

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

*Juan Carlos Barros Tizón
Presidente del Comité Editorial*

El déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida. No es por sí mismo una enfermedad, y el padecimiento es congénito de herencia autosómica codominante desde el punto de vista genotípico, pero recesiva desde el fenotípico, y está causada por mutaciones en el gen SERPINA 1 (SERine Proteinase INhibitor). Este gen, que codifica la A1AT, está situado en el cromosoma 14, en posición q-31-32.3 y tiene una longitud de 12,2 kb., se transmite por herencia mendeliana simple de forma autosómica codominante mediante 2 alelos, uno de cada padre, que se expresan independientemente en los hijos al 50%. Este gen se caracteriza por un gran polimorfismo. Mediante isoelectroforesis se han identificado aproximadamente 100 variantes, con aumento de las mismas debido al avance de las técnicas de identificación, tal como se constata en la aportación en este mismo número de la revista PNEUMA. Se estima que unas 30 variantes pueden tener repercusiones patológicas. Éstas se clasifican en base a su velocidad de migración electroforética en un campo electromagnético: M (medium) a las de velocidad media; F (fast) a las de velocidad rápida y S (slow) a las de migración lenta. Al descubrir otras variantes se les ha ido designando con las letras iniciales del alfabeto a las anódicas y con las finales del mismo a las catódicas¹⁻².

La A1AT es una glucoproteína de 52 KDa sintetizada y secretada en las células del sistema mononuclear fagocítico y sobre todo en los hepatocitos, donde la concentración de ARNm es 200 veces superior, siendo por tanto el hígado el principal órgano de la biosíntesis de A1AT.

Correspondencia:

*Juan Carlos Barros
Servicio de Neumología, planta 12. CHU Xeral-Ciés
C/ Pizarro, 22. 36204 VIGO
Tel. 986 816 069
e-mail: barros-tizon@neumovigo.com*

Las variantes de la A1AT se clasifican en: 1-normales: alelos que codifican moléculas de A1AT que son normofuncionantes y en concentraciones normales. 2-deficientes: alelos asociados a concentraciones de A1AT inferiores a las normales, que pueden funcionar normalmente o no. 3-nulas: alelos asociados con concentraciones indetectables en suero. 4-disfuncionales: alelos que codifican moléculas de A1AT en concentraciones normales pero con función alterada¹⁻².

El alelo normal, presente en más del 90% de los sujetos normales se denomina PiM. El fenotipo Pi (inhibidor de las proteasas) va seguido de la letra mayúscula, que corresponde a los alelos y que se asigna según la movilidad electroforética. Dentro de las variantes normales la más frecuente es la M1; otras son la M2, M3, B, C, etc., que se acompañan de cifras normales de A1AT normofuncionante y, por tanto, no se asocian con patología pulmonar.

Los alelos deficientes más frecuentes con PiS (expresan aproximadamente el 50-60% de A1AT) y PiZ (expresan aproximadamente un 10-20% de A1AT). Estos alelos S y Z codifican proteínas anormales que polimerizan en los ribosomas, de modo que un porcentaje de estas moléculas son retenidas dentro del hepatocito como polímeros, normalmente degradados por el proteasoma.

La historia natural del déficit de A1AT varía mucho, desde el punto de vista respiratorio, básicamente en relación con 3 factores de riesgo: hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias y factor genético... al margen de la clara diferenciación entre fumadores y no fumadores. El desarrollo de enfisema pulmonar en épocas tempranas de la vida en pacientes con DAAT, induce la génesis de varios estudios que demuestran que con la infusión de A1AT procedente de plasma de donantes, se conseguían concentraciones elevadas de A1AT en suero y en fluido recuperado por lavado broncoalveolar, y estos valores se correlacionaban bien con la actividad antielastasa a nivel pulmonar. En 1987 la

FDA (Food and Drug Administration) aprueba su uso y en 1989 la ATS (American Thoracic Society) dicta sus primeras normativas para su utilización³.

A partir de ese momento varios neumólogos españoles iniciamos la terapia sustitutiva con A1AT en pacientes deficitarios y con la creación e un registro nacional en 1993 a nivel nacional se pretendió conocer las características y frecuencia del DA1AT; establecer normativas adaptadas a nuestro país; ofrecer información al colectivo médico; ofrecer soporte técnico e incrementar el interés por un problema infradiagnosticado⁴.

A través de diversos trabajos se estima que la frecuencia génica en España para individuos PiZZ esperada es de 8.400, con una prevalencia estimada de 22/100000⁵. Aproximadamente 1/4500, prevalencia similar a la de la fibrosis quística, enfermedad a la que se le presta más atención (a nivel médico y de población general), a pesar de que el DA1AT es causa de invalidez, mortalidad prematura y potencialmente prevenible. Con todos estos datos debemos recordar que el DA1AT es un padecimiento infradiagnosticado, por lo cual el colectivo neumológico gallego y el Servicio Gallego de la Salud, a través de su Dirección General de Farmacia, ha establecido un Comité de seguimiento de estos pacientes, para lograr entre otros objetivos la terapia sustitutiva en aquellos pacientes que reúnan los criterios establecidos.

En la actualidad se estima que en Galicia realizan tratamiento sustitutivo de A1AT 34 pacientes; 8 de ellos se han incorporado en este último año (tras la evaluación de la comisión) y ante la disponibilidad actual del fármaco, al existir un aumento de la producción por parte de las firmas comerciales. Existe un importante número de personas con déficit de A1AT que no reúnen criterios de terapia sustitutiva (edad, situación funcional...), pendientes de incluir en el registro. El reparto de pacientes deficitarios de A1AT (en tratamiento) por Hospitales es el siguiente: C.H. Xeral-Calde: 2; C.H. Ourense: 2; C.H. A. Marcide: 2; C.H. Pontevedra: 4; C.H.U. Santiago de Compostela: 6; C.H.U. Juan Canalejo: 7; C.H.U. Vigo: 11.

Quiero concluir recordando que la existencia de DA1AT severa (PiZZ, PiZNULL, PiNULL-NULL (QO) y las formas

leves (PiMS, PiMZ, PiSS, PiSZ), así como las disfuncionales pueden afectar a 9 millones de españoles⁴. Estas deficiencias predisponen a sufrir distintas enfermedades a lo largo de la vida: enfisema pulmonar, bronquiectasias, hepatopatías (colostasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática en niños y adultos, hepatocarcinoma,...) vasculitis sistémicas, paniculitis necrosante... así como otras entidades en las que existe una relación con menor grado de evidencia científica: artritis reumatoide, fibromialgia, urticaria crónica, psoriasis, glomerulonefritis mesangiocapilar, pancreatitis, esclerosis múltiple, aneurismas y disecciones arteriales... por tanto sugestivo de que la DA1AT sea una ENFERMEDAD SISTEMICA.

En este número nuestra revista se aportan dos variedades genéticas que abundan en estos comentarios, deficiencias moderada y severa de A1AT: Pi S-NULL y Pi - M. MALTON - M. MATAWA.

Bibliografía

1. *Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha 1 – antitrypsin deficiency. Am J Resp Clin Care Med 2003; 168: 818-900.*
2. *Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1 globulin pattern of serum in alpha 1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Invest 1963; 15: 132-40.*
3. *Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, Status DJ, Colmes MD. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. Chest 1989; 95: 196-208.*
4. *Miravittles M., Vidal R., Barros-Tizón J.C., Bustamante A., España P.P., Casas F., et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. Respir Med 1998; 92: 1181-7.*
5. *Blanco I, Fernández-Buatillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Pi S and Pi Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. Med Clin 123: 761-765; 2004.*