

DÉFICIT DE ALFA- 1 ANTITRIPSINA. FENOTIPOS Y CASOS CLÍNICOS

Elena Martín Gómez

R3 análisis clínicos HUB

ÍNDICE



Introducción



Variantes de alfa 1-antitripsina



Síntomas del déficit de alfa-1 antitripsina



Diagnóstico del déficit de alfa-1 antitripsina



Tratamiento



Cribado



Técnicas utilizadas



Estadística de fenotipos en el Hospital Universitario de Badajoz



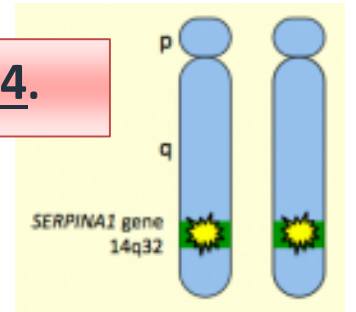
Casos clínicos



Conclusiones

INTRODUCCIÓN

Alfa-1 antitripsina: Glucoproteína (55 kDa) codificada en el brazo largo del **cromosoma 14**.



- **Producción** ➡ hepatocitos y macrófagos alveolares
- **Distribución** ➡ 40% suero y el 60% espacio extravascular
- **Función** ➡ **inhibir serin-proteasas**, que inactivan enzimas similares a tripsina como:

✓ Plasmina ✓ Trombina ✓ Colagenasa ✓ Elastasa

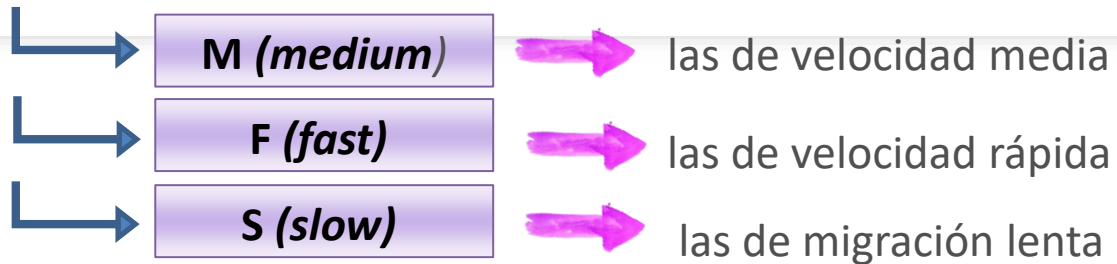
Actividad máxima a pH neutro o ligeramente alcalino

Concentraciones normales entre **120 y 220 mg/dl**.

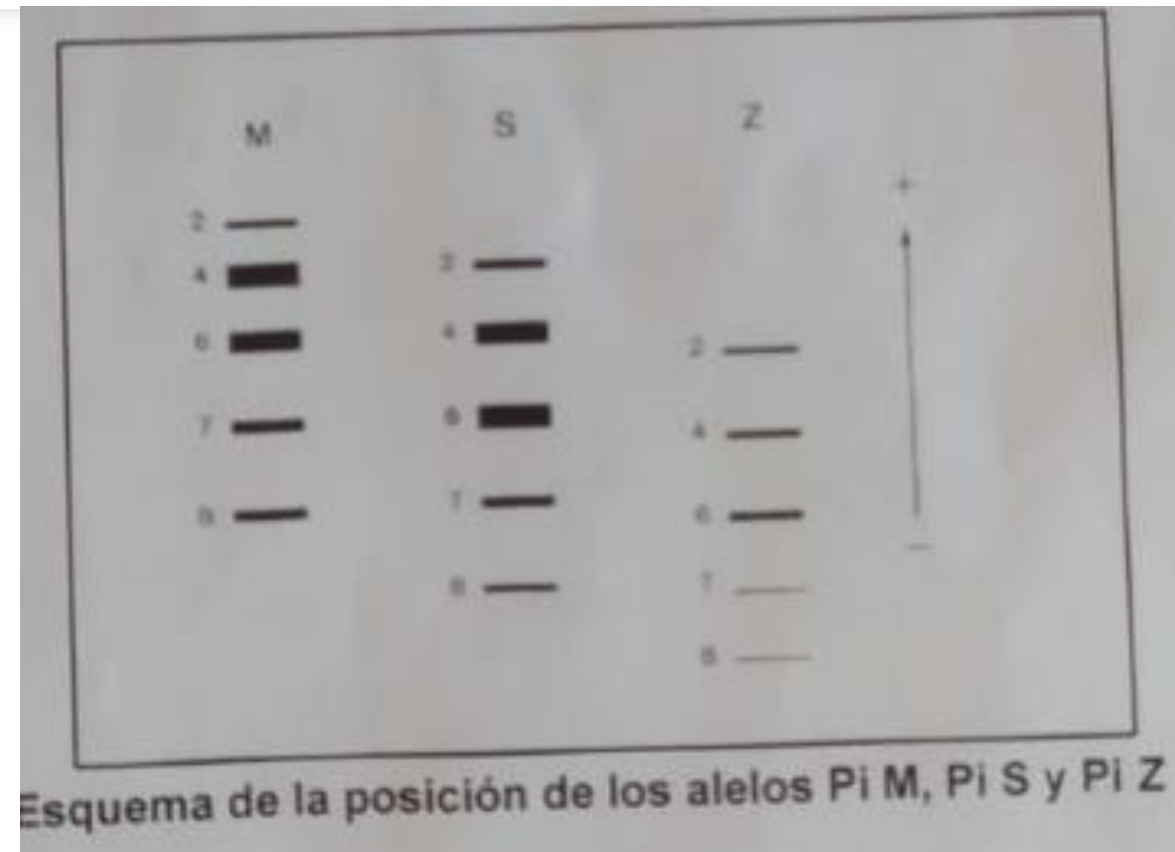
Aumenta entre 3 - 5 veces en procesos inflamatorios, tumorales e infecciosos.

VARIANTES A1AT

Las variantes se clasifican de acuerdo con su velocidad de migración electroforética en un campo magnético, denominándose:



Cuando se fueron descubriendo otras variantes, se designaron con las letras iniciales del alfabeto a las anódicas, y con las finales a las catódicas



VARIANTES

P*M (salvaje)	P*S	P*Z	P*Null
Actividad 100%	Actividad 60%	Actividad 20%	No actividad
	Glu264Val	Glu342Lys	
	No clínica	Riesgo enfisema	Riesgo enfisema

Estos alelos pueden producir diferentes fenotipos: MM, SS, ZZ o intermedios SZ, MZ

El gen AAT es extremadamente **polimórfico**.

> 100 variantes.

Los alelos S y Z explican la mayoría de las mutaciones, siendo la mutación **Z la más grave** en pacientes con deficiencia de AAT.

Los individuos con **MZ y MS** se consideran **portadores** y parecen **no tener un mayor riesgo de enfermedad pulmonar y hepática**

Las personas **con ZZ o SZ** se consideran deficientes en AAT con deficiencia **moderada a grave**.

Fenotipo	Concentración plasmática de α 1-AT		Riesgo de enfisema	Riesgo de hepatopatía
	mg/dl*	μ mol		
MM	103-200	0-39	No	No
MS	100-180	19-35	No	No
SS	70-105	14-20	No	No
MZ	66-120	13-23	Posible aumento ligero	Aumento ligero
SZ	45-80	9-15	Aumento ligero (20-50%)	Aumento ligero
ZZ	10-40	2-8	Riesgo alto (80-100%)	Riesgo alto
Null	0	0	Riesgo alto	No

MAPA DE LA VARIANTE MÁS PATOGENICA: Z

Más frecuente en Escandinavia. Se estima un número de homocigotos PiZZ que oscila entre 1/1.600 en Escandinavia y 1/4.500 en España e Italia.

1/2500

personas con ascendencia europea se ven afectadas por la deficiencia de AAT.

El 90%

sigue sin diagnosticarse.

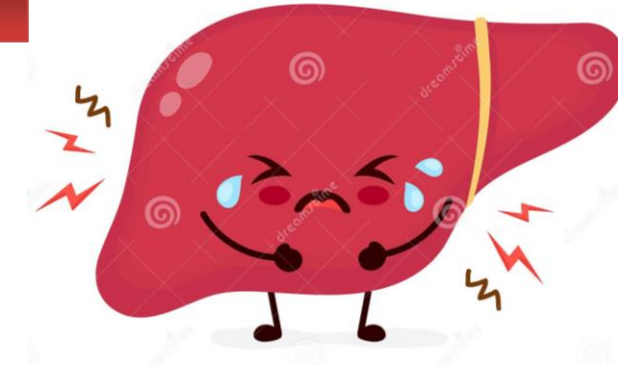


SÍNTOMAS DEL DÉFICIT DE A1AT

Síntomas hepáticos



Pueden manifestarse en la infancia



→ hepatitis colestásica

Acumulación de agregados de polímeros de la variante Z de α 1-AT en los hepatocitos.

Al cabo de unos meses, la ictericia suele desaparecer

El déficit de α 1-AT con fenotipo ZZ se detecta en el 14-29% de los niños con hepatitis neonatal



En los **adultos**, la afectación hepática es **infrecuente** y se puede presentar como una cirrosis hepática que a veces también se asocia a hepatocarcinoma.
No siempre existe el antecedente de enfermedad hepática neonatal.

SÍNTOMAS DEL DÉFICIT DE A1AT

Síntomas pulmonares



A menudo después de los 40

Manifestaciones clínicas más frecuentes en los homocigotos ZZ son las respiratorias

Las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de A1AT son **insuficientes** para proteger el tejido conectivo pulmonar de los efectos destructivos de las proteasas (enfisema pulmonar).

Prácticamente sólo en la edad adulta y no en niños.



