

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA. ASOCIACIONES DE VARIANTES GENÉTICAS NO DESCRITAS

María Luisa Torres Durán, Juan Carlos Barros Tizón, Cristina Represas Represas, María Isabel Botana Rial, Celsa Quintero*, Luis Antonio Piñeiro Amigo

Resumen

El déficit de alfa 1 antitripsina (A1AT) es una condición hereditaria descrita por primera vez en 1963. El déficit resulta de la herencia de dos alelos deficitarios para el gen que codifica el inhibidor de proteasas A1AT localizado en el cromosoma 14 (segmento 14q31-32.3). De los alelos deficientes, PI*Z es el más común.

Se han identificado hasta el momento unas 100 variantes genéticas de A1AT. El fenotipo normal predominante es PI*MM, presente en el 94-96% de la raza caucásica. El 2-3% de la población es heterocigoto (PI*MZ) y se estima que 117 millones de personas son heterocigotos PI*MS o PI*MZ y que 3.4 millones de individuos son PI*ZZ, PI*SZ o PI*SS.

Presentamos a continuación dos casos en los que el déficit de alfa 1 antitripsina es el resultado de asociaciones de alelos no descritos previamente. Se discute además la posible asociación del DA1AT con otras enfermedades sistémicas.

Correspondencia:

Servicio de Neumología. CHUVI. C/ Pizarro n 22. 36204. Vigo. Pontevedra. Tel.: 986 816 000

*Unidad de Medicina Molecular. Fundación Pública de Medicina Xenómica

M. L. Torres Durán: mari2132@separ.es

J. C. Barros Tizón: Barros-tizon@neumovigo.com

El déficit de alfa 1 antitripsina es una condición hereditaria descrita por primera vez en 1963¹. La intensa investigación desarrollada en los últimos cuarenta años ha llevado a un detallado conocimiento de las anomalías genéticas estructurales, la fisiopatología del enfisema pulmonar asociado y la enfermedad hepática. Asimismo se han desarrollado aproximaciones terapéuticas para tratar la deficiencia y las enfermedades asociadas.

El déficit resulta de la herencia de dos alelos deficitarios para el gen que codifica el inhibidor de proteasas A1AT

localizado en el cromosoma 14 (segmento 14q31-32.3). De los alelos deficientes, PI*Z es el más común y en la forma homocigota PI*ZZ resulta en bajas concentraciones séricas de AAT, usualmente por debajo de 50mg/dl. Mediante técnicas isoeléctricas se han identificado hasta el momento unas 100 variantes genéticas de A1AT.

La designación alfabética de estas variantes se basa en su movilidad en un campo electroforético a pH alcalino. Las variantes que migran rápidamente se designan por las primeras letras del alfabeto y las más lentas por las últimas, siendo la Z la más lenta.

El fenotipo normal predominante es PI*MM, presente en el 94-96% de la raza caucasiana. El 2-3% de la población es heterocigoto (PI*MZ). De estudios poblacionales se estima que 117 millones de personas son heterocigotos PI*MS o PI*MZ y que 3.4 millones de individuos son PI*ZZ, PI*SZ o PI*SS².

Presentamos a continuación dos casos estudiados en nuestro Servicio de Neumología en los que el déficit de alfa 1 antitripsina es el resultado de asociaciones de alelos no descritas previamente.

CASO NÚMERO 1

Mujer diagnosticada en 1999, a la edad de 67 años, de déficit de alfa 1 antitripsina en base a niveles séricos disminuidos: 43mg/dl. Entre sus antecedentes personales destacaba una tuberculosis pulmonar activa en el año 1989, con un derrame pleural asociado y tratada correctamente con drenaje torácico y fármacos antituberculosos, con curación bacteriológica documentada. Bronquiectasias basales bilaterales atribuidas a TB pulmonar previa con frecuentes episodios de sobreinfección respiratoria. Obstrucción crónica al flujo aéreo de grado grave (FEV1:620cc, 22%, FVC: 1280cc, 39%). En ningún momento durante el seguimiento hubo datos clínicos o analíticos de afectación hepática.

Se realiza TACAR torácico que evidencia enfisema centrilobulillar y paraseptal, con imágenes sugestivas de bronquiectasias cilíndricas en segmento anterior de LSD, LM, línula y probablemente también en LII.

El estudio genético de Alfa 1 antitripsina demostró un fenotipo PI*MM pero al completar el estudio con PCR se detectan dos variantes alélicas poco habituales:

M- Malton, que se asocia a un riesgo alto de enfisema y de enfermedad hepática, y unos niveles séricos de AAT<15% de lo normal.

