años es del 40% si no se realiza un trasplante pulmonar. Los pacientes que nunca han fumado y que han sido diagnosticados por el estudio familiar de pacientes con D-AAT conocido tienen una expectativa de vida similar a individuos sanos<sup>1</sup>.

En conclusión, nuestro caso parece reforzar la necesidad de alertar a los médicos de la existencia del D-AAT, pues sigue estando infradiagnosticada, aún en casos graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SENN O, RUSSI EW, SCHINDLER C, IMBODEN M, VON ECKARDSTEIN A, BRÄNDLI O et al. Circulating alpha1-antitrypsin in the general population: Determinants and association with lung function respiratory. *Respir Res* 2008; 9:35.
2. CAMPOS MA, WANNER A, ZHANG G, SANDHAUS RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with AATD between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128: 1179-1186.
3. RACHELEFSKY G, HOGARTH DK. Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 833-838.
4. FREGONESE L, STOLK J. Orphanet hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *J Rare Diseases* 2008; 3: 16.
5. KALSHEKER N A.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol* 2009; 69: 865-869.
6. CAMPOS MA, ALAZEMI S, ZHANG G. Clinical characteristics of subjects with symptoms of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest* 2009; 135: 600-608.
7. STOLLER JK, SANDHAUS RA, TURINO G, DICKSON R, RODGERS K, STRANGE C. Delay in diagnosis of  $\alpha$ <sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Chest* 2005; 128: 1989-1994.
8. YANG P, SUN Z, KROWKA MJ, AUBRY MC, BAMLET WR, WAMPFLER JA et al. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, COPD, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1097-1103.