SÍNTOMAS DEL DÉFICIT DE A1AT

Síntomas dermatológicos

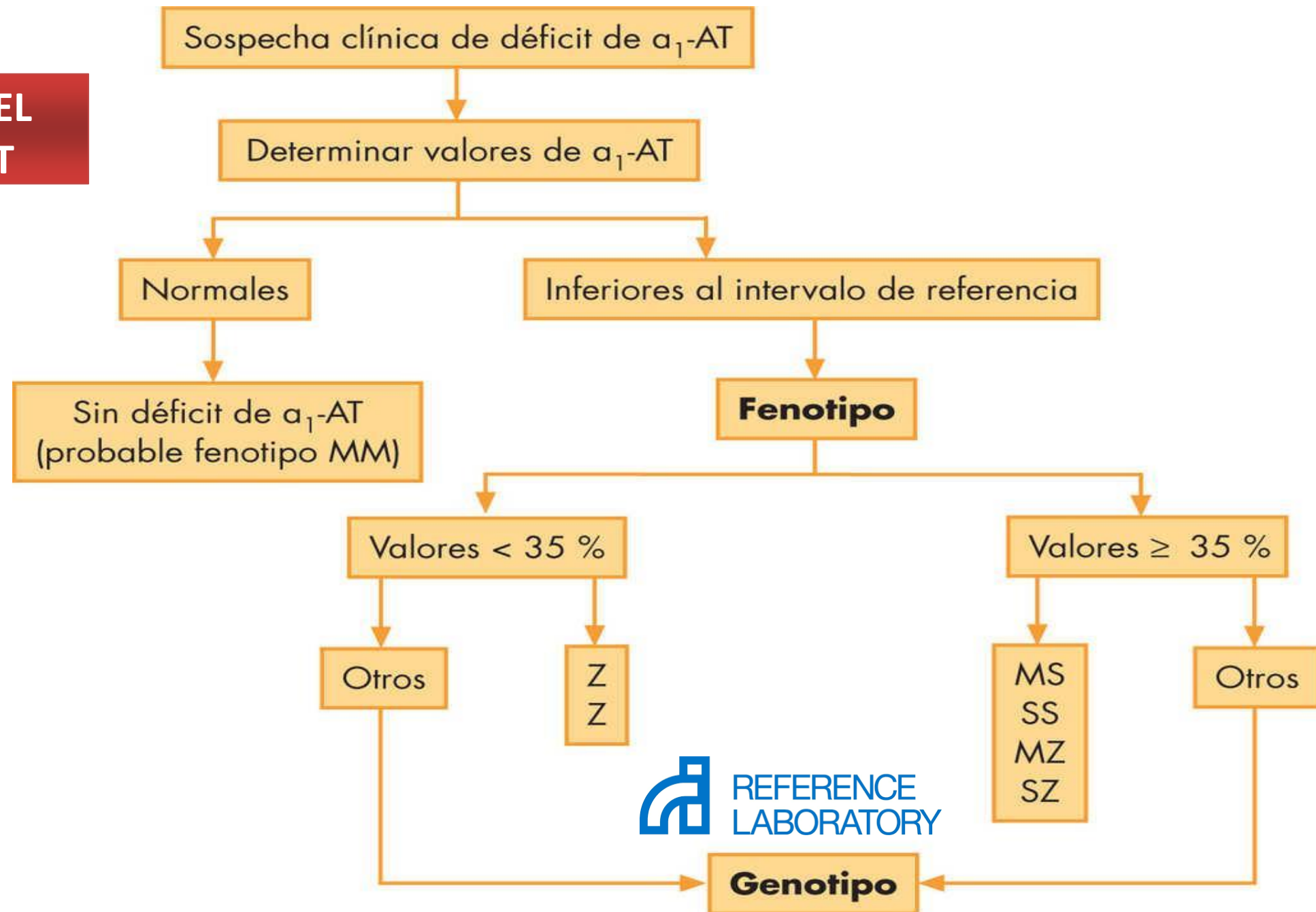
↳ La paniculitis, un trastorno inflamatorio del tejido blando subcutáneo, se manifiesta como placas o nódulos duros, dolorosos y con cambio de color, localizados de manera característica en la parte inferior del abdomen, las nalgas y los muslos.

En la piel, la elastasa de los neutrófilos ataca los tejidos de sostén y la grasa. La elastina se vuelve más vulnerable a la degradación por los abundantes ácidos grasos.

Los traumatismos pueden desencadenar paniculitis al provocar la acumulación de neutrófilos que liberan sus proteasas.



DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE A1AT

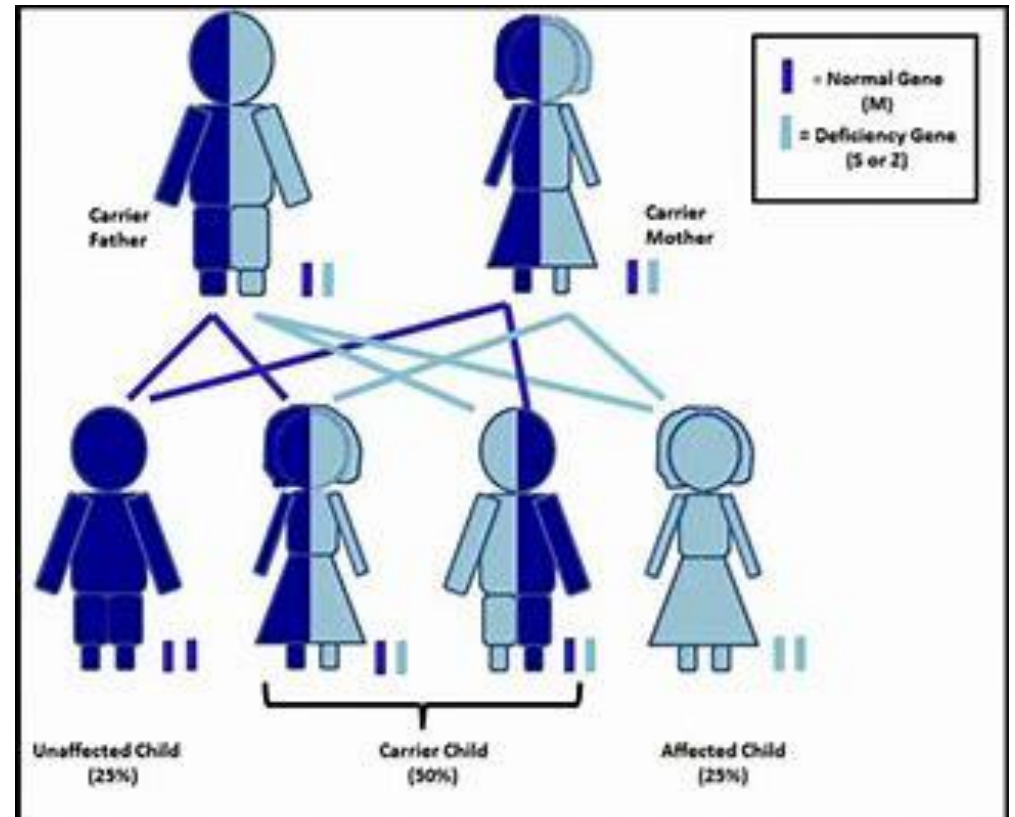


El déficit de α 1-AT debe sospecharse en :

- ↳ los casos de ictericia neonatal
- ↳ cirrosis hepática de etiología desconocida → Sobre todo si ictericia o enfermedad hepática en la infancia.
- ↳ enfisema o EPOC → En especial si se desarrolla de forma temprana (fumadores o no)

Siempre debe realizarse el estudio de los familiares consanguíneos de los pacientes ya conocidos, aunque sean asintomáticos:

El déficit de α 1-AT es una enfermedad congénita de herencia autosómica **codominante** no ligada al sexo



IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE A1AT

La progresión de la enfermedad puede ralentizarse con una terapia temprana y minimizando la exposición a los agentes agravantes.

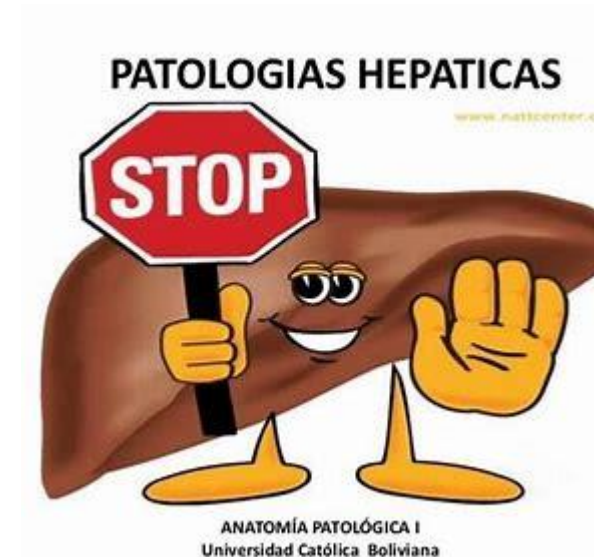
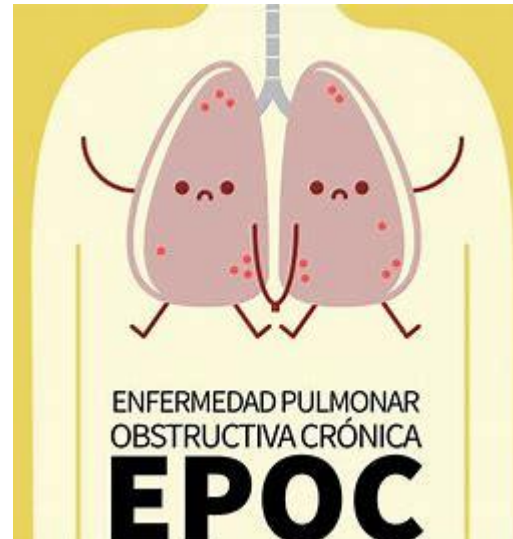
Por eso es crucial identificar a las personas susceptibles a daño pulmonar y hepático relacionado con la deficiencia de AAT para que sean incluidas lo antes posible en un plan de atención a la deficiencia de AAT.



Emphysema



shutterstock.com · 1496373770



IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE A1AT

De media se estima que se tarda entre 5 y 10 años en el diagnóstico desde la aparición de síntomas.

Las personas con deficiencia intensa de alfa-1 antitripsina que nunca han fumado tienen una esperanza de vida normal y sólo deterioro moderado de la función pulmonar.



Causas más comunes de muerte en el déficit de A1AT:



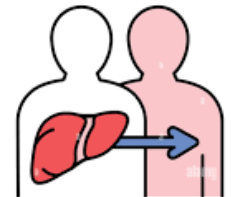
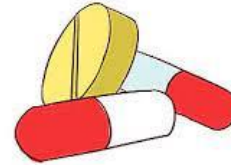
1ª: Enfisema pulmonar



2ª: Cirrosis, a menudo con carcinoma hepatocelular.

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE A1AT

- ↳ Dejar de fumar
- ↳ Tratamiento temprano de las infecciones respiratorias
- ↳ Utilizar broncodilatadores
- ↳ Administración de A1AT en casos seleccionados
- ↳ Trasplante hepático o pulmonar si la enfermedad lo requiere



¿CRIBADO?