Null - Matawa, alelo que se asocia a un riesgo alto de enfisema y con niveles indetectables de A1AT en suero. Esta paciente cumplía criterios analíticos y funcionales para recibir tratamiento sustitutivo con A1AT y se incluyó en el registro, aunque no recibió tratamiento por problemas de disponibilidad del producto.

CASO NÚMERO 2

Paciente mujer de 69 años, diagnosticada de bronquiectasias bilaterales en el año 92, con niveles elevados de cloro en sudor en varias determinaciones sin que se haya objetivado ninguna de las mutaciones conocidas en el estudio genético de fibrosis quística. Se han realizado varias determinaciones de A1AT con niveles disminuidos (60-70mg/ml).

Se ha realizado además estudio ultraestructural de cilios nasales con resultado normal y una ECA en el límite alto de la normalidad (37 U/L). La paciente está siendo estudiada en el Servicio de Reumatología de nuestro hospital por una sospecha clínica de fibromialgia reumática. No se ha evidenciado hasta el momento ningún dato clínico ni analítico sugestivo de que pueda existir hepatopatía asociada al déficit de alfa1 antitripsina.

Desde el punto de vista funcional respiratorio presenta un síndrome mixto de grado leve, con predominio restrictivo: FVC: 1950cc (66%), FEV1:1380cc (65%), FEV1/FVC:72.

El TACAR torácico realizado en 1999 pone de manifiesto la existencia de dilataciones bronquiales en ambos LLSS, así como en LM, línula y en menor número en ambos LLII. Se evidencia también la existencia de imágenes ramificadas periféricas (*Tree in Bud*) en relación con vía aérea pequeña dilatada con contenido en su interior.

El estudio genético de A1AT evidenció un fenotipo S-Null. En el estudio con PCR se observaron las siguientes mutaciones alélicas:

Alelo Nulo: Esta mutación (Glu131Stop) no había sido descrita previamente.

Alelo S: Alelo deficiente en relación con la mutación Glu264Val

En función de los niveles séricos de alfa 1 antitripsina y la función pulmonar de la paciente no se ha considerado hasta el momento subsidiaria de tratamiento sustitutivo.

Discusión

El déficit de alfa 1 antitripsina es una enfermedad hereditaria autosómica caracterizada por niveles reducidos de esta molécula en suero y pulmón, un alto riesgo de desarrollar enfisema entre los 20 y los 40 años y un riesgo menor, pero establecido, de hepatopatía. La base molecular de esta enfermedad está centrada en el gen del alfa 1 antitripsina. Los principales puntos de expresión de este gen son los hepatocitos y los fagocitos mononucleares. El alfa 1 antitripsina funciona como un inhibidor de la elastasa de neutrófilos, una potente proteasa capaz de destruir la mayoría de los componentes de la matriz del tejido conectivo.

El déficit de alfa 1 antitripsina clínicamente relevante sólo ocurre cuando ambos alelos son deficientes (herencia codominante). El fenotipo específico de cada paciente determina su riesgo individual de desarrollar enfisema o enfisema y hepatopatía. Mientras que el enfisema ocurre en la mayoría de los individuos que hereden cualquier combinación de alelos deficitarios o

nulos, la hepatopatía se ha asociado sólo con un pequeño subgrupo de alelos deficitarios y nunca con un alelo nulo. Esto sugiere que la patogénesis del enfisema y la hepatopatía son diferentes. El enfisema sería el resultado de cantidades insuficientes de alfa 1 antitripsina in el tracto respiratorio inferior para proteger la estructura alveolar del daño causado por la elastasa de neutrófilos.

En cuanto a la hepatopatía, asociada fundamentalmente con el alelo Z, aunque también ha sido descrita en relación con alelos nulos, se han propuesto varias teorías pero la hipótesis aceptada hoy en día es la "teoría de la acumulación"³ en la que se establece que el daño hepático es el resultado de la acumulación de moléculas de la (proteína alfa 1 antitripsina) mutada en el retículo endoplasmático de los hepatocitos. En el hígado de estos pacientes se sintetiza gran cantidad de alfa 1 antitripsina pero en torno al 80-90% de la proteína sintetizada se acumula en el hepatocito por alteraciones en su secreción.

El alelo M-Malton, identificado en una de nuestras pacientes, es el resultado de una rara mutación, descrita por primera vez en 1989⁴, y que, al igual que el gen Z se asocia con riesgo de enfisema pulmonar y hepatopatía, esta última secundaria al acúmulo del alfa 1 antitripsina sintetizada en el interior de los hepatocitos por anomalías en su secreción.

Este caso tiene otra curiosidad, y es la asociación de este alelo deficiente M- Malton con otra mutación, también poco frecuente, que es el gen Null- Mattawa, siendo la primera vez, en nuestro conocimiento, que se describía la presencia de estos dos alelos en un mismo paciente⁵.