Desde hace años, se discute la conveniencia de incluir el déficit de α 1-AT en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas. Sería fácil, ya que hay experiencia suficiente en la determinación de valores de A1AT y genotipo en gotas de sangre seca en papel secante, con un 100% de especificidad y sensibilidad.

Ventajas:

- Podrían realizarse **intervenciones educativas en el hábito tabáquico** en la familia, y en el déficit de A1AT.

*En los programas de cribado neonatal que se realizaron, en el seguimiento de las cohortes de afectados, se ha observado un **índice de fumadores muy bajo** entre las personas afectadas del déficit de A1AT.

Inconvenientes:

- **No disponibilidad de un tratamiento**
- Posibles **efectos psicológicos** adversos en los padres y los hijos.
- Uso que los empleadores o las compañías de seguros podrían hacer de esta información genética en personas asintomáticas.

Por ello, la tendencia actual es no aconsejar cribados masivos.

Si cribado en consanguíneos, adultos y niños, de los casos diagnosticados de déficit grave, sobre todo si son homocigotos ZZ, y también en todos los casos de enfermedad respiratoria crónica: EPOC, bronquiectasias y asma no atópica.

TÉCNICAS

Tres técnicas

Electroforesis capilar

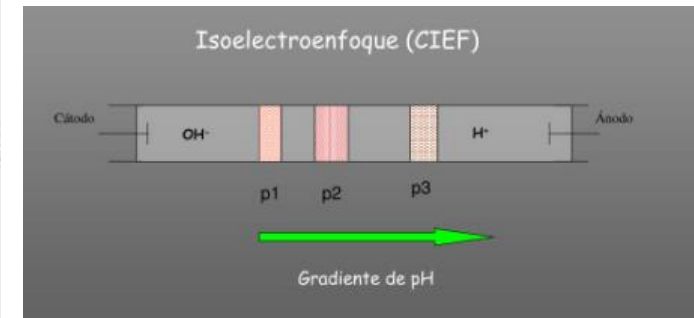
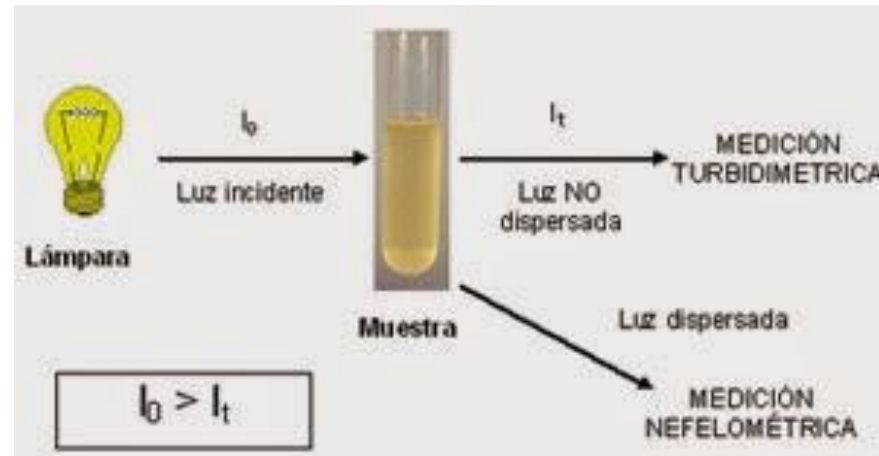
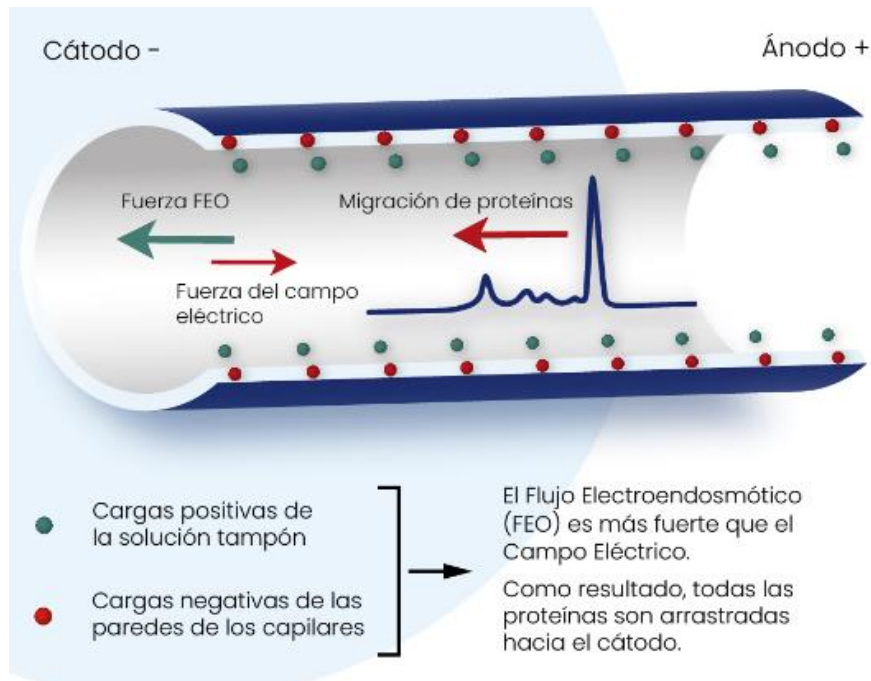
Cualitativa + cuantitativa

Turbidimetría

Cuantitativa

Isoelectroenfoque

Cualitativa



Electroforesis capilar

Se obtiene un proteinograma con varias fracciones.

Principales α 1-globulinas:

α 1-antitripsina (A1AT): 2-4 g/L

α -1-Glucoproteína ácida: 0,4-0,9 g/l

α 1-antiquimotripsina: 0,3-0,6 g/l

Alteraciones en la fracción alfa 1 del proteinograma en relación con alfa-1 antitripsina:

Cualitativas



Fenotipo heterozigoto

Cuantitativas



Fracción alfa 1 aumentada: Reactantes de fase aguda



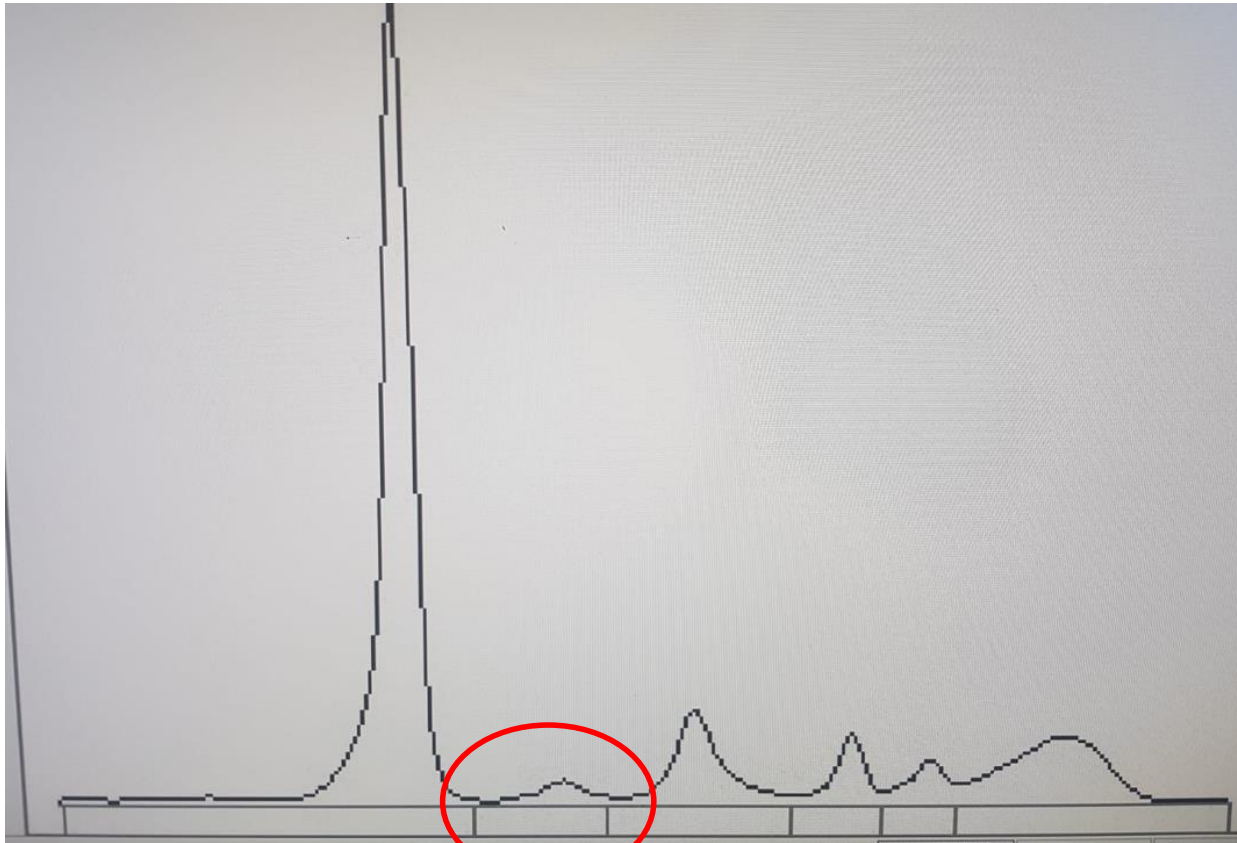
Fracción alfa 1 disminuida: Déficit de A1AT genético o adquirido



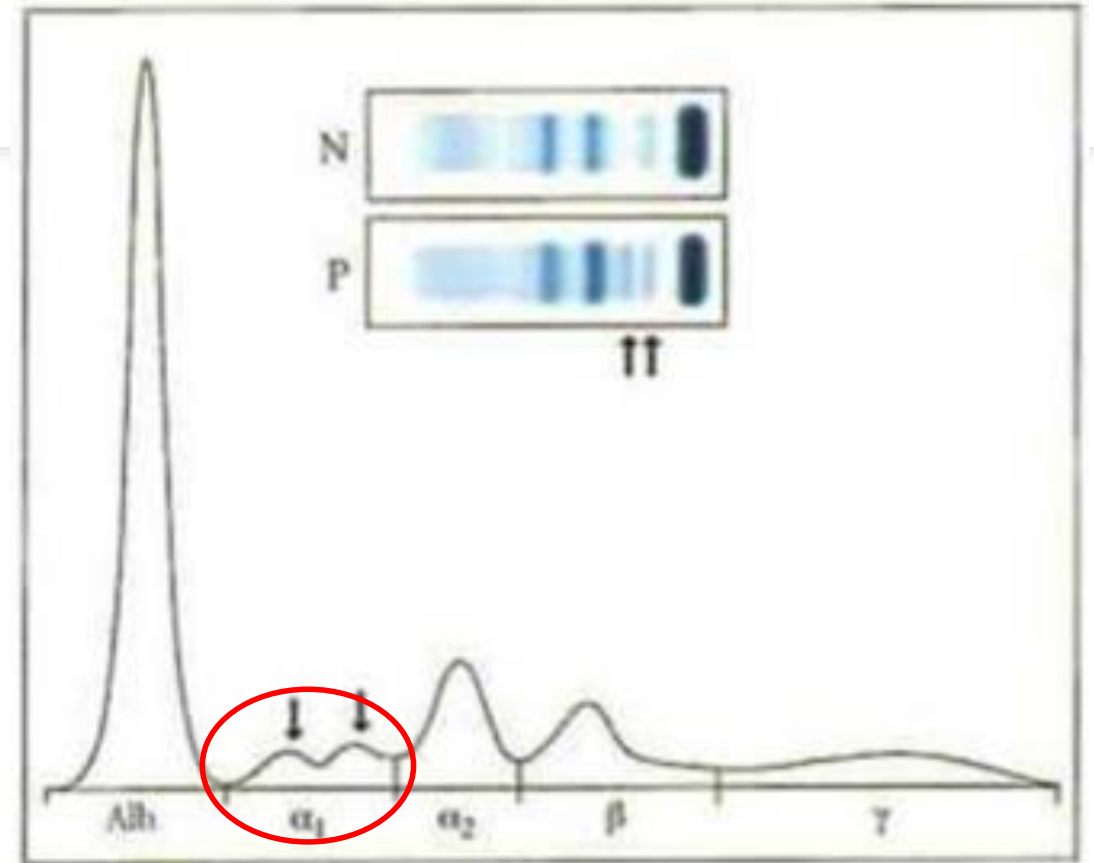
Electroforesis capilar

Capillaris® de Sebia

Alteraciones cualitativas

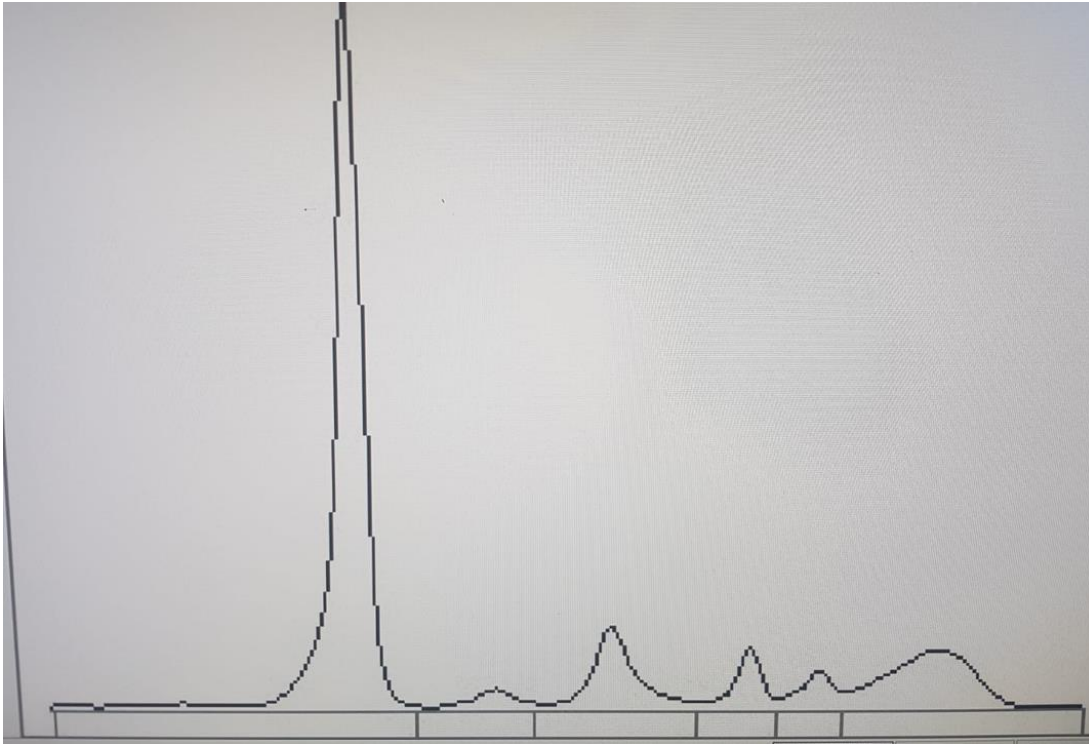


Patrón normal

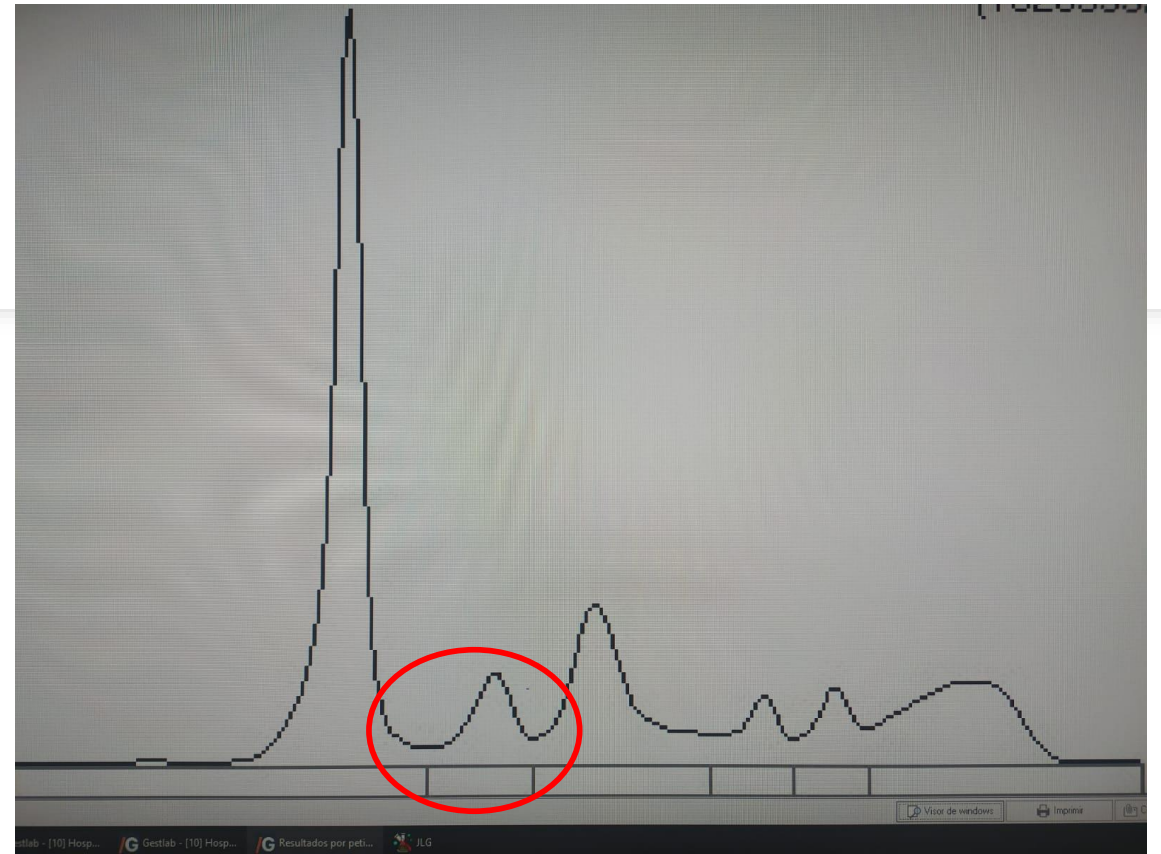


Desdoblamiento o ensanchamiento:
variantes genéticas de la A1AT.