Los alelos Null, a los que pertenece el gen Matawa⁶, se caracterizan por originar niveles indetectables de alfa 1 antitripsina sérica (no codifican ninguna molécula de alfa 1 antitripsina detectable). Comparados con otros alelos deficitarios son raros, con una frecuencia alélica estimada <0.001. Aunque inicialmente se creyó que era una mutación única hoy se sabe que pueden existir diferentes mutaciones que originen un alelo nulo.

En el caso de nuestra paciente, el resultado de esta asociación de alelos deficientes (M-Malton + Null-Matawa) han sido niveles disminuidos de alfa 1 antitripsina sérica (<50mg/dl) y el desarrollo de bronquiectasias difusas y enfisema pulmonar con obstrucción crónica al flujo aéreo de grado severo.

Nuestra segunda paciente presenta un déficit moderado, con niveles séricos de alfa 1 antitripsina por encima de 60mg/dl en determinaciones repetidas, que son el resultado de la herencia codominante de un alelo S y alelo Null. El signo guía en el estudio de este caso fue la

presencia de bronquiectasias bilaterales. Al hacer el estudio etiológico nos encontramos con datos sugestivos de que en esta paciente puedan coexistir más de una enfermedad con afectación de la vía aérea ya que la determinación de un cloro en sudor persistentemente elevado nos lleva a sospechar una fibrosis quística del adulto, si bien en el estudio genético no se han identificado ninguna de las mutaciones conocidas en esta enfermedad. La posibilidad de una fibromialgia reumática en esta paciente, en estudio en el momento actual, nos recuerda la asociación, no demostrada por el momento, del déficit de alfa 1 antitripsina con otros procesos sistémicos.

Se ha propuesto que los pacientes heterocigotos para el alelo Z tienen mayor riesgo de desarrollar uveitis anterior, artritis reumatoide y enfermedades colágenovasculares, si bien la asociación es débil y bastante controvertida. Más evidente parece la relación del fenotipo deficiente PI*Z con algunas vasculitis sistémicas, especialmente de pequeño vaso (PAN microscópica y Wegener), así como con las glomerulonefritis⁷, especialmente en pacientes en edad pediátrica y adultos jóvenes.

En los últimos años se ha intentado relacionar también el déficit de alfa 1 con otros grupos de enfermedades como las aneurismáticas, asumiendo que la inhibición de enzimas proteolíticas, como la elastasa de neutrófilos, por parte del alfa 1 antitripsina puede ser importante para mantener la integridad del tejido conectivo, también a nivel de los vasos sanguíneos.

En conclusión, el déficit de alfa 1 antitripsina es una enfermedad poco frecuente e infradiagnosticada, variable en cuanto a sus manifestaciones clínicas en función no solo del fenotipo y genotipo PI*, del que conocemos muchas combinaciones alélicas y probablemente en los próximos años descubramos nuevos alelos deficientes, sino también de otros posibles moduladores de la enfermedad, como el hábito tabáquico o incluso la actividad de otros sistemas antiproteasas. Es necesario aumentar el número de diagnósticos de déficit de alfa 1 y para ello es fundamental realizar screening entre nuestros pacientes con EPOC.

Además, existen todavía muchas preguntas sin respuesta, que tendremos que intentar resolver en los próximos años con los resultados de estudios en marcha actualmente, en cuanto a la relación de este déficit con otras enfermedades sistémicas o la contribución que pueda tener en la patogenia de algunas enfermedades, muchas de ellas con base autoinmune.

Bibliografía

1. Laurell et al. *The electrophoretic alfa 1 globulin pattern of serum in alpha 1 antitrypsin deficiency.* Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-140
2. ATS / ERS Statement: *Standars for the Diagnosis and Management If Individuals with Alpha-1Antitrypsine Deficiency.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 168.818-900.
3. Teckman et al. *Molecular pathogenesis of liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency.* Hepatology 1996;24:1504-16.
4. Curiel et al. *Molecular basis of the liver and lung disease associated with the alpha-1 antitrypsin deficiency allele* Mmalton. *The Journal of Biological Chemistry* 1989; 264 (23): 13938-45.
5. Quintero C. *Unidade de Medicina Molecular. Fundación Pública de Medicina Xenómica.*
6. Curiel et al. *Alpha-1 antitrypsin deficiency caused by the alpha-1 antitrypsin Null matawa gene.* *The Journal of Clinical Investigation* 1989;83:1144-52.
7. Miller et al. *Alpha-1 antitrypsin deficiency, emphysema, necotrizing angiitis and glome rulonephritis.* Am J Med 1969; 46:615-23.