Alteraciones cuantitativas

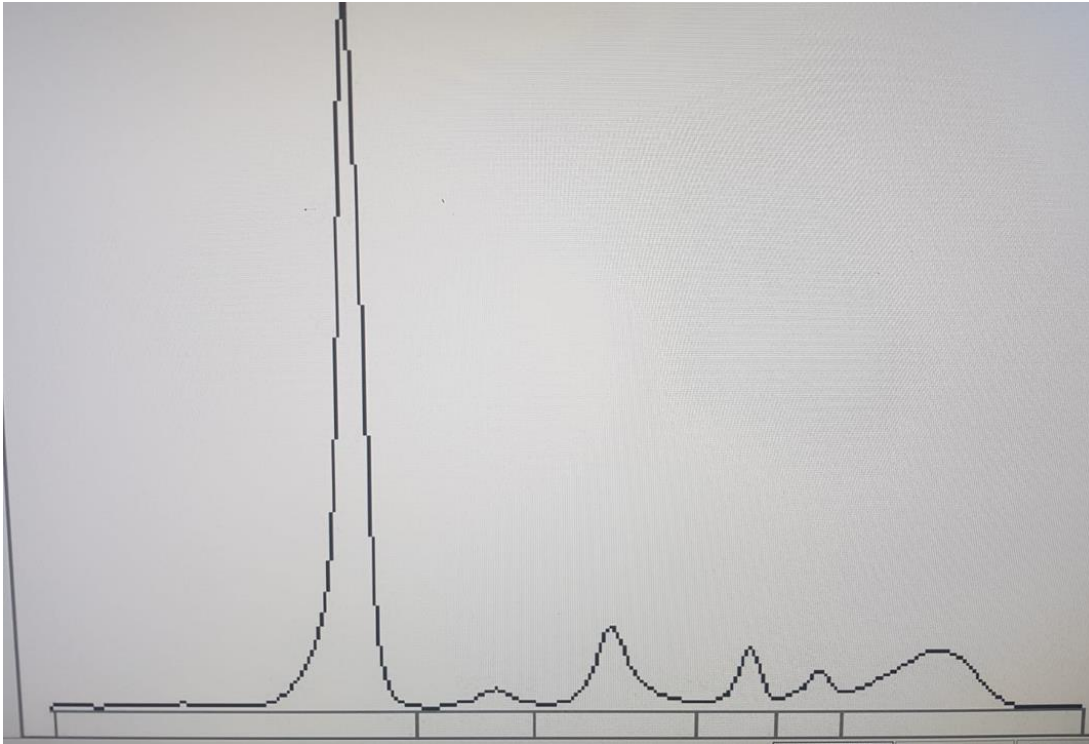


Patrón normal

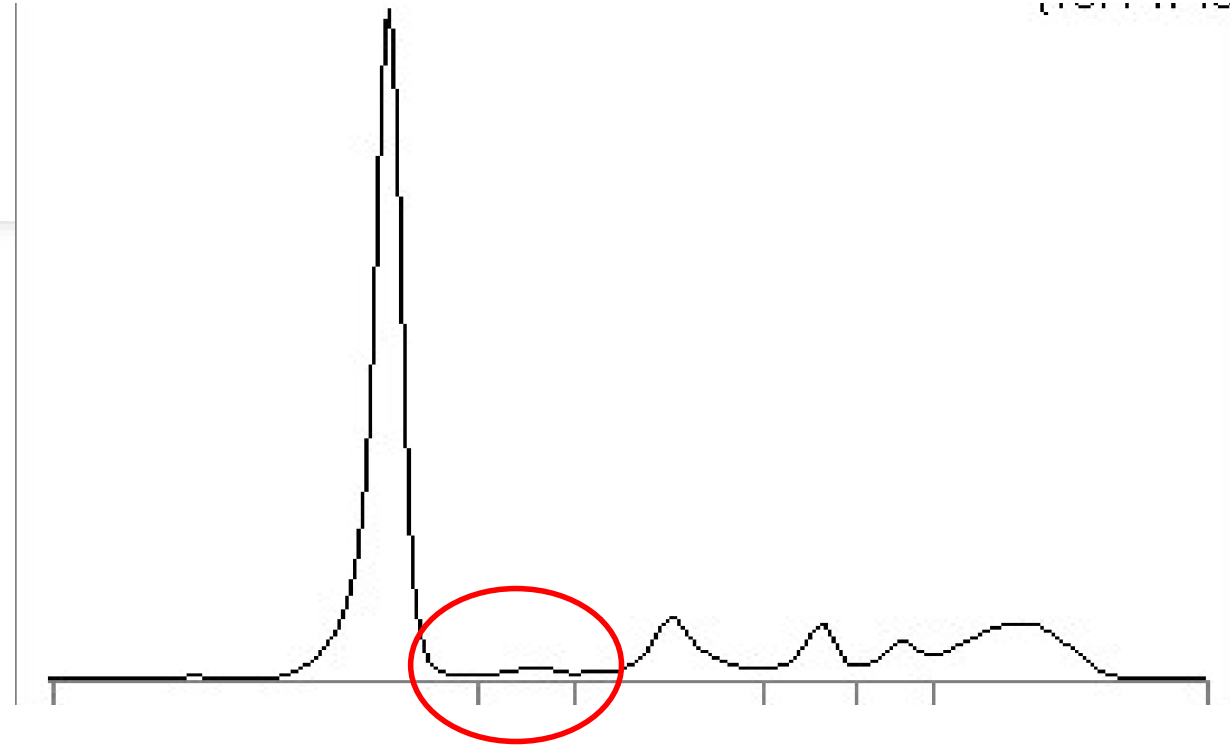


Aumento: Reactante de fase aguda: **inflamación, en infecciones y en ciertos tipos de cáncer.** También anticonceptivos orales, durante el embarazo y en situaciones de estrés.

Alteraciones cuantitativas



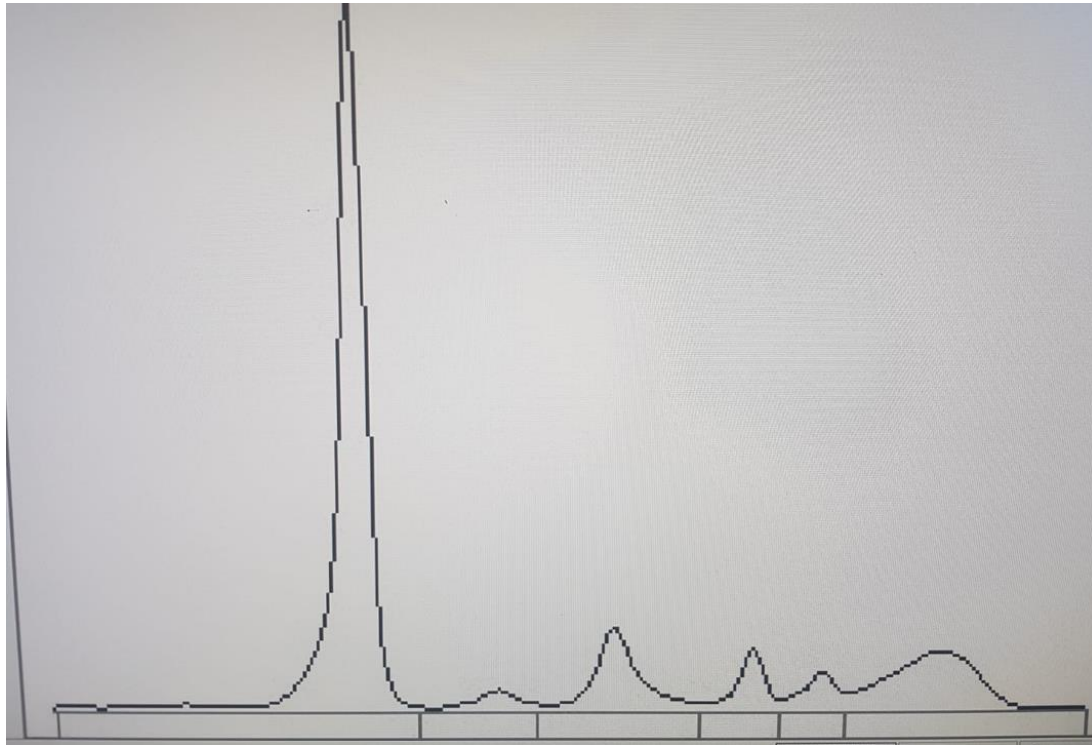
Patrón normal



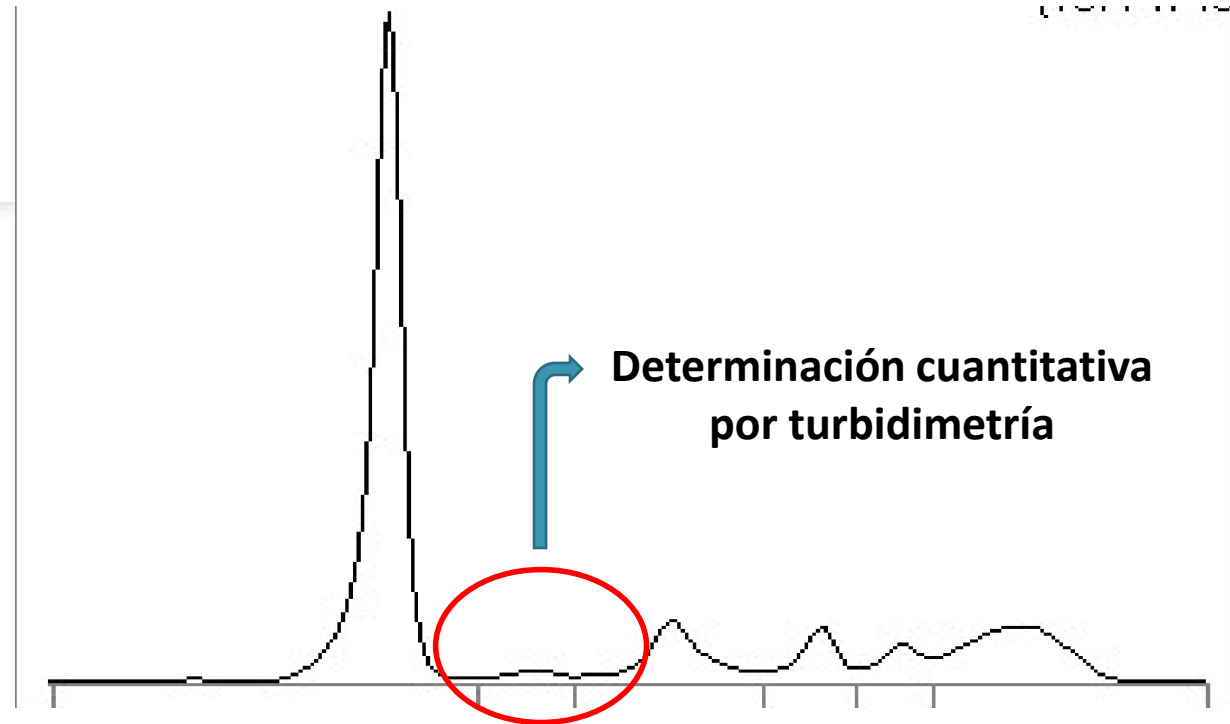
Disminución:

Disminución la síntesis hepática de proteínas (pérdidas proteicas a nivel renal, digestivo o cutáneo, procesos que incrementan el catabolismo, variantes genéticas en el gen que codifica la α -1-antitripsina (predisponen para enfisema o cirrosis hepática)

Alteraciones cuantitativas



Patrón normal



Disminución:

Disminución la síntesis hepática de proteínas (pérdidas proteicas a nivel renal, digestivo o cutáneo, procesos que incrementan el catabolismo, variantes genéticas en el gen que codifica la α -1-antitripsina (predisponen para enfisema o cirrosis hepática)

Turbidimetría

Optilite® de Binding Site Thermo Fisher Scientific

Descripción	Código de producto	Presentación	Rango de medición	Tipo de muestra
Kit alfa 1 glicoproteína ácida Optilite	NK063.OPT	100 tests	0,19 - 6,0 g/L	Suero, plasma
Kit alfa-1-antitripsina Optilite	NK034.OPT	100 tests	0,35 - 5,00 g/L	Suero, plasma
Kit alfa-2-macroglobulina Optilite	NK039.OPT	100 tests	0,2 - 6,4 g	

Rango de normalidad: 90-200mg/dl



< 90: Determinación fenotipo



Isoelectroenfoque

HYDRASYS 2 SCAN FOCUSING® de Sebia

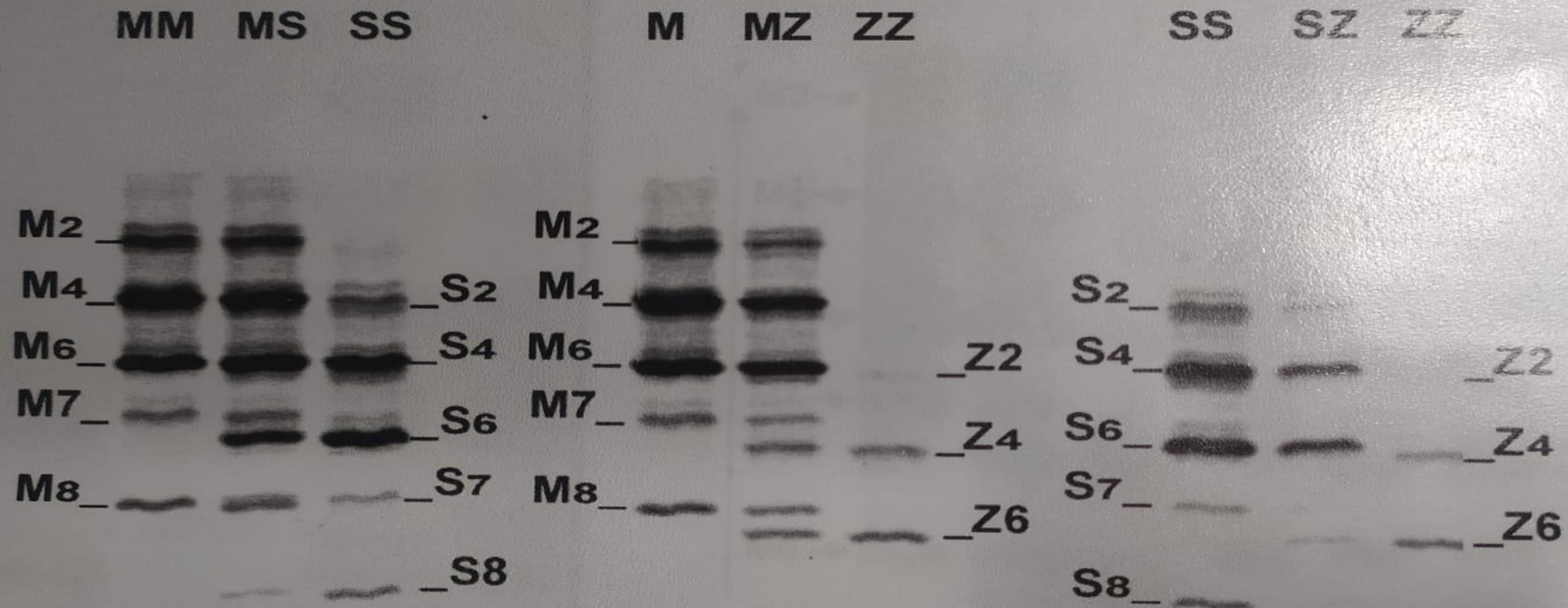
Se basa en el principio de separación de moléculas en un medio de agarosa.

Se producen tres tipos de separación según:

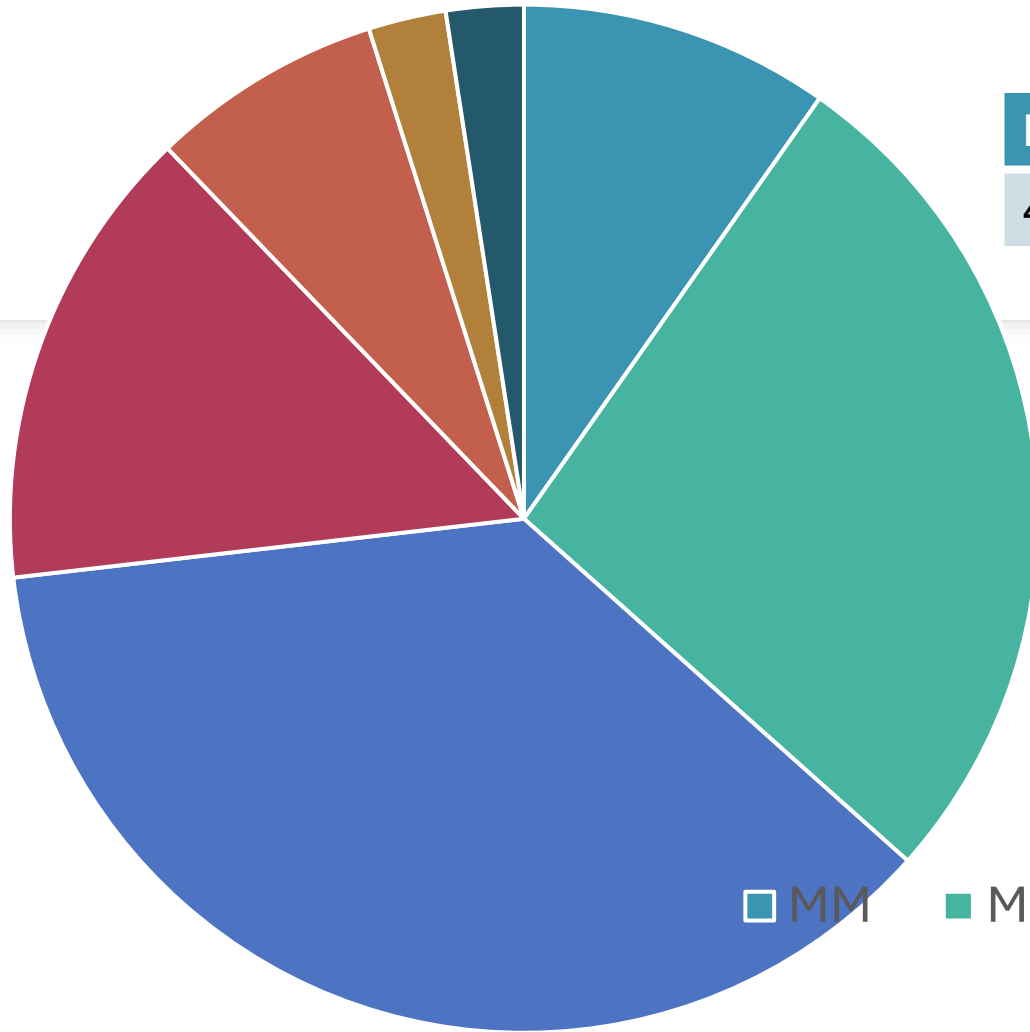
- La **carga** de las proteínas, en un tampón de pH específico.
- El **punto isoeléctrico**, en un gradiente de pH específico.
- El **peso molecular** de las proteínas, en un gel de SDS-agarosa.



Hydragel A1AT: Interpretación



FENOTIPOS A1AT DESDE 10/2021 HASTA 1/2023



MM	MS	MZ	SS	SZ	ZZ	NULO
4	11	15	6	3	1	1

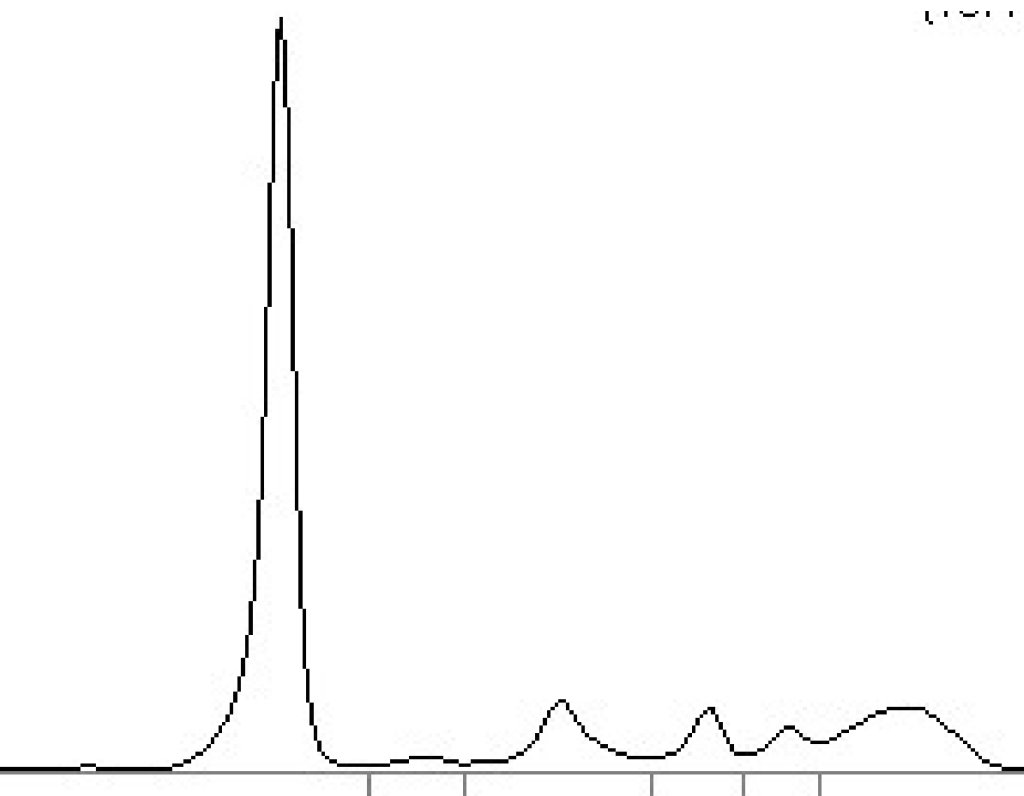
TOTAL: 41 FENOTIPOS REALIZADOS

5 de ellos con riesgo de enfermedad de moderada a grave

MM MS MZ SS
SZ ZZ NULO

CASO 1

Mujer de 38 años en seguimiento en consulta de alergología por urticaria solar. Se solicitan IgG, IgA, IgM y un proteinograma.



Proteinograma									
ALBUM%	60,5							(55,8 - 66,1) %	CAPILLARYS SUERO
ALF1%	2,0							(2,9 - 4,9) %	CAPILLARYS SUERO
ALF2%	10,4							(7,1 - 11,8) %	CAPILLARYS SUERO
BETA1%	6,2							(4,7 - 7,2) %	CAPILLARYS SUERO
BETA2%	4,9							(3,2 - 6,5) %	CAPILLARYS SUERO
GAMMA%	16,0							(11,1 - 18,8) %	CAPILLARYS SUERO
A/G	1,53								CAPILLARYS SUERO
IMG PRT									CAPILLARYS SUERO
PROT_INTER	Disminución de la fr								SUERO
ATAT	< 36							(90 - 200) mg/dL	OPTILITE SUERO
FNA1AT	ZZ								SUERO
C3C	116,90							(90 - 180) mg/dL	C8000-1 (COE SUERO
C4	22,40							(10 - 40) mg/dL	C8000-1 (COE SUERO
IGG	1.123							(700 - 1600) mg/dL	C8000-1 (COE SUERO
IGA	259							(70 - 400) mg/dL	C8000-1 (COE SUERO
IGM	161							(40 - 230) mg/dL	C8000-1 (COE SUERO

Alfa I antitripsina	* <36	mg/dL	(90 - 200)
Fenotipo Alfa I antitripsina			
ZZ			
Fenotipo ZZ: concentracion media de A IAT 22,5 mg/dL . Alto riesgo de desarrollar enfisema, enfermedades hepaticas y paniculitis.			
Fenotipo SZ: (45-103 mg/dL). Riesgo de desarrollar enfisema, sobre todo si tienen historia de tabaquismo.			
Fenotipo Mz: (A IAT.- 66-120 mg/dL) Incremento de riesgo de enfisema y paniculitis.			
Fenotipo Nulo: Alto riesgo de desarrollar enfisema y EPOC y bajo de hepatopatia.			

NO tiene síntomas bronquiales ni digestivos, pero es FUMADORA DE 4-5 cigarros día.

Uno de sus hijos presenta problemas respiratorios. Se aconseja realizar estudio de alfa-1 antitripsina al hijo.

CASO 2

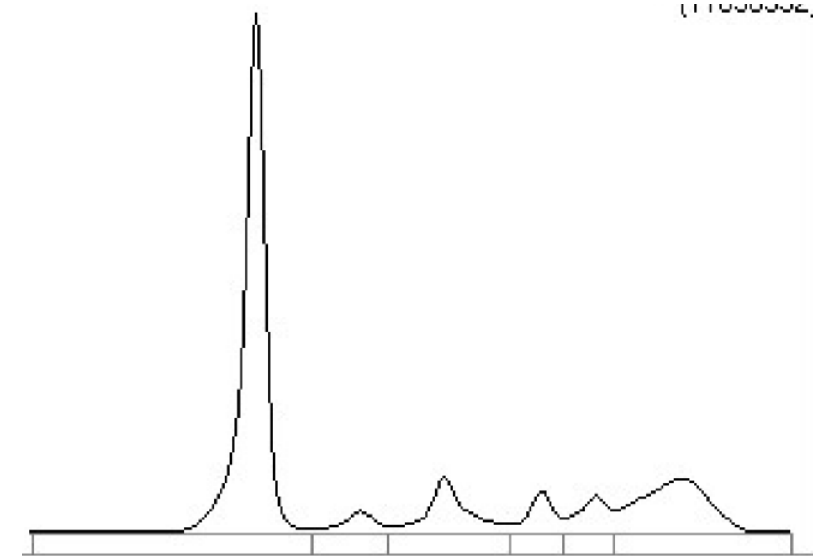
Hombre de 52 años con antecedentes de **asma** extrínseco, **hepatitis C** sin respuesta al tratamiento con PEGINF + Ribavirina.

Se le detecta una **cirrosis** hepática secundaria a VHC.

Posteriormente, dado al aumento del tamaño hepático en la última ecografía, se realiza un TAC observándose lesiones compatibles con **hepatocarcinoma**, confirmándose después.

Estudio pretrasplante → proteinograma: patrón normal.

AIAT	< 35		190 - 200 mg/dL
FAIAT	Nulo. Debido a una cuantificación de el		
CERULO	< 2,9		120 - 60 mg/dL
IGG	1.383		1700 - 1600 mg/dL
IGA	412		170 - 400 mg/dL
IGM	47		140 - 230 mg/dL



Añadimos isoelectroenfoque (Sebia®) al presentar niveles inferiores a 90 mg/dl de alfa-1 antitripsina para determinar el fenotipo:

Unit
222

1 2 3 4 5

Unit
222

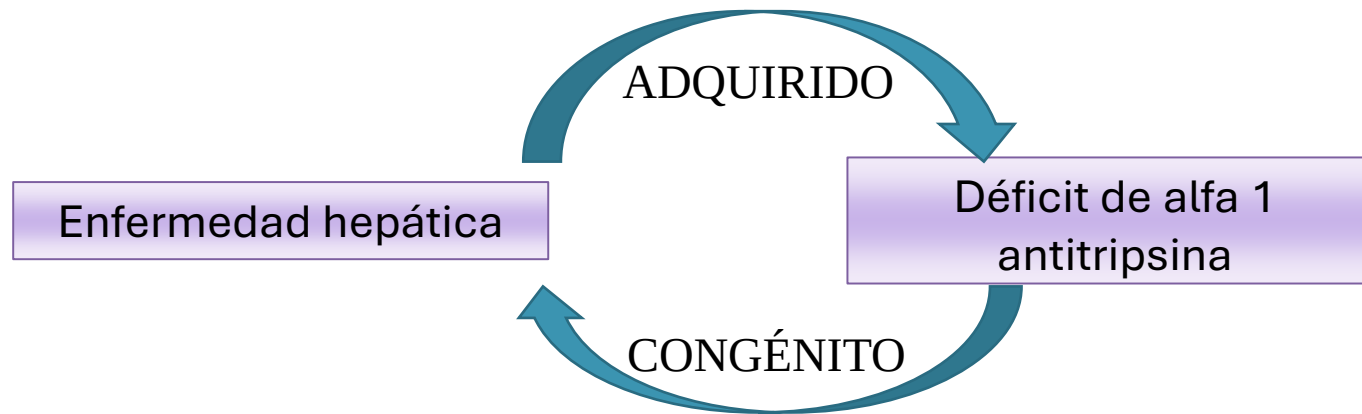
1 2 3 4 5

MS
MS

Los resultados obtenidos confirman un **fenotipo nulo**, altamente infrecuente.

La mayoría de los fenotipos nulos conocidos demostraron enfisema en etapas tempranas de la vida adulta, pero al no existir síntesis hepática, no desarrollan hepatopatías debido a que no forman polímeros de proteína defectuosa.

En el caso de este paciente, existe asma extrínseco como único síntoma respiratorio sin enfisema ni EPOC, pero sí existe hepatopatía de larga evolución.



Para saber si es un déficit nulo de alfa 1 antitripsina congénito (lo más habitual) o adquirido habría que realizar un genotipo, y de esta forma ver si el gen *SERPINA 1* presenta una mutación.

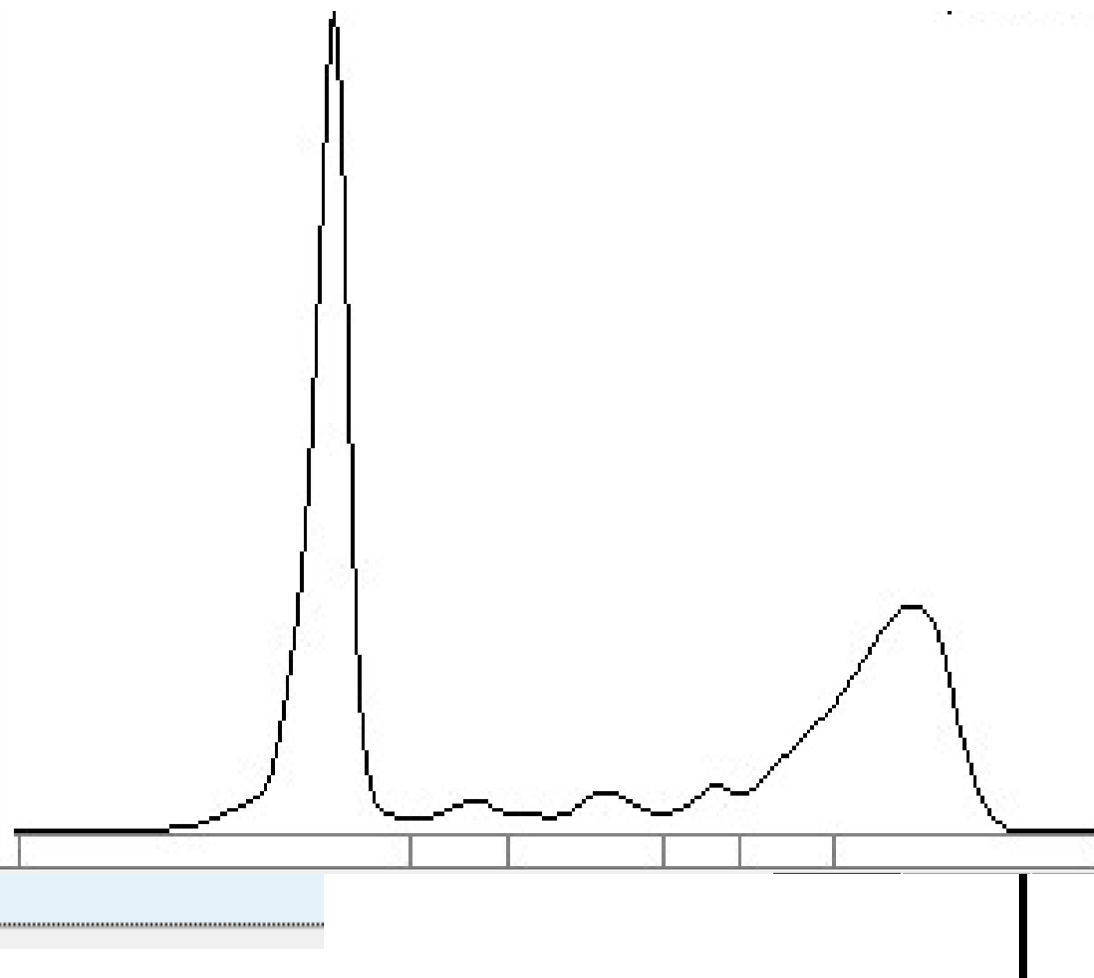
Si este fuese el caso, se debería ampliar el estudio genético a otros miembros de la familia y, de esta forma, evitar que la enfermedad pulmonar progrese.

CASO 3

Hombre de 37 años en lista de espera de trasplante hepático por fallo agudo hepático autoinmune. Se solicita PTG preoperatorio.

Proteinograma

ALBUM%	48,4	✓↓	49,4	⚙️	(55.8 - 66.1) %
ALF1%	2,8	✓↓	2,2	⚙️	(2.9 - 4.9) %
ALF2%	4,9	✓↓	4,1	⚙️	(7.1 - 11.8) %
BETA1%	3,3	✓↓	2,7	⚙️	(4.7 - 7.2) %
BETA2%	9,4	✓↑	10,1	⚙️	(3.2 - 6.5) %
GAMMA%	31,2	✓↑	31,5	⚙️	(11.1 - 18.8) %
A/G	0,94	✓	0,98	⚙️	
IMG PRT		✓		❌	
PROT_INTER	Fraciones alfa 1 (A1AT), alfa 2 (haptogl	✓		⚙️	
A1AT	74	✓↓		+	(90 - 200) mg/dL
CERULO	9,9	✓↓		⚙️	(20 - 60) mg/dL
IGG	2.303	✓↑		⚙️	(700 - 1600) mg/dL
IGA	509	✓↑		⚙️	(70 - 400) mg/dL
IGM	98	✓		⚙️	(40 - 230) mg/dL

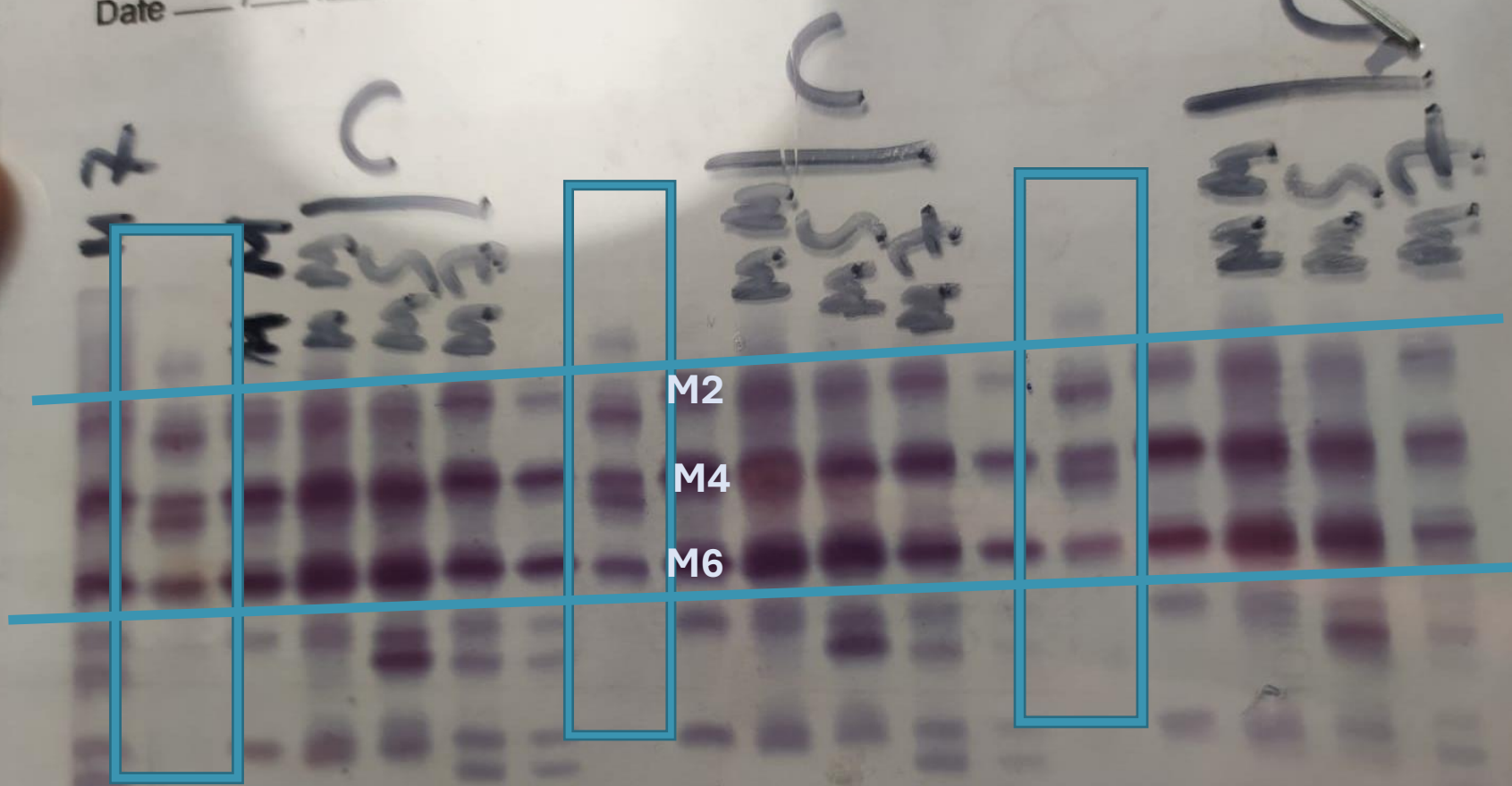


A1AT<90 → ISOELECTROENFOQUE PARA FENOTIPO

18 A1AT ISOFOCUSING

Date 1 / 1 /

sebra



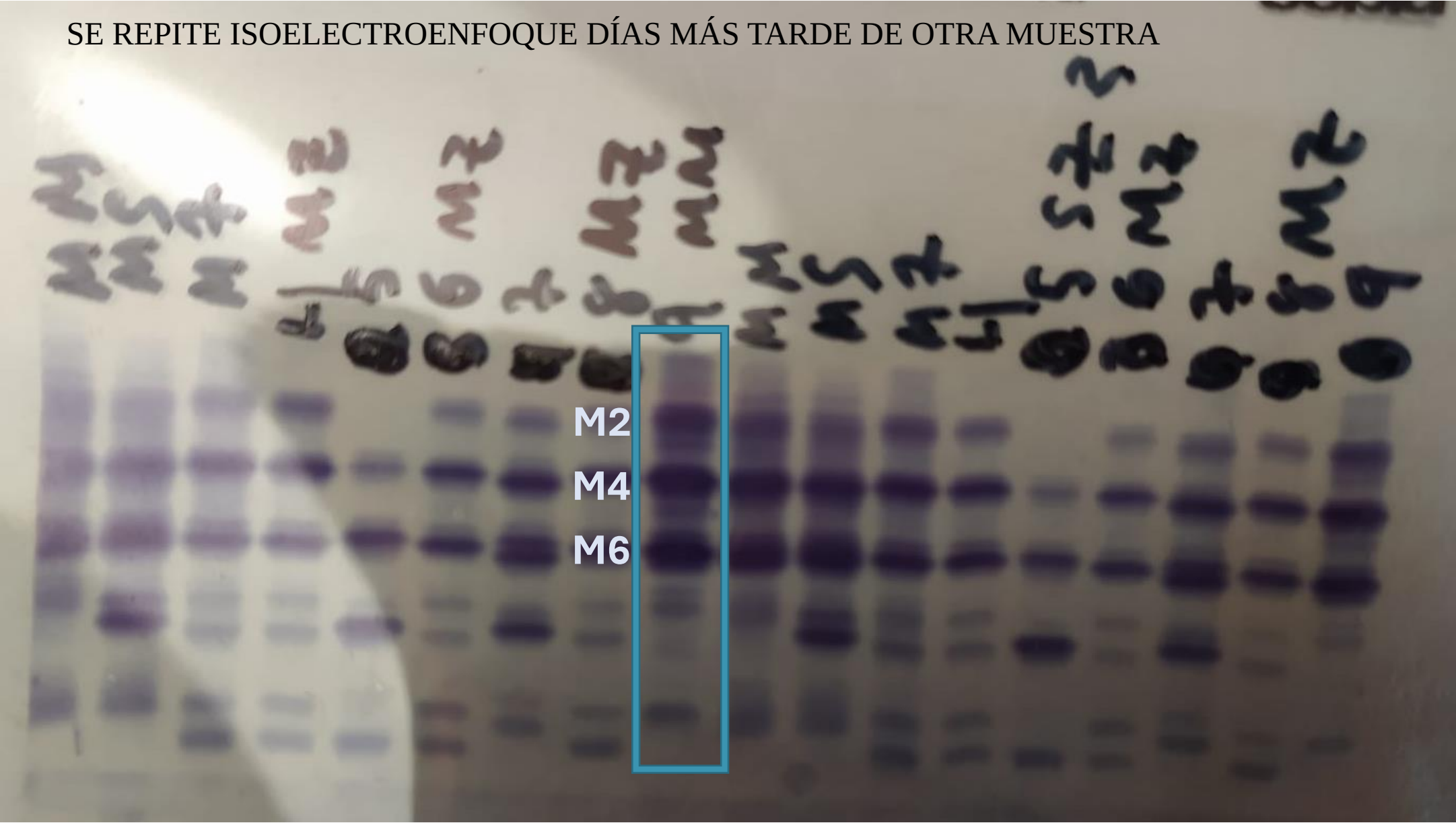
M2

M4

M6

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

SE REPITE ISOELECTROENFOQUE DÍAS MÁS TARDE DE OTRA MUESTRA



CONCLUSIONES

El déficit de A1AT es una enfermedad de herencia autosómica codominante, que condiciona un riesgo elevado de hepatopatía en niños y de enfisema pulmonar en adultos.

El fenotipo normal mas frecuente es el MM. Los homocigotos ZZ tienen una reducción muy importante del grado de α 1-AT. El alelo S es parcialmente deficiente.

El enfisema debido a la baja concentración de α 1-AT, que no protege del efecto destructivo de las proteasas, aparece en los homocigotos ZZ y en menor grado en los SZ.

Los niños y los adolescentes con déficit de α 1-AT no muestran alteraciones significativas de la función pulmonar, ni manifestaciones respiratorias.

Si se encuentra un déficit de A1AT en un niño con síntomas pulmonares no debe aceptarse como la causa del problema sino que podría ser un factor que exacerbara la progresión de la enfermedad.

Evitar la exposición al tabaco puede hacer que las personas con déficit de α 1-AT (sin hepatopatía grave) tengan una esperanza de vida prácticamente normal.

BIBLIOGRAFÍA

Fregonese L, Stolk J. Deficiencia hereditaria de alfa-1-antitripsina y sus consecuencias clínicas. Revista Orphanet de Enfermedades Raras 2008 Jun 19;3:16.

Irvine C, Neild V, Stephens C, Black M. Paniculitis por deficiencia de alfa-1-antitripsina. 1990 Noviembre;83(11):743-4.

Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Deficiencia de alfa-1 antitripsina. 2006 de octubre de 27 [actualizado el 2020 de mayo de 21]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editores. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993–2023